ANNEXE I-4

OBSERVATIONS DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES SUR LES RÉPONSES DES EXPERTS SCIENTIFIQUES AUX QUESTIONS POSÉES PAR LE GROUPE SPÉCIAL 28 JANVIER 2005

TABLE DES MATIÈRES

Page

TABLE DES ABRÉVIATIONS I-230

I. INTRODUCTION I-233

II. LES AVIS DISPONIBLES ET LES DIFFÉRENTES APPROCHES ADOPTÉES PAR LES EXPERTS DANS LEUR TRAVAIL I-234

A. DES RÉPONSES INCOMPLÈTES I-234

B. LES DIFFÉRENTES APPROCHES DES EXPERTS I-235

C. L'INDÉPENDANCE DES EXPERTS I-236

D. L'ÉVALUATION DE LA LÉGITIMITÉ DU DÉLAI NÉCESSAIRE I-236

III. QUESTIONS GÉNÉRALES ET MÉTHODOLOGIQUES I-237

A. COMPLEXITÉ I-237

B. ÉVALUATION AU CAS PAR CAS I-237

C. QUESTIONS SYSTÉMIQUES (INTERACTIONS ET EFFETS CUMULATIFS) I-238

D. FAMILIARITÉ I-238

E. ÉVOLUTION DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES I-238

F. PREUVES SCIENTIFIQUES DES RISQUES OU DE L'ABSENCE DE RISQUES I-239

G. CONTROVERSE I-239

H. ABSENCE DE CRITÈRES SCIENTIFIQUES CONVENUS I-239

I. APPRÉCIATION DE LA SUFFISANCE DES RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES I-239

J. INTERPRÉTATION DES INFORMATIONS SCIENTIFIQUES I-240

K. DISPONIBILITÉ D'OUTILS D'ATTÉNUATION ET DE GESTION DES RISQUES I-240

L. CONTRÔLE APRÈS LA COMMERCIALISATION ET SURVEILLANCE GLOBALE I-240

M. SURVEILLANCE ET SÉCURITÉ SANITAIRE DES DENRÉES ALIMENTAIRES I-241

N. ÉLIMINATION DES INCERTITUDES GRÂCE À LA MISE EN CULTURE À GRANDE ÉCHELLE I-241

O. MÉTHODES DE DÉTECTION I-242

P. PROGRÈS DANS LES CONCEPTS EN MATIÈRE D'ÉVALUATION DES RISQUES POUR LES PRODUITS GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS I-242

1. Le concept d'"équivalence substantielle" I-243

2. Principes du Codex pour l'évaluation des risques liés aux aliments GM I-244

3. L'évaluation de la sécurité des OGM pour l'environnement I-245

4. L'évaluation des risques que présentent les OGM pour la préservation des végétaux I-247

5. Points de départ pour l'évaluation des effets produits par les OGM sur la sécurité sanitaire des denrées alimentaires par l'intermédiaire de l'environnement I-247

6. L'évaluation des risques que présentent les OGM pour la santé des animaux I-248

Q. AUTRES PROBLÈMES GÉNÉRAUX TRAITÉS DANS LES OBSERVATIONS SUR LES QUESTIONS I-248

IV. LES QUESTIONS GÉNÉRALES DU GROUPE SPÉCIAL (N° 1 À 9, ET 110 À 114) I-249

V. QUESTIONS DU GROUPE SPÉCIAL CONCERNANT LE POINT 1 ("RETARDS") (N° 10 À 58) I-308

VI. QUESTIONS DU GROUPE SPÉCIAL SUR LE POINT 2 ("MESURES DE SAUVEGARDE") (N° 59 À 95) I-395

A. REMARQUES PRÉLIMINAIRES I-395

B. QUESTIONS N° 59 À 65 ..... I-396

C. TOPAS 19/2 (NOTIFICATION C/UK/95/M5/1) (FRANCE ET GRÈCE) (QUESTIONS N°66, 67 ET 68) I-402

D. MAÏS BT-176 (NOTIFICATION C/F/11-03) (AUTRICHE, ALLEMAGNE, LUXEMBOURG) (QUESTIONS N° 69 À 77) I-403

1. Remarques préliminaires I-403

2. Résistance aux antibiotiques I-404

3. Organismes non cibles I-404

4. Gestion de la résistance I-407

E. MAÏS MON 810 (NOTIFICATION C/F/95/12-02) (AUTRICHE, ITALIE) (QUESTIONS N° 78 À 80) I-408

F. MAÏS T25 (NOTIFICATION C/F/95/12-07) (AUTRICHE, ITALIE) (QUESTIONS N° 84 À 89) I-416

G. MAÏS MON809 (NOTIFICATION C/F/95/12-01/B) (ITALIE) (QUESTIONS N° 90 À 92)..... I-418

H. MAÏS BT-11 (RÉFÉRENCE C/GB/96/M4/1) (ITALIE) (QUESTIONS N° 93 À 95) I-420

VII. LES QUESTIONS DU GROUPE SPÉCIAL SUR LE POINT 3 ("SIMILARITÉ") (N° 96 À 109) I-421

VIII. QUESTIONS ADDITIONNELLES DU GROUPE DE TRAVAIL I-442

TABLE DES ABRÉVIATIONS

ACRE	Comité consultatif sur les disséminations dans l'environnement du Royaume-Uni
ACT	Capitale territoriale australienne
Procédure APCC	Procédure d'accord préalable en connaissance de cause
ANASE	Association des nations de l'Asie du Sud-Est
BINAS	Réseau d'information et service consultatif en matière de sécurité biotechnologique
Bt	Bacillus thuringiensis
AC	Autorité compétente
CTFBT	Groupe spécial intergouvernemental du Codex sur les aliments dérivés des biotechnologies
Directive 2001/18	Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la Directive 90/220/CEE du Conseil
Directive 90/220	Directive 90/220/CEE du 23 avril 1990 du Conseil relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement
ADN	Acide désoxyribonucléique
CEJ	Cour de Justice des Communautés européennes
AESA	Autorité européenne de sécurité des aliments
EPA	Agence pour la protection de l'environnement des États-Unis
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
FDA	Office de contrôle des médicaments et des produits alimentaires des États-Unis
FSE	Programmes d'évaluation à l'échelle de la culture et de l'exploitation agricole
GATT 1994	Accord général sur les tarifs douaniers et le commerce de 1994
FEM	Fonds pour l'environnement mondial
BPPIGE	Bonne pratique de production industrielle à grande échelle
Aliments GM	Produits alimentaires contenant des OGM, consistant en des OGM ou produits à partir d'OGM
Produits GM	Produits génétiquement modifiés
GMTH	Génétiquement modifié tolérant à des herbicides
OGM	Organismes génétiquement modifiés
TH	Tolérant à des herbicides

IANB	Réseau interinstitutions des Nations unies pour la sécurité des biotechnologies
CIMP	Commission intérimaire des mesures phytosanitaires
OIE	Office international des épizooties
CIPV	Convention internationale pour la protection des végétaux
LMO-FFP	Organismes vivants modifiés destinés à un usage direct pour l'alimentation humaine ou animale, ou à la transformation
OVM	Organismes vivants modifiés
NAS	Académie des sciences des États-Unis
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OSR	Colza
Règlement n° 258/97	Règlement (CE) n° 258/97 du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 1997 relatif aux nouveaux aliments et aux nouveaux ingrédients alimentaires
CSP	Comité scientifique des plantes
Accord SPS	Accord sur l'application des mesures sanitaires et phytosanitaires
Accord OTC	Accord sur les obstacles techniques au commerce
PNUE	Programme des Nations Unies pour l'environnement
ONUDI	Organisation des Nations Unies pour le développement industriel
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORF	Cadre ouvert de lecture (séquence de l'ADN codant pour une protéine)

I. INTRODUCTION

1. Dans la présente communication, les Communautés européennes répondent à l'invitation que leur a faite le Groupe spécial de présenter leurs observations concernant les avis fournis par les experts du Groupe spécial, sous forme de commentaires sur les réponses des experts et, le cas échéant, en apportant de nouvelles preuves scientifiques et techniques liées aux questions posées par le Groupe spécial.

2. Les Communautés européennes ont pris très au sérieux leur tâche de fournir des remarques fondées sur des bases scientifiques afin d'aider le Groupe spécial à mieux comprendre les réponses des experts. À cet égard, elles se sont efforcées de s'appuyer sur les connaissances scientifiques disponibles les plus récentes. Afin de s'assurer de l'exactitude scientifique et technique de leurs observations, les Communautés européennes ont également fait appel à l'avis scientifique indépendant de chercheurs de renommée internationale, selon que de besoin.

3. En guise d'introduction, les Communautés européennes sont heureuses de noter que les réponses fournies par les experts du Groupe spécial confirment dans une très large mesure leur point de vue, à savoir que les problèmes scientifiques et techniques qui interviennent dans la décision d'autoriser la dissémination dans l'environnement et la commercialisation des produits GM sont très complexes et souvent sujets à controverse. Les experts indépendants ont confirmé que la science a progressé d'une manière considérable au cours des dix dernières années et qu'elle continue d'évoluer à un rythme accéléré. De façon très révélatrice, ils ont réaffirmé la nécessité d'analyser chaque cas de façon individuelle, et attesté que ce précepte a effectivement été appliqué. Cela confirme à son tour le bien-fondé de l'approche adoptée par les Communautés européennes et les États Membres, et contredit toute réclamation à propos d'un "moratoire".

4. Les Communautés européennes ne sont cependant pas d'accord avec l'ensemble des avis et des réponses (ou avec certaines parties précises de ces avis et réponses) des experts, et expliquent leurs prises de position de manière détaillée ci-dessous. Les commentaires suivent l'ordre des questions posées par le Groupe spécial et sont divisés en sections qui correspondent aux principaux problèmes tels qu'ils ont été détectés par le Groupe spécial (sections IV à VIII ci-dessous).

5. À ce stade, les observations des Communautés européennes concernent uniquement un certain nombre de réponses sur lesquelles elles jugent opportun de présenter des commentaires avant la réunion avec les experts. Cette démarche a pour but de contribuer à une bonne compréhension des réponses des experts par le Groupe spécial, compte tenu également du temps disponible pour les commentaires dans les délais plutôt limités qui ont été impartis.

6. L'une des conséquences du manque de temps est que la présente communication n'est pas aussi concise et bien préparée que les Communautés européennes l'auraient désiré. Il n'a pas été possible d'éviter certaines répétitions et, malgré sa longueur, cette communication n'est pas complète. Les Communautés européennes se réservent le droit de réviser leurs réponses en temps opportun, de poser d'autres questions, de donner d'autres réponses, et de fournir de nouvelles observations et preuves scientifiques ou techniques, comme le prévoient les paragraphes 13 et 14 des *procédures de travail complémentaires concernant les consultations avec les experts scientifiques et/ou techniques* du Groupe spécial. L'absence de réponse ou de commentaire à l'égard d'une réponse à une question ne doit pas être forcément considérée comme un accord des Communautés concernant la pertinence ou l'exactitude de la réponse.

7. Avant de formuler des commentaires sur les réponses aux questions, les Communautés européennes présentent des commentaires sur les différentes approches adoptées par les experts dans leur travail et sur certaines questions générales et méthodologiques (sections II et III). Comme cela

est expliqué plus loin, ces aspects ont une influence sur l'interprétation des avis, sur le poids à donner aux différentes opinions des experts et donc sur l'aptitude du Groupe spécial à fonder ses constatations sur ces bases.

8. Les Communautés européennes n'examinent pas, dans la présente communication, les questions relatives aux définitions sur lesquelles certains organismes internationaux ont donné un avis récent. Comme l'a demandé le Groupe spécial dans sa lettre du 22 décembre 2004, ces points feront l'objet de commentaires séparés qui seront présentés par les Communautés le 4 février.

9. Les Communautés européennes se réjouissent de pouvoir poursuivre les débats sur ces questions scientifiques et techniques avec le Groupe spécial et les experts, les 17 et 18 février. À cette occasion, elles se réservent le droit de fournir au Groupe spécial de nouvelles preuves scientifiques et techniques concernant les nombreux aspects des questions qui sont restés sans réponse. Il est possible que les Communautés invitent d'autres experts scientifiques et techniques à cette réunion, en tant que membres de leur délégation.

10. Les Communautés européennes joignent une seule pièce (pièce EC-156) contenant la documentation scientifique non publiée qui est mentionnée dans la présente communication. Les autres documents, qui sont accessibles au public, n'ont pas été inclus dans les pièces.

II. LES AVIS DISPONIBLES ET LES DIFFÉRENTES APPROCHES ADOPTÉES PAR LES EXPERTS DANS LEUR TRAVAIL

11. Les Communautés européennes souhaitent, par l'intermédiaire du Groupe spécial, remercier les experts de leur précieuse contribution. Leur tâche a été rendue extrêmement difficile par la quantité de renseignements à traiter, les nombreuses questions qu'il a fallu aborder et la grande variété des disciplines scientifiques et techniques en jeu. Les Communautés sont spécialement conscientes du fait que les réponses ont été fournies dans les délais très brefs prévus dans les procédures du Mémorandum d'accord sur le règlement des différends.

A. DES RÉPONSES INCOMPLÈTES

12. Il n'est donc pas surprenant que les experts du Groupe spécial n'aient pas pu intégrer toutes les disciplines et tous les aspects des questions posées, et qu'ils aient donné, dans plusieurs cas, des réponses portant uniquement sur certains points (ou, parfois, pas de réponse du tout), conformément à ce qu'ils avaient déjà clairement annoncé dans leur courrier du mois de novembre dernier. Les réponses apportées, qui comprenaient parfois des informations détaillées et approfondies sur certains points précis, ont, prises dans leur ensemble, laissé sans explication un grand nombre d'éléments des questions du Groupe spécial.

13. Les experts ont laissé au moins 18 questions (par exemple les questions n° 2, 26 et 114) sans réponse d'aucune sorte ou y ont répondu en omettant explicitement de leurs réponses certains éléments essentiels. Pour un grand nombre d'autres questions, signalées plus loin dans les commentaires détaillés des Communautés européennes, certains éléments nécessaires ont été implicitement passés sous silence par les experts, conformément à leur domaine de compétence scientifique ou technique et/ou de leur engagement initial, indiqué dans leur courrier de novembre dernier.

14. Les Communautés européennes se sont appliquées à recueillir les preuves scientifiques et techniques nécessaires pour donner au Groupe spécial de nouveaux éléments concernant les nombreux aspects restés sans réponse. Elles n'ont toutefois pas eu le temps suffisant pour présenter

l'ensemble de ces renseignements à ce stade et tenteront, le cas échéant, d'apporter de nouvelles preuves à la réunion avec le Groupe spécial et les experts.

15. Par ailleurs, les Communautés européennes regrettent que, compte tenu de la complexité des avis demandés par le Groupe spécial et, d'une manière plus générale, de la présente affaire, une seule opinion (et quelquefois une opinion partielle) ait souvent été présentée au Groupe spécial pour de nombreuses questions, ou parties de questions. Les disciplines et les aspects scientifiques concernés par une proportion importante de questions sont nombreux, ce qui réduit les possibilités de recoupements entre les avis des quelques experts sélectionnés. Il est improbable que le Groupe spécial puisse parvenir à des conclusions définitives sur la base d'avis si restreints et incomplets, même si ceux-ci ont été recueillis conformément aux conditions fixées par le Groupe spécial.

B. LES DIFFÉRENTES APPROCHES DES EXPERTS

16. Les Communautés font observer que les experts du Groupe spécial ont suivi des approches très différentes, et qu'il existe fréquemment des divergences entre eux, comme cela est souligné plus loin. Ce fait confirme que le désaccord sur un certain nombre de questions est légitime. Ce type de différence renforce l'incertitude et doit être pris en compte par le Groupe spécial dans le cadre de ses fonctions.

17. Après consultation et évaluation par des pairs composés de scientifiques indépendants qui se sont tous montrés du même avis, les Communautés européennes sont arrivées à la conclusion que, des quatre experts auxquels a été remis l'ensemble des questions, trois seulement (M. Andow, Mme Snow et M. Squire) ont adopté une approche équilibrée et pleinement rationnelle, et donné des indications sur leur processus de réflexion. Ces experts se sont préoccupés de la transparence de leurs conclusions et ont veillé à fournir des réponses bien structurées. Ils ont fait preuve d'esprit critique pour évaluer les renseignements disponibles, contesté les réclamations et présenté leur propre raisonnement scientifique rigoureux et logique, fondé sur leurs compétences, chacun dans le cadre limité de sa spécialité.

18. M. Andow a procédé de façon très méthodique et a manifestement effectué un travail considérable pour préparer des réponses détaillées, qui sont souvent exactes et pertinentes. Il est possible toutefois, comme cela est expliqué plus loin, qu'il ait outrepassé sur certains points son mandat d'expert scientifique. Mme Snow et M. Squire ont traité moins de questions que M. Andow, et souvent moins en profondeur, mais ont toutefois donné un nombre assez important de réponses exactes, sensées et respectables.

19. En revanche, les réponses de Mme Nutti sont beaucoup moins scientifiques et d'un caractère souvent superficiel. Dans l'ensemble, aucune explication détaillée n'a été fournie sur les fondements de son raisonnement. Mme Nutti a fréquemment pris au pied de la lettre les renseignements fournis, sans les évaluer scientifiquement ni apporter une critique personnelle à l'égard des bases et de la validité des données. En conséquence, ses réponses, où manquent les références renvoyant aux travaux les plus appropriés, y compris les références au Codex, paraissent déséquilibrées et incomplètes et aboutissent souvent à une conclusion identique (généralement en désaccord systématique avec toute demande de renseignements complémentaires de la part des États Membres). Les Communautés européennes doivent en conclure que les réponses de Mme Nutti sont fréquemment inconséquentes et qu'il leur manque une argumentation scientifique adéquate.

20. Par ailleurs, l'un des aspects de ses réponses est le faible niveau d'information exigé pour les évaluations de la sécurité sanitaire des denrées alimentaires. Mme Nutti donne à cet égard des recommandations générales, sans prendre dûment en considération le contexte de l'ensemble des renseignements disponibles pour chaque produit au moment considéré. Notamment, elle ne tient pas

compte des éventuels effets non intentionnels que l'on ne peut exclure en cas de difficultés liées à la caractérisation moléculaire du produit GM spécifique analysé, par exemple s'il manque des données, si une évaluation n'a pas été effectuée, ou si une analyse manque d'objectivité. En conséquence, son approche traite seulement les aspects secondaires des éventuels problèmes toxicologiques, nutritionnels ou autres, qui risquent de se présenter dans le domaine de la sécurité sanitaire des denrées alimentaires ou des aliments pour animaux, et la pertinence de cette démarche est donc limitée. Ajoutant à cela l'absence déclarée de compétence de Mme Nutti en matière d'impacts environnementaux, les Communautés européennes concluent que les opinions de cet expert doivent être soumises à un examen minutieux et critique.

21. Les Communautés européennes estiment que les réponses de M. Andow, de Mme Snow et de M. Squire, où sont abordés les problèmes qui méritent d'être analysés et examinés, constituent une source d'informations spécialisées plus scientifique et plus fiable, et que le Groupe spécial devrait les utiliser et en tenir compte tout particulièrement pour ses constatations.

22. Les deux autres experts, qui ont traité un nombre limité de questions, ont fourni un aperçu suffisant de leur propre raisonnement scientifique. Les Communautés européennes sont frappées de la fréquence des désaccords que l'on peut constater dans les réponses respectives des experts, malgré le petit nombre de questions abordées. Il convient de noter que ces experts ont des exigences très différentes et même opposées en ce qui concerne les informations requises pour évaluer de façon appropriée la caractérisation moléculaire des produits en cause dans le différend: le seuil des exigences de Mme Healy est apparemment très inférieur à celui de M. Snape. En outre, selon l'évaluation de scientifiques spécialisés et travaillant dans le domaine des méthodes de détection, Mme Healy manque souvent de précision et les avis qui figurent dans les quelques réponses où elle aborde la question des méthodes de détection font apparaître une tendance presque systématique à contredire les Communautés européennes.

C. L'INDÉPENDANCE DES EXPERTS

23. Les Communautés européennes souhaitent faire remarquer ici que Mme Nutti et Mme Healy sont toutes deux employées par des organismes publics travaillant pour des autorités réglementaires dont l'une, notamment, appartient à une tierce partie dans ce différend, du côté des plaignants. En revanche, les autres experts sont indépendants. Mme Nutti et, dans une moindre mesure, Mme Healy (par exemple en ce qui concerne la question n° 25), sont aussi les deux seuls experts à avoir abordé les questions d'une manière plus générale, allant au-delà de leur mandat ou de leur propre domaine de compétence scientifique.

D. L'ÉVALUATION DE LA LÉGITIMITÉ DU DÉLAI NÉCESSAIRE

24. M. Andow fournit un avis qui excède son domaine de compétence lorsqu'il fait une remarque concernant les délais nécessaires pour formuler une opinion ou une demande de complément d'information de façon appropriée. Cet expert a démontré à l'évidence dans ses réponses son aptitude à traiter en détail et dans des délais réduits une très grande quantité d'informations pertinentes. Toutefois, on ne peut considérer une telle efficacité comme un objectif de référence pour les faits impliqués dans le présent différend qui met en jeu des cadres réglementaires complexes et fait intervenir de multiples autorités au sein de juridictions diverses. Une seule autorité réglementaire compétente ou un seul législateur compétent doit appréhender des renseignements scientifiques complexes sur toutes les questions en jeu, solliciter son propre avis scientifique indépendant, y compris par l'intermédiaire de plusieurs organes consultatifs extérieurs, traiter ces opinions, dialoguer avec un demandeur et finalement formuler une demande de renseignements complémentaires.

III. QUESTIONS GÉNÉRALES ET MÉTHODOLOGIQUES

25. Les Communautés européennes trouvent plus commode de traiter séparément un certain nombre d'aspects généraux et méthodologiques, avant de s'engager dans un commentaire détaillé des réponses des experts à chacune des questions du Groupe spécial. Ces aspects sont examinés dans la présente section. Certains peuvent être analysés rapidement, mais l'un d'eux, concernant l'évolution des techniques d'évaluation des risques (sous-section P, ci-dessous), doit être étudié en détail.

A. COMPLEXITÉ

26. Il ressort clairement des réponses des experts que toute évaluation des produits en cause dans le présent différend met en jeu des connaissances scientifiques complexes et que, pour obtenir un tableau complet des problèmes, il est indispensable de faire intervenir des compétences relevant de nombreux domaines scientifiques. En particulier, les impacts potentiels de ces produits ne peuvent, apparemment, être révélés et évalués que grâce à l'analyse scientifique de réseaux trophiques, agro-environnementaux ou écologiques complexes faisant intervenir des interactions directes et indirectes entre de nombreux systèmes et de nombreux organismes vivants. Cette situation constitue, en ce qui concerne les méthodes, un défi majeur pour la communauté scientifique et a des répercussions importantes au niveau des politiques et des prises de décision des pouvoirs publics.

B. ÉVALUATION AU CAS PAR CAS

27. Les avis scientifiques des experts fournissent des preuves écrasantes indiquant que chacun des produits en cause soulève des problèmes scientifiques et techniques qui sont particuliers à la construction et à la modification génétiques dont chacun d'eux a fait l'objet, et à leur utilisation intentionnelle ou non intentionnelle.

28. La ou les caractéristiques génériques, telles que la résistance à un herbicide ou à une maladie, introduites par modification génétique dans les produits GM en cause dans le présent différend, peuvent être liées à un ensemble de problèmes génériques "de base" (qui peuvent même parfois être similaires à certains problèmes soulevés par des produits non génétiquement modifiés). Mais il se dégage très clairement des réponses des experts que les caractéristiques distinctives de chaque produit (c'est-à-dire, la résistance au glufosinate ou au glyphosate, l'expression d'une toxine Bt ou une combinaison de ces traits) soulèvent, pour chaque situation et chaque produit pris individuellement, une série de questions scientifiques nouvelles et extrêmement spécifiques. Cela s'applique à chaque espèce en jeu (betterave, colza, maïs, pomme de terre, etc.), et doit tenir compte de la construction génétique, de la combinaison et de l'expression de ces caractères au sein du capital génétique de chaque produit, ainsi que de la manière dont ce produit sera utilisé, intentionnellement ou non, et de l'environnement spécifique de cette utilisation.

29. Ces considérations particulières à chaque cas, que l'on ne peut pas cerner de façon automatique au moyen d'un ensemble de questions génériques de base, proviennent en partie du fait que la plupart des caractéristiques spécifiques introduites dans les produits GM en jeu (gènes marqueurs de résistance à un antibiotique, résistance au glufosinate ou au glyphosate, expression de toxine Bt endogène systémique, etc.) n'existent pas, ne peuvent pas être obtenues ou n'ont pas encore été découvertes chez les végétaux non génétiquement modifiés. L'avis présenté au Groupe spécial illustre la nécessité de tenir compte du consensus international selon lequel une approche méthodique au cas par cas est justifiée pour tous les produits génétiquement modifiés. Chaque produit individuel doit être examiné de façon rigoureuse, et évalué en fonction de ses particularités propres, en tenant compte de l'ensemble des renseignements pertinents concernant précisément ce produit, et du milieu récepteur spécifique où il sera utilisé, intentionnellement ou non.

C. QUESTIONS SYSTÉMIQUES (INTERACTIONS ET EFFETS CUMULATIFS)

30. L'avis présenté au Groupe spécial confirme également qu'il pourrait être nécessaire de compléter les évaluations au cas par cas par des évaluations d'impacts "systémiques". De tels impacts proviennent spécifiquement de l'usage combiné de plusieurs des produits GM en cause dans le présent différend. En d'autres termes, il s'agit des problèmes causés par les impacts potentiels de ces produits sur des "systèmes" (le système agricole ou le système agro-environnemental, par exemple) ou plus précisément par les modifications potentielles que génère, dans différents "systèmes", l'usage, simultané ou successif, de différents produits GM, modifications qui ne peuvent pas être détectées par une approche au cas par cas.

31. Si l'on tient compte des avis des experts, ces questions systémiques ouvrent souvent de vastes zones d'incertitude scientifique. Cela est dû au fait que les connaissances scientifiques et techniques sont fréquemment incomplètes en raison de la nouveauté des produits GM qui font l'objet du contentieux, ou au fait que l'expérience empirique et limitée acquise dans un type de système (par exemple, dans l'un des systèmes des trois plaignants) ne peut être transposée dans un système équivalent ailleurs.

D. FAMILIARITÉ

32. Les avis scientifiques présentés au Groupe spécial indiquent clairement, en particulier si l'on tient compte du nombre de problèmes scientifiques qui ne sont toujours pas résolus ou éclaircis, que certains problèmes n'ont encore fait l'objet d'aucune étude, que les produits en cause font naître périodiquement un grand nombre de questions nouvelles depuis dix ans, et que ces produits continuent de constituer une préoccupation scientifique de premier plan, du point de vue des risques aussi bien que des avantages. Les Communautés estiment que le Groupe spécial doit tenir compte du manque de familiarité avec les questions soulevées pour mieux comprendre la manière dont les nouveaux problèmes, et les demandes correspondantes de renseignements complémentaires, se sont présentés au fur et à mesure que progressaient les connaissances scientifiques.

E. ÉVOLUTION DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES

33. Il est également frappant de voir les experts confirmer qu'un très grand nombre de problèmes concernés étaient très mal connus voici seulement dix ou 15 ans et que les connaissances scientifiques sur beaucoup d'entre eux ont considérablement progressé depuis lors, notamment dans des enceintes internationales telles que le Codex. Les experts signalent notamment les progrès accomplis, d'une part en matière d'identification de domaines de risques et d'impacts auparavant insoupçonnés et, d'autre part, en matière de détection des anomalies dans la manière dont les évaluations des risques peuvent avoir été effectuées dans le passé; pour ces deux types de problèmes, les progrès continuent d'être très rapides à l'heure actuelle.

34. L'une des explications de l'évolution des connaissances scientifiques concernant les questions pertinentes présentées au Groupe spécial est que les scientifiques, confrontés à la nécessité d'analyser la complexité de ces nouveaux impacts et réseaux d'interactions, pour lesquels il existait peu d'informations ou même aucune, ont nécessairement dû couper au plus court et adopter une approche réductionniste. Ils ont donc commencé par évaluer la pertinence et la probabilité de certains impacts potentiels initialement détectés mais, en raison du caractère nécessairement improvisé et réductionniste du processus scientifique, ils ont presque complètement ignoré de nombreuses questions qui sont à présent pendantes dans la plupart des pays faisant face aux produits GM en cause, y compris les trois plaignants. La conséquence majeure de cette situation est que toute opinion concernant une évaluation scientifique des risques ne doit être considérée comme pertinente qu'à un

moment déterminé, dans le contexte des impacts spécifiques qui étaient recherchés, et dans le cadre des considérations scientifiques et des méthodes qui étaient disponibles pour cette évaluation.

F. PREUVES SCIENTIFIQUES DES RISQUES OU DE L'ABSENCE DE RISQUES

35. Comme l'ont fait remarquer MM. Andow et Squire, l'absence de preuves scientifiques ne constitue pas la preuve d'une absence d'impacts ou de risques. Cela est particulièrement important, dans le cas de ces produits nouveaux, lorsque des problèmes scientifiques pertinents qui apparaissent dans le cadre de l'évaluation des produits GM, n'ont pas encore été étudiés ou ne l'ont pas été à l'aide de méthodes scientifiques adéquates. Bien que l'on ne puisse demander à la science de prouver une absence de risques ou un résultat négatif, la nouveauté des produits en cause et des préoccupations qu'ils suscitent justifie les demandes de données scientifiques complémentaires, dans un contexte où les connaissances scientifiques sont en évolution constante et où de nouvelles questions concernant les impacts potentiels des produits GM se posent continuellement.

G. CONTROVERSE

36. Dans les domaines d'expertise limités où se chevauchent les compétences des experts du Groupe spécial, ou dans les cas où les Communautés européennes ont sollicité un avis scientifique indépendant sur les réponses de ces experts, il convient de souligner l'importance des désaccords entre les experts, ou entre ceux-ci et les scientifiques indépendants. Cette situation témoigne de l'évidente absence de consensus dans les milieux scientifiques en ce qui a trait aux problèmes en jeu dans les présents débats. Cette absence de consensus s'explique en partie par les aspects abordés ci-dessous. Les Communautés européennes estiment que le Groupe spécial ne peut pas faire de constatations définitives face à de telles contradictions ou à une telle incertitude, et ne peut que signaler l'existence de ces différences et de cette incertitude.

H. ABSENCE DE CRITÈRES SCIENTIFIQUES CONVENUS

37. Comme le signale M. Squire dans ses notes générales sur les normes écologiques et environnementales, l'un des problèmes qui se posent lorsqu'on aborde des questions scientifiques au cours des présents débats, est l'absence de critères convenus sur de nombreux points (dans les milieux scientifiques et réglementaires), notamment sur les renseignements nécessaires pour évaluer les risques, et également sur la manière d'interpréter les données pertinentes. La nouveauté de beaucoup des problèmes en jeu, qui ne se sont souvent manifestés qu'au cours de la dernière décennie, est largement responsable de l'absence de critères convenus. Cela contribue à accentuer l'incertitude scientifique, en particulier pour ce qui regarde les impacts sur l'environnement et l'agro-écosystème dans son ensemble.

I. APPRÉCIATION DE LA SUFFISANCE DES RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

38. Il ressort clairement des avis scientifiques actuellement soumis à la considération du Groupe spécial qu'il n'existe pas de seuil unique, absolu, scientifiquement tranché, à partir duquel on peut affirmer qu'un produit GM est sûr ou ne l'est pas (le point final de l'évaluation des risques). Selon les avis des experts, une tendance générale semble se dessiner, à mesure que les données scientifiques s'accumulent, vers la formulation d'avis scientifiques plus clairs. Toutefois, pour définir le moment auquel les données disponibles sont suffisantes pour conclure qu'un élément de l'évaluation des risques est adéquat ou non, il est tout de même nécessaire de recourir à l'appréciation d'experts (dans l'idéal, cette intervention devrait être indépendante des autorités réglementaires et des législateurs, comme le recommandent les orientations du Codex sur l'analyse des risques). Chose plus importante, les experts peuvent avoir des avis différents quant à la suffisance des renseignements (c'est fréquent dans le cas présent), sans nécessairement se trouver en désaccord sur les aspects scientifiques. Il peut

y avoir des différences légitimes de point de vue, non sur l'état des connaissances scientifiques, mais sur la manière dont ces connaissances sont appliquées à un ensemble particulier de faits. Il est certain que le discernement et la subjectivité des experts sont des éléments importants d'une évaluation des risques reposant sur des bases scientifiques. À cet égard, il ressort assez clairement des considérations de Mme Healy qu'elle estime souvent que l'information disponible sur un dossier spécifique est suffisante pour parvenir à une conclusion favorable. Cependant, elle peut aussi affirmer qu'il subsiste des incertitudes et que celles-ci ont été identifiées. Dans sa démarche, ces incertitudes ont une faible importance – il est possible qu'elle soit moins prudente (ou qu'elle prenne moins de précautions) qu'un autre expert – alors que, face aux mêmes données, d'autres experts peuvent avoir une appréciation tout aussi valide, mais arriver à une conclusion différente quant aux conséquences à tirer de ces incertitudes. Ils peuvent, par exemple, conclure qu'un complément d'information est nécessaire pour tenter d'éliminer les incertitudes dans une plus large mesure.

J. INTERPRÉTATION DES INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

39. Une autre cause des divergences existant entre les conclusions des experts tient aux différences d'interprétation des données – aux désaccords dans le domaine scientifique. Les différences entre les arguments et les méthodes sur lesquels s'est appuyé chacun des experts pour élaborer son avis scientifique, avis qui contredit parfois celui d'autres experts bien que tous soient en possession du même ensemble de données et de faits scientifiques, illustrent le caractère subjectif des opinions des experts du Groupe spécial et des autres scientifiques dans ce domaine. Cela indique que les données scientifiques en jeu réclament une large part d'interprétation scientifique. Cela confirme également que la nouveauté des produits GM et des problèmes qu'ils soulèvent demande probablement une nouvelle approche et qu'il est impossible de fonder une interprétation sur des critères et des méthodologies convenues, ni sur un consensus scientifique qui n'existe pas.

K. DISPONIBILITÉ D'OUTILS D'ATTÉNUATION ET DE GESTION DES RISQUES

40. Deux points généraux découlant des avis des experts retiennent l'attention en ce qui concerne l'évaluation et la gestion des risques dans le contexte de la disponibilité d'outils d'atténuation et de surveillance. En premier lieu, pour ce qui a trait aux outils scientifiques, il ressort clairement des avis des experts que la disponibilité et l'adéquation des mesures d'atténuation ont évolué avec le temps (en particulier depuis 1998), parallèlement à l'évolution des connaissances scientifiques relatives aux problèmes. S'il est vrai que des mesures d'atténuation sont disponibles actuellement pour nombre des impacts potentiels, elles ne le sont pas pour tous et ne l'étaient pas voici seulement quelques années. De plus, même si ces mesures sont utilisables depuis un certain temps, il a souvent été nécessaire de les remanier car certaines ont été trouvées inappropriées au fur et à mesure de l'évolution des connaissances scientifiques.

41. En deuxième lieu, il est évident que l'introduction de n'importe quel produit GM dans un milieu est susceptible de causer un effet irréversible dans certaines conditions, notamment si un produit particulier, ou une modification génétique particulière, a la capacité de se maintenir ou de se propager dans l'environnement. En conséquence, s'il subsiste des incertitudes pour un produit donné qui peut présenter ces caractéristiques, toute mesure d'atténuation peut être tenue pour inadéquate pour des raisons de principe. Cela est spécialement le cas si les effets sont irréversibles.

L. CONTRÔLE APRÈS LA COMMERCIALISATION ET SURVEILLANCE GLOBALE

42. Même s'il existe entre eux un certain consensus pour ce qui regarde la nécessité de contrôler, après la mise sur le marché, l'apparition d'une éventuelle charge polluante, les experts du Groupe spécial font parfois référence uniquement à la surveillance des risques détectés au cours du processus d'évaluation des risques.

43. Un certain nombre d'experts indiquent qu'il n'est peut-être pas nécessaire d'exercer une surveillance s'il n'a pas été décelé de risque particulier. Les Communautés européennes ne partagent pas cette opinion. Elles estiment qu'en raison du manque de familiarité avec les nouveaux produits GM en cause, il peut être nécessaire de mettre en œuvre, dans le cadre d'un outil de surveillance globale après la commercialisation, des dispositifs de contrôle visant à identifier des effets *inattendus*. Ce type de mesure est compatible avec les instruments internationaux. À mesure que les connaissances scientifiques concernant les problèmes ont évolué, la découverte de nouveaux impacts potentiels qui n'avaient pas été prévus, ou que de précédentes évaluations des risques n'avaient pas décelés, est une démonstration amplement suffisante de la validité d'une telle approche. M. Andow, Mme Snow et M. Squire conviennent que certains dangers écologiques ou agro-environnementaux dont l'existence était pressentie à la fin des années 90 commencent seulement à apparaître actuellement. C'est le cas pour la base moléculaire de la transformation, le flux de gènes horizontal, la gestion de la résistance aux toxines Bt et aux herbicides et les espèces non cibles.

44. En outre, même s'il est constaté que, de l'avis d'un expert, un risque présente une faible possibilité, ou aucune possibilité, d'impact, il est de toute façon approprié d'envisager de recourir à une surveillance globale et à un dispositif de contrôle spécifique pour vérifier la validité de cet avis d'expert, et pour s'assurer que certaines pratiques ne conduisent pas à des résultats plus nocifs que ce que l'on attendait. Cela peut être le cas, par exemple, lorsque la surveillance s'exerce sur les fuites, ponctuelles, continues, ou généralisées d'espèces non destinées à la mise en culture et à forte capacité d'enherbement comme le colza. À cet égard, les Communautés européennes souhaitent attirer l'attention du Groupe spécial sur le fait que le dernier avis d'experts internationaux présenté à la FAO dans ce domaine recommande que toute dissémination d'organismes génétiquement modifiés se voulant responsable doit englober l'ensemble du mécanisme de développement technologique, de l'évaluation des risques *a priori* aux considérations de biosécurité, à la surveillance postérieure à leur mise sur le marché.[1]

M. SURVEILLANCE ET SÉCURITÉ SANITAIRE DES DENRÉES ALIMENTAIRES

45. En ce qui concerne la sécurité sanitaire des denrées alimentaires, même si certains produits ont été jugés sûrs et ont été approuvés à grande échelle, notamment par les trois plaignants, l'absence d'une surveillance globale et, en conséquence, de toute donnée et de toute évaluation concernant l'exposition, signifie qu'il n'existe pas la moindre information sur la consommation de ces produits – sur l'identité de leurs consommateurs et sur la date à laquelle ils ont été consommés. En conséquence, on peut affirmer de manière presque certaine que les produits concernés ne posent pas de risque toxicologique aigu, ce qui ne serait probablement pas passé inaperçu – même si l'on ne peut écarter complètement l'éventualité d'épisodes anaphylactiques aigus. Toutefois, en l'absence de données d'exposition pour ce qui est des maladies courantes, telles que les allergies ou le cancer, il n'y a simplement aucune façon d'établir si l'introduction de produits GM a eu d'autres effets sur la santé humaine.

N. ÉLIMINATION DES INCERTITUDES GRÂCE À LA MISE EN CULTURE À GRANDE ÉCHELLE

46. Certains des avis formulés par les experts concernent la nécessité de recueillir des renseignements complémentaires grâce à des cultures à grande échelle, en vue d'éliminer certaines incertitudes scientifiques restantes. Ces avis portent en particulier sur les impacts à grande échelle sur la biodiversité et les agro-écosystèmes et tiennent compte des renseignements récemment rendus disponibles sur ces questions. Les Communautés européennes estiment qu'il pourrait être approprié de demander des renseignements complémentaires sur les questions pertinentes avant d'accorder

[1] Consultation d'experts de la FAO sur la surveillance des effets des OGM sur l'environnement. Disponible à l'adresse: <http://www.fao.org/newsroom/fr/news/2005/89259/index.html>.

l'autorisation de mise en culture du produit. Un autre régime réglementaire, qui a trait aux autorisations de dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés à toute autre fin que leur mise sur le marché[2], a déjà permis de mener plusieurs études de ce type (voir en particulier les études du programme FSE d'évaluations à l'échelle de l'exploitation). D'autres études similaires sont en cours.

O. MÉTHODES DE DÉTECTION

47. En ce qui concerne les méthodes de détection disponibles et la relation de celles-ci avec l'évaluation et la gestion des risques, certains experts du Groupe spécial semblent indiquer qu'elles n'ont pas de rapport avec le processus d'évaluation des risques et, de ce fait, avec le processus de gestion des risques, et qu'elles servent uniquement à identifier des produits individuels.

48. Les Communautés européennes tiennent à préciser qu'à leur avis les méthodes de détection, notamment les méthodes spécifiques des événements et les méthodes quantitatives, sont nécessaires à la gestion des risques, même en l'absence de tout risque identifié au cours du processus d'évaluation. En premier lieu et indépendamment de tout autre objectif d'identification, elles sont nécessaires pour garantir et contrôler la conformité avec le cadre légal dans lequel s'inscrit l'évaluation des risques (seule peut être constatée la présence de produits qui répondent à des critères légaux spécifiques concernant l'évaluation et les autorisations, qui bénéficient d'un avis favorable des organes consultatifs, et/ou qui respectent des seuils de présence précis). Pour mener ces vérifications, l'aide de ces méthodes de détection quantitatives et spécifiques des événements est indispensable.

49. En deuxième lieu, ces méthodes peuvent être nécessaires pour permettre de retirer un produit particulier du marché. Cela peut se produire au cas où surgirait un risque imprévu, ou au cas où il apparaîtrait de nouvelles incertitudes à l'égard de certains risques importants qu'il serait encore nécessaire d'évaluer, ou encore en cas de mise sur le marché illégale d'un produit. Les deux dernières situations se sont présentées aux États-Unis, lorsque les produits contenant du maïs Starlink ont dû être retirés des chaînes de production des denrées alimentaires et des aliments pour animaux voici quelques années, même si seulement des traces infimes en étaient décelées.

P. PROGRÈS DANS LES CONCEPTS EN MATIÈRE D'ÉVALUATION DES RISQUES POUR LES PRODUITS GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS

50. L'évolution des concepts dans le domaine de l'évaluation des risques au cours des dix à 15 dernières années témoigne des progrès accomplis dans la compréhension des effets non intentionnels générés par les produits génétiquement modifiés, et des méthodes biotechnologiques de sélection végétale. L'expérience tirée du nombre de plus en plus élevé de processus d'évaluation des risques mis en œuvre pour différents produits GM indique que les problèmes sous-jacents sont souvent similaires. Les premiers règlements (par exemple la Directive 90/220/CEE) visant les organismes génétiquement modifiés ne faisaient pas de différence entre les évaluations des risques environnementaux systémiques et les évaluations des risques posés par des produits spécifiques, alors que la plupart des règlements modernes font la distinction entre une évaluation environnementale générale et des évaluations spécifiques pour des produits précis tels que des végétaux GM destinés à l'élaboration de produits pharmaceutiques, à la fabrication de denrées alimentaires et/ou d'aliments pour animaux, à la production de semences, à la fabrication de produits chimiques ou même à la confection de produits fibreux. En conséquence, des procédures d'évaluation des risques ont été créées, ou sont en cours d'élaboration, pour ces produits. Ces nouvelles spécifications ont conduit à une diversification des évaluations de risques. L'accumulation des éléments de preuve a toutefois permis de détecter plusieurs problèmes sous-jacents; il faut souligner tout particulièrement qu'une

[2] "Partie B" des Directives 90/220/CEE et 2001/18/CE.

caractérisation moléculaire (c'est-à-dire génotypique) et une caractérisation phénotypique, ainsi qu'une estimation des effets moléculaires potentiels non intentionnels sont considérées comme étant le fondement de l'évaluation dans tous les domaines.[3]

1. Le concept d'"équivalence substantielle"

51. Le concept selon lequel la comparaison entre un produit final et un produit répondant à une norme de sécurité sanitaire acceptable est susceptible de constituer un élément important des évaluations de la sécurité sanitaire des OGM a été un fondement couramment utilisé dans la conception de l'évaluation de la sécurité sanitaire et du risque environnemental.[4] Ce concept a été élaboré par la FAO, l'OMS et l'OCDE au début des années 90 et dénommé "équivalence substantielle" aux fins de l'évaluation des aliments GM. Cependant, dès 2000, une consultation FAO/OMS a admis que ce concept d'équivalence substantielle avait suscité des critiques du fait qu'il avait été perçu comme l'aboutissement d'une évaluation de la sécurité sanitaire plutôt que comme son point de départ.[5] Les participants à la consultation ont conclu que l'étude des modifications de la composition n'était pas la seule base pour déterminer valablement la sécurité sanitaire et que cette détermination n'était possible qu'après un regroupement des résultats de tous les aspects soumis à la comparaison, et non par une simple comparaison des éléments essentiels. Récemment, le concept a encore évolué, favorisant l'évaluation comparative de la sécurité sanitaire des aliments contenant des OGM.[6] En 2003/2004, la plupart des documents-cadres et des directives traitant, au niveau international, des organismes vivants modifiés sont entrés en vigueur, notamment en ce qui concerne la sécurité pour l'environnement (Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques), la sécurité sanitaire des aliments (Codex) et la sécurité phytosanitaire, des produits génétiquement modifiés, l'ensemble des systèmes étant fondé sur le concept d'une approche au cas par cas. Plus récemment, il a été jugé nécessaire, aux fins des études d'impact sur l'environnement et des évaluations de la sécurité sanitaire des aliments, de réaliser une caractérisation moléculaire très complète de chaque événement de transformation, comprenant l'analyse des constructions introduites et des régions flanquantes, et d'étudier les effets non intentionnels potentiels du produit.[7] Ces idées ont également été renforcées par plusieurs recommandations générales d'experts, telles que celles qui ont été émises récemment par le Conseil consultatif scientifique (SAP) de l'Agence pour la protection de l'environnement des

[3] Andow, D.A., Hilbeck, A., 2004: Science-based risk assessment for non-target effects of transgenic crops. – BioScience 54(7): 637 à 649. FAO/OMS, Évaluation sanitaire des aliments issus d'animaux génétiquement modifiés (y compris les poissons), consultation mixte FAO/OMS d'experts sur les aliments produits par biotechnologie, Rome, Italie, 17 au 21 novembre 2003. Disponible à l'adresse <http://www.who.int/foodsafety/biotech/meetings/en/gmanimal_reportnov03_en.pdf>.

[4] OMS, 1991. Strategies for Assessing the Safety of Foods Produced by Biotechnology, Report of A Joint FAO/WHO Consultation. Organisation mondiale de la santé, Genève. Disponible à l'adresse <http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/1990/en/>.

[5] FAO/OMS, 2000. Aspects de la salubrité des aliments génétiquement modifiés d'origine végétale. Rapport d'une consultation conjointe d'experts FAO/OMS sur les aliments produits par biotechnologie, Genève, Suisse, 29 mai au 2 juin 2000. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome. ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/gmreport.pdf; Millstone, E., Brunner, E., Mayer, S., 1999. Beyond 'substantial equivalence'. Nature 401, 525 à 526; Schenkelaars, P., 2002. Rethinking substantial equivalence. Nature Biotechnology 20, 2, 119.

[6] Kok, E.J., Kuiper, H.A., 2003. Comparative safety assessment for biotech crops. Trends in Biotechnology 21, pages 439 à 444.

[7] FAO/OMS, Évaluation sanitaire des aliments issus d'animaux génétiquement modifiés (y compris les poissons), consultation conjointe d'experts FAO/OMS sur les aliments produits par biotechnologie, Rome, Italie, 17 au 21 novembre 2003. Disponible à l'adresse <http://www.who.int/foodsafety/biotech/meetings/en/gmanimal_reportnov03_en.pdf>.

États-Unis (EPA), dans le cadre de la loi sur les insecticides, les fongicides et les rodenticides (FIFRA).[8]

2. Principes du Codex pour l'évaluation des risques liés aux aliments GM

52. La *Commission du Codex Alimentarius* a adopté en 2003 les Principes pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes et les projets de directives régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes et de micro-organismes à ADN recombiné.[9] Le document intitulé "Principes pour l'analyse des risques" fixe des principes importants, tels que ceux qui sont liés à l'évaluation des aliments entiers, aux incertitudes, à la durabilité des données fournies à l'occasion de l'évaluation des risques, et à la révision des processus d'évaluation des risques utilisés à un moment donné.

53. Les principes couramment acceptés pour l'évaluation de la sécurité sanitaire recommandent d'entreprendre une évaluation avant la mise sur le marché sur la base du cas par cas, s'appuyant sur une évaluation comparative de la sécurité sanitaire. L'évaluation comparative de la sécurité sanitaire est, pour l'essentiel, une approche en deux étapes. La première comprend une comparaison exhaustive (non limitée à une simple comparaison des éléments nutritifs essentiels ou des phénotypes) avec le produit alimentaire de référence étroitement apparenté (il existe toutefois un débat permanent sur ce qui peut constituer un produit de référence approprié), pour déterminer toute différence susceptible d'avoir des répercussions sur le consommateur en termes de sécurité sanitaire. Cette comparaison porte à la fois sur les caractéristiques phénotypiques complètes et sur une analyse exhaustive de la composition (métabolites primaires et secondaires connus comme étant bioactifs). La seconde étape comprend l'évaluation toxicologique et nutritionnelle des différences observées entre la denrée alimentaire dérivée de l'OGM et le produit de référence. L'identification et la caractérisation des dangers constituent normalement les premières étapes de toute évaluation des risques, et une caractérisation moléculaire exhaustive de la construction de matériel génétique insérée est exigée comme condition préalable pour permettre une identification et une caractérisation valables des dangers.

54. La sécurité sanitaire des produits géniques nouvellement introduits doit être évaluée sur la base du cas par cas. Après la phase d'identification des dangers, de caractérisation et d'évaluation de l'ingestion alimentaire (y compris, le cas échéant, après des études sur les animaux cibles et/ou des études basées sur les aliments entiers), une évaluation toxicologique intégrée (portant éventuellement sur des expositions aiguës et chroniques) combinera tous les renseignements ayant trait à la sécurité sanitaire de l'aliment dérivé de l'OGM.

55. Comme cela est analysé plus loin (voir nos commentaires à la question n° 111), une modification génétique peut provoquer des modifications fortuites spectaculaires de la composition des denrées alimentaires, qui risquent de passer inaperçues si uniquement une comparaison des

[8] SAP Report No. 2004-05. MINUTES of Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA) Scientific Advisory Panel (SAP) Meeting, June 8-10, 2004, Arlington, Virginie. A Set of Scientific Issues Being Considered by the Environmental Protection Agency Regarding: Product Characterization, Human Health Risk, Ecological Risk, And Insect Resistance Management For Bacillus thuringiensis (Bt) Cotton Products. 84 pages.

[9] Principes pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes, CAC/GL 44-2003; Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné, CAC/GL 45-2003; Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments produits à l'aide de micro-organismes à ADN recombiné, CAC/GL 46-2003. Commission du Codex Alimentarius, 2003. Ces documents ont été fournis au Groupe spécial par les Communautés européennes avec la pièce EC-44 accompagnant la première présentation écrite. Disponibles à l'adresse <ftp://ftp.fao.org/codex/standard/en/CodexTextsBiotechFoods.pdf>.

éléments nutritifs essentiels est effectuée.[10] Pour permettre d'identifier les effets non intentionnels susceptibles de se produire, des méthodes d'établissement de profils des métabolites ont été proposées, et différentes possibilités concernant ces méthodes ont été analysées.[11] En sus des recherches concernant les risques pour la santé directement associés à la production de denrées alimentaires, l'évaluation des risques menée par le Codex continue de s'élargir pour inclure les effets indirects, et englobe à présent les effets des nouveaux produits sur l'environnement, qui sont susceptibles d'avoir un impact indirect sur la santé humaine.[12]

3. L'évaluation de la sécurité des OGM pour l'environnement

56. Il est généralement admis qu'une évaluation au cas par cas prenant en considération chaque OGM issu d'un même événement de transformation, ou de chaque combinaison d'événements, ainsi que les différents environnements récepteurs (intentionnels ou non), constitue le meilleur cadre fondamental pour évaluer les risques que présentent les OGM pour l'environnement. Au plan international, en particulier au sein de l'OCDE, un concept de familiarité a été instauré, également dans le cadre de la sécurité des plantes transgéniques à l'égard de l'environnement. Le concept est susceptible de faciliter les évaluations de risques dès lors que l'acquisition d'une familiarité signifie que l'on dispose d'une information suffisante et exhaustive et que l'on peut alors formuler un jugement sain et fondé sur l'expérience en matière de sécurité sanitaire ou de risques.[13] Malheureusement, comme l'ont montré de manière probante les réponses des experts, il existe encore un manque de familiarité considérable avec de nombreux systèmes écologiques et les interactions qui se produisent dans les environnements cultivés et naturels.

57. Cette familiarité permettrait d'indiquer les pratiques de gestion appropriées et en particulier d'évaluer si les pratiques agricoles standard sont adéquates ou si d'autres pratiques sont nécessaires pour gérer le risque.[14] La familiarité suppose en outre une connaissance actuelle des différents environnements existant en Europe, de leurs agro-écosystèmes et des réseaux trophiques correspondants, de manière à pouvoir déterminer l'interaction entre les organismes introduits et ces environnements et à entreprendre des évaluations de risques. Ces évaluations de risques doivent, par ailleurs, tenir compte du fait que les pratiques agricoles diffèrent selon les régions géographiques. De plus, comme cela a été mentionné ci-dessus et dans les réponses pertinentes des experts, des problèmes de risques agro-environnementaux systémiques à grande échelle doivent être évalués, en sus de l'évaluation individuelle au cas par cas d'organismes spécifiques placés dans un environnement donné. Par exemple, pour évaluer les impacts des cultures GM et des pratiques de gestion associées à ces cultures sur les écosystèmes telluriques, on estime actuellement qu'il est plus approprié de mesurer

---

[10] Voir par exemple, Metabolic Profiling Allows Comprehensive Phenotyping of Genetically or Environmentally Modified Plant Systems, Ute Roessner, Alexander Luedemann, Doreen Brust, Oliver Fiehn, Thomas Linke, Lothar Willmitzer et Alisdair R. Fernie; The Plant Cell, Vol. 13, 11–29, janvier 2001.

[11] Kuiper, H.A., Kok, E.J., Engel, K.H. (2003) Exploitation of molecular profiling techniques for GM food safety assessment. Current Opinion in Biotechnology 14, 238 à 243.

[12] Haslberger, A.G., 2003. Codex guidelines for GM foods include the analysis of unintended effects. Nature Biotechnology 21, 7, 739.

[13] NAS (National Academy of Sciences) (2002) Environmental Effects of Transgenic Plants:the Scope and Adequacy of Regulation. Washington, DC: National Academy Press http://books.nap.edu/books/0309082633/html/index.html. Conner, A.J., Glare, T.R. et Nap.J.P. 2003. The release of genetically modified crops into the Environment. The Plant Journal 33, 19–46. Poppy et Sutherland 2004; Physiol Ent 29: 257 à 268.

[14] OCDE 1993 Évaluation.de la sécurité des denrées alimentaires issues de la biotechnologie moderne, concepts et principes. Disponible à l'adresse <http://www.oecd.org/dataoecd/57/3/1946129.pdf>.

les changements qui se produisent dans les fonctions écologiques du sol (c'est-à-dire dans le cycle des éléments nutritifs du sol) que de contrôler une espèce indicatrice donnée.[15]

58. À l'heure actuelle, le Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques relatif à la convention sur la diversité biologique est le seul instrument réglementaire international qui vise spécifiquement les effets défavorables potentiels des OGM sur "la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique, y compris les effets sur la santé humaine.[16] Selon cet instrument, les évaluations des risques doivent obéir à des méthodes scientifiques éprouvées, et des mesures appropriées de gestion des risques doivent être établies pour prévenir les effets défavorables de l'organisme vivant modifié sur la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique, y compris les risques pour la santé humaine. À cet égard, l'annexe III du Protocole fournit un ensemble de principes généraux d'évaluation des risques, ainsi que des méthodes, des étapes et des points à examiner. Il convient toutefois de remarquer que la mise en place d'une orientation détaillée en matière d'évaluation et de gestion des risques dus aux organismes vivants modifiés ne se produira que dans l'avenir, dès lors qu'elle figure en ce moment à l'ordre du jour des prochaines réunions des parties au Protocole.

59. L'annexe III du Protocole de Cartagena met particulièrement l'accent sur l'identification de toutes nouvelles caractéristiques génotypiques et phénotypiques liées à l'organisme vivant modifié qui peuvent avoir des effets défavorables sur la diversité biologique dans le milieu récepteur potentiel probable. L'information concernant le milieu récepteur comprend des données sur l'emplacement et les caractéristiques géographiques, climatiques et écologiques du milieu récepteur potentiel probable (région ou pays), y compris l'information pertinente sur la diversité biologique et les centres d'origine d'espèces qui s'y trouvent. Dans la mesure où la priorité du Protocole de Cartagena est la biodiversité, ce texte aborde la sécurité de la santé humaine de façon limitée, se concentrant sur les situations qui sont susceptibles d'entraîner la présence de l'organisme vivant modifié proprement dit dans la chaîne alimentaire, comme cela peut arriver par la voie des échanges commerciaux de semences d'espèces cultivées, et sur les effets indirects à l'égard de la santé humaine qui peuvent découler d'un impact direct de la culture GM et/ou de son système de gestion sur la biodiversité locale.

60. Des travaux récents en vue de la mise en œuvre du Protocole de Cartagena recommandent, en ce qui concerne l'évaluation des effets environnementaux non recherchés, d'analyser les effets des OGM sur des espèces indicatrices importantes dans l'environnement, avant toute évaluation des effets sur la biodiversité. La raison principale en est que l'évaluation sur les espèces est plus accessible et qu'il existe de graves limitations méthodologiques de l'analyse des effets sur la biodiversité et sur la diversité des espèces en général.[17] Plus précisément, une évaluation des risques pour une espèce non cible particulière, visant à estimer les effets non recherchés des cultures GM, est considérée comme étant plus utile que le modèle traditionnellement employé, fondé sur l'écotoxicologie ou les espèces exotiques: ce nouveau modèle d'évaluation des risques écologiques demande des informations concernant le milieu récepteur visé et privilégie l'analyse d'effets possibles des OGM sur des espèces locales qui sont considérées comme ayant une fonction écologique régionale précise et importante au sein du système, ou une signification spéciale en tant qu'espèce protégée ou comme patrimoine national.

---

[15] Birch *et al.*, 2004 *in*: Environmental Risk Assessment of Genetically Modified Organisms vol 1. a case study of Bt maize in Kenya. Eds Hilbeck et Andow. CABI Publishing. pages 117 à 1850.

[16] Voir l'analyse figurant aux paragraphes 87 à 112 de la première communication écrite des Communautés européennes.

[17] Andow et Hilbeck (2004). Science-based risk assessment for non-target effects of transgenic crops. *BioScience* 54: 637 à 649. Birch *et al.*, 2004 *in*: Environmental Risk Assessment of Genetically Modified Organisms vol 1. a case study of Bt maize in Kenya. Eds Hilbeck and Andow. CABI Publishing. pages 117 à 1850.

61. Toutefois, les essais de toxicité sont évidemment beaucoup plus difficiles à réaliser avec des espèces menacées. Lorsque, par exemple, des insectes indigènes ont une valeur culturelle particulière, des études visant à comprendre leur répartition et leur écologie dans les habitats agricoles, et des méthodes de réalisation d'essais biologiques sur ces insectes peuvent aider à l'évaluation des risques que présentent les végétaux GM.[18] Cependant, du fait qu'elles sont souvent protégées, toutes les espèces ne peuvent être soumises à de tels essais biologiques.

4. L'évaluation des risques que présentent les OGM pour la préservation des végétaux

62. Récemment, dans le cadre de la Convention internationale pour la protection des végétaux (CIPV), un document d'orientation concernant l'évaluation des risques que présentent les organismes vivants modifiés pour la préservation des végétaux a été élaboré en harmonie avec les principes du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques, et en complément de ces principes. Ce document (norme NIMP n° 11), donne des conseils utiles et détaillés sur la manière d'aborder essentiellement les risques phytosanitaires (risques pour la préservation des végétaux) que peuvent présenter les produits GM proprement dits. Il convient toutefois d'observer que la CIPV, bien qu'elle ait envisagé la préservation des végétaux en général, a concentré ses travaux et ses compétences techniques sur la préservation des plantes cultivées et non sur celle de toutes les espèces végétales sauvages présentes dans l'écosystème, ni sur les réseaux trophiques écologiques comprenant des espèces sauvages non cultivées que l'on trouve dans les écosystèmes naturels de la même région que la culture GM.

5. Points de départ pour l'évaluation des effets produits par les OGM sur la sécurité sanitaire des denrées alimentaires par l'intermédiaire de l'environnement

63. Tant les principes du Codex relatifs à la sécurité sanitaire des denrées alimentaires que l'évaluation des risques prévue par le Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques donnent la possibilité d'examiner de façon plus explicite les interactions entre la sécurité sanitaire des denrées alimentaires, la sécurité sanitaire des aliments pour animaux et la sécurité de l'environnement. Par exemple, l'élargissement du concept d'évaluation des risques élaboré par le Codex pour y inclure les effets indirects prévoit l'évaluation des effets sur l'environnement qui sont susceptibles d'avoir un impact indirect sur la santé humaine.[19]

64. Les effets indirects sur la santé humaine ou sur l'environnement peuvent être définis comme des effets qui se produisent en raison d'un enchaînement causal d'événements, par le biais de mécanismes tels que des interactions avec d'autres organismes, des transferts de matériel génétique ou des modifications de l'utilisation ou de la gestion associées à la présence de la culture GM dans la région ou le pays d'utilisation.[20] Les effets indirects sont généralement différés et englobent parfois des effets subchroniques à long terme. Les exemples fournis comprennent les impacts qui découlent de l'évolution des pratiques agricoles liées à la gestion d'une variété génétiquement modifiée plutôt que de la variété elle-même. Le guide explicatif mentionné précédemment semble indiquer que les questions liées aux effets sur la santé humaine comprennent des aspects concernant l'état d'utilisation et de conservation de la diversité biologique, ou de l'environnement en général. Un tel lien existe si l'effet sur la santé est la conséquence d'une exposition au risque *in situ,* par exemple si un agriculteur

[18] O'Callaghan, Glare, Burgess et Malone (2005). Effects of plants genetically modified for insect resistance on nontarget organisms. Annu. Rev. Entomol. 50:271 à 292.

[19] Haslberger, A.G., 2003. Codex guidelines for GM foods include the analysis of unintended effects. Nature Biotechnology 21, 7, 739.

[20] Guide explicatif du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques Disponible à l'adresse <http://www.biodiv.org/doc/books/2003/B-01669.pdf> (dernière consultation le 31 janvier 2005).

est victime d'une réaction allergique au pollen de végétaux génétiquement modifiés; mais il existe aussi indirectement si l'effet sur la santé résulte d'effets sur la biodiversité ou de modifications de cette biodiversité (effet indirect ou secondaire). Les effets directs sur la santé humaine (causés, par exemple, par la consommation d'aliments GM, ou par l'exposition à des produits pharmaceutiques à usage humain ou animal) sont toutefois traités principalement par les instruments qui visent la santé humaine (Codex, OMS, OIE).

6. L'évaluation des risques que présentent les OGM pour la santé des animaux

65. Enfin, il est essentiel d'observer qu'en ce qui concerne les impacts des végétaux ou des autres produits GM sur la santé animale (impacts sur les animaux utilisés dans la fabrication des denrées alimentaires, sur les animaux de reproduction, ou même sur tous les organismes non domestiques pertinents du règne animal), ou en ce qui concerne la sécurité sanitaire des aliments destinés aux animaux cibles ou non cibles, les orientations mises en place par les consultations d'experts et les organismes internationaux pour l'évaluation spécifique de ces risques sont encore presque inexistantes. Il est important de savoir que le fait qu'aucun risque pour la santé humaine ne soit détecté au cours de l'évaluation des risques d'une plante GM utilisée comme denrée alimentaire n'équivaut pas forcément à une absence de risques pour les animaux cibles ou non cibles dans le cadre de la sécurité sanitaire des aliments pour animaux, en particulier pour les non-mammifères. Cela tient, entre autres choses, aux variations de la physiologie et du métabolisme des animaux, aux différences entre les parties ou les produits des plantes cultivées qui sont consommés, à la transformation, et aux niveaux d'exposition (ingestion). Comme l'a indiqué l'OIE dans une communication récente, les normes internationales de l'OIE ne sont pas directement liées à la biotechnologie moderne. En conséquence, les effets indirects sur l'environnement ou la santé humaine qui peuvent découler d'impacts directs sur la santé animale, ou du déséquilibre, induit par les végétaux GM, des interactions entre les animaux et l'écosystème, constituent encore un domaine largement inexploré.

Q. AUTRES PROBLÈMES GÉNÉRAUX TRAITÉS DANS LES OBSERVATIONS SUR LES QUESTIONS

66. Un certain nombre de problèmes généraux additionnels découlant des avis présentés au Groupe spécial sont analysés par les Communautés européennes dans les commentaires relatifs aux questions auxquelles ces problèmes sont liés et qui sont indiqués ci-dessous entre parenthèses. Ces problèmes comprennent:

- les effets non intentionnels et les aspects moléculaires généraux de la modification génétique et de la transgénétique (question n° 111);
- les exigences de la caractérisation moléculaire (question n° 9);
- la corrélation entre la caractérisation moléculaire et l'évaluation toxicologique, conformément aux concepts d'équivalence substantielle et d'évaluation comparative (questions n° 9 et 111);
- l'évaluation de l'allergénicité (question n° 111);
- le transfert horizontal de gènes (questions n° 1 et 2);
- les croisements et l'évaluation de l'empilage de modifications génétiques (question n° 111).

IV. LES QUESTIONS GÉNÉRALES DU GROUPE SPÉCIAL (N° 1 À 9, ET 110 À 114)

Question n° 1

Sur la base des renseignements dont dispose le Groupe spécial, existe-t-il des preuves scientifiques appuyant l'hypothèse selon laquelle les gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques sont transmis, à partir des denrées alimentaires ou des aliments pour animaux biotechnologiques, aux bactéries ou aux autres micro-organismes présents dans le tube digestif des humains ou des animaux?

a) Si les preuves scientifiques indiquent qu'un événement de la sorte est susceptible de se produire, quel risque, s'il en est, représente cet événement? Quelle est la pertinence ou l'importance de ce risque par rapport à l'éventualité d'un transfert de ce type provenant d'autres sources de résistance aux antibiotiques et ne mettant donc pas en jeu l'utilisation de la technologie de l'ADN recombinant?

b) Si de tels risques ont été reconnus, quelle est la probabilité d'effets néfastes sur la santé humaine ou sur la santé animale, compte tenu de la transformation de matières premières biotechnologiques et de leur inclusion dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux?

c) Ces conséquences sont-elles pertinentes pour les types spécifiques de gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques utilisés actuellement dans les produits mis en cause dans le présent différend? Veuillez fournir une explication.

d) Si de tels risques ont été reconnus, quelles sont les options de gestion du risque disponibles pour les limiter et quelle est leur efficacité?

Commentaires d'ordre général

67. Dans sa première question générale, le Groupe spécial a souhaité savoir si, au cas où des gènes marqueurs de résistance à des antibiotiques (GMRA) présents dans des produits alimentaires pour animaux ou des denrées alimentaires génétiquement modifiés se transmettraient aux bactéries ou aux autres micro-organismes du tube digestif de l'homme ou des animaux, un tel transfert aurait des répercussions, quelles seraient ces répercussions et comment elles se manifesteraient. Toutefois, dans la question suivante, tout aussi importante, le Groupe spécial a également voulu savoir si d'autres moyens que les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux et la persistance dans l'environnement et dans le sol de l'ADN végétal pouvaient conduire à l'apparition d'une résistance à un antibiotique.

68. Malheureusement, un seul des experts du Groupe spécial, Mme Nutti, aborde le problème des GMRA, et limite d'ailleurs ses observations à la question n° 1, à l'exception des questions subsidiaires c) et d). Mme Nutti ne répond pas à la question n° 2, indiquant qu'il s'agit d'une question concernant la sécurité de l'environnement, domaine dans lequel elle n'est pas compétente.

69. La réponse de Mme Nutti se caractérise cependant par l'absence d'arguments détaillés, par le fait qu'elle ne cite ni n'analyse les preuves scientifiques les plus pertinentes et les plus récentes, et qu'elle présente par ailleurs une conclusion erronée. Elle est donc de nature à induire gravement en erreur les personnes qui ne sont pas au courant du véritable état des connaissances scientifiques et des recherches. Mme Nutti a absolument tort lorsqu'elle affirme que:

> À ce jour, aucun compte rendu ne signale que des gènes marqueurs présents dans l'ADN du végétal soient transférés vers ces cellules (microbiennes ou mammaliennes).

70. Par ailleurs, le fait qu'elle ne cite pas les orientations les plus récentes et pertinentes du Codex concernant les GMRA, prête gravement à confusion.

71. La seule autre contribution de Mme Nutti est de tenter de minimiser par des déclarations à l'emporte-pièce les conséquences néfastes que pourrait avoir le transfert d'une résistance à un antibiotique. Encore une fois, elle se montre très superficielle, et ne répond pas à toutes les parties de la question n° 1 du Groupe spécial.

72. Étant donné le caractère inadéquat, inexact et incomplet des avis fournis au Groupe spécial en ce qui concerne les questions n° 1 et 2, les Communautés européennes proposent, ci-dessous, leur propre analyse de chacune d'entre elles. Les Communautés européennes ont préparé cette information avec la collaboration de scientifiques possédant une expertise dans le domaine de la résistance aux antibiotiques et des GMRA, et la présentent d'une manière aussi objective que possible pour compléter les données mises à la disposition du Groupe spécial.[21]

---

[21] Les références complètes concernant les analyses présentées dans cette section sont les suivantes:

Bertolla F, Kay E, Simonet P. Potential dissemination of antibiotic resistance genes from transgenic plants to microorganisms. Infect Control Hosp Epidemiol. 2000, 21:390-3.

Coelho J, Woodford N, Turton J, Livermore DM. Multiresistant Acinetobacter in the UK: how big a threat? J Hosp Infect. 2004, 58:167-9.

de Vries J, Heine M, Harms K, Wackernagel W. Spread of recombinant DNA by roots and pollen of transgenic potato plants, identified by highly specific biomonitoring using natural transformation of an Acinetobacter sp. Appl Environ Microbiol. 2003,69:4455-62.

de Vries J, Herzfeld T, Wackernagel W. Transfer of plastid DNA from tobacco to the soil bacterium Acinetobacter sp. by natural transformation. Mol Microbiol. 2004;53:323-34.

de Vries J, Wackernagel W. Integration of foreign DNA during natural transformation of Acinetobacter sp. by homology-facilitated illegitimate recombination. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002, 99:2094-9.

Droge M, Puhler A, Selbitschka W. Horizontal gene transfer as a biosafety issue: a natural phenomenon of public concern. J Biotechnol. 1998, 64:75-90.

Duggan PS, Chambers PA, Heritage J, Forbes JM. Survival of free DNA encoding antibiotic resistance from transgenic maize and the transformation activity of DNA in ovine saliva, ovine rumen fluid and silage effluent. FEMS Microbiol Lett. 2000, 191:71-7.

Duggan PS, Chambers PA, Heritage J, Michael Forbes J. Fate of genetically modified maize DNA in the oral cavity and rumen of sheep. Br J Nutr. 2003, 89:159-66.

Gebhard F, Smalla K. Monitoring field releases of genetically modified sugar beets for persistence of transgenic plant DNA and horizontal gene transfer. FEMS Microbiol Ecol 1999, 28;261-72.

Gebhard F, Smalla K. Transformation of Acinetobacter sp. strain BD413 by transgenic sugar beet DNA. Appl Environ Microbiol. 1998, 64:1550-4.

Gordon KA, Jones RN; SENTRY Participant Groups (Europe, Latin America, North America). Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Résultats du Programme de surveillance antimicrobienne SENTRY (2000). Diagn Microbiol Infect Dis. 2003, 45:295-301.

73. Cette analyse permet d'aboutir aux conclusions suivantes:

- Il a été démontré que des gènes de résistance à des antibiotiques, provenant de végétaux GM, peuvent être capturés et exprimés par des bactéries, y compris par des bactéries pathogènes.

- Selon les quelques études existantes, la probabilité pour qu'un tel événement se produise dans la nature est considérée comme faible mais non nulle.

- Le risque pour la santé humaine devrait être analysé au cas par cas. Le gène de résistance à la kanamycine présente le niveau de risque le plus faible, les gènes de résistance à l'ampicilline et à la streptomycine/spectinomycine présentent un niveau de risque plus élevé (bien qu'encore limité). En particulier, le fait que les gènes de résistance soient déjà présents naturellement restreint le risque.

Commentaires détaillés

74. Mme Nutti renvoie le Groupe spécial à une vieille consultation d'experts FAO/OMS de l'année 2000 pour affirmer que le transfert d'ADN entre des aliments fabriqués à partir de végétaux et des cellules microbiennes ou mammaliennes, dans des conditions normales d'exposition alimentaire, supposerait la survenue de tous les événements suivants:

- le ou les gènes pertinents doivent avoir été disséminés, probablement sous la forme d'un fragment linéaire;

- le ou les gènes doivent survivre à l'action des nucléases se trouvant dans la plante et dans le tractus gastro-intestinal;

- le ou les gènes doivent entrer en compétition avec l'ADN alimentaire en vue de l'assimilation;

Jain R, Danziger LH. Multidrug-resistant Acinetobacter infections: an emerging challenge to clinicians. Ann Pharmacother. 2004,38:1449-59.

Kay E, Vogel TM, Bertolla F, Nalin R, Simonet P. In situ transfer of antibiotic resistance genes from transgenic (transplastomic) tobacco plants to bacteria. Appl Environ Microbiol. 2002, 68:3345-51.

Mercer DK, Scott KP, Bruce-Johnson WA, Glover LA, Flint HJ. Fate of free DNA and transformation of the oral bacterium Streptococcus gordonii DL1 by plasmid DNA in human saliva. Appl Environ Microbiol. 1999, 65:6-10.

Mercer DK, Scott KP, Melville CM, Glover LA, Flint HJ. Transformation of an oral bacterium via chromosomal integration of free DNA in the presence of human saliva. FEMS Microbiol Lett. 2001,200:163-7.

Nielsen KM, Bones AM, Smalla K, van Elsas JD. Horizontal gene transfer from transgenic plants to terrestrial bacteria--a rare event? FEMS Microbiol Rev. 1998, 22:79-103.

Nielsen KM, van Elsas JD, Smalla K. Transformation of Acinetobacter sp. strain BD413(pFG4DeltanptII) with transgenic plant DNA in soil microcosms and effects of kanamycin on selection of transformants. Appl Environ Microbiol. 2000, 66:1237-42.

Avis du groupe scientifique sur les organismes génétiquement modifiés concernant l'utilisation de gènes de résistance aux antibiotiques en tant que gènes marqueurs dans les plantes génétiquement modifiées. The EFSA Journal 2004:48;1-18

Paget E, Simonet P. On the track of natural transformation in soil. FEMS Microbiol Ecol 1994, 15:109-18.

- les bactéries ou les cellules mammaliennes receveuses doivent être compétentes pour la transformation, et le ou les gènes doivent survivre à l'effet de leurs enzymes de restriction; et

- le ou les gènes doivent être insérés dans l'ADN hôte par des événements de réparation ou des événements recombinants exceptionnels.

75. Cette citation peut être exacte, mais Mme Nutti omet de mentionner le document d'orientation le plus pertinent et le plus récent du Codex pour ce qui regarde les GMRA. La directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné[22] donne, aux paragraphes 55 à 58, une orientation détaillée concernant l'utilisation des gènes marqueurs de résistance à un antibiotique:

> 55. Les technologies de modification génétique alternatives qui ne conduisent pas à la présence de gènes marqueurs de résistance à un antibiotique devraient être utilisées pour des développements futurs de plantes à ADN recombiné, lorsque ces technologies sont disponibles et qu'elles ont démontré qu'elles sont sûres.
>
> 56. Le transfert de gènes à partir des plantes et de leurs produits alimentaires à des micro-organismes de la flore intestinale ou à des cellules humaines est considéré comme une rare possibilité, du fait qu'il implique l'enchaînement de nombreux événements complexes et improbables. Néanmoins, la possibilité de tels événements ne peut pas être complètement écartée.
>
> 57. Lors de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments contenant des gènes marqueurs de résistance à un antibiotique, les facteurs suivants devraient être pris en considération:
>
> A) L'utilisation clinique et vétérinaire et l'importance de l'antibiotique en question; (certains antibiotiques sont actuellement les seuls médicaments efficaces disponibles pour traiter certaines pathologies (exemple: la vancomycine pour le traitement de certaines infections par staphylocoques). Les gènes marqueurs conférant la résistance à de tels antibiotiques ne devraient pas être utilisés dans les plantes à ADN recombiné).
>
> B) Si la présence dans l'aliment d'une enzyme ou d'une protéine codée par le gène marqueur de résistance peut affecter l'efficacité thérapeutique d'un antibiotique administré par voie orale, et (Cette évaluation devrait fournir une estimation de la quantité d'antibiotique ingéré par voie orale qui pourrait être dégradée du fait de la présence de l'enzyme dans l'aliment, en prenant en compte des facteurs tels que le dosage de l'antibiotique, la quantité d'enzyme susceptible de rester dans l'aliment après exposition aux conditions digestives, y compris dans des conditions neutres ou alcalines de l'estomac, et la nécessité de cofacteurs (exemple: ATP) pour l'activité enzymatique ainsi que la concentration estimée de tels facteurs dans l'aliment.)
>
> C) L'innocuité du produit du gène, comme c'est le cas pour tout autre produit de gène exprimé.

[22] CAC/GL 45-2003.

> 58. Si l'analyse des données et des informations suggère que la présence du gène marqueur de résistance à un antibiotique ou un produit du gène présente des risques pour la santé humaine, le gène marqueur ou son produit ne devrait pas être présent dans l'aliment. Les gènes de résistance à un antibiotique utilisés dans la production alimentaire qui confèrent des résistances à des antibiotiques utilisés à des fins thérapeutiques ne devraient pas être présents dans les aliments [les mots soulignés ne le sont pas dans l'original, une note de bas de page a été omise].

76. Il est clair que la directive du Codex aborde les options de gestion des risques qui devraient être envisagées et que, comme cela est analysé ci-dessous, de nombreux GMRA qui existent dans les produits en cause dans le présent différend codent pour une résistance à des antibiotiques qui sont utilisés à des fins thérapeutiques, même si le nombre des pathologies visées est réduit, et que ces gènes doivent donc faire l'objet d'un examen plus attentif que celui qui est préconisé par Mme Nutti.

77. De même, la directive du Codex régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments produits à l'aide de micro-organismes à ADN recombiné (CAC/GL 46-2003) donne, aux paragraphes 51 à 54, une orientation détaillée concernant les antibiotiques et les transferts de gènes:

> 51. En général, les souches traditionnelles de micro-organismes développés à des fins de transformation des aliments n'ont pas fait l'objet d'une évaluation de leur résistance aux antibiotiques. Plusieurs micro-organismes utilisés en production alimentaire possèdent une résistance intrinsèque à des antibiotiques précis. De telles propriétés n'excluent pas que ces souches puissent être utilisées comme receveuses lors de la construction de micro-organismes à ADN recombiné. Toutefois, les souches dans lesquelles la résistance aux antibiotiques est codée par des éléments géniques transmissibles ne devraient pas être utilisées lorsque ces souches et ces éléments géniques sont présents dans l'aliment final. Toute indication de la présence de plasmides, de transposons et d'intégrons contenant de tels gènes de résistance aux antibiotiques devrait être prise en compte de manière spécifique.
>
> 52. Pour la sélection de micro-organismes à ADN recombiné, il convient d'utiliser d'autres technologies dont la sécurité sanitaire a été démontrée et qui ne reposent pas sur les gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques de micro-organismes vivants et présents dans les aliments. En général, l'utilisation de marqueurs de résistance aux antibiotiques à des fins de construction de souches intermédiaires ne devrait pas présenter de dangers sérieux susceptibles d'empêcher l'utilisation des souches idéales pour la production d'aliments, à la condition toutefois que les gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques aient été éliminés de la construction finale.
>
> 53. Le transfert de plasmides et de gènes entre la microflore intestinale résidente et les micro-organismes à ADN recombiné ingérés peut survenir. Il faut également tenir compte de la possibilité que se produise le transfert de gènes de micro-organismes à ADN recombiné et des produits alimentaires dérivés de micro-organismes à ADN recombiné aux micro-organismes présents dans l'intestin ou dans les cellules humaines, ainsi que des répercussions d'un tel transfert. Il est peu probable que l'ADN transféré se maintienne en l'absence de pression de sélection. Toutefois, on ne peut pas totalement écarter la possibilité que de tels événements se produisent.

> 54. Afin de minimiser les risques de transfert génétique, les étapes suivantes devraient être envisagées:
>
> - l'intégration chromosomique du matériel génétique inséré est préférable à l'intégration au sein d'un plasmide;
>
> - lorsque le micro-organisme à ADN recombiné demeure viable dans le tractus gastro-intestinal, il faudrait éviter d'utiliser dans l'hybridation génétique des gènes susceptibles d'offrir un avantage sélectif aux organismes receveurs auxquels le matériel génétique est transféré involontairement; et
>
> - il convient d'éviter d'utiliser les séquences qui facilitent l'intégration dans d'autres génomes lors de la construction du matériel génétique introduit.

78. Comme cela a été signalé plus haut, l'affirmation de Mme Nutti, selon laquelle:

> À ce jour aucun compte rendu ne signale que des gènes marqueurs présents dans l'ADN du végétal sont transférés vers ces cellules (microbiennes ou mammaliennes)

est manifestement inexacte dès lors que plusieurs scientifiques ont démontré que de tels transferts de gènes se produisent *in natura*[23] ou dans des conditions environnementales simulées.[24] Des extraits de travaux cités sont transcrits ci-dessous:

> L'absorption d'ADN issu de végétaux GM et la transformation de micro-organismes peuvent se produire pendant tout l'enchaînement des événements qui prennent place dans le champ cultivé, aux sites de transformation et de stockage des produits alimentaires, dans le tractus gastro-intestinal et enfin de nouveau dans l'environnement. La probabilité que se produisent des événements de transformation est la plus haute lorsque les "concentrations" de réactifs, c'est-à-dire d'ADN transformable et de bactéries compétentes, sont élevées. Les numérations microbiennes les plus élevées des aliments d'origine végétale sont observées au cours des procédés de fermentation alimentaire comme ceux qui se produisent dans la fabrication de la choucroute, dans la confection des olives, des tomates, des concombres et des aubergines fermentés[25], dans la fabrication de la bière, ainsi que dans le levain et de nombreux aliments asiatiques à base de soja, d'arachides, de céréales ou de noix de coco. Enfin, les procédés de fermentation sont également importants dans le traitement du café et du cacao après la récolte. Le nombre de bactéries qui interviennent dans ces procédés peut dépasser 10^9 cellules par gramme, et les espèces en présence comprennent des bactéries appartenant à presque tous les genres du groupe des bactéries de l'acide lactique, ainsi que des bacilles (dans la nourriture asiatique), des bactéries de l'acide acétique, des entérobactéries. Il a été

[23] Simonet *et al.*, 2004.

[24] G. van den Eede, H. Aarts, H.-J. Buhk, G. Corthier, H.J. Flint, W. Hammes, B. Jacobsen, T. Midtvedt, J. van der Vossen, A. von Wright, W. Wackernagel, A. Wilcks. Food and Chemical Toxicology 42 (2004), 1127 à 1156.

[25] Buckenhüskes, H.J., Hammes, W.P., 1990. Starterkulturen bei der Verarbeitung von Obst und Gemüse. Bioengineering 2, 34–42. Buckenhüskes, H.J., 1993. Selection criteria for lactic acid bacteria to be used as starter cultures for various food commodities. FEMS Microbiology Reviews 12, 253–272.

> démontré que des formes représentatives de plusieurs organismes de ces groupes sont transformables par l'ADN (Lorenz et Wackernagel, 1994).[26]
>
> Tous les exemples d'insertion d'ADN issu d'un végétal GM dans des chromosomes bactériens dans des conditions environnementales simulées, effectuées dans le cadre d'expériences dites "de récupération de marqueurs" (marker rescue), ont fait intervenir des régions hautement homologues du gène marqueur de résistance à l'antibiotique et d'un gène identique présent dans le chromosome de la bactérie receveuse.[27] La question essentielle doit être de savoir si de tels événements peuvent conduire à la capture de gènes adjacents flanquant la région d'homologie. Nous sommes actuellement en mesure de dire que cette possibilité existe effectivement lorsque la région homologue est présente dans une molécule circulaire, ou lorsqu'il existe de multiples régions d'homologie. Selon les découvertes les plus récentes concernant diverses espèces bactériennes[28], une "recombinaison illégitime facilitée par homologie" peut augmenter la fréquence d'une incorporation normalement illégitime de gènes lorsque l'ADN hétérologue atteignant jusqu'à 2,9 kp est flanqué d'une courte séquence homologue au site d'intégration. Ces découvertes montrent que l'incorporation d'un gène étranger et l'expression de ce gène sont en principe possibles, bien que l'on n'ait pas prouvé qu'un tel événement ait lieu dans des environnements où l'ADN est disséminé à partir du génome de la plante comme cela se produit par exemple dans le tractus gastro-intestinal.

79. Les scientifiques sont à présent largement d'accord au niveau international sur le fait que le transfert horizontal de gènes, en particulier de GMRA, provenant de végétaux GM ou de produits issus de ces végétaux vers des micro-organismes, spécialement dans l'intestin, est improbable, mais non impossible. En conséquence, il est nécessaire d'effectuer une évaluation des risques au cas par cas. Les travaux effectués en vertu du cinquième projet-cadre GMOBILITY de l'Union européenne ont montré dans des modèles *in vitro* que la transformation et l'intégration de plasmides sont évidemment possibles dans n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal, et que la stabilité de l'ADN issu des végétaux GM est suffisante pour permettre à un petit nombre de fragments d'ADN de survivre à la transition jusqu'à la partie distale de l'intestin.[29] Cependant, il n'a été possible de détecter aucun transfert dans les modèles de tractus digestif *in vivo*, ce qui témoigne également de la faible

---

[26] Lorenz, M.G., Wackernagel, W., 1994. Bacterial gene transfer by natural genetic transformation in the environment. Microbiological Reviews 58, 563–602.

[27] Gebhard, F., Smalla, K., 1998. Transformation of Acinetobacter sp. strain BD413 by transgenic sugar beet DNA. Applied and Environmental Microbiology 64, 1550–1554. Nielsen, K.M., van Elsas, J.D., Smalla, K., 2000. Transformation of Acinetobacter sp. strain BD413 (pFG4 nptII) with transgenic plant DNA in soil microcosms and effects of kanamycin on selection of transformants. Applied and Environmental Microbiology 66, 1237–1242. de Vries, J., Wackernagel, W., 1998. Detection of nptII (kanamycin resistance) genes in genomes of transgenic plants by marker-rescue transformation. Molecular and General Genetics 257, 606–613.

[28] de Vries, J., Wackernagel, W., 2002. Integration of foreign DNA during natural transformation of Acinetobacter sp. by homology-facilitated illegitimate recombination. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 99, 2094–2099. Prudhomme, M., Libante, V., Claverys, J.P., 2002. Homologous recombination at the border: insertion-deletions and the trapping of foreign DNA in Streptococcus pneumoniae. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 99, 2100 à 2105. Meier, P., Wackernagel, W., 2003. Monitoring the spread of recombinant DNA from field plots with transgenic sugar beet plants by PCR and natural transformation of Pseudomonas stutzeri. Transgenic Research (sous presse)

[29] GMOBILITY. G. van den Eede, H. Aarts, H.-J. Buhk, G. Corthier, H.J. Flint, W. Hammes, B. Jacobsen, T. Midtvedt, J. van der Vossen, A. von Wright, W. Wackernagel, A. Wilcks. Food and Chemical Toxicology 42 (2004), 1127 à 1156.

probabilité du phénomène. Deux articles publiés récemment dans *Nature Biotechnology* indiquent que les méthodes actuelles qui permettraient de surveiller le transfert horizontal de gènes entre des cultures transgéniques et des micro-organismes sont très problématiques et insuffisamment sensibles pour détecter un tel transfert. À ce titre, même si les efforts accomplis jusqu'à présent n'ont pas abouti, dans leur grande majorité, à une observation du transfert horizontal de gènes en plein champ, ou ont conduit les scientifiques à juger que les fréquences sont trop faibles ou trop rares pour que ce transfert pose des risques, il est possible que ces conclusions soient erronées et que la réalité soit clairement différente. Les analyses menées par des scientifiques des instituts d'écologie génétique de Nouvelle-Zélande et de Norvège critiquent l'évaluation contemporaine du risque de transfert horizontal des gènes des cultures transgéniques.[30]

80. De la même manière la directive du Codex précédemment citée indique que le transfert de gènes à partir des plantes et de leurs produits alimentaires à des micro-organismes de la flore intestinale ou à des cellules humaines est considéré comme présentant une faible probabilité, mais que néanmoins la possibilité d'une telle apparition ne peut pas être complètement écartée.

81. Plus récemment, la dernière consultation d'experts FAO/OMS sur les aliments issus d'animaux génétiquement modifiés[31] a admis que la construction d'ADN utilisée devrait être examinée minutieusement lors d'une évaluation, du fait qu'un transfert horizontal ou une recombinaison pouvaient se produire. De plus, les matériaux dérivés d'un hôte bactérien peuvent contenir des fragments supplémentaires d'ADN qui n'ont aucun rapport avec le gène ciblé.[32] La possibilité d'un transfert horizontal de la construction génique a également été admise dans la mesure où l'ADN étranger ingéré dans la nourriture peut ne pas être complètement dégradé dans le tractus digestif des souris et des porcs.[33] Pour l'évaluation de la sécurité sanitaire, il est donc prudent de supposer que des fragments d'ADN peuvent survivre dans le tractus digestif humain pour être absorbés soit par la microflore intestinale, soit par les cellules somatiques tapissant l'intestin.

82. Plusieurs OGM disponibles dans le commerce sont dotés de gènes de résistance à des antibiotiques qui ont été utilisés en tant que gènes marqueurs au cours de la construction de végétaux génétiquement modifiés. Des préoccupations de deux types se présentent:

- des antibiotiques administrés oralement à un patient pourraient être inactivés par les protéines de résistance aux antibiotiques présentes dans les denrées alimentaires dérivées d'un végétal génétiquement modifié;

- des gènes de résistance pourraient s'échapper, être intégrés dans des bactéries pathogènes et s'exprimer.

---

[30] Heinemann JA and Traavik T. 2004 "Problems in monitoring horizontal gene transfer in field trials of transgenic plants" Nature Biotechnology 22, 1105 à 1109. Nielsen, K.M. and Townsend, J.P., 2004, Monitoring and modeling horizontal gene transfer. Nat.Biotechnol., 2004, 22, 9, 1110 à 1114.

[31] FAO/OMS, Évaluation sanitaire des aliments issus d'animaux génétiquement modifiés (y compris les poissons), consultation conjointe d'experts FAO/OMS sur les aliments produits par biotechnologie, Rome, Italie, 17 au 21 novembre 2003. Disponible à l'adresse <http://www.who.int/foodsafety/biotech/meetings/en/gmanimal_reportnov03_en.pdf>.

[32] Environmental effects of transgenic plants. The scope and adequacy of regulation. National Research Council, 2002. National Academy Press, Washington, 320 pages.

[33] Chowdhury EH, Shimada N, Murata H, Mikami O, Sultana P, Miyazaki S, Yoshioka M, Yamanaka N, Hirai N et Nakajima Y (2003): Detection of Cry1Ab protein in gastrointestinal contents but not visceral organs of genetically modified Bt11-fed calves, VETERINARY AND HUMAN TOXICOLOGY 45, pages 71 à 75. Schubbert *et al.*, 1997; Schubbert *et al.*, 1998.

83. La première préoccupation ne semble pas importante sur le plan clinique, dès lors que les gènes de résistance ne sont généralement pas exprimés dans les végétaux et que les enzymes d'inactivation sont pour la plupart inactivées dans l'intestin. De toute façon, ces enzymes d'inactivation sont également produites par des bactéries résistantes qui colonisent l'intestin, les muqueuses de la cavité buccale et d'autres muqueuses, et il n'existe aucune donnée clinique relative à un éventuel impact ayant entraîné l'échec d'une thérapie.

84. Seule la deuxième préoccupation fait l'objet de la question générale n° 1. Les Communautés européennes analysent ci-dessous tout d'abord les mécanismes détaillés de ce type de transfert de gènes et la probabilité d'un tel transfert, puis les risques que cela poserait pour la santé humaine (ou animale) et enfin les questions de gestion des risques.

85. Pour qu'un GMRA cloné soit transféré à partir de végétaux génétiquement modifiés vers des bactéries pathogènes dans des conditions naturelles, de nombreuses étapes sont nécessaires (OMS/FAO, 2000, voir la réponse de Mme Nutti). Ces étapes peuvent être résumées de la manière suivante:

- A. l'ADN des OGM doit être disséminé et persister, sous une forme intacte et active, dans les sols ou dans l'intestin des personnes ou des animaux qui ont consommé le végétal GM;

- B. l'ADN des OGM présent dans le sol ou dans la cavité buccale des personnes ou des animaux doit pénétrer à l'intérieur de bactéries; le gène étranger doit ensuite être intégré à ces bactéries et se trouver en capacité de produire des protéines de résistance;

- C. l'ADN étranger, intégré au génome des bactéries du sol ou de bactéries non pathogènes, doit être transféré vers des bactéries pathogènes.

A. L'ADN des OGM doit être disséminé et persister, sous une forme intacte et active, dans les sols ou dans l'intestin des personnes ou des animaux qui ont consommé le végétal GM

86. Que savons-nous? Nous savons qu'il existe, dans le sol, de l'ADN provenant de la lyse cellulaire. La majeure partie de cet ADN se dégrade. Toutefois, on peut encore en trouver des quantités détectables après de longues périodes. De l'ADN intact issu de végétaux GM a été détecté grâce à une technique moléculaire hautement sensible (la PCR), plus de deux ans après la récolte.[34] La plus longue période de persistance d'ADN dans le sol d'un champ a été observée dans un champ de pommes de terre cultivées en 1997, dont un prélèvement a été effectué l'année suivante en avril puis conservé, humide, à 4 degrés Celsius dans l'obscurité pendant quatre ans avant la préparation en vue de l'extraction et la transformation.[35] La qualité de l'ADN a été attestée expérimentalement par sa capacité de pénétrer dans des bactéries, puis de s'intégrer à leur génome.

[34] Paget E, Simonet P. On the track of natural transformation in soil. FEMS Microbiol Ecol 1994, 15:109 à 18. Gebhard F, Smalla K. Monitoring field releases of genetically modified sugar beets for persistence of transgenic plant DNA and horizontal gene transfer. FEMS Microbiol Ecol 1999, 28;261 à 72. Gebhard F, Smalla K. Transformation of Acinetobacter sp. strain BD413 by transgenic sugar beet DNA. Appl Environ Microbiol. 1998, 64:1550-4. Kay E, Vogel TM, Bertolla F, Nalin R, Simonet P. In situ transfer of antibiotic resistance genes from transgenic (transplastomic) tobacco plants to bacteria. Appl Environ Microbiol. 2002, 68:3345-51.

[35] de Vries J, Heine M, Harms K, Wackernagel W. Spread of recombinant DNA by roots and pollen of transgenic potato plants,identified by highly specific biomonitoring using natural transformation of an Acinetobacter sp. Appl Environ Microbiol. 2003,69:4455-62.

87. Dans la cavité buccale de l'homme, l'ADN est aussi rapidement dégradé; toutefois, la persistance de faibles quantités d'ADN intact a été observée, et il a été démontré que ces restes d'ADN étaient actifs.[36] De même, Duggan *et al*.[37] ont découvert une persistance d'ADN actif dans la salive et dans le liquide du rumen des moutons, suivie d'une rapide dégradation de cet ADN dans le tractus gastro-intestinal. Ils ont également découvert que les transgènes intacts provenant de fourrages ensilés survivent difficilement en quantités significatives dans le rumen, alors que l'ADN des grains de maïs y persiste pendant un temps important et peut, de ce fait, représenter une source d'ADN transformant dans le rumen.[38]

88. En conclusion, donc, il existe des preuves convaincantes indiquant que de petites quantités d'ADN suffisamment intact pour pénétrer dans des bactéries peuvent persister dans le sol et dans la cavité buccale de l'homme et des animaux, mais que l'ADN est presque complètement détruit dans le tractus intestinal inférieur.

B. L'ADN des OGM présent dans le sol ou dans la cavité buccale des personnes ou des animaux doit pénétrer à l'intérieur de bactéries; le gène étranger doit ensuite être intégré à ces bactéries et se trouver en capacité de produire des protéines de résistance.

89. Le mode de pénétration de l'ADN extracellulaire à l'intérieur des bactéries est dénommé "transformation naturelle". Il n'a été identifié qu'un nombre limité de bactéries (environ 40 espèces) qui possèdent les mécanismes cellulaires autorisant cette transformation. Parmi celles-ci, quelques espèces bactériennes pathogènes ou non pathogènes (commensales) résident de façon habituelle dans la cavité buccale de l'homme et des animaux (*Streptococcus*, *Neissseria*, *Haemophilus* et *Moraxella*)[39]; les autres sont présentes dans l'environnement. En outre, l'aptitude à être transformée dépend de circonstances environnementales favorables qui varient selon la bactérie. Par ailleurs, l'ADN introduit ne doit pas être dégradé par la bactérie, et on estime que pour que l'intégration dans le chromosome puisse s'effectuer via un processus dénommé "recombinaison", il est nécessaire que l'ADN étranger possède, sur une certaine longueur, une similarité avec l'ADN chromosomique de l'hôte.[40] La longueur de la similarité requise dépend des espèces bactériennes.

90. Malgré ces difficultés, certains auteurs ont réussi à transformer *Acinetobacter calcoaceticus* (une bactérie environnementale) *in vitro* et dans le sol avec de l'ADN végétal porteur d'un gène de résistance à un antibiotique (kanamycine ou streptomycine/spectinomycine).[41] Les fréquences de

---

[36] Mercer DK, Scott KP, Bruce-Johnson WA, Glover LA, Flint HJ. Fate of free DNA and transformation of the oral bacterium Streptococcus gordonii DL1 by plasmid DNA in human saliva. Appl Environ Microbiol. 1999, 65:6-10. Mercer DK, Scott KP, Melville CM, Glover LA, Flint HJ. Transformation of an oral bacterium via chromosomal integration of free DNA in the presence of human saliva. FEMS Microbiol Lett. 2001,200:163-7.

[37] Duggan PS, Chambers PA, Heritage J, Forbes JM. Survival of free DNA encoding antibiotic resistance from transgenic maize and the transformation activity of DNA in ovine saliva, ovine rumen fluid and silage effluent. FEMS Microbiol Lett. 2000, 191:71-7.

[38] Duggan PS, Chambers PA, Heritage J, Michael Forbes J. Fate of genetically modified maize DNA in the oral cavity and rumen of sheep. Br J Nutr. 2003, 89:159-66.

[39] Recensées dans Bertolla F, Kay E, Simonet P. Potential dissemination of antibiotic resistance genes from transgenic plants to microorganisms. Infect Control Hosp Epidemiol. 2000, 21:390-3.

[40] *Ibidem*.

[41] Gebhard F, Smalla K. Transformation of Acinetobacter sp. strain BD413 by transgenic sugar beet DNA. Appl Environ Microbiol. 1998, 64:1550-4. Nielsen KM, Bones AM, Smalla K, van Elsas JD. Horizontal gene transfer from transgenic plants to terrestrial bacteria--a rare event? FEMS Microbiol Rev. 1998, 22:79 à 103. Nielsen KM, van Elsas JD, Smalla K. Transformation of Acinetobacter sp. strain BD413(pFG4DeltanptII) with transgenic plant DNA in soil microcosms and effects of kanamycin on selection of transformants. Appl Environ Microbiol. 2000, 66:1237-42. de Vries J, Herzfeld T, Wackernagel W. Transfer of plastid DNA from tobacco to the soil bacterium Acinetobacter sp. by natural transformation. Mol

transformation étaient relativement faibles, mais variables selon les conditions. Trois observations importantes sont à faire:

- 1/ l'intégration de l'ADN (la recombinaison) a eu lieu, même dans des régions du chromosome de l'hôte présentant peu de similarités avec l'ADN exogène; la seule présence d'un petit nombre de "points chauds de recombinaison" similaires de faible longueur était suffisante;

- 2/ les segments de l'ADN intégré comprenaient fréquemment des gènes végétaux adjacents au gène de résistance à l'antibiotique; et

- 3/ la bactérie a exprimé le gène végétal.

91. Toutefois, la plupart des expériences ont été réalisées *in vitro* et l'un des principaux facteurs limitant la transformation des gènes issus de végétaux transgéniques est la difficulté, pour la bactérie, de se trouver dans un état où elle est naturellement transformable. Les conditions des sols ne sont probablement pas optimales et la fréquence des transformations est très faible dans les conditions naturelles.[42] Il faut cependant mentionner que les séquences de nucléotides et de protéines ont apporté la preuve que des gènes végétaux (issus de végétaux naturels "non modifiés") ont été transférés, au cours de l'évolution, des végétaux vers les bactéries.[43]

92. Il est donc possible de conclure que:

- 1/ l'intégration de gènes de résistance issus de l'ADN d'un végétal dans le génome d'une bactérie tellurique par transformation naturelle est peu fréquente mais possible, et elle se produit plus facilement que ce que l'on pensait initialement; et

- 2/ la présence de gènes de résistance permet à ceux-ci de jouer un rôle d'"ancre" qui facilite l'intégration de gènes végétaux adjacents dans la bactérie; ces gènes sont exprimés et peuvent être disséminés dans l'environnement par l'intermédiaire de la bactérie. L'efficacité du transfert de gènes dans les conditions naturelles semble faible. Toutefois, cette affirmation est fondée sur un petit nombre d'études expérimentales trouvées dans la documentation scientifique.

C. L'ADN étranger intégré au génome de bactéries du sol ou de bactéries non pathogènes doit être transféré vers des bactéries pathogènes.

93. De nombreux éléments de preuve indiquent que les échanges d'ADN se produisent facilement et de diverses manières entre les bactéries, y compris entre bactéries pathogènes et bactéries non pathogènes.

Microbiol. 2004;53:323-34. de Vries J, Wackernagel W. Integration of foreign DNA during natural transformation of Acinetobacter sp. by homology-facilitated illegitimate recombination. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002, 99:2094-9

[42] Nielsen KM, van Elsas JD, Smalla K. Transformation of Acinetobacter sp. strain BD413(pFG4DeltanptII) with transgenic plant DNA in soil microcosms and effects of kanamycin on selection of transformants. Appl Environ Microbiol. 2000, 66:1237-42.

[43] Nielsen KM, Bones AM, Smalla K, van Elsas JD. Horizontal gene transfer from transgenic plants to terrestrial bacteria--a rare event? FEMS Microbiol Rev. 1998, 22:79 à 103. Droge M, Puhler A, Selbitschka W. Horizontal gene transfer as a biosafety issue: a natural phenomenon of public concern. J Biotechnol. 1998, 64:75 à 90.

94. D'autres examens peuvent être nécessaires pour réaliser une évaluation exhaustive des risques causés par les GMRA; on peut par exemple évaluer la présence de séquences restantes importantes de plasmides bactériens, ou celle de fonctions bactériennes (fonction d'origine de réplication autonome, fonction de mobilité horizontale) du vecteur utilisé originellement pour transformer le végétal, intégrées à l'ADN végétal et liées génétiquement avec le GMRA. Ces séquences sont susceptibles de conférer la réplication autonome du GMRA si elles sont transférées à des bactéries; pire encore, la présence des fonctions d'un plasmide à large spectre d'hôte permettrait la dissémination rapide du GMRA vers des bactéries appartenant à d'autres espèces ou d'autres genres.

95. La conclusion générale que l'on peut tirer, en ce qui concerne le transfert de GMRA clonés vers des bactéries pathogènes à partir de végétaux génétiquement modifiés, est donc qu'un tel transfert constitue un scénario plausible dès lors qu'il a été démontré que chacune des étapes requises est possible. Cette conclusion est appuyée par des preuves circonstancielles qui font état de migrations de gènes végétaux vers des bactéries au cours de l'évolution et qui confirment donc le caractère probable du scénario. Toutefois, sous l'angle de l'analyse des risques, le risque n'a pas été quantifié de façon adéquate et il est probablement très faible.

96. S'il se trouve que des GMRA sont effectivement transférés des végétaux vers des bactéries, la question subsidiaire que l'on peut alors se poser est de savoir quels sont les risques de ces transferts pour la santé humaine et pour la santé animale. La réponse dépend des antibiotiques concernés par les GMRA des plantes génétiquement modifiées.

97. Dans la mesure où le risque dépend de l'importance clinique et vétérinaire des antibiotiques à l'égard desquels est conférée une résistance, une analyse des antibiotiques au cas par cas devra être effectuée. Les principaux marqueurs de résistance à des antibiotiques d'utilisation courante dans les végétaux GM sont les suivants:

Gène de résistance à la kanamycine: gène *npt*II

98. Ce gène est largement utilisé comme marqueur. Il confère une résistance à la kanamycine et à la néomycine par inactivation des antibiotiques. L'utilisation thérapeutique de la kanamycine est marginale, et la résistance à cet antibiotique a une très faible importance clinique. Toutefois, l'amikacine, dérivée de la kanamycine, est un antibiotique important pour la thérapie humaine. Des mutations du gène *npt*II peuvent étendre l'activité de l'enzyme d'inactivation produite à l'amikacine. Les deux mutations nécessaires n'ont cependant été obtenues qu'en conditions de laboratoire et n'ont jamais été détectées à ce jour dans des isolats cliniques, bien qu'il existe des isolats hébergeant le gène *npt*II.

Gène de résistance à la streptomycine: gène *aad*A

99. Ce gène confère une résistance à la streptomycine et à la spectinomycine par inactivation des antibiotiques. L'utilisation thérapeutique de ces antibiotiques est marginale, et la résistance a une très faible importance clinique. Les seules indications, à savoir la tuberculose à bacilles multirésistants pour la streptomycine et l'urétrite due au gonocoque (gonorrhée) pour la spectinomycine, sont en petit nombre, mais importantes. La streptomycine est utilisée comme pesticide agricole, principalement aux États-Unis et au Japon.

Gène de résistance à l'ampicilline: gène *bla*$_{(TEM)}$

100. Le gène confère une résistance à l'ampicilline et aux antibiotiques associés, par inactivation due à une enzyme dénommée pénicillinase. L'ampicilline est un antibiotique important pour l'homme et pour les animaux. Toutefois, la résistance à l'ampicilline est déjà très répandue dans les bactéries à

Gram négatif responsables d'infections des voies urinaires et intra-abdominales (péritonite), et cet antibiotique est surtout utilisé pour les infections des voies respiratoires causées en majeure partie par des bactéries à Gram positif qui ne produisent pas de bêta-lactamases. Des isolats d'*Escherichia coli*, bactérie très commune et principale responsable des infections des voies urinaires, obtenus dans des urines prélevées en Europe, aux États-Unis et en Amérique latine, montrent que 30 à 50 pour cent de ces bactéries produisent des pénicillinases.[44] La plupart des isolats produisant de la pénicillinase contiennent un gène $bla_{(TEM)}$.

101. Ces GMRA doivent également être examinés avec attention pour ce qui regarde les utilisations vétérinaires pertinentes de l'antibiotique concerné dans le traitement des maladies animales, notamment dans les cas d'épizooties ou de zoonoses.

102. Tous les antibiotiques concernés par les gènes de résistance provenant des végétaux GM ont-ils la même importance? Comme cela a été expliqué ci-dessus, il semble que le risque varie suivant l'usage de l'antibiotique. Il diffère également en fonction de la dissémination préalable des gènes de résistance dans la nature. Il semble que le gène *npt*II soit déjà amplement répandu dans les bactéries telluriques et entériques et qu'il confère une résistance à des antibiotiques qui n'ont pas d'importance. Le gène *aad*A a une importance similaire; toutefois les antibiotiques visés par ce gène sont utilisés pour des indications thérapeutiques très limitées mais importantes. Le gène *bla* confère une résistance à des antibiotiques importants du point de vue clinique, mais il est déjà disséminé dans la nature.

103. En outre, il existe dans les produits GM en cause dans le présent différend d'autres GMRA pour lesquels les évaluations de risques peuvent aboutir à des résultats différents compte tenu des autres usages thérapeutiques importants des antibiotiques correspondants. C'est, par exemple, le cas du gène *nptIII* qui confère une résistance à l'amikacine, comme cela est expliqué dans nos commentaires concernant la question n° 98.

104. Un groupe scientifique de l'Autorité européenne de sécurité des aliments[45] a évalué les risques potentiels associés à des gènes spécifiques de résistance à des antibiotiques et recommandé de les répartir en trois groupes de risques, du plus faible au plus élevé: le groupe 1 qui contient des gènes de résistance déjà amplement disséminés dans des bactéries telluriques et entériques et conférant une résistance à des antibiotiques qui ont un intérêt thérapeutique faible ou nul; le groupe 2 qui contient des gènes de résistance déjà amplement disséminés dans la nature et conférant une résistance à des antibiotiques qui ont une utilisation thérapeutique dans des domaines définis de la médecine; et le groupe 3 qui contient des gènes conférant une résistance à des antibiotiques qui ont un grand intérêt pour la thérapie humaine, indépendamment de toute considération concernant la valeur réelle de la menace. Le groupe 1 contient le gène *nph*II, le groupe 2 les gènes *bla* et *aad*A, et le troisième groupe est composé d'autres gènes qui ne sont pas mentionnés ici. Le groupe scientifique a recommandé que l'utilisation des gènes de résistance du deuxième groupe soit limitée aux essais en plein champ; le groupe n'a pas trouvé de raison valable pour restreindre l'usage des gènes de résistance du premier groupe.

[44] Gordon KA, Jones RN; SENTRY Participant Groups (Europe, Latin America, North America). Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Résultats du Programme de surveillance antimicrobienne SENTRY (2000). Diagn Microbiol Infect Dis. 2003, 45:295 à 301.

[45] Avis du groupe scientifique sur les organismes génétiquement modifiés concernant l'utilisation de gènes de résistance aux antibiotiques en tant que gènes marqueurs dans les plantes génétiquement modifiées. The EFSA Journal 2004:48;1 à 18. Disponible à l'adresse <http://www.efsa.eu.int>.

105. La notion selon laquelle, jusqu'à présent, les isolats bactériens d'origine humaine ou animale n'ont permis d'observer aucun transfert de gènes marqueurs de végétaux GM vers des bactéries n'est pas fondée sur des preuves suffisantes: en effet, étant donné que les gènes marqueurs sont les mêmes que ceux qui sont déjà disséminés dans la nature, il est difficile de suivre leur trace.

106. Les conclusions dont les Communautés européennes ont donné les grandes lignes ci-dessus sont fondées sur des preuves scientifiques.

Considérations relatives à la gestion des risques

107. Bien que le risque que présente pour la santé humaine le transfert vers une bactérie pathogène d'une résistance à un antibiotique soit considéré comme faible, il n'est cependant pas négligeable dès lors que le Codex Alimentarius a recommandé d'éviter la présence de GMRA. Le danger suscité par le transfert de gènes marqueurs de résistance à des antibiotiques existe bel et bien et il est difficile, si ce n'est impossible, de quantifier avec précision les risques correspondants, par les méthodes d'analyse actuelles. En conséquence, les GMRA doivent être évités.

108. Cette recommandation tient également compte du fait que ces gènes, qui sont nécessaires à la construction de la modification génétique, n'ont plus d'utilité dans les plantes GM disponibles dans le commerce, et qu'il existe des techniques qui permettent de les éliminer de ces plantes au cours des dernières étapes de la construction.

109. Cette conclusion, qui concerne la gestion des risques, est également justifiée par le fait qu'une politique générale adoptée par l'Europe, et, dans une certaine mesure, plus généralement dans le monde, vise à réduire le taux de résistance bactérienne aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes. Cela se traduit en particulier par les efforts déployés pour surveiller et contrôler la consommation humaine et animale d'antibiotiques (campagnes visant à diminuer la consommation, contrôle des prescriptions médicales dans les hôpitaux, interdiction des anabolisants chez les animaux) et les recommandations d'approbation de probiotiques qui doivent être dénués de gènes de résistance "dangereux". Ces efforts ne doivent pas être remis en cause par l'usage de gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques dans les OGM.

Question n° 2

Sur la base des renseignements dont dispose le Groupe spécial, existe-t-il des preuves scientifiques appuyant l'hypothèse selon laquelle la résistance aux antibiotiques se forme par des moyens autres que l'ingestion de denrées alimentaires ou d'aliments pour animaux par les hommes ou les animaux, c'est-à-dire en raison de l'éventuelle persistance d'ADN dérivé des végétaux dans l'environnement, au cours de la culture et de la récolte des espèces cultivées, et dans les résidus subsistant dans le sol?

i) Si les preuves scientifiques indiquent qu'un événement de la sorte est susceptible de se produire, quel risque, s'il en est, représente cet événement? Quelle est la pertinence ou l'importance de ce risque par rapport à l'éventualité d'un transfert de ce type provenant d'autres sources de résistance aux antibiotiques et ne mettant donc pas en jeu l'utilisation de la technologie de l'ADN recombinant?

ii) Ces conséquences sont-elles pertinentes pour les types spécifiques de gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques utilisés actuellement dans les produits mis en cause dans le présent différend?

iii) Si de tels risques ont été reconnus, quelles sont les options de gestion du risque disponibles pour les limiter et quelle est leur efficacité?

Commentaires d'ordre général

110. La deuxième question du Groupe spécial visait à obtenir un avis tout aussi important quant à la possibilité que d'autres voies que les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux, ainsi que la persistance de l'ADN végétal dans l'environnement et dans le sol, conduisent à l'apparition d'une résistance à des antibiotiques.

111. Malheureusement, aucun expert n'a répondu à cette importante question d'ordre général, Mme Nutti ayant indiqué qu'elle concernait la sécurité de l'environnement et ne correspondait pas à son domaine de compétence. Étant donné que cette question est étroitement liée à la question n° 1, les Communautés européennes s'efforceront de fournir des preuves scientifiques aussi objectives que possible pour aborder le problème soulevé par le Groupe spécial.

112. Les preuves scientifiques présentées ci-dessous permettent d'aboutir aux conclusions suivantes:

- la résistance aux antibiotiques peut se former par des voies autres que l'ingestion d'aliments par les hommes et les animaux et le transfert vers la flore intestinale;

- il a été démontré que des gènes de résistance issus de végétaux GM peuvent être capturés et exprimés par des bactéries de l'environnement, probablement avec une fréquence faible;

- le risque pour la santé des personnes ou des animaux (infection directe des patients immunocompromis par des bactéries de l'environnement) peut être faible, mais le danger est appréciable;

- la même analyse au cas par cas signalée dans les commentaires à la question n° 1 doit être appliquée, dès lors que des GMRA différents, des constructions génétiques différentes et des environnements différents peuvent générer des variations notables des risques associés.

Commentaires détaillés

113. Il existe des éléments de preuve manifestes indiquant que la résistance aux antibiotiques survient non seulement par suite de l'ingestion de denrées alimentaires, mais aussi du fait de la circulation des bactéries dans l'environnement et entre les hommes et les animaux, directement (par contact) ou indirectement (à travers des vecteurs inertes). C'est le cas, par exemple, des infections nosocomiales (infections d'origine hospitalière) qui sont en majorité liées à l'acquisition par les patients de bactéries multirésistantes provenant d'autres patients hospitalisés ou d'instruments insuffisamment stérilisés. Un autre exemple est fourni par l'acquisition de bactéries résistantes par consommation d'eau contaminée par des bactéries provenant de l'environnement, ou par contamination de blessures par le sol, dans le cas des agriculteurs ou d'autres travailleurs qui se trouvent en contact avec le sol. Ce dernier exemple est le plus pertinent en ce qui concerne la question n° 2.

114. Il faut se rappeler que nous connaissons seulement une proportion minime de la flore bactérienne et microbienne du sol. Probablement plus de 95 à 99 pour cent des espèces sont encore

inconnues. En conséquence, les répercussions de la présence d'ADN contenant des GMRA, et de l'éventuel transfert de cet ADN à des bactéries ne peuvent pas être pleinement évaluées à ce stade.

115. Parmi les bactéries du sol, y compris parmi les bactéries pathogènes, il existe déjà un nombre considérable de souches résistantes à des antibiotiques. D'une part, cela pourrait signifier que l'ajout de quelques gènes de résistance, probablement avec une faible fréquence, n'a pas un impact important. Mais d'autre part, tous les efforts visant à réduire la proportion de gènes de résistance dans les populations bactériennes, et en particulier dans des écosystèmes bactériens inconnus, devraient être fortement encouragés. En outre, s'il arrivait qu'une souche pathogène devienne résistante par suite de la culture de plantes GM, et que ces bactéries causent des maladies mortelles, il serait impossible de déterminer l'origine de l'événement. On ne peut pas retrouver la trace des gènes de résistance introduits dans les OGM. De ce point de vue, l'introduction de gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques, à quelque niveau que ce soit dans l'environnement, n'est certainement pas acceptable.

116. En plus de cela, les liaisons génétiques existant dans le végétal GM entre le GMRA et d'autres éléments génétiques sont susceptibles de renforcer le maintien ou l'amplification de l'ADN du GMRA issu des végétaux GM dans l'environnement. En effet, ces éléments génétiques liés au GMRA, que leur présence soit volontaire ou non, tels que les fonctions d'origine de réplication du plasmide bactérien, d'origine de transfert et de mobilité du plasmide bactérien, y compris de transfert vers une large gamme d'hôtes, ou bien les gènes végétaux pouvant conférer un avantage sélectif à la plante dans des conditions spécifiques (par exemple, un gène de résistance à un herbicide lorsque la plante est en présence de l'herbicide), peuvent donner des avantages sélectifs favorisant le maintien du GMRA dans les cellules et organismes divers dans lesquels il peut être intégré.

117. En outre, les propriétés physico-chimiques du sol, telles que le pH, qui sont encore largement inexplorées, peuvent être très variées et avoir un impact de grande importance sur la stabilité et la transformabilité de l'ADN nu dans le sol. Dans certaines conditions environnementales et physico-chimiques, l'ADN s'est montré capable de persister, intact, pendant des périodes de temps très prolongées dans la nature.

118. Comme cela a été signalé à la question n° 1, ci-dessus, nous savons qu'*Acinetobacter calcoaceticus*, une bactérie environnementale, a été transformée par de l'ADN végétal porteur d'un gène de résistance à un antibiotique (résistance à la kanamycine ou à la streptomycine/spectinomycine).[46] Les fréquences de transformation étaient relativement faibles. Il convient d'observer qu'*Acinetobacter* constitue une source importante d'infections (en particulier chez les patients fragilisés ou immunocompromis) provenant de l'environnement dans les hôpitaux, et qu'elle est considérée comme un pathogène émergent.[47] Toutefois, en milieu hospitalier, cette bactérie est déjà résistante à un nombre important d'antibiotiques, et une résistance supplémentaire issue de

[46] Gebhard F, Smalla K. Transformation of Acinetobacter sp. strain BD413 by transgenic sugar beet DNA. Appl Environ Microbiol. 1998, 64:1550-4. Nielsen KM, Bones AM, Smalla K, van Elsas JD. Horizontal gene transfer from transgenic plants to terrestrial bacteria--a rare event? FEMS Microbiol Rev. 1998, 22:79-103. Nielsen KM, van Elsas JD, Smalla K. Transformation of Acinetobacter sp. strain BD413(pFG4DeltanptII) with transgenic plant DNA in soil microcosms and effects of kanamycin on selection of transformants. Appl Environ Microbiol. 2000, 66:1237-42. de Vries J, Herzfeld T, Wackernagel W. Transfer of plastid DNA from tobacco to the soil bacterium Acinetobacter sp. by natural transformation. Mol Microbiol. 2004;53:323 à 34. de Vries J, Wackernagel W. Integration of foreign DNA during natural transformation of Acinetobacter sp. by homology-facilitated illegitimate recombination. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002, 99:2094-9.

[47] Coelho J, Woodford N, Turton J, Livermore DM. Multiresistant Acinetobacter in the UK: how big a threat? J Hosp Infect. 2004, 58:167-9. Jain R, Danziger LH. Multidrug-resistant Acinetobacter infections: an emerging challenge to clinicians. Ann Pharmacother. 2004,38:1449-59.

végétaux ne modifierait pas substantiellement le grave problème que pose la multirésistance de cet organisme.

119. Ce seul exemple peut toutefois représenter uniquement la partie visible de l'iceberg, mise au jour parce qu'elle a fait l'objet d'une investigation, alors qu'il peut exister d'autres cas, plus problématiques du point de vue de l'impact thérapeutique mais non découverts à ce jour du fait qu'ils n'ont pas été recherchés de façon appropriée. En outre, le risque de la dissémination de la résistance dans la nature ne devrait devenir significatif que si une pression sélective est exercée par l'usage des antibiotiques: l'utilisation d'un antibiotique jouant le rôle d'agent sélecteur entraînerait une augmentation du nombre de bactéries porteuses du gène de résistance par élimination des bactéries sensibles. Cela n'exclut pas, néanmoins, le maintien et la mobilité des GMRA dans la nature en l'absence de sélection, ou l'augmentation de leur nombre par suite de la sélection d'un autre élément génétique lié au GMRA.

120. Par ailleurs, il n'existe, entre les bactéries, aucun obstacle infranchissable susceptible d'empêcher le transfert des gènes. En conséquence, la résistance pourrait être transférée, par événements successifs, des bactéries végétales aux bactéries environnementales, puis aux bactéries pathogènes. Encore une fois, la probabilité de ces événements doit être très faible, à moins que le maintien ou le transfert du GMRA ne présente un avantage.

121. Un autre point important, déjà mentionné, a trait au fait que les segments d'ADN intégrés dans *Acinetobacter* comprennent souvent des gènes végétaux adjacents au GMRA, et que la bactérie exprime ces gènes végétaux.[48] La présence de gènes de résistance permet à ceux-ci de jouer un rôle d'"ancre" qui facilite l'intégration de gènes végétaux adjacents dans la bactérie; ces gènes peuvent être exprimés et disséminés dans l'environnement par l'intermédiaire de la bactérie. Encore une fois, en cas d'utilisation de l'antibiotique qui a servi d'agent de sélection dans l'agriculture, la présence de GMRA et de tout gène présentant avec ceux-ci une liaison génétique pourrait entraîner une augmentation du nombre de bactéries et une dissémination notable des gènes correspondants.

122. Ici encore, les options de gestion des risques proposées par le Codex en matière de sécurité sanitaire des denrées alimentaires peuvent être appliquées d'une façon plus générale, à savoir que la présence de GMRA devrait être évitée par tous les moyens et que les végétaux GM ne devraient pas contenir de gènes de ce type qui seraient susceptibles de conférer une résistance à des antibiotiques importants du point de vue clinique ou vétérinaire.

Question n° 3

Sur la base des renseignements dont dispose le Groupe spécial, existe-t-il des preuves scientifiques appuyant l'hypothèse selon laquelle la généralisation de la culture de plantes cultivées Bt, telles que le maïs biotechnologique de la variété Bt, a une incidence néfaste sur les organismes non cibles susceptibles d'être exposés à ces cultures dans le cadre de pratiques agricoles courantes (voir, entre autres, les pièces EC-149, EC-150, EC-151 et EC-152)? Dans l'affirmative, ce risque est-il comparable avec les risques que représentent pour les organismes non cibles les applications non biotechnologiques des toxines Bt (par exemple, l'usage de la toxine Bt comme insecticide dans l'agriculture classique et l'agriculture biologique)? Quelles options de gestion du risque permettraient d'atténuer le risque en question et quelle est leur efficacité?

[48] de Vries J, Herzfeld T, Wackernagel W. Transfer of plastid DNA from tobacco to the soil bacterium Acinetobacter sp. by natural transformation. Mol Microbiol. 2004;53:323-34.

Commentaires d'ordre général

123. Les Communautés européennes observent que les deux experts du Groupe spécial qui abordent cette question (MM. Squire et Andow) sont d'accord sur le fait que les effets des OGM exprimant la toxine Bt *peuvent* se répercuter sur les organismes non cibles, ce qui, selon eux, n'est pas encore confirmé, dès lors que des dispersions à petite échelle entraînent peu d'effets toxiques ou catastrophiques immédiats. Toutefois, le fait qu'aucun effet catastrophique n'ait été observé ne signifie pas, de l'avis des experts, qu'il ne se produit aucun effet sur les organismes non cibles, et M. Andow recommande, en conséquence, que toute option de gestion des risques soit fondée sur le scénario de la pire éventualité. M. Squire explique qu'un contrôle en plein champ à long terme sera nécessaire pour déterminer s'il existe un effet notable de ce type. Ces essais devront être spécifiques de la culture et de l'environnement auquel celle-ci est destinée.

124. Les Communautés européennes ont peu de commentaires détaillés à ajouter à cet avis à ce stade, mais souhaitent attirer l'attention sur un ensemble de preuves scientifiques récentes relatives aux effets des cultures Bt sur les organismes non cibles, en particulier sur les organismes telluriques et les nématodes; les Communautés souhaitent également signaler un certain nombre de documents sélectionnés concernant la sensibilité des organismes non cibles aux toxines Bt.

Commentaires détaillés

125. En ce qui concerne les effets non intentionnels du maïs Bt sur les organismes non cibles, un article très récent[49] fait mention de certains effets que le maïs exprimant la toxine Bt exerce sur les nématodes telluriques, effets qui sont particuliers au site et à la saison et viennent confirmer les arguments plaidant pour a) des études au cas par cas, b) un contrôle à long terme (minimum trois ans), c) des études portant sur des régions spécifiques, et d) l'inclusion de comparaisons pertinentes (autres cultures et traitements de gestion des sols).

126. Les effets détectés sur les nématodes ont également été observés par d'autres auteurs[50], bien que personne ne comprenne encore la raison pour laquelle ils se produisent (la concentration de nématodes est moindre sous le maïs Bt dans certaines combinaisons de sols/régions/méthodes de travail du sol). Ces effets peuvent être liés à l'exsudation racinaire, à la composition de la plante, à des variations de l'humidité sous les plantes de maïs Bt, à des modifications des interactions trophiques d'une source d'alimentation des nématodes, ou à tout autre effet lié directement ou indirectement à l'expression de la toxine Bt. Cette situation donne une preuve saisissante des incertitudes qui demeurent et des différences régionales en matière d'écologie des sols pour ce qui regarde les effets du maïs Bt sur les organismes non cibles. Certains pourraient soutenir que les résultats sont transitoires et de peu d'envergure, et que l'on pourrait dès lors les écarter, mais cette réaction ne constituerait pas l'aboutissement d'une évaluation appropriée des risques si les effets s'accumulaient avec le temps en raison de la répétition d'une monoculture de maïs dans le même champ, ou par suite de la possibilité de cultiver certaines variétés GM sans labour et de façon

[49] Voir la pièce EC-164: B. S. Griffiths, S. Caul, J. Thompson, A. N. E. Birch, C. Scrimgeour, M. N. Andersen, J. Cortet, Antoine Messéan, Christophe Sausse, Bernard Lacroix, P. H. Krogh. A comparison of soil microbial community structure, protozoa and nematodes in field plots of conventional and genetically modified maize expressing the Bacillus thuringiensis CryIAb toxin. Manuscrit accepté dans Plant and Soil Journal.

[50] B. Manachini, S., Landi, M. C. Fiore, M. Festa et S. Arpaia, IOBC wprs Bulletin, 2004, 27, 103. Manachini B., Lozzia G.C., 2002 - First investigations into the effects of Bt corn crop on Nematofauna. - Boll. Zool. Agr. Bachic. Ser. II, 34(1): 85 à 96. Manachini B., 2003 - Effects of transgenic corn on Lydella thompsoni Herting (Diptera:Tachinidae) parasitoid of Ostrinia nubilalis Hb. (Lepidoptera Crambidae).- Boll. Zool. Agr. Bachic. Ser. II, 35(2): 111 à 125.

successive pendant plusieurs saisons. Dans ces circonstances, le risque pour les organismes et l'écosystème telluriques pourrait augmenter dans la durée.

127. Les Communautés européennes aimeraient en outre présenter des preuves scientifiques, en rapport avec la présente question et la question n° 4, concernant les différences entre les sensibilités des espèces d'insectes qui constituent a) des parasites, et b) des non-parasites (espèces protégées ou appartenant au patrimoine, comme les papillons), à l'égard des toxines Bt.

128. L'état actuel de l'évaluation des risques en Europe montre qu'il y a eu, et qu'il y a toujours, d'importants motifs de préoccupation en ce qui concerne la toxine Bt, spécialement pour ce qui a trait aux effets de cette toxine sur les organismes non cibles; il n'a été répondu à ces préoccupations qu'au cours des dernières années et les données continuent d'affluer.

129. Ces éléments de preuve supplémentaires relatifs aux différentes sensibilités aux toxines Bt, disponibles auprès de publications révisées par des pairs, mettent en évidence le fait qu'il existe, entre les espèces d'insectes parasites et les espèces protégées ou appartenant au patrimoine, une grande fourchette de sensibilités aux toxines Bt exprimées dans les cultures GM. De ce fait, il est possible de soutenir:

- qu'il existe encore véritablement des incertitudes scientifiques concernant **les effets** des toxines Bt **sur les espèces non cibles** et la sensibilité des insectes régionaux non cibles (par exemple, des papillons représentant une valeur culturelle régionale qui pourraient être exposés aux toxines Bt à travers la culture GM dans l'une quelconque des régions d'Europe). (Sensibilité aux toxines Bt des espèces de lépidoptères non parasites qui pourraient appartenir aux espèces protégées ou au patrimoine d'une région ou d'un pays spécifiques; par exemple des insectes herbivores non cibles (papillons) susceptibles d'être affectés par des cultures Bt, et de présenter des différences entre les espèces en matière de sensibilité aux toxines Bt)[51];

- qu'il existe, même en ce qui concerne les **espèces de lépidoptères parasites cibles**, des différences considérables de sensibilité entre les espèces, ce qui peut avoir un impact sur les stratégies de gestion de la résistance des insectes (GRI) de certains pays ou de certaines régions (il s'agit de la sensibilité aux toxines Bt des espèces de lépidoptères (chenilles) parasites qui sont des espèces "cibles" potentielles des cultures Bt).[52] En d'autres mots, une "stratégie haute dose/refuge" appliquée pour l'espèce X dans une région peut ne pas être efficace pour l'espèce Y dans une autre région, du fait que l'espèce Y est moins sensible aux toxines Bt que l'espèce X. Cet effet a déjà été démontré[53] dans le cas du cotonnier Bt cultivé aux États-Unis et en Australie: le cotonnier porteur de l'événement Bt produit aux États-Unis était raisonnablement efficace dans ce pays dans le cadre d'une stratégie haute dose/refuge, mais ne s'est pas montré suffisamment efficace, avec la même GRI, en Australie pour

[51] Wraight, Zangerl, Carroll et Berembaum (2001). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 7770 à 7773. Zangerl, McKenna, Wraight, Carroll, Ficarello, *et al.*, (2001). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 113 à 118. Sears, Hellmich, Stanley-Horn, Oberhauser, Pleasants, *et al.* (2001). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 119317-42. Jesse et Obrycki (2000) Oecologia 125: 241 à 248. Jesse et Obrycki (2002). J. Kansas Entomol. Soc. 75:55 à 58. Jesse et Obrycki (2003) Agric. Environ. 97:225 à 233. Sears, Hellmich, Stanley-Horn, Oberhauser, Pleasants, *et al.* (2001). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 11925-30.

[52] Fitt *et al.*, 2004 Report for International Cotton Advisory Committee, pages 1 à 64. Felke, Lorenz et Langenbruch (2002). J. Appl. Entomol. 126:320 à 325. Wolt, Peterson, Bystrak et Meade (2003). Environ. Entomol. 32(2) 237 à 246. Dutton, Romeis et Bigler (2003). BioControl 27:441 à 447. Bernal, Griset et Gillogly (2002). J. Entomol. Sci. 37:27 à 40.

[53] Fitt *et al.*, 2004 Report for International Cotton Advisory Committee, pages 1 à 64.

lutter contre une importante espèce de parasite local, du fait que cette espèce était moins sensible aux toxines Bt.

130. L'Australie a depuis lors adopté un nouvel événement Bt pour le cotonnier qui exprime deux toxines Bt différentes afin de pouvoir adopter une meilleure stratégie "haute dose" pour les espèces australiennes, moins sensibles au cotonnier Bt de première génération (spécialement à la fin de la saison de croissance).

131. Ces éléments de preuve scientifique soulignent une fois encore l'existence de différences régionales et le manque d'informations suffisantes concernant les organismes cibles (parasites) et les organismes non cibles (espèces relevant de la biodiversité et espèces protégées).

Question n° 4

Sur la base des renseignements dont dispose le Groupe spécial, existe-t-il des preuves scientifiques appuyant l'hypothèse selon laquelle la généralisation de la culture du maïs Bt, ou d'autres applications non biotechnologiques des toxines Bt, conduit à l'apparition d'organismes cibles résistant à la toxine Bt dans les conditions naturelles? Dans l'affirmative, quelles sont les options de gestion du risque disponibles pour limiter tout risque résultant et quelle est leur efficacité?

Commentaires d'ordre général

132. Les Communautés européennes remarquent que les deux experts du Groupe spécial qui abordent cette question (MM. Squire et Andow) sont d'accord sur le fait que le développement d'une résistance aux toxines Bt chez les insectes cibles est inévitable. Tous deux sont d'avis qu'il existe différentes techniques d'atténuation du risque et que les incertitudes sont encore nombreuses pour ce qui regarde le rythme et l'impact du développement de la résistance. Selon M. Andow, la stratégie "haute dose/refuge" est la plus efficace.

Commentaires détaillés

133. Les Communautés européennes n'ont rien à ajouter à cet avis à ce stade, mais aimeraient attirer l'attention sur les éléments de preuve supplémentaires qu'elles ont présentés à propos de la question précédente, plus précisément en ce qui concerne les différences de sensibilité des divers organismes cibles aux toxines Bt, qui peuvent justifier des adaptations régionales de la gestion des risques et des stratégies intégrées de gestion de la résistance (voir les différences de méthodes d'atténuation entre les États-Unis et l'Australie).

134. D'un point de vue évolutionniste et écologique, il est clair, comme l'ont signalé les experts, que le fait d'ajouter les mêmes gènes dans le génome de nombreuses espèces cultivées, semées sur de vastes zones voisines les unes des autres, conduira tôt ou tard à l'apparition d'organismes résistants. On ne sait pas combien de temps cela prendra. Il est possible d'établir un parallèle avec les utilisations dangereuses dont les antibiotiques ont fait l'objet dans le passé. La confiance exagérée en notre capacité de trouver de nouvelles molécules dès que les molécules existantes perdaient leur efficacité a empêché que de nombreux produits chimiques soient utilisés durablement. Les antibiotiques étaient une grande découverte, parmi les plus importantes en matière de sciences médicales. S'ils avaient été correctement utilisés et gérés, ils seraient probablement encore parfaitement efficaces. Dès 1945, Flemming prévenait que l'utilisation abusive de ces molécules conduirait à la perte de leur efficacité. Cet exemple est valable pour les pesticides, et il faut se rappeler que la toxine Bt exogène est, dans certains cas, la seule technique actuellement utilisable pour certaines pratiques agricoles, telles que l'agriculture biologique.

Question n° 5

Sur la base des renseignements dont dispose le Groupe spécial, existe-t-il des preuves scientifiques appuyant l'hypothèse selon laquelle les variétés de maïs Bt sont plus toxiques pour les hommes ou pour les animaux que le maïs classique dans les conditions naturelles? Dans l'affirmative, quelles sont les options de gestion du risque disponibles pour limiter tout risque résultant et quelle est leur efficacité?

Commentaires d'ordre général

135. Dans sa réponse à cette question, M. Squire analyse avec pertinence les preuves de dommages (ou d'absence de dommages) causés par la culture d'espèces Bt en Europe, et indique que les preuves concernant les effets du maïs Bt sur les hommes ou les animaux sont peu concluantes pour le moment, tout en reconnaissant que la seule indication claire que l'état actuel des connaissances permet d'obtenir est qu'il n'existe aucune preuve de toxicité aiguë pour les mammifères et pour la majorité des animaux autres que les ravageurs.

136. Au contraire, Mme Nutti présente une réponse typiquement courte, négative et dépourvue de fondement, déclarant uniquement que:

> Sur la base des renseignements dont dispose le Groupe spécial, il n'existe pas de preuves scientifiques appuyant l'hypothèse selon laquelle les variétés de maïs Bt sont plus toxiques pour les hommes ou les animaux que le maïs classique dans les conditions naturelles.

137. D'un point de vue scientifique, la réponse de Mme Nutti est inadéquate en ce qui a trait aux points couverts et ne s'appuie sur aucune preuve. Le maïs Bt peut être toxique (c'est-à-dire, avoir un effet néfaste sur l'organisme récepteur en cas d'exposition aiguë ou chronique) de différentes manières lorsqu'il est cultivé en plein champ en Europe.

138. Au vu du caractère inadéquat et incomplet de l'avis fourni par Mme Nutti, les Communautés européennes proposent ci-dessous leur propre analyse. Les Communautés européennes ont préparé cette information avec la collaboration de scientifiques possédant une expertise dans le domaine des impacts directs et indirects sur les organismes non cibles, de la toxicité vis-à-vis des organismes, et de l'évaluation écologique, et la présentent d'une manière aussi objective que possible pour compléter les données mises à la disposition du Groupe spécial. Ce faisant, les Communautés européennes interpréteront le mot "animaux" comme incluant le vaste éventail des organismes non cibles appartenant au règne animal (outre l'homme et les mammifères domestiques) sur lesquels le maïs Bt est susceptible d'avoir un effet néfaste, de la même façon que le feraient de nombreux scientifiques internationaux effectuant des recherches sur les effets des OGM sur les organismes non cibles.

Commentaires détaillés

139. Il n'est pas fondé, d'un point de vue scientifique, de se cantonner à une interprétation et à une extrapolation des résultats limités des évaluations des risques de toxicité du maïs Bt pour l'homme et les organismes non cibles effectuées aux États-Unis, en Australie ou dans d'autres pays non européens. En effet,

- l'environnement régional des cultures,

- la dimension des parcelles agricoles,

- les pratiques de gestion des cultures,

- les espèces cibles et non cibles locales ou régionales considérées comme les plus importantes de l'agro-écosystème,

- les interactions entre les espèces cultivées, et

- la biodiversité environnante

peuvent chacun différer des études non européennes publiées, et également varier de façon substantielle selon les régions et les pays, au sein des Communautés européennes. L'évaluation des risques au cas par cas (y compris celle des interactions entre la culture GM et l'environnement local) est généralement considérée comme une approche appropriée pour estimer les éventuels impacts des cultures et des produits alimentaires GM sur l'environnement et la santé.

140. Les études illustrant les effets sur les organismes non cibles et les incertitudes scientifiques concernant les effets causés par une exposition à long terme des cultures Bt à des organismes non cibles convenablement sélectionnés, vivant au-dessus et au-dessous du niveau du sol, portent sur:

141. Les effets (causés soit directement à l'organisme non cible, soit indirectement à des organismes non cibles par la voie d'interactions trophiques simples ou complexes au sein du réseau trophique) de la toxine Bt elle-même, ou de la culture Bt prise dans son ensemble, ou des insectes non cibles qui fournissent des "services écologiques" importants dans les agroécosystèmes.[54]

142. Dans plusieurs des études mentionnées ci-dessus traitant des effets des cultures Bt sur les organismes non cibles, la possibilité est évoquée, d'un point de vue scientifique, que les effets graves mais non mortels détectés dans le cadre d'études à petite échelle ou à court terme (par exemple, des expériences en laboratoire ou sous serre autonome) soient aggravés par une exposition à plus long terme (c'est-à-dire, pendant une période végétative englobant plusieurs générations d'espèces d'insectes non cibles), et par des interactions toxiques entre les toxines Bt exprimées et les autres composants du régime alimentaire normal des organismes non cibles. Dans le cas d'un insecte herbivore, ces autres composés toxiques ingérés, avec lesquels la toxine Bt est susceptible de réagir de façon neutre, additive, synergétique ou antagonique, comprendraient des produits chimiques défensifs que le végétal génère de façon constitutive ou en raison des dommages qui lui sont causés par l'insecte herbivore.[55] Ces interactions toxicologiques et comportementales complexes signifient que de simples essais visant à évaluer les risques pour les organismes non cibles, effectués sans utiliser la culture GM semée dans un environnement réaliste et approprié, ne sont pas probants et ne peuvent pas fournir une indication significative du niveau (ou de l'absence) de risque.

143. Plusieurs exemples (cités dans les études mentionnées précédemment) d'effets non intentionnels ou imprévus résultant de la transformation de cultures transgéniques montrent que les

[54] Références: Hilbeck *et al.*, 1998, Environ. Entomol. 27:480 à 487. Hilbeck *et al.*, 1999, Ent. Expt. Appl. Et Appl 91: 305 à 316. Saxena, Flores et Stotsky 1999; Nature 402: 480. Lovei 2001; Proc. 54th conf NZ plant prot Soc 54: 93 à 100. Bernal *et al.* 2002; Ent Expl et Appl 102: 1 à 28. Groot et Dicke 2002; Plant Journal 31(4): 387 à 406. Oberhauser et Rivers, 2003; Agbionet 5: 1 à 7. Zwahlen *et al.*, 2003; Mol Ecol 12: 765 à 775. Knols et Dicke 2003; Nature Biotech 21(9): 973 à 974. Fitt 2003; Proc. 3rd World Cotton Research Conf, Cape Town, pages 371 à 381. Conner *et al.* 2003; Plant Journal 33: 19 à 46. Poppy et Sutherland 2004; Physiol Ent 29: 257 à 268. Wilson *et al.* 2004; Technical report for EcoNexus. Andow et Hilbeck 2004; BioScience 54: 637 à 649. Lovei et Arpaia 2005; Ent Expt et Appl. Sous presse. Andow et Zwahlen 2005 Ecology Letters In press.

[55] Birch *et al.* 2001; Ann Appl Biol 140: 143 à 149. Haslberger 2003 Nature Biotechnology 21 (7) 739 à 741.

métabolites végétaux intervenant dans les interactions écologiques avec des organismes non cibles peuvent être modifiés pendant la production des cultures Bt et avoir une influence sur la toxicité des toxines Bt en raison d'interactions toxicologiques imprévisibles dues au régime alimentaire complexe ingéré par les organismes herbivores.

144. Selon de nombreuses études écologiques et écotoxicologiques[56], il est clair que les effets produits par les toxines végétales et les autres produits chimiques défensifs de la plante sur l'organisme récepteur peuvent varier de façon marquée en fonction de la quantité de la dose de toxine et du temps d'exposition (effet dit d'"hormèse"). Ainsi, les modifications quantitatives (augmentations ou diminutions) des toxines Bt exprimées et/ou des métabolites affectés par le processus de transformation sont susceptibles d'avoir une influence sur la "toxicité" globale ou sur l'impact environnemental du végétal Bt à l'égard des organismes herbivores ou des autres organismes non cibles à des niveaux trophiques supérieurs dans un agroécosystème local (c'est-à-dire, la culture Bt et la végétation non cultivée associée au système cultural local de la culture Bt).

145. L'incertitude scientifique s'accroît du fait des débats scientifiques actuels concernant les méthodes de test les plus appropriées et les échelles (spatiales et temporelles) les plus utiles pour déterminer de façon réaliste les effets écologiques des cultures Bt.[57] Selon le compte rendu de Levidow[58], une approche prudente doit identifier de nouvelles inconnues et de nouvelles questions scientifiques, générer des critères de preuve différents et rendre plus transparentes les opinions relatives aux évaluations des risques environnementaux. Levidow illustre ces principes par les questions que soulève l'utilisation d'un "substitut" de la toxine Bt (c'est-à-dire d'une toxine isolée de façon artificielle à partir d'un système d'expression hétérologue qui est différent du maïs Bt considéré) pour tester la toxicité des toxines Bt isolées sur des organismes non cibles. Dans les faits, la toxine que consommera l'organisme herbivore non cible sera la toxine Bt exprimée par le végétal homologue, et cette toxine pourra donc différer, par la structure moléculaire, la taille, les modifications post-traductionnelles et l'activité biologique du substitut de toxine Bt obtenu de façon artificielle.[59]

146. Les voies d'exposition aux toxines Bt des organismes non cibles, comme les insectes pollinisateurs, les prédateurs et les parasitoïdes sont souvent multitrophiques[60] et *pas* simplement bitrophiques; autrement dit, elles résultent d'interactions indirectes, complexes et réticulaires. Actuellement, les systèmes d'essais bitrophiques simplifiés, basés sur des modèles écotoxicologiques (décrits dans de nombreuses méthodes concernant les organismes non cibles qui font appel à une toxine Bt purifiée placée dans un milieu nutritif artificiel destiné à des insectes non cibles) ne sont plus considérés par de nombreux experts comme réalistes d'un point de vue écologique pour évaluer les interactions multitrophiques des cultures Bt sur plusieurs générations d'insectes et un éventail d'au moins trois niveaux trophiques (voir les références ci-dessous[61]).

---

[56] Pour obtenir une analyse et un résumé, voir Calabrese et Baldwin 2003 Nature 421:691 à 692.

[57] Levidow 2003 J Invert Path 83: 113 à 117. Dutton *et al.*, 2003; BioControl 48: 611 à 636. Andow et Hilbeck 2004; BioScience 54: 637 à 649. Poppy et Sutherland 2004; Physiol Ent 29: 257 à 268.

[58] Levidow 2003 J Invert Path 83: 113 à 117

[59] Levidow 2003 J Invert Path 83: 113 à 117. Freese et Schubert 2004 Biotechnology and Genetic Engineering 21: 299 à 324.

[60] Groot et Dicke 2002; Plant Journal 31(4): 387 à 406.

[61] Birch *et al.* 1998, 199. Hilbeck *et al.*, 1998, Environ. Entomol. 27: 480 à 487. Hilbeck *et al.*, 1999, Ent. Expt. Appl. Et Appl 91: 305 à 316. Groot et Dicke 2002; Plant Journal 31(4): Oberhauser et Rivers, 2003; Agbionet 5: 1 à 7. Capalbo *et al.*, 2003; J Invert Path 83: 104 à 106. Andow et Hilbeck 2004; BioScience 54: 637 à 649. Birch *et al.*, 2004 *in*: Environmental risk assessment of Genetically Modified Organisms Vol 1: *A Case Study of Bt Maize in Kenya*. Ch4,. Eds Hilbeck and Andow, CABI, UK, pages 117 à 187

147. Les opinions résumées dans les publications citées mettent l'accent sur la nécessité d'essais multitrophiques utilisant des cultures Bt véritables dans des conditions d'essais réalistes, et sur l'importance d'effectuer les essais avec des espèces non cibles régionales appropriées et susceptibles d'être exposées à la toxine Bt ou aux métabolites. Ces opinions résultent des connaissances scientifiques accumulées depuis le milieu des années 90. Les incertitudes scientifiques concernant les effets des cultures Bt sur les fonctions écologiques ou les espèces non cibles ont été signalées et analysées (et le sont toujours) par de nombreux scientifiques de réputation internationale.

148. D'autres incertitudes scientifiques naissent d'une connaissance incomplète de la structure du locus et de l'expression du transgène, et des tailles diverses des toxines Bt qui sont susceptibles d'interagir de façon mal connue dans différents environnements. Les cultures GM devraient être testées dans des environnements représentatifs de la région, et dans le cadre de pratiques de gestion des cultures appropriées.[62] Sans données précises en matière de caractérisation moléculaire, il n'est pas possible d'avoir des certitudes sur les doses adéquates et les voies d'exposition des organismes non cibles dans l'agro-écosystème local.

149. L'"effet" mesuré (positif, négatif ou neutre) de la culture GM sur des espèces non cibles ou des fonctions écologiques (prédation, parasitisme, pollinisation, par exemple) sélectionnées est souvent comparé avec un ou plusieurs autres traitements pendant l'expérience (par exemple, avec une lignée isogénique traitée ou non traitée par certains pesticides choisis, ou avec des variétés locales traitées ou non traitées par des pesticides choisis, ou encore avec une variété locale cultivée dans le cadre de la lutte intégrée contre les parasites ou d'un système de production biologique, etc.). L'ampleur de cette gamme de points de référence, pris comme "éléments de base" pour déterminer toute variation causée par la culture de la variété GM par rapport à une "norme" définie par l'élément de base sélectionné, signifie qu'il est très difficile, si ce n'est impossible, de généraliser les résultats d'études ou d'extrapoler à partir de ces résultats, même à l'intérieur d'un pays et pour un événement GM donné. Cette observation renforce les arguments scientifiques en faveur du fait que les études concernant les impacts des cultures GM devraient être adaptées à chaque région et réalisées au cas par cas, sur plusieurs périodes végétatives (trois ou plus, de préférence) dans une même région.

150. La question n° 5 présuppose un accès approprié aux connaissances scientifiques applicables dans des "conditions naturelles". L'échelle à laquelle les essais sont menés a une incidence primordiale[63] sur l'évaluation de l'impact environnemental (par exemple en ce qui concerne la toxicité des cultures Bt sur les organismes non cibles). Ainsi, les effets des cultures Bt qui dépendent de l'ampleur d'utilisation ne peuvent être déterminés qu'en étudiant l'impact de ces cultures à différentes échelles spatiales (laboratoires, serres, champs, paysages) et temporelles (heures, jours, campagnes), dans des conditions d'environnement définies (régions à l'intérieur des pays) et en utilisant des systèmes de gestion des cultures appropriées pour la région où l'on se propose de semer la culture Bt. Plusieurs années de recherches détaillées menées dans divers pays sont généralement nécessaires pour obtenir les données permettant de saisir l'"ensemble du panorama scientifique" (cf. le projet ECOGEN de l'Union européenne, qui constitue un exemple d'échelles d'essais appropriées, couvrant de multiples régions, pays et campagnes, dans le cadre duquel des comparaisons ont été effectuées entre certaines pratiques de gestion du maïs Bt, par exemple entre les techniques de labour traditionnelles et la technique de la préparation minimale). Les rapports finals de ce projet ne seront publiés qu'en 2005/2006, après trois à quatre ans d'essais sur des cultures GM au Danemark et en France.

151. Les Communautés européennes souhaitent également aborder le thème de la comparaison entre la toxicité du maïs Bt et celle du maïs traditionnel, dans des conditions naturelles. Comme cela

[62] Andow et Hilbeck 2004; BioScience 54: 637 à 649. Freese et Schubert 2004 Biotechnology and Genetic Engineering 21: 299 à 324. Wilson *et al.* 2004; Technical report for EcoNexus.

[63] Joao 2002 Environmental Impact Assessment Review 22: 289 à 310.

doit à présent sembler évident au Groupe spécial, la biologie est une science complexe et empirique. À ce titre, elle permet de prédire des situations lorsque celles-ci ont été testées à de nombreuses reprises (de façon à obtenir les données statistiques nécessaires). Les croisements "naturels", sexués, donnent des résultats que nous ne pouvons pas prédire, mais nous avons des preuves qu'ils produisent statistiquement des génotypes inoffensifs. Ils ne sont pas inoffensifs parce qu'ils sont naturels, mais parce qu'ils sont habituels.

152. Au contraire, une culture GM dont le génome est porteur d'un nouveau gène Bt mène à de nombreuses interactions imprévisibles. L'une des révélations importantes de la génomique est que des organismes complexes tels que les êtres humains, peuvent être produits par un nombre de gènes qui ne dépasse pas celui des gènes d'un végétal comme le maïs. Cette découverte a permis de déduire que les interactions naturelles entre les gènes sont nombreuses et importantes, qu'elles forment des réseaux complexes de régulations des gènes et qu'elles s'équilibrent statistiquement les unes les autres au niveau de l'ensemble du génome des organismes "traditionnels". Personne ne peut avoir la prétention d'être en mesure de prédire toutes les conséquences de la présence et du fonctionnement d'un nouveau gène (et encore moins de plusieurs gènes) au sein d'un génome qui n'a jamais été exposé à ce gène et ne l'a jamais contenu. Le danger potentiel ici n'est pas la conséquence de l'acte de modification du génome du végétal, mais le fait que cet acte génère un degré élevé d'imprévisibilité. Il est possible qu'en l'occurrence le risque ne vienne pas de la modification génétique elle-même, mais du caractère extrêmement imprévisible des effets directs et indirects de l'introduction d'un ou de plusieurs nouveaux gènes et produits géniques au sein du génome de la plante, et de l'expression de ce(ces) gène(s). Aucune comparaison n'est possible avec le maïs traditionnel chez lequel de telles combinaisons ne se sont jamais produites.

153. Face à cette imprévisibilité, l'une des possibilités pour aller de l'avant est de mettre en œuvre des programmes complets de gestion des risques et de contrôle. Toutefois, cela conduit également à des problèmes méthodologiques considérables, dès lors qu'il est nécessaire de recueillir tout d'abord des données exhaustives sur les "éléments de base", pour qu'un plan de contrôle puisse être mis en œuvre de façon utile pour des effets aussi complexes. Sans les données de contrôle appropriées (à savoir l'état de l'écosystème et de l'environnement avant l'introduction du maïs Bt), dont la collecte est très difficile, coûteuse, fastidieuse et longue, les plans de contrôle et la surveillance générale risquent de ne pas être en mesure de détecter et de reconnaître les effets non intentionnels importants, ou la toxicité subchronique à long terme sur les animaux non cibles.

Question n° 6

Sur la base des renseignements dont dispose le Groupe spécial, existe-t-il des preuves scientifiques appuyant l'hypothèse selon laquelle les cultures tolérantes à des herbicides (biotechnologiques ou obtenues par mutagenèse) sont plus persistantes dans l'environnement agricole ou dans l'environnement non agricole que les cultures traditionnelles équivalentes? Dans l'affirmative, les cultures tolérantes à des herbicides peuvent-elles être considérées comme des "organismes nuisibles" potentiels au sens où ce terme est utilisé dans les Normes internationales pour les mesures phytosanitaires (NIMP) n° 11 (pièce EC-130) de la Convention internationale pour la protection des végétaux (CIPV)?

i) Quel est le potentiel d'établissement et de dissémination de plantes tolérantes à un herbicide découlant de la manutention, de la dispersion accidentelle de plantes/de parties de plantes au cours du transport, ou de quelque autre moyen que ce soit hors de la culture en l'absence d'application de l'herbicide? De quelle manière le potentiel d'établissement et de dissémination est-il affecté par les conditions environnementales, la présence d'apparentées sauvages ou traditionnelles des plantes tolérantes à l'herbicide dans une zone, ou par d'autres facteurs?

ii) Quel est le potentiel d'établissement et de dissémination de plantes tolérantes à un herbicide en cas d'application de l'herbicide (dans les champs ou dans des environnements urbains, domestiques ou autres)? Comment l'éventuel potentiel d'établissement et de dissémination est-il affecté par l'existence d'espèces apparentées sauvages; par celle d'apparentées sauvages infertiles; par la survie de graines dans des conditions pédoclimatiques appropriées; par la biologie de la reproduction de l'espèce; ou par d'autres facteurs?

iii) Ce potentiel est-il différent pour les cultures biotechnologiques tolérantes à deux herbicides à large spectre? Veuillez fournir une explication.

iv) Si des risques importants d'établissement et de dissémination sont décelés, quelles sont les options de gestion du risque disponibles pour limiter tout risque résultant et quelle est leur efficacité?

v) Quels types d'activités de surveillance postérieure à la commercialisation et de collecte d'informations pourrait-on envisager sur la base des principes de suivi et de mise à jour décrits dans la NIMP n° 11?

Commentaires d'ordre général

154. Mme Snow et M. Squire ont donné des réponses longues et utiles à la question et à toutes les questions subsidiaires, en les accompagnant d'un nombre considérable de preuves détaillées, en soutien de leurs opinions respectives. M. Andow a également fourni une réponse utile, appuyée par des preuves, bien qu'il n'ait abordé que le cadre théorique de la question principale et la dernière question subsidiaire relative à la surveillance postérieure à la commercialisation. Dans leur ensemble, même s'ils ne sont pas toujours d'accord les uns avec les autres, les trois experts ont apporté des preuves convaincantes dans le domaine des difficultés potentielles associées aux cultures tolérantes à des herbicides (TH). Leurs réponses fournissent en particulier des preuves intéressantes en ce qui concerne les problèmes soulevés par l'utilisation combinée de la culture TH et des herbicides correspondants, ou par la combinaison de plusieurs caractéristiques de tolérance à des herbicides, et notamment dans le contexte de la tolérance au glyphosate et/ou au glufosinate qui ne peut être actuellement obtenue, chez les espèces cultivées, qu'au moyen d'une modification génétique.

155. Les Communautés européennes souhaitent formuler des observations sur certaines des remarques des experts: les trois experts indiquent que les éléments de preuve disponibles démontrent la persistance des cultures TH en présence des herbicides, et Mme Snow met en outre l'accent sur les preuves concernant les difficultés nouvelles provoquées par les adventices TH. Elle signale également la complexité de la lutte contre les problèmes actuels de dissémination de certaines cultures TH résistantes au glyphosate ou multirésistantes, qui se présentent au Canada. M. Squire signale l'existence d'options de gestion du risque, mais insiste sur les principales difficultés causées par le colza en Europe. Il indique également qu'il n'existe encore aucun mécanisme de surveillance, bien que des recherches soient en cours, et qu'il n'est pas certain que la surveillance d'événements peu fréquents soit réalisable. M. Andow indique par ailleurs que tout effet écologique serait influencé par l'échelle.

156. En revanche, Mme Nutti a de nouveau donné une réponse courte et dépourvue de fondement, qui contredit les trois autres experts et aborde uniquement la qualification d'"organisme nuisible". Elle se limite à déclarer, après avoir rappelé la définition des organismes nuisibles donnée par la norme NIMP n° 11:

> À mon avis, les cultures tolérantes à un herbicide ne peuvent pas être qualifiées d'"organismes nuisibles" aux termes de cette définition.

157. Mme Nutti a probablement mal compris la question et cru qu'il lui était demandé de donner une opinion sur le risque global que présentent les cultures GMTH pour les végétaux ou les produits végétaux, alors que les autres experts ont répondu à la question de savoir si ces cultures pourraient *éventuellement être considérées* comme des organismes nuisibles. M. Squire explique que:

> Le colza et la betterave sont à la fois des cultures et des organismes nuisibles, tout comme nombre d'autres plantes cultivées (l'expression "organisme nuisible" répond à la définition figurant à la page 7 de la NIMP n° 11).

158. Mme Snow indique également que s'il est vrai que chaque type d'espèce cultivée tolérante à un herbicide doit être analysée de façon indépendante et qu'il n'est pas possible d'établir un principe général pour toutes les cultures tolérantes à des herbicides,

> une espèce cultivée dotée de tolérance à un herbicide peut être considérée comme un "organisme nuisible" potentiel en vertu de la définition de la NIMP n° 11 si 1) elle transmet la résistance à l'herbicide aux repousses sauvages adventices ou aux espèces sauvages apparentées à l'espèce cultivée et sexuellement compatibles avec celle-ci, et si 2) cela conduit à une aggravation des problèmes causés par les adventices. Les repousses de colza et *Brassica rapa*, espèce apparentée sexuellement compatible au colza, sont considérées comme des plantes adventices dans la mesure où elles rivalisent avec les cultures vivrières et doivent faire l'objet d'une gestion.

159. Bien que Mme Snow n'aborde pas dans sa déclaration les problèmes potentiels d'envahissement et de parasitisme causés par les repousses dans la rotation culturale, les Communautés européennes partagent l'opinion de ces trois experts et estiment que les cultures GMTH peuvent véritablement être considérées comme des organismes nuisibles selon la définition de la norme NIMP n° 11.

160. Les Communautés européennes prennent note de la remarque suivante de M. Andow:

> Je conclus donc que les cultures GMTH peuvent être considérées comme des "organismes nuisibles" potentiels au sens où ce terme est utilisé dans la Norme internationale pour les mesures phytosanitaires (NIMP) n° 11 (pièce EC-130) de la Convention internationale pour la protection des végétaux (CIPV). Toutefois, on ne peut pas considérer que tous les risques associés aux cultures GMTH sont des risques phytosanitaires.

161. M. Andow a raison de faire observer que tous les risques associés aux cultures GMTH ne peuvent pas être considérés comme des risques phytosanitaires. Certains risques sont environnementaux ou d'un type autre que les risques phytosanitaires.

162. Étant donné la complexité de la question et des questions subsidiaires du Groupe spécial, l'importance des problèmes soulevés pour les Communautés européennes, et le désaccord entre les experts, les Communautés européennes fournissent ci-dessous leur propre analyse. Les Communautés européennes ont préparé cette information avec la collaboration de scientifiques possédant une expertise dans le domaine de la gestion agricole et des impacts agroécologiques des cultures TH. Le cas échéant, les Communautés européennes traiteront séparément certains sous-éléments des réponses.

Commentaires détaillés

163. Pour commencer par une observation générale, les Communautés européennes souhaitent apporter la clarification suivante: comme l'indiquent les experts, un végétal possédant une résistance à un herbicide peut facilement devenir un organisme nuisible si l'herbicide est largement utilisé. En conséquence, la même tolérance à un herbicide ne devrait pas être introduite dans différentes espèces susceptibles d'être utilisées au sein du même système agricole si aucune conséquence adverse n'est prévisible. Cette remarque est évidente et correspond à un risque systémique plutôt qu'à un problème à traiter au cas par cas. Ce problème a été récemment mis en lumière lorsque la demande d'approbation d'un blé TH a été examinée au Canada et aux États-Unis, alors que plusieurs autres espèces GM porteuses de la même caractéristique de tolérance à un herbicide étaient déjà cultivées, dont notamment un colza. Il faut souligner, de plus, que les herbicides servent à éliminer les mauvaises herbes et les repousses non seulement dans les champs, mais aussi en bordure des routes, des voies ferrées, dans les jardins, les installations industrielles, etc.

164. Certaines espèces comme le colza sont déjà très agressives à l'extérieur et à l'intérieur des champs cultivés. Comme l'analysent les experts, le fait d'introduire dans certaines espèces une résistance à des herbicides importants peut certainement entraîner une dissémination notable et avoir des incidences considérables. Une stratégie hasardeuse (pire) serait dès lors d'introduire une tolérance à plusieurs herbicides importants dans une espèce végétale susceptible de devenir une adventice. L'hybridation croisée conduirait rapidement à l'existence de végétaux multirésistants qui deviendraient alors des organismes nuisibles d'importance majeure. Comme l'analyse Mme Snow, la rapide apparition de végétaux de ce type est déjà avérée au Canada et se révèle extrêmement difficile à gérer.

165. Les betteraves, quant à elles, s'hybrident très facilement avec des apparentées sauvages, ce qui donne naissance à des adventices très invasives en Europe. L'introduction d'une résistance à des herbicides chez les betteraves cultivées risque de produire également des impacts agro-environnementaux notables dans la mesure où elle conduirait à générer rapidement des adventices TH, probablement en moins de deux ans.

166. Dans un champ, une adventice est une plante indésirable qui rivalise avec succès avec la plante cultivée en matière de ressources, interférant ainsi avec notre objectif de maximisation des rendements. Une adventice est d'autant plus nuisible qu'elle échappe plus facilement aux mesures de lutte prises par l'agriculteur. Ces plantes nuisibles utilisent, à cet effet, différentes stratégies. L'une d'elles consiste à singer la plante cultivée et à devenir, de ce fait, indiscernable de celle-ci pour l'agriculteur pendant l'époque à laquelle elle pourrait être éliminée (généralement en début de campagne). C'est ainsi que des apparentées proches de nombreuses espèces cultivées deviennent, vis-à-vis de celles-ci, des adventices résistantes et des concurrentes. On peut citer comme exemples: le riz et le riz adventice, le maïs et le téosinte, le colza et plusieurs espèces apparentées, la betterave à sucre et la betterave maritime, etc.

167. L'agriculture industrialisée, à grande échelle, utilise principalement des produits chimiques, autrement dit des herbicides, pour lutter contre les adventices. Une autre stratégie très efficace des adventices concurrentes consiste donc à développer une résistance à ces herbicides. Plus les mesures prises pour lutter contre les adventices sont intensives, plus la pression de sélection favorisant le développement d'une résistance est grande, et plus ce développement est rapide. Les adventices possèdent et continuent de présenter une étonnante capacité d'acquérir une résistance à presque tous les composés utilisés pour les éliminer, et cela se produit en corrélation très étroite avec la quantité et les types d'herbicides utilisés contre elles (l'une des sources d'informations les plus autorisées en ce qui a trait à l'état actuel des adventices résistantes à l'échelle mondiale est l'"Enquête internationale sur les adventices résistantes aux herbicides" qui peut être consultée à l'adresse suivante: http://www.weedscience.org).

168. Toutefois, jusqu'à une date récente, les plantes devaient tout au moins créer elles-mêmes ces mécanismes de résistance. Depuis l'introduction de plantes cultivées TH, nous avons, en fait, placé activement des gènes de résistance aux herbicides dans l'agroécosystème et nous les avons rendus disponibles à n'importe quelle espèce apparentée à la plante cultivée. Depuis lors, les adventices apparentées, qui sont déjà bien souvent de dangereuses concurrentes, n'ont plus qu'à recueillir les gènes TH qui leur sont offerts, sans même avoir à les créer. Cela raccourcit notablement le processus de développement de la résistance chez les adventices apparentées ou non apparentées. En outre, en pulvérisant exclusivement l'herbicide complémentaire, nous augmentons considérablement la pression de sélection.

169. Comme cela a déjà été signalé, la persistance des cultures TH n'est supérieure à la normale que dans les environnements où l'on utilise l'herbicide spécifique, ou un produit chimique très proche possédant un effet physiologique similaire. Rien n'indique qu'elles sont plus adaptées ou plus compétitives dans d'autres environnements.[64] En fait, il est possible que la production permanente d'enzymes nécessaire pour dégrader ou inactiver les herbicides entraîne une diminution des ressources disponibles à la récolte ou à la plante. Des études réalisées sur des lignées isogéniques, avec et sans modification génétique et tolérance à des herbicides, n'ont fait ressortir aucune différence dans les performances des cultures et, dès lors, aucune différence en matière d'adaptation écologique.[65] Mais de toute façon, bien sûr, le maintien dans l'agrosystème et dans la banque de graines du caractère TH laisse celui-ci disponible pour toute situation à venir où s'appliquerait de nouveau la pression de sélection.

170. La persistance de la plante cultivée est particulière à chaque cas et dépend largement de l'espèce et de la variété. Le colza cultivé en Europe est essentiellement du colza d'hiver (qui exige une période de vernalisation) et se caractérise par une persistance élevée dans les conditions climatiques relativement clémentes qui règnent en Europe. Il n'y a pas de destruction par l'hiver et la persistance des banques de graines dans le sol est importante. Cette variété est différente du colza de printemps d'Amérique du Nord qui ne survit pas en hiver, excepté dans les banques de graines, et qui n'est pas aussi invasif.

171. La persistance dépend également des régions d'Europe où les espèces sont cultivées. Par exemple, le maïs survit très mal dans les régions à hiver froid. Mais dans les régions maritimes tempérées, les graines de maïs et les repousses jeunes persistent et survivent pendant l'hiver et peuvent donc se retrouver dans les cultures suivantes ou en bordure des champs cultivés.

172. Dans l'affirmative, les cultures tolérantes à des herbicides peuvent-elles être considérées comme des "organismes nuisibles" potentiels au sens où ce terme est utilisé dans les Normes internationales pour les mesures phytosanitaires (NIMP) n° 11 (pièce EC-130) de la Convention internationale pour la protection des végétaux (CIPV)?

173. Les cultures TH présentent deux risques distincts: a) la culture TH devient elle-même une adventice dans les situations où l'herbicide à large spectre respectif est utilisé; b) le gène TH est conféré à des espèces adventices apparentées et leur permet d'acquérir une nouvelle résistance, ce qui accroît leur capacité d'envahissement.

174. Toutes les cultures peuvent être des adventices (des organismes nuisibles) lorsqu'elles repoussent au sein des cultures suivantes et rivalisent avec celles-ci. La compétitivité des diverses

[64] Crawley *et al.* 2001.

[65] Simpson, E et Sweet J B (2002). Consequence analysis of herbicide tolerant oilseed rape. Rapport destiné au Ministère britannique de l'environnement, l'alimentation et les questions rurales (DEFRA), Projet RG 0217., 55 pages.

espèces cultivées et la facilité avec laquelle elles peuvent être maîtrisées sont variables. Ces plantes sont souvent éliminées par les programmes d'herbicides utilisés pour lutter contre les adventices. Toutefois l'application de traitements spécifiques peut être indispensable pour supprimer certaines d'entre elles. Les cultures TH (spécialement le colza) ont commencé à poser des problèmes lorsqu'elles ont poussé au sein d'autres cultures, devenant de ce fait des adventices, à l'insu des agriculteurs, et lorsque ceux-ci ont tenté sans succès de les éliminer à l'aide de l'herbicide spécifique. Les agriculteurs ont été victimes de pertes de rendements et de qualité qui ne se seraient pas produites dans des conditions normales. Dans certains cas, différents types de colza GMTH se sont hybridés et ont généré des repousses tolérantes à plusieurs herbicides qui peuvent devenir plus difficiles à gérer.[66]

175. La présence de plantes adventices constitue un problème potentiel, particulièrement en Europe, du fait que les graines de colza GM éparpillées au moment de la récolte peuvent persister dans le sol pendant plusieurs années et germer ultérieurement dans des champs de colza non GM. La pollinisation croisée de ces plantes GM avec le colza traditionnel peut alors entraîner le dépassement des seuils acceptables de graines GM dans les cultures traditionnelles.[67]

176. Le glyphosate est largement utilisé en agriculture à l'heure actuelle, en combinaison avec des techniques de stérilisation des couches de semis (préparation du terrain pour favoriser la germination des adventices, puis pulvérisation de glyphosate pour éliminer ces adventices) comme moyen pour réduire la pression des adventices sur les exploitations agricoles. En outre, le glyphosate et le glufosinate sont utilisés comme produits déshydratants des cultures, ce qui présente l'avantage supplémentaire d'éliminer les adventices qui poussent au milieu de la culture juste avant la récolte et de réduire ainsi la quantité de graines d'adventices retournant dans le sol. La culture de variétés tolérantes au glufosinate et au glyphosate diminuerait, pour l'agriculteur, les possibilités d'appliquer ces pratiques et l'obligerait à trouver d'autres méthodes pour gérer les adventices sur son exploitation, ce qui entraînerait des charges additionnelles, ou l'utilisation d'herbicides possédant un profil environnemental moins favorable.

177. Toutefois, Seet *et al*. (2004) ont également conclu que les repousses TH de colza et de betteraves qui se trouvent dans des cultures non apparentées pratiquées en rotation peuvent être maîtrisées grâce à une gestion appropriée, à condition que les agriculteurs soient parfaitement conscients de leur présence et des problèmes potentiels, et qu'ils soient préparés à en accepter le poids supplémentaire en matière de gestion, et les éventuelles répercussions économiques. Ce qui risque toutefois de ne pas toujours être le cas.

a) Première question subsidiaire

a) Quel est le potentiel d'établissement et de dissémination de plantes tolérantes à un herbicide découlant de la manutention, de la dispersion accidentelle de plantes/de parties de plantes au cours du transport, ou de quelque autre moyen que ce soit hors de la culture en l'absence d'application de l'herbicide? De quelle manière le potentiel d'établissement et de dissémination est-il affecté par les conditions environnementales, la présence d'apparentées sauvages ou traditionnelles des plantes tolérantes à l'herbicide dans une zone, ou par d'autres facteurs?

[66] Orson J (2002): Gene stacking in oilseed rape: lessons from the North American Experience. Report for English Nature 2002: 17 pages.

[67] Sweet, J. B., Simpson E. Law., J, Lutman, P.J., Berry, K., Payne, R., Champion, G., May, M. Walker, K., Wightman, P. et Lainsbury, M. (2004). Implications botaniques et effets sur la rotation des cultures de la tolérance aux herbicides obtenue par modification génétique chez le colza d'hiver et la betterave (projet BRIGHT). HGCA Project Report No 353, 265 pages. (www.hgca.com).

178. Les Communautés européennes estiment que cette question justifie une évaluation très spécifique du cas à l'examen. Selon M. Squire:

> En l'absence de l'herbicide spécifique auquel les plantes sont tolérantes, les plantes porteuses de caractéristiques de tolérance et les plantes qui en sont privées devraient avoir le même comportement.

179. Mais il fait remarquer en outre que:

> Les espèces diffèrent (…) et la dissémination dépend des conditions locales d'une façon qui n'est pas claire.

Cette assertion justifie une analyse en profondeur de chaque culture considérée.

180. Comme indiqué plus haut, les possibilités d'établissement et de dissémination sont les mêmes que pour les cultures traditionnelles et n'augmentent qu'en présence de l'herbicide. Les possibilités d'établissement dépendent de l'espèce cultivée et de l'environnement. Les cultures possédant les possibilités les plus élevées sont celles qui, comme le colza, sont capables de coloniser sans difficulté des terrains remaniés tels que les chantiers de construction, les bords de routes, etc.

181. Il faut tenir compte du fait que pour certaines cultures les possibilités de dispersion et d'établissement à long terme sont élevées, notamment pour les cultures comme le colza qui peuvent être influencées par une série de facteurs environnementaux et agronomiques. Le colza GM se comporte de la même manière. En outre, les cultures comme le colza et la betterave ont des apparentées sauvages avec lesquelles des hybridations sont possibles.[68] Ainsi, la présence de ces espèces apparentées entraîne la formation d'hybrides et l'introgression de gènes dans ces espèces sauvages. La population sauvage peut alors jouer le rôle de réservoir dans l'espace et dans le temps pour les transgènes[69]; elle peut aussi donner naissance à des adventices dans les cultures TH.[70]

182. Les cas spécifiques des cultures sont examinés ci-dessous.

Le cas du colza

183. Une étude rétrospective, menée depuis 1996 à Selommes (Loir-et-Cher, France), a pour but de déterminer l'origine des populations sauvages de colza au bord des routes et des champs situés à

---

[68] Bartsch, D, Cuguen, J, Biancardi, E et Sweet, J (2003) Environmental implications of gene flow from sugar beet to wild beet – current status and future research needs. Environ. Biosafety Res. 2, 123 à 127. Anne-Marie Chèvre, Henriette Ammitzbøll, Broder Breckling, Antje Dietz Pfeilstetter, Frédérique Eber, Agnès Fargue, César Gomez-Campo, Eric Jenczewski, Rikke Jørgensen, Claire Lavigne, Matthias S. Meier, Hans C.M. den Nijs, Kathrin Pascher, Ginette Séguin-Swartz, Jeremy Sweet, C. Neal Stewart Jr. et Suzanne Warwick (2004). A review on interspecific gene flow from oilseed rape to wild relatives. *In*: Hans C.M. den Nijs, Detlef Bartsch & Jeremy Sweet (Editors 2004) Introgression from genetically modified plants into wild relatives and its consequences. Compte rendu d'une conférence ESF AIGM, Amsterdam, 21 au 24 janvier, 2003, 235 à 252.

[69] Eastham, K et Sweet, J B (2001) Genetically Modified Organisms: the significance of gene flow through pollen transfer. Agence européenne de l'environnement, Environmental Issue Report 28, 75 pages.

[70] Norris, Carol, Jeremy Sweet, John Parker et John Law (2004) Implications for hybridization and introgression between oilseed rape (Brassica napus) and wild turnip (B. rapa) from an agricultural perspective. *In*: Hans C.M. den Nijs, Detlef Bartsch & Jeremy Sweet (Editors 2004) Introgression from genetically modified plants into wild relatives and its consequences. Compte rendu d'une conférence ESF AIGM, Amsterdam, 21 au 24 janvier, 2003, 107 à 124.

proximité d'un silo[71], et l'impact des pratiques de gestion de ces bordures sur la persistance de ces populations.[72] En résumé, cette étude démontre que la dispersion des graines de colza est effectivement importante. Un champ de colza produit environ 75 000 graines par mètre carré. Environ 10 pour cent de ces graines se perdent pendant la récolte et le transport. L'étude a montré que ces graines s'établissent tout autour des champs et en bordure des routes empruntées par les moyens de transport, et que les plantes peuvent vivre et se reproduire hors champ. Il a été prouvé que certaines plantes découvertes hors champ correspondent à des génotypes qui ne sont plus cultivés depuis plus de dix ans.

184. Plusieurs hypothèses ont été avancées concernant les origines de ces plantes: dispersion accidentelle pendant le semis ou la récolte de champs adjacents, pertes pendant le transport[73], "autorecrutement". Des situations très diverses ont été observées[74], en fonction des systèmes d'exploitation et des modèles de paysage. Une étude complémentaire visant à déterminer la valeur adaptative de ces populations a également été effectuée (Deville *et al.*, 2002; 2003). Bien que ces populations semblent posséder une valeur adaptative inférieure à celle des plantes des champs (Deville, 2003b), elles produisent des graines et persistent dans l'environnement.

185. De fait, Pessel *et al.* (2001) ont apporté des preuves indiquant que des graines pouvaient persister pendant huit ans au bord des routes, à proximité des zones cultivées. Des plantes de colza simple zéro (pauvre en acide érucique et riche en glucosinolates) étaient encore observées huit ans après le retrait du marché des variétés correspondantes. Lutman *et al.*[75] ont observé la persistance dans le temps de graines de colza enterrées. En 2003, ils ont conclu qu'"*un nombre appréciable de graines de colza persistent jusqu'à quatre ans dans les conditions de culture normales et, en l'absence de culture, une expérience a confirmé une persistance dépassant onze ans*".

186. Ces résultats sont compatibles avec ceux qui ont été obtenus dans l'étude BRIGHT.[76] Le flux de gènes entre les populations sauvages et les champs a été démontré par Devaux *et al.* (2003).[77] Les

---

[71] Pessel, F. D., J. Lecomte, V. Emeriau, M. Krouti, A. Messean et P. H. Gouyon. (2001). Persistence of oilseed rape (Brassica napus L.) outside of cultivated fields. Theoretical and Applied Genetics 102:841 à 846.

[72] Deville A. Garnier A., Lecomte J., Adamczyk K. Huet S., Merrien A., Messéan A., 2003a. Origin and dynamics of feral oilseed rape populations. Compte rendu de la Première conférence européenne sur la coexistence de cultures génétiquement modifiées et de cultures traditionnelles et biologiques, Borupsgaard, 13 et 14 novembre 2003, pages 100 à 102. The Fate of Feral Plants; Jane LECOMTE *In* Commission du Génie Biomoléculaire, 2003. Impact sur l'environnement des cultures de colza génétiquement modifié tolérant à un herbicide. Actes du séminaire du 28 novembre 2003, 80 pages; version anglaise sous presse.

[73] Pessel, F. D., J. Lecomte, V. Emeriau, M. Krouti, A. Messean, and P. H. Gouyon. (2001). Persistence of oilseed rape (Brassica napus L.) outside of cultivated fields. Theoretical and Applied Genetics 102:841 à 846. Crawley M.J., Brown S.L., 1995. Seed limitation and the dynamics of feral oilseed rape on the M25 motorway. Proc. of the Royal Society of London, B 259: pages 49 à 54.

[74] Deville A. Monod H., Lecomte J., 2003b. Are rapeseed feral populations adapted to their environment? Compte rendu de la Première conférence européenne sur la coexistence de cultures génétiquement modifiées et de cultures traditionnelles et biologiques, Borupsgaard, 13 et 14 novembre 2003, page 208.

[75] Lutman P. J. W.,Freeman S. E. Pekrun C., 2003. The long-term persistence of seeds of oilseed rape (*Brassica napus*) in arable fields The Journal of Agricultural Science, 141:231 à 240

[76] Sweet, J. B., Simpson E. Law., J, Lutman, P.J., Berry, K., Payne, R., Champion, G., May, M. Walker, K., Wightman, P. et Lainsbury, M. (2004). Implications botaniques et effets sur la rotation des cultures de la tolérance aux herbicides obtenue par modification génétique chez le colza d'hiver et la betterave (projet Bright). HGCA Project Report No 353, 265 pages. Disponible à l'adresse <www.hgca.com>.

[77] Devaux C., Klein E. K., Lavigne C. 2003. A first step for modelling pollen dispersal at landscape level: determining the shape of dispersal functions at long-distance. The case of oilseed rape. Compte rendu de

plantes de colza, et en conséquence de colza TH, peuvent donc se disséminer et persister pendant de longues périodes dans des zones non cultivées. Les pratiques de gestion des cultures dans les champs cultivés, et la gestion des bordures de routes ont une influence déterminante sur la survie et le développement de ces populations sauvages (voir ci-dessous).

Le cas des betteraves adventices

187. Il existe en Europe quatre formes de l'espèce *Beta vulgaris*:

- la betterave sauvage ou rudérale (*B. vulgaris* ssp. *maritima*),

- la betterave maritime (*B. vulgaris* ssp. *maritima* et ssp. *adanensis* dans l'Est méditerranéen),

- la betterave cultivée (*B. vulgaris* ssp *vulgaris*),

- la betterave adventice (*B. vulgaris* ssp *maritima*).

188. Ces types de betteraves sont interfertiles, ainsi que le montre le flux de gènes détecté entre les betteraves sauvages et les betteraves cultivées[78] et le transfert de gènes utiles de la sous-espèce *maritima* vers de nouvelles variétés de betteraves à sucre.[79]

189. Certaines formes de *Beta vulgaris* L. ont été reconnues comme adventices dès les années 1950[80], mais ce problème n'a été pris véritablement au sérieux par les États-Unis et de nombreux pays européens que dans les années 1970, époque à laquelle un grand nombre d'études ont été entreprises.[81] La présence de betteraves adventices dans les cultures de betterave à sucre entraîne une diminution du rendement en sucre (approximativement 10 pour cent de perte de rendement en sucre par plante de betterave adventice au mètre carré)[82] et des difficultés de récolte et d'extraction du sucre. Ces problèmes résultent de différences dans le cycle de reproduction, puisque la betterave à sucre est une plante bisannuelle et les betteraves sauvages sont annuelles. La gestion des infestations de betteraves adventices a varié considérablement, entraînant d'important écarts de densité. Les betteraves adventices ne peuvent pas être éliminées par des traitements chimiques traditionnels car elles appartiennent à la même espèce que la betterave à sucre et résistent aux mêmes herbicides. En France, 4,5 pour cent des superficies plantées en betterave à sucre (20 000 ha) sont infestées par des

---

la Première conférence européenne sur la coexistence de cultures génétiquement modifiées et de cultures traditionnelles et biologiques, Borupsgaard, 13 et 14 novembre 2003, pages 172 à 174.

[78] Santoni S. et Bervillé A., 1992: Evidence for gene exchanges between sugar beet (Beta vulgaris L.) and wild beets: consequences for transgenic sugar beets. Plant Molecular Biology 20: 578 à 580. Boudry P., Mörchen M., Saumitou-Laprade P., Vernet Ph., Van Dijk H., 1993. The origin and evolution of weed beets: consequences for the breeding and release of herbicide-resistant transgenic sugar beets. Theoretical and Applied Genetics, 87: 471 à 478. Bartsch D. et Schmidt M., 1997. Influence of sugar beet breeding on populations of Beta vulgaris ssp. maritima in Italy. Journal of Vegetation Science, 8: 81 à 84. Arnaud J.F., Viard F., Delescluse M., Cuguen J., 2003. Evidence for gene flow via seed dispersal from crop to wild relatives in Beta vulgaris (Chenopodiaceae): consequences for the release of genetically modified crops species with weedy lineages. Proc. Roy. Soc., London, B270, 1565 à 1571.

[79] Debock T.S.M., 1986. The genus Beta: domestication, taxonomy and interspecific hybridization for plant breeding. Acta Horticulturae 182: 335 à 343

[80] Longden P.C., 1980. Weed beet. Agricultural progress 55: 17 à 25.

[81] Hornsey K.G. et Arnold M.H., 1979. The origins of weed beet. Annals of Applied Biology 92: 279 à 285

[82] Longden P.C., 1989. Effects of increasing weed-beet density on sugar-beet yield and quality. Annals of Applied Biology 114: 527 à 532.

betteraves adventices, à tel point que la production a dû cesser en raison de l'insuffisance des rendements. La présence de betteraves adventices a été signalée dans des cultures autres que la betterave à sucre dès 1974.[83] Les betteraves adventices n'ont jamais été trouvées gênantes dans les cultures de céréales car elles ne sont pas très compétitives et peuvent être maîtrisées facilement par des herbicides.[84] Ce sont également des adventices courantes des cultures de pois (*Pisum sativum* L.) et de pommes de terre (*Solanum tuberosum* L.).[85]

190. L'origine de la betterave adventice a été découverte en 1993 grâce à des études génétiques[86]: une hybridation accidentelle semble s'être produite dans la zone de production de graines entre une plante à cytoplasme mâle-stérile et un donneur de pollen sauvage de la sous-espèce *maritima*. Alors que la plupart des betteraves cultivées sont bisannuelles, les betteraves maritimes sont en majorité annuelles (allèle B dominant). Après avoir contaminé les lots de semences, les hybrides issus du croisement entre les deux types de betteraves sont semés en même temps que les graines de la variété cultivée et poussent dans la rangée. Il devient possible de les repérer lorsqu'ils commencent à monter à graine et à fleurir. Les betteraves adventices peuvent prendre naissance de deux autres manières[87]: 1) l'éventuelle montée à graine de la betterave à sucre cultivée: une baisse de la température au printemps peut entraîner la vernalisation des plantes les plus sensibles, qui montent alors à graine et fleurissent au lieu de produire des réserves de saccharose; 2) la repousse des racines et du collet restant sur le sol après la récolte. Les plantes résultant de ces repousses se trouvent dans leur deuxième année de croissance et montent à graine, puis, si elles ne sont pas maîtrisées, produisent des fleurs et des graines au sein de la culture qui succède à la betterave à sucre. Les graines produites par ces betteraves après la floraison sont conservées dans la banque de graines du sol. Il a été démontré que des betteraves adventices peuvent survivre dans le sol pendant des durées considérables, et il est dès lors impératif pour les agriculteurs d'empêcher la grenaison.

Le cas du maïs

191. Les grains dispersés au cours de la récolte, qui pourraient théoriquement germer, fleurir et polliniser la culture de maïs suivante, ne survivent généralement pas plus d'un an. Le maïs est sensible au froid et au gel, et les conditions climatiques européennes réduisent grandement ses possibilités de survie à long terme. De fait, dans le sud-ouest de la France, région où le maïs est fréquemment cultivé en monoculture et où les températures hivernales sont douces, le nombre maximal de repousses observé est de 100 plantes par hectare. Cette proportion peut augmenter dans les pays méridionaux comme l'Espagne où des études sont en cours. Ce niveau d'infestation serait suffisant pour causer 0,9 pour cent de contamination, mais les repousses, situées hors des rangées de semis dans le champ, sont faciles à repérer et à éliminer.

b) Deuxième question subsidiaire

b) Quel est le potentiel d'établissement et de dissémination de plantes tolérantes à un herbicide en cas d'application de l'herbicide (dans les champs ou dans des

[83] Gunn J.S., 1979. Weed beet in other crops of the arable rotation. British Sugar Beet Review, 7 à 10.

[84] Gestat de Garambé, 2000. Gestion des conséquences agronomiques et environnementales de la culture de betteraves tolérantes à un herbicide non sélectif. XI^{e} Colloque International sur la Biologie des Mauvaises Herbes. Dijon, Septembre 2000.

[85] Gunn J.S., 1982. Population dynamics of weed beet. *In*: Proceedings 1982 British Crop Protection Conference-Weeds, Brighton, UK, 61 à 66.

[86] Boudry P., Mörchen M., Saumitou-Laprade P., Vernet Ph., Van Dijk H., 1993. The origin and evolution of weed beets: consequences for the breeding and release of herbicide-resistant transgenic sugar beets. Theoretical and Applied Genetics, 87: 471 à 478.

[87] Longden P.C., 1993: Weed beet resurgence in 1993: the bolters return. British Sugar Beet Review vol 61, no 3.

> *environnements urbains, domestiques ou autres)? Comment l'éventuel potentiel d'établissement et de dissémination est-il affecté par l'existence d'espèces apparentées sauvages; par celle d'apparentées sauvages infertiles; par la survie de graines dans des conditions pédoclimatiques appropriées; par la biologie de la reproduction de l'espèce; ou par d'autres facteurs?*

192. À en juger par ce qui a été signalé ci-dessus, il est clair que ces plantes, qui peuvent s'établir, survivre et se reproduire sans aucun avantage deviendraient invasives si un avantage leur était donné.

193. Les Communautés européennes partagent donc l'opinion de M. Squire lorsqu'il affirme que:

> l'application de l'herbicide favoriserait les plantes tolérantes à l'herbicide, conduirait à une plus grande proportion de montées en graine de plantes tolérantes et à l'augmentation du nombre de graines de ces plantes dans la banque de graines.

194. Les Communautés européennes sont également d'accord avec l'affirmation suivante de Mme Snow:

> En l'absence d'exposition à l'herbicide visé, les plantes tolérantes à un herbicide ne bénéficient d'aucun avantage sélectif sur leurs homologues non transgéniques. Par contre, une utilisation répétée de l'herbicide entraîne une sélection très rapide en faveur des plantes résistantes. Les exemples d'évolution et de dissémination rapides d'adventices résistances aux herbicides abondent dans la documentation concernant la malherbologie.

195. Il est important de noter que la dissémination des transgènes peut avoir lieu non seulement par la voie du pollen, mais également par celle des graines et des parties végétatives, et, plus important encore, du fait de l'activité humaine. Une approche fondée sur un modèle[88] a été utilisée dans une étude traitant de la coexistence de cultures de colzas GM et de colzas non GM dans l'agriculture européenne.[89] L'objectif du modèle GeneSys[90] est d'évaluer l'effet du système de culture et des

[88] Les variables d'entrée du modèle étaient 1) le parcellaire régional, y compris les bords de routes, les bordures de champ et les champs; 2) la rotation des cultures dans chaque champ; 3) les techniques culturales employées pour gérer chaque culture (déchaumage, labourage, date et intensité des semis, herbicides, conditions de récolte), et 4) les caractéristiques de la variété de colza (génotype, taux d'autopollinisation, différences entre variétés GM et variétés non GM en matière d'émission de pollen et de rendement). Les principales variables de sortie sont, pour chaque année, les plantes adultes de colza, la production semencière et la banque de graines. Pour chacune de ces variables, la densité des individus et leurs proportions génotypiques sont données. Le modèle décrit le cycle de vie annuel des repousses et des plantes cultivées de colza, qui est simulé pour chaque parcelle et chaque année. Le modèle comprend les banques de graines, les plantules, les plantes adultes, les fleurs, la propagation du pollen, la nouvelle production semencière et la dissémination des graines. Ces étapes dépendent du type et de la gestion de la culture. Les échanges de pollen et de graines entre les parcelles dépendent de la superficie des parcelles, de leurs formes, des distances qui les séparent, ainsi que des dates de floraison. Le modèle est actuellement en cours d'évaluation. Les premiers résultats montrent qu'il classe de façon appropriée les systèmes de culture conformément à l'infestation en repousses de colza. Toutefois, la dispersion du pollen et des graines est souvent sous-estimée et cela a été pris en compte lors de l'analyse des résultats.

[89] Bock, A.-K., Lheureux K,. Libeau-Dulos M. Nilsagard H., Rodriguez-Cerezo E., 2002. "Scénarios pour la coexistence de plantes génétiquement modifiées, conventionnelles et biologiques dans l'agriculture européenne", rapport technique du Centre commun de recherche de la Commission européenne, EUR 20394 EN., 133 pages.

[90] Colbach N., Clermont-Dauphin C., Meynard J.M., 2001a. GeneSys: a model of the influence of cropping systems on gene escape from herbicide tolerant rapeseed crops to rape volunteers. I. Temporal evolution of a population of rapeseed volunteers in a field. Agric. Ecosyst. Environ., 83, 235 à 253. Colbach

variétés de colzas sur l'échappement de gènes entre les cultures de colza et les repousses de colza des parcelles voisines et des cultures ultérieures.

196. Les résultats de cette étude ont souligné l'importance de la gestion des bordures et des jachères pour la pureté des récoltes[91], ainsi que celle de l'agencement spatial des champs (voir ci-dessous). De fait, lorsque des bordures et des jachères contenant des populations sauvages (tolérantes ou non au glyphosate) ont été traitées par des pulvérisations de glyphosate en remplacement du fauchage ou de la tonte, les taux de contamination des récoltes de colza ont été presque 15 fois supérieurs à ceux de la situation de base (pratiques courantes), ce qui témoigne de l'influence potentielle des populations sauvages sur le développement des plantes TH dans les champs non GM.

197. Il existe un danger d'établissement et de dissémination des cultures GMTH, en particulier des cultures tolérantes au glyphosate (Roundup) ou à la sulfonylurée (par exemple l'imidazolinone) dans la mesure où ces herbicides sont largement utilisés dans les systèmes agricoles pour lutter contre les adventices en dehors de la saison de croissance des cultures, avant la levée, et en tant que déshydratants des récoltes. (Voir la réponse de Mme Snow à ce sujet.) Par ailleurs, l'utilisation du glyphosate est très répandue le long des voies ferrées, en bordure des routes, dans les parcs, les pépinières et les jardins, ce qui accroît les possibilités de survie des plantes TH sauvages et des espèces sauvages TH apparentées. Le problème n'est pas aussi aigu dans le cas du glufosinate (Liberty) qui n'est pas aussi couramment utilisé en agriculture, excepté en tant que déshydratant des cultures.

198. La résistance aux herbicides glufosinate et glyphosate est un problème qui a également été soulevé dans les procédures en cause dans le présent différend. Le glyphosate est déjà l'un des herbicides les plus utilisés au monde, et il est de ce fait difficile de prédire à quel point l'utilisation additionnelle de ce produit sur des cultures TH accélérerait l'évolution d'adventices tolérantes. Une certaine résistance a déjà été observée et certains soutiennent que l'augmentation des applications sur les cultures TH accélérera son évolution. Ce problème, initialement limité à l'agriculture, pourrait se généraliser à l'environnement s'il entraînait un accroissement de l'usage d'herbicides possédant des profils environnementaux beaucoup plus défavorables. (Voir également la réponse de Mme Snow.) Les agriculteurs peuvent utiliser une série d'herbicides de remplacement pour éliminer les repousses ou les populations sauvages TH, à condition qu'ils soient conscients de la présence probable de ces végétaux.

199. Il est intéressant d'analyser le paragraphe 06.15 de la réponse donnée par M. Andow, où est effleuré un problème qui a fait l'objet de débats prolongés dans les procédures en litige.

200. Cette réponse attire en effet l'attention sur une ambiguïté découlant du fait que l'évaluation de l'incidence des plantes cultivées TH sur l'environnement risque de n'être que partielle puisqu'elle ne tient pas compte de l'impact environnemental de l'application de l'herbicide, souvent évalué de façon indépendante. Dans une large mesure, pourtant, ces deux éléments ne peuvent être séparés au sein de la technologie qui a donné naissance aux organismes GMTH et c'est pourquoi, compte tenu du fait que leur combinaison est susceptible de générer des problèmes systémiques, certains soutiennent

---

N., Clermont-Dauphin C., Meynard J.M., 2001b. GeneSys-Rape, a model of the influence of cropping system on gene escape from herbicide tolerant rapeseed crops to rape volunteers. II. Genetic exchanges among volunteer and cropped populations in a small region. Agric. Ecosyst. Environ., 83, 255 à 270.

[91] Angevin F., Colbach N., Meynard, J. M., 2003. Coexistence of Rapeseed Varieties in Time and Space: Using GeneSys Model to Adapt Cropping Systems. 11ème Congrès international sur le colza, Copenhague, 6 au 10 juillet 2003, pages 732 à 734. Colbach N., Angevin F., Meynard J. M., Messéan A., 2004 Using the GeneSys model quantifying the effect of cropping systems on gene escape from GM rape varieties to evaluate and design cropping systems. OCL, 11: 11 à 20.

qu'ils devraient être évalués ensemble. En les séparant, selon certaines opinions, on risque de ne pas tenir compte de l'une des composantes de l'impact sur l'environnement, et cela peut constituer le fond du manque de clarté et parfois de spécificité de certaines demandes de renseignements complémentaires sur l'évaluation des risques. Ces demandes proviennent de personnes qui estiment que l'approche consistant à évaluer l'impact des cultures TH sur l'environnement sans mesurer les effets de l'herbicide correspondant risque d'être essentiellement incomplète, ou même sans objet dès lors qu'elle pourrait laisser échapper des aspects importants de l'évaluation des risques.

201. Il est également important de tenir compte du fait que l'un des principaux avantages agronomiques des systèmes TH est qu'ils peuvent être utilisés pour éliminer les repousses des adventices de la même espèce et des adventices étroitement apparentées dans les cultures TH (par exemple, la betterave adventice dans les champs de betterave, la navette et le radis sauvage dans le colza). Si ces espèces deviennent elles-mêmes tolérantes aux herbicides par l'effet du flux de gènes, alors elles constituent de nouveau un problème au sein des cultures TH puisqu'elles présentent une possibilité élevée de dissémination en présence de l'herbicide et sont susceptibles de servir de réservoir de transgènes pour d'autres cultures.

202. Dans les cultures de betteraves porte-graines, il se présente actuellement un problème de pollinisation des cultures par des betteraves maritimes ou adventices. Les graines obtenues sont annuelles et produisent une racine non récoltable mais susceptible de pousser en tant que plante adventice dans les cultures, d'entrer en compétition avec celles-ci et de susciter ainsi de nouveaux problèmes associés aux betteraves adventices (voir ci-dessus). Si les betteraves porte-graines GMTH étaient pollinisées par des betteraves maritimes/adventices, les betteraves annuelles contaminantes deviendraient tolérantes aux herbicides et, de ce fait, ne pourraient pas être éliminées à l'aide de l'herbicide spécifique. Cela ferait perdre à la betterave TH son avantage essentiel qui est de permettre l'utilisation de l'herbicide pour éliminer les betteraves adventices.[92]

Les apparentées sauvages infertiles

203. Les apparentées sauvages infertiles sont souvent difficiles à éliminer à l'aide des herbicides existants et c'est la raison pour laquelle les systèmes TH peuvent être intéressants. Il est toutefois important de gérer l'usage de l'herbicide afin d'éviter que des populations résistantes n'apparaissent par suite d'une surutilisation et de la pression de sélection.

La survie des graines dans les conditions pédoclimatiques adéquates

204. La survie des graines est déjà élevée chez de nombreuses espèces (par exemple, *Brassica* spp) et entraîne la formation d'une population de réserve dans la banque de graines, qui permet la transmission de la modification génétique contaminante aux cultures ultérieures. La survie des graines dépend également des régions d'Europe où les espèces sont cultivées. Par exemple, le maïs survit très mal dans les régions à hiver froid. Mais dans les régions maritimes tempérées, les graines de maïs et les repousses jeunes persistent et survivent pendant l'hiver et peuvent donc se retrouver dans les cultures suivantes, ou en bordure des champs cultivés (voir ci-dessus).

Les caractéristiques biologiques de la reproduction des espèces

205. Les espèces allogames (par exemple le colza) sont susceptibles de disséminer des gènes en plus grande quantité par la voie de la pollinisation croisée. Par ailleurs, les plantes cultivées et les adventices qui produisent un grand nombre de graines résistantes et de petites dimensions (par

[92] Eastham, K et Sweet, J B (2001) Genetically Modified Organisms: the significance of gene flow through pollen transfer. Agence européenne de l'environnement, Environmental Issue Report 28, 75 pages.

exemple, les *brassicae*) ont de meilleures caractéristiques de dispersion. (Voir ci-dessus, les observations concernant la fertilité croisée).[93] Toutefois, les caractéristiques biologiques de la reproduction des espèces cultivées ne sont pas toujours suffisamment bien connues. Ainsi, on sait à présent que la dispersion du pollen de certaines espèces cultivées de première importance s'effectue suivant une densité relativement constante au-dessus d'un champ, sur plusieurs centaines de mètres. Cette partie de l'atmosphère est le siège de mouvements violents, ce qui entraîne une dispersion du pollen sur des distances très élevées. Les scientifiques ont mis longtemps à s'apercevoir de ce phénomène car la plus grande partie du pollen tombe sur le sol à proximité de la plante qui l'a produit. Mais les grains de pollen qui ne restent pas au sol peuvent se déplacer très loin de leur source. Il était simple de trouver les grains de pollen qui restaient à proximité, mais beaucoup plus difficile de prouver l'existence du pollen à de plus grandes distances. Cette preuve est à présent établie.

Ou d'autres facteurs

206. De nombreux facteurs physiques et biologiques influent sur le flux de gènes (voir les analyses).[94] Les facteurs biologiques peuvent être: la dormance des graines, la longévité des graines, les vecteurs véhiculant les graines, la viabilité du pollen, les porteurs du pollen, etc. Parmi les facteurs physiques on peut signaler: l'ampleur de la culture GM, les dimensions des cultures réceptrices, la distance entre la culture donneuse et la culture réceptrice, la vitesse et la direction du vent, l'activité des insectes, la température de l'air, l'humidité ambiante, l'humidité et la température du sol, etc.

207. Un seul expert a abordé ces questions en détail et son argumentation pleine de rigueur s'appuie sur des bases scientifiques. Toutefois, à ce jour, seules les toutes premières étapes de la pollinisation croisée avec les apparentées les plus proches et les plus compatibles ont été examinées et ont fait l'objet de recherches dans le contexte des végétaux GM. Mais, à notre connaissance, les nombreux événements de transfert des transgènes par pollinisation croisée par l'intermédiaire de plusieurs apparentées des plantes cultivées n'ont pas été étudiés en détail, et aucun des experts ne s'est intéressé à cette lacune.

208. Tous les aspects scientifiques pertinents étaient connus, en théorie, et avaient été analysés avant 1998[95], et de nombreux experts avaient prévu, dès cette époque que des problèmes de ce type allaient se produire. Ils ne s'étaient pas encore présentés car les végétaux TH n'étaient commercialisés que depuis peu. Toutefois, des processus similaires s'étaient présentés précédemment dans d'autres cas et c'est pourquoi les experts s'y attendaient. La première publication ayant fait l'objet d'une évaluation par les pairs n'est parue qu'au début des années 2000; ce travail corrobore a posteriori le bien-fondé des mises en garde qui avaient été émises concernant ces tendances et apporte un soutien aux scientifiques qui avaient demandé que des précautions soient prises. Actuellement, les agriculteurs canadiens doivent effectivement sélectionner avec soin les herbicides qu'ils peuvent utiliser et, si aucune mesure de gestion de la résistance n'est mise en place, la situation empirera d'année en année. En ce qui concerne l'Europe et le colza, le problème du flux de gènes et les éventuelles répercussions de celui-ci sur les écosystèmes (dissémination des transgènes, fonction de réservoir, multiplicité des filières de dissémination) et sur les pratiques culturales (problèmes de

[93] Sweet, J.B. (2003) Pollen dispersal and cross pollination. Proceedings of the First European Conference on the Co-existence of Genetically Modified crops with Conventional and Organic crops, Denmark. Danish Institute for Agricultural Sciences, 21 à 32.

[94] Eastham, K et Sweet, J B (2001) Genetically Modified Organisms: the significance of gene flow through pollen transfer. Agence européenne de l'environnement, Environmental Issue Report 28, 75 pages. Sweet, J.B. (2003) Pollen dispersal and cross pollination. Compte rendu de la Première conférence européenne sur la coexistence de cultures génétiquement modifiées et de cultures traditionnelles et biologiques, Danemark. Danish Institute for Agricultural Sciences, 21 à 32.

[95] Rissler J et Mellon M (1996): The ecological risks of engineered crops. Cambridge, MA: MIT Press.

résistance, empilage, enherbement, coexistence) font encore l'objet d'un examen rigoureux et détaillé où l'ensemble des conséquences est envisagé. La situation du colza en Europe est suffisamment complexe pour qu'il subsiste des incertitudes qui ne permettront certainement pas aux experts d'en saisir pleinement toutes les incidences dans les délais limités qui ont été prévus.

c) Troisième question subsidiaire

> *c) Ce potentiel est-il différent pour les cultures biotechnologiques tolérantes à deux herbicides à large spectre? Veuillez fournir une explication.*

209. Les Communautés européennes font observer que M. Squire réclame implicitement une analyse au cas par cas:

> le phénomène dépend étroitement des conditions agronomiques de l'exploitation ou de la région.

210. En fait, cette question dépend principalement des herbicides et du type de culture. Ainsi, le colza (qui a de grandes facultés de dispersion et de survie) tolérant à des herbicides largement utilisés pendant la culture, comme l'imidazolinone (proche de la sulfonylurée) et le glyphosate (Roundup), pourra plus facilement devenir une adventice et résister à des traitements appliqués dans diverses situations de production. Des herbicides appartenant à d'autres groupes seraient nécessaires pour l'éliminer. Toutefois, si la culture est tolérante au glufosinate et à l'atrazine, qui ne sont utilisés que dans des circonstances de culture particulières, les risques d'enherbement sont généralement inférieurs, mais peuvent toutefois poser problème dans certains systèmes de production dépendant de ces herbicides.

211. Parmi les experts, seule Mme Snow a signalé le problème de l'empilage de plusieurs gènes de tolérance à des herbicides dans les cultures invasives, empilage qui transforme ces cultures en des adventices de moins en moins contrôlables en des délais très courts. Actuellement, la présence de plantes de colza présentant une triple résistance est confirmée au Canada.[96] Ces plantes deviennent de plus en plus difficiles à éliminer et les agriculteurs seront certainement contraints de recourir de nouveau à des herbicides qui risquent d'avoir une incidence négative sur l'environnement.

212. D'une manière générale, le même type d'impacts potentiels devrait être envisagé; toutefois, l'importance de ces impacts peut parfois varier de façon notable, comme le souligne M. Andow aux paragraphes 7.08 à 7.12 de sa réponse à la question suivante.

d) Quatrième question subsidiaire

> *d) Si des risques importants d'établissement et de dissémination sont décelés, quelles sont les options de gestion du risque disponibles pour limiter tout risque résultant et quelle est leur efficacité?*

213. Les Communautés européennes font remarquer que, selon le commentaire de M. Squire concernant les différences d'options de gestion du risque entre les cultures GM et les cultures non GM en fonction du système de production:

---

[96] Friesen LF, Nelson AG et Van Acker RC (2003): Evidence of contamination of pedigreed canola (Brassica napus) seedlots in Western Canada with genetically engineered herbicide resistance traits: - AGRONOMY JOURNAL 95(5): 1342 à 1347. Beckie HJ, Seguin-Swartz G, Nair H, Warwick SI, Johnson E (2004): Multiple herbicide-resistant canola can be controlled by alternative herbicides. - WEED SCIENCE 52(1): 152 à 157.

> … [ces options] doivent être appliquées de façon plus rigoureuse si l'on souhaite s'assurer que la proportion d'OGM par rapport aux produits non GM reste inférieure à un certain seuil.

214. Les Communautés européennes font aussi remarquer le commentaire de Mme Snow:

> les transgènes conférant la tolérance aux herbicides ne devraient entraîner aucun effet négatif sur les adventices qui en héritent. Cela signifie que les transgènes pourraient persister indéfiniment dans les populations de plantes adventices, même en l'absence d'exposition aux herbicides.

215. Les options de gestion du risque sont évidemment cruciales dans ce domaine et les Communautés européennes coïncident avec la démarche des experts. Elles admettent que les mesures énumérées pourraient aider à réduire le risque de maintien et de dissémination des gènes de tolérance à des herbicides, mais font observer toutefois que ces mesures présentent des points faibles dans les domaines écologique et agronomique. Connaissant les pratiques agricoles, ces mesures risquent d'être peu appliquées et difficiles à faire respecter. Il est également important de remarquer que ces mesures imposeraient un fardeau non négligeable sur les agriculteurs et risqueraient d'accroître leur exposition à des produits chimiques moins inoffensifs, ce qui pourrait avoir des répercussions sur leur santé et n'éliminerait pas le risque, en fin de compte.

216. Le risque dont il s'agit concerne principalement les pratiques agricoles et les aspects économiques. La gestion peut également comprendre la pureté des semences, la ségrégation (dans le temps et dans l'espace), l'étiquetage, la séparation des cultures et des produits, l'enregistrement minutieux des opérations agricoles et de la gestion de l'exploitation, l'hygiène de la culture, la gestion de la rotation culturale, une planification prudente de la lutte contre les adventices et les repousses, la surveillance de la présence de repousses et d'adventices tolérantes aux herbicides, etc.[97]

217. La mise en place de mesures appropriées peut être efficace pour réduire au maximum les progrès des repousses et des adventices TH sur les exploitations agricoles. Ces mesures risquent toutefois d'exiger des modifications des systèmes de production et d'avoir des répercussions économiques. Les mesures visant à maintenir de faibles niveaux de colza TH dans les exploitations seront les plus difficiles à mettre en œuvre et devront s'attacher particulièrement à réduire le nombre de repousses, ainsi qu'à restreindre le flux de gènes. Un intervalle de plusieurs années (huit à dix ans) devra s'écouler entre une culture de colza GM et un semis de colza non GM; par ailleurs, il faudra veiller à maintenir une certaine distance entre les deux cultures et à adopter des mesures sanitaires.[98]

218. Les Communautés européennes fournissent, ci-dessous, des détails sur les options de gestion des risques.

---

[97] Tolstrup, K., Andersen, S.V., Boelt, B., Buus,M., Gylling,M., Holm,P.B., Kjellson,G., Pedersen,S., Ostergard,H. et Mikkelsen, S.A. (2003). Rapport du groupe de travail danois sur la coexistence de cultures génétiquement modifiées et de cultures traditionnelles et biologiques. Danish Institute of Agricultural Sciences Report Plant Production No. 94 November 2003 275 pages. Boelt B (2003) Compte rendu de la Première conférence européenne sur la coexistence de cultures génétiquement modifiées et de cultures traditionnelles et biologiques, Danemark, novembre 2003. Danish Institute for Agricultural Sciences, 228 pages.

[98] Sweet, J. B., Simpson E. Law., J, Lutman, P.J., Berry, K., Payne, R., Champion, G., May, M. Walker, K., Wightman, P. et Lainsbury, M. (2004). Implications botaniques et effets sur la rotation des cultures de la tolérance aux herbicides obtenue par modification génétique chez le colza d'hiver et la betterave (projet Bright). HGCA Project Report No 353, 265 pages. (www.hgca.com).

Cas des betteraves à sucre[99]

219. Les betteraves adventices constituent déjà un véritable problème dans les champs de betterave sucrière, puisqu'elles appartiennent à la même espèce que la betterave cultivée et ne sont pas sensibles aux herbicides utilisés dans cette culture. L'Institut technique français de la betterave industrielle estime qu'une montée à graine dans une parcelle entraîne 18 montées à graine dans la culture de betterave sucrière suivante. Dans la plupart des pays européens, il s'est présenté des situations où la culture de la betterave à sucre a dû être abandonnée en raison des baisses de rendement infligées par des infestations non maîtrisées de betteraves adventices. Dès la première culture de betterave sucrière dans une parcelle, des pratiques spécifiques sont requises pour éliminer les montées à graine. Plusieurs aspects du système de culture influent sur l'évolution des populations de betteraves adventices:

- Les pratiques spécifiques de lutte contre les montées à graine, telles que l'arrachage manuel dans les cultures de betterave sucrière, l'application locale d'herbicide, la coupe, etc.

- La gestion des adventices dans les autres cultures de la rotation a une incidence sur la banque de graines de betteraves adventices entre deux cultures successives de betterave à sucre. Ainsi, la banque de graines diminue si les repousses et les betteraves adventices sont éliminées par des herbicides avant la production.

- Le nombre de campagnes séparant deux cultures de betterave sucrière dans la rotation culturale a également une incidence sur la population de betteraves adventices car celles-ci produisent leurs graines principalement au sein des cultures de betterave sucrière et la banque de graines de ces betteraves adventices diminue pendant les autres cultures de la rotation.

- Le choix d'une variété appropriée de betterave sucrière permet de limiter l'apparition de betteraves adventices, en fonction du nombre de graines hybrides dans le lot de semences et de la résistance des plantes à la vernalisation.

Cas du colza

220. Selon les preuves scientifiques disponibles, on peut conclure que les espèces comme le colza présentent des possibilités de dissémination et d'établissement en tant que cultures TH. Les options de gestion des risques doivent avoir deux objectifs principaux: i) mettre en place ou développer des pratiques visant à réduire, dans le temps et dans l'espace, la persistance de plantes indésirables (repousses TH et hybrides entre des espèces cultivées TH et des apparentées sauvages), et ii) éviter la pression de sélection favorisant ces plantes indésirables.

221. Pour réduire l'établissement du colza GMTH on peut:

- favoriser la levée immédiate des graines restée dans le sol après la récolte afin de les éliminer de la banque de graines en ne réalisant aucune façon culturale avant la première pluie, puis en effectuant un travail minimal du sol à diverses reprises pour éviter l'entrée en dormance des graines;

[99] Sester M., 2004: Modélisation de l'effet des systèmes de culture sur les flux de gènes entre culture transgénique et adventice apparentée. Cas de la betterave sucrière (Beta vulgaris L.). Mémoire de thèse de l'Université de Bourgogne. 153 pages.

- intensifier la lutte contre les repousses de colza au cours des cultures ultérieures afin de réduire la banque de graines;

- éviter de semer d'autres cultures résistantes au même herbicide au cours de la même rotation, afin de faciliter la lutte contre les repousses tolérantes pendant les cultures suivantes;

- organiser l'agencement des cultures en prévoyant des distances d'isolement adéquates et/ou en mettant en place une spécialisation régionale;

- réserver aux cultures tolérantes les herbicides à large spectre utilisés avec leur principe actif seul (glyphosate ou glufosinate), et associer un autre principe actif à ces produits pour des usages non sélectifs (applications avant la récolte, gestion des jachères).

222. Comme cela a été signalé précédemment, ces mesures, ainsi que d'autres, telles que la lutte contre les plantes sauvages en bordure des champs, la gestion des terres gelées et les changements de systèmes de production, ont été évaluées par des simulations réalisées à l'aide du système de modélisation GENESYS®-colza.[100] Les résultats pour une situation spécifique figurent au tableau 1. Selon cet exemple, il s'avère que trois facteurs importants doivent être pris en compte si l'on cherche à réduire l'établissement des plantes de colza tolérant à des herbicides: la pureté des graines (effet des graines conservées dans l'exploitation), la gestion des jachères et des bordures de routes, et l'agencement des parcelles de colza dans le paysage. Les pratiques agricoles liées à ces facteurs risquent d'être difficiles à modifier dans la mesure où cela supposerait une meilleure intégration des zones cultivées et des zones non cultivées (par exemple, une coordination entre les agriculteurs et les autorités responsables de la voirie) et pourrait conduire à des coûts ou des délais supplémentaires, difficiles à estimer dès lors qu'ils varieraient selon la structure agricole et les systèmes de culture locaux.

Tableau 1. Effet des modifications du système de culture sur le niveau des impuretés dans la production de graines hybrides

Exploitation 1: zéro pour cent d'OGM sur l'exploitation - 50 pour cent d'OGM à l'extérieur de l'exploitation: Rotation caractéristique: colza/blé/blé/jachère/blé/orge

Simulation GENESYS®- colza	Impact relatif sur les impuretés GMTH
Système de base (tableau 1)	1
Perte de récolte dans les cultures de colza: 10 pour cent contre 5 pour cent	1,15
Graines obtenues sur l'exploitation contre graines certifiées	4,025
Travail du sol avant le semis de colza: charrue contre cultivateur	0,725
avant les autres cultures: charrue contre cultivateur	1,975
Semis de colza: semis précoce du colza non GM + semis tardif du colza GM contre semis simultanés	3
semis tardif du colza non GM + semis précoce du colza GM contre semis simultanés	0,275

[100] Angevin F., Colbach N., Meynard, J. M., 2003. Coexistence of Rapeseed Varieties in Time and Space: Using GeneSys Model to Adapt Cropping Systems. 11ème Congrès international sur le colza, Copenhague, 6 au 10 juillet 2003, pages 732 à 734. Bock, A.-K., Lheureux K,. Libeau-Dulos M. Nilsagard H., Rodriguez-Cerezo E., 2002. "Scénarios pour la coexistence de plantes génétiquement modifiées, conventionnelles et biologiques dans l'agriculture européenne", rapport technique du Centre commun de recherche de la Commission européenne, EUR 20394 EN., 133 pages.

Simulation GENESYS®- colza	Impact relatif sur les impuretés GMTH
Fauchage des bordures: fauchage à mi-avril contre absence de fauchage	0,625
Application d'herbicides sur bordures: glyphosate contre aucun herbicide	14,9
Terres gelées: semis de printemps contre absence de semis	0,025
Rotation: ajout d'orge de printemps	0,425
Emplacement de la culture: parcelles précédemment cultivées en colza > 200 m contre 0 m	0,015
Agencement des parcelles agricoles: groupé contre dispersé	0,025

223. Selon certains agronomes, il est toujours possible d'éliminer les repousses de colza et les betteraves adventices dans les cultures de céréales à l'aide d'herbicides "anciens", tels que le 2.4D (auxines), le diquat, le paraquat, qui sont enregistrés dans les listes européennes, et certains aminotriazols (non encore homologués pour cet usage). Les profils de ces principes actifs sont assez différents de ceux des produits récemment enregistrés et il serait nécessaire de tenir compte des différences en ce qui a trait à leur impact sur l'environnement et sur la santé humaine animale.

224. Les Communautés européennes prennent note de l'indication suivante de Mme Snow:

> Les options de gestion deviennent plus problématiques et complexes lorsque la population d'organismes nuisibles contient des gènes de résistance à plusieurs types d'herbicides. Dans certains cas il peut être nécessaire de revenir à l'usage d'herbicides dont la toxicité et la persistance dans l'environnement sont plus élevées (le 2.4D, par exemple).

e) Cinquième question subsidiaire

> *e) Quels types d'activités de surveillance postérieure à la commercialisation et de collecte d'informations pourrait-on envisager sur la base des principes de suivi et de mise à jour décrits dans la NIMP n° 11?*

225. La surveillance prévue dans la norme NIMP n° 11 a principalement pour objet de détecter des situations nouvelles ou modifiées en ce qui a trait aux organismes nuisibles, ou de découvrir les insuffisances des mesures de gestion de ces organismes. Ainsi, selon la norme, la surveillance postérieure à la commercialisation pourrait comprendre la surveillance des populations de plantes cultivées TH sauvages et d'adventices TH dans les exploitations afin de repérer l'apparition et le développement de populations résistantes aux herbicides. La norme n'insiste pas sur la surveillance des impacts sur l'environnement, tels que la destruction d'organismes non cibles et bénéfiques. Pourtant, ces problèmes prennent actuellement une importance de plus en plus grande dans les systèmes de gestion intégrée des cultures préconisés dans l'ensemble de l'activité agricole et l'on pourrait soutenir que la norme NIMP n° 11 à pris du retard à cet égard (voir en particulier la consultation récente d'experts de la FAO sur la surveillance des effets environnementaux des cultures GM mentionnée plus haut dans les commentaires des Communautés européennes).

226. Les Communautés européennes prennent note des observations de M. Squire à cet égard, concernant la difficulté de concevoir et de mettre en œuvre des stratégies de surveillance appropriées, et le manque de détails de la norme.

> La NIMP n° 11 ne donne pas beaucoup de détails sur la surveillance. Dans le cas considéré, le type de surveillance varierait selon le but poursuivi. Ainsi, la surveillance de l'effet d'une culture tolérante à un herbicide sur la biodiversité ou sur

> le fonctionnement de l'écosystème exigerait une série de mesures différentes de celles qui seraient nécessaires pour exercer un contrôle sur la présence ou l'abondance d'une caractéristique de tolérance à un herbicide. Il ressort clairement des données existantes et des travaux en cours que ce genre de surveillance est loin d'être simple et demande beaucoup de temps et d'efforts, en particulier si l'objectif est de mesurer de faibles fréquences (par exemple 1 pour cent, 0,1 pour cent) ou des effets réduits (par exemple, la multiplication par un facteur de 1,5 des effets sur les populations ou sur les processus écologiques). Les populations récemment introduites se caractérisent par une répartition très agrégée ou regroupée, ce qui implique d'augmenter le nombre des échantillons et le nombre des zones sur lesquelles ces échantillons doivent être prélevés. Il n'existe actuellement aucun mécanisme accepté et fiable de surveillance de la présence ou de l'impact des plantes issues de la biotechnologie: des recherches sont en cours pour élaborer ces mécanismes […], mais il n'est même pas certain qu'il soit réalisable ou pratique de surveiller systématiquement sur le terrain des événements ou des effets écologiques qui se produisent peu fréquemment.

227. Les Communautés européennes prennent également note des commentaires de Mme Snow à cet égard:

> Dans les cas où la persistance et la prolifération d'adventices résistantes à des herbicides pourraient susciter des difficultés, la mise en place d'une surveillance postérieure à la commercialisation pourrait, grâce à un système d'alerte rapide, permettre de limiter le problème. Les malherbologistes sont déjà extrêmement conscients des difficultés nouvelles provoquées par les adventices résistantes, qui se développent en raison de l'importante utilisation d'herbicides. De nombreux agriculteurs connaissent également bien ces problèmes. Des programmes directeurs de gestion du risque consistant, par exemple, à encourager les agriculteurs à signaler aux autorités compétentes les cas où l'herbicide n'a aucun effet pourraient être élaborés. Des études des cas signalés pourraient être effectuées afin de rechercher les problèmes de résistance due à des transgènes et de déterminer si les programmes directeurs fonctionnent comme prévu.
>
> Toutefois, la dissémination de la résistance à des herbicides dans les populations d'organismes nuisibles libres, tels que les plantes adventices ou les repousses, peut être détectée trop tard pour empêcher ces végétaux de poursuivre leur prolifération. À ce moment, des efforts permanents peuvent devenir nécessaires pour maintenir ces populations à un niveau aussi réduit que possible. Une fois qu'un transgène de résistance du colza au glyphosate se propage de façon généralisée, comme cela s'est produit au Canada, il n'existe pas de manière facile d'éliminer le problème.

228. Il est évidemment nécessaire de mettre en place de toute urgence une stratégie cohérente en matière de gestion de la résistance des plantes adventices, et une surveillance adéquate de celles-ci, c'est-à-dire des mesures similaires à celles qui ont été prises pour atténuer la résistance des insectes aux toxines Bt. Les Communautés européennes partagent l'avis des experts sur le fait que cette tâche n'est ni simple, ni économique, ni rapide, tant s'en faut. Dans le cas des plantes Bt toutefois, nous n'avons pas encore assisté à l'apparition d'une résistance significative chez les insectes, alors que dans le cas des cultures tolérantes au glyphosate, cette résistance se développe réellement chez les adventices. Une fois que les plantes résistantes au glufosinate se seront développées dans des proportions similaires à celles des cultures résistantes au glyphosate, nous pourrons raisonnablement nous attendre à observer l'apparition d'une résistance du même type chez les adventices.

229. Comme l'a souligné Mme Snow, le problème est de détecter le plus tôt possible la propagation de la tolérance à des herbicides vers les mauvaises herbes et les populations de repousses et de plantes sauvages. Si l'existence de cette tolérance est connue, des mesures d'atténuation pourront être appliquées pour restreindre au maximum l'apparition de ces populations (voir Snow et Squire, ci-dessus). Cela serait certainement important pour les agriculteurs cultivant des espèces GMTH (bien que l'on ait observé que les agriculteurs ne respectent pas toujours les bonnes pratiques agricoles recommandées par les entreprises et les instituts techniques).

230. Cependant, en raison de la dispersion du pollen, ces populations peuvent aussi être présentes dans les champs des agriculteurs qui n'ont pas semé d'OGM. Plusieurs études ont été réalisées dans divers pays pour évaluer le flux de pollen à grande distance.[101] Sur une distance d'un kilomètre, les taux de pollinisation croisée sont généralement inférieurs à 0,1 pour cent, mais non nuls. Comme les pertes de graines à la récolte sont élevées (de 1 000 à 6 000 graines/m^2), la présence de graines GM dans des parcelles non GM n'est pas un événement rare (environ une graine GM par m^2 à grande distance, soit 10 000 graines/ha). En l'absence d'utilisation de l'herbicide spécifique, cela ne représente néanmoins qu'une proportion très faible des repousses (moins que le taux de pollinisation croisée, puisque la banque de graines contient déjà des graines).

231. Toute application de l'herbicide spécifique serait susceptible d'entraîner des conséquences fâcheuses, mais pas nécessairement une pression de sélection:

- l'application d'herbicide sur les repousses (GMTH/non GMTH) laisse subsister les repousses GMTH mais ne conduit pas forcément à la production de graines (par exemple, cas d'une pulvérisation de glyphosate en présemis, avant la mise en terre des semences de blé d'hiver);

- les zones les plus sensibles sont les terres en jachère (en l'absence de fauchage), les bordures de routes et les autres zones non cultivées qui sont susceptibles de servir de réservoir.

232. Cela signifie que, si nous entendons freiner la propagation de la résistance aux herbicides, tous les agriculteurs (utilisateurs d'OGM ou non) devraient appliquer des mesures d'atténuation. Cela est techniquement réalisable, mais difficile à mettre en œuvre dans le cadre juridique en vigueur. Cela entraînerait en outre des coûts supplémentaires pour les agriculteurs non-utilisateurs d'OGM.

233. Le comportement de ces populations de repousses dans les parcelles est à présent relativement bien connu. Un volume important de graines (1 000 à 6 000 par m^2, soit approximativement 100 fois la dose utilisée pour le semis) demeure dans le sol de la parcelle cultivée, après la récolte. Une fois enterrées, ces graines restent viables pendant des périodes pouvant atteindre plusieurs années (entre cinq et dix ans en moyenne) et peuvent repousser au sein des cultures de la rotation. Les repousses représentent alors une nouvelle source éventuelle de pollen et de graines. Le nombre de repousses par unité de surface dépend en particulier de l'humidité du sol et des pratiques culturales mises en œuvre pendant les périodes séparant les cultures. La taille et la fertilité de ces repousses sont inversement proportionnelles à la vigueur des espèces cultivées avec lesquelles elles entrent en concurrence.[102]

---

[101] Par exemple, Rieger *et al.*, 2002. Squire, G.S., Brooks, D.R., Bohan, D.A., Champion, G.T. *et al.* (2003) On the rationale and interpretation of the Farm Scale Evaluation of genetically modified herbicide-tolerant crops. Philosophical Transactions of the Royal Society B, 358, 1779 à 1800.

[102] Fargue, A.; Meynard, J. M.; Colbach, N.; Vallee, P.; Grandeau, G.; Renard, M., 2004. Contamination of rapeseed harvest by volunteers of other varieties: a study of intergenotypic competition. European Journal of Agronomy 21 (2): 193 à 207.

Leur fréquence dans les cultures de colza semées ultérieurement semble diminuer à mesure qu'augmente la durée de la rotation.

Question n° 7

Sur la base des renseignements dont dispose le Groupe spécial, existe-t-il des preuves scientifiques appuyant l'hypothèse selon laquelle l'utilisation répétée d'une espèce cultivée tolérante à un herbicide exerce des effets néfastes sur la flore et sur la faune, notamment sur la microfaune et la macrofaune du sol? Dans l'affirmative, cela est-il comparable à des risques similaires d'effets néfastes qui pourraient être causés par l'utilisation répétée d'une espèce cultivée non biotechnologique (c'est-à-dire obtenue par mutagenèse) tolérante à un herbicide?

Commentaires d'ordre général

234. Les Communautés européennes font observer que la question du Groupe spécial ne porte pas sur l'utilisation d'une rotation de diverses cultures tolérantes au même herbicide, par exemple au glyphosate ou au glufosinate, produits employés uniquement avec des plantes GMTH, ni sur les effets néfastes éventuels de cette technique.

235. Les Communautés européennes observent que deux des experts du Groupe spécial ont traité ce problème (MM. Andow et Squire). M. Squire indique, dans sa réponse, que des effets peuvent se produire, et demande une évaluation au cas par cas; il estime que des recherches plus poussées sont nécessaires et souligne que certaines sont en cours; il ajoute que l'agriculture intensive a également des effets sur la biodiversité. M. Andow admet qu'il peut se produire un effet dans certains cas et fait référence à l'étude réalisée dans le cadre du programme FSE; il reconnaît cependant que les connaissances présentent des lacunes dans ce domaine dès lors qu'aucune étude n'a été réalisée sur les micro-organismes du sol. M. Andow indique, par ailleurs, que les cultures GMTH tendent à se propager plus que les cultures traditionnelles.

236. M. Squire a donné, dans sa réponse, les indications suivantes concernant le programme FSE:

> Le type d'effet dépend de la sévérité de la gestion classique. Dans le cas du maïs, pour lequel la gestion classique des adventices utilise des herbicides persistants et hautement toxiques, les variétés GMTH ont entraîné une augmentation de la flore et de la faune; au contraire, dans le cas de la betterave et du colza de printemps, pour lesquels les pratiques courantes sont moins efficaces contre les plantes des terres arables, l'utilisation de variétés GMTH a eu l'effet inverse, à savoir, une réduction de la flore et de la faune. Le point essentiel mis en valeur par le programme FSE – point que de nombreux commentateurs internationaux n'ont pas saisi ou ont présenté sous un faux jour – est que les effets sur la flore des terres arables et sur les adventices (bien que faibles selon les normes internationales) sont importants dans le contexte du paysage cultivé du Royaume-Uni du début du XXI^{e} siècle.

237. Les Communautés européennes conviennent que de tels effets doivent être examinés pour chaque culture GM, dans chacun des environnements récepteurs.

Commentaires détaillés

238. La répétition d'une culture GMTH donnée est susceptible d'avoir des effets indirects en raison des modifications des pratiques agricoles. Toutes les pratiques agricoles constituent une perturbation écologique considérable et complexe, même si elles se limitent à une action unique et simple. En effet, quels que soient la nature et l'objet de l'action, celle-ci a une incidence sur un grand nombre de

processus écologiques et peut entraîner de nombreuses discontinuités au sein de l'agrosystème, aussi bien dans le temps que dans l'espace.

239. Toute modification des pratiques (par exemple, l'introduction de cultures GM, l'utilisation de nouvelles variétés traditionnelles, l'emploi de nouveaux intrants chimiques, les modifications du système de culture ou du travail du sol) peut donc conduire à des changements, plus ou moins importants, dans les écosystèmes, par la voie des processus écologiques et des interactions avec d'autres pratiques agricoles. De tels changements peuvent avoir des conséquences environnementales ou socio-économiques de grande envergure. Ils peuvent affecter non seulement les zones cultivées, mais également l'écosystème entier et l'environnement dans son ensemble. De plus, étant donné que les opérations successives effectuées dans une parcelle sont interdépendantes, toute modification d'une opération peut rendre nécessaires des changements plus ou moins importants des autres opérations ou du système de culture. L'introduction d'une nouvelle variété dotée d'un niveau élevé de résistance à une maladie majeure peut entraîner la diminution des applications de produits chimiques, ou même rendre l'application de ces produits entièrement inutile. Elle peut également permettre d'accélérer les rotations. En évaluant l'impact écologique, il n'est pas suffisant d'analyser uniquement les effets directs de l'innovation; il faut aussi prendre en compte les effets indirects et systémiques.

240. Quant aux cultures TH, le risque de les voir se propager et s'établir dans les agroécosystèmes est lié aux changements de pratiques associés aux cultures transgéniques tolérantes à des herbicides et à l'usage des herbicides concernés. Les cultures TH conduisent non seulement à un changement d'herbicide (avec des conséquences sur la flore et la faune, comme l'a démontré l'étude FSE au Royaume-Uni), mais facilitent également l'adoption d'autres pratiques telles que les techniques culturales simplifiées, ou même le non-labour, ou mènent à des modifications des systèmes de cultures comme cela a été observé en Argentine (remplacement des prairies par le soja). Des effets indirects de ce type ont des implications sur l'environnement qui pourraient avoir d'autres incidences (positives et/ou négatives) que l'effet direct des cultures TH.

241. Dans la mesure où ces mêmes conséquences sont à prévoir dans les systèmes de production européens, une évaluation *ex ante* de ces effets indirects est une condition préalable à la mise en place de mesures appropriées d'atténuation des risques et de programmes de surveillance après la mise sur le marché.

242. Les effets néfastes des cultures TH sur l'écologie peuvent également résulter de l'utilisation répétée, sur de grandes superficies, des herbicides à large spectre auxquels elles sont tolérantes, notamment des produits qui ne peuvent actuellement être employés à grande échelle que sur des cultures GMTH. D'autres effets négatifs peuvent être générés par des modifications non intentionnelles et imprévues du métabolisme des végétaux GM causées par les processus du génie génétique, du fait de l'expression du transgène. La possibilité de tels effets est connue et a été certifiée dans la documentation scientifique évaluée par des pairs.[103] Ces effets peuvent se produire par suite de l'insertion du transgène, et dépendent de l'emplacement de celui-ci dans le génome de la plante, des séquences des gènes avoisinants, des effets ectopiques, de l'extinction génique, etc.

243. M. Andow admet ces faits et déclare:

> La plupart des cultures GMTH tolèrent le glufosinate et le glyphosate, alors que la majorité des cultures non GMTH sont tolérantes aux herbicides à base

[103] Saxena D et Stotzky G (2001): Bt corn has a higher lignin content than non-Bt corn. - AMERICAN JOURNAL OF BOTANY 88(9): 1704 à 1706. Birch ANE, Geoghegan IE, Griffiths DW et McNicol JW (2002): The effect of genetic transformations for pest resistance on foliar solanidine-based glycoalkaloids of potato (Solanum tuberosum). - ANNALS OF APPLIED BIOLOGY 140(2): 143 à 149.

> d'imidazolinone et de sulfonylurée. Il est possible que les différences importantes existant entre ces herbicides créent de nouveaux risques pour la flore et la faune. Je n'ai pas connaissance d'études qui se soient penchées sur cette possibilité. Il faut ajouter que les options de gestion des adventices résistances sont certainement différentes selon les herbicides.

244. Toutefois, les Communautés européennes ne partagent pas l'opinion exprimée par M. Squire dans le dernier paragraphe de sa réponse, selon laquelle "les connaissances générales de la macrofaune et de la microfaune du sol permettent de penser qu'elles seront beaucoup moins sensibles à la culture de variétés GMTH que la flore et la faune aériennes". Les Communautés européennes estiment que le niveau actuel des connaissances, au sein de la communauté scientifique, ne permet pas de soutenir cette réflexion. En fait, il est possible que ce soit justement cette absence de données et le fait que les écosystèmes du sol aient été systématiquement négligés qui aient fait naître la notion selon laquelle les systèmes telluriques sont moins sensibles. Dans les cas examinés par les spécialistes des sols, ceux-ci trouvent souvent une situation exactement opposée. Les systèmes telluriques réagissent avec une grande sensibilité aux intrants chimiques, mais dans la mesure où les sols agricoles sont déjà fortement perturbés et d'une biodiversité souvent assez pauvre, dans la mesure aussi où ils ne sont productifs que si des doses importantes de produits chimiques agricoles leur sont appliquées, les modifications ne sont pas faciles à détecter, en tout cas pour les profanes.

245. C'est là que cette conclusion particulière de M. Squire constitue un jugement normatif plutôt qu'une opinion scientifique. M. Squire reconnaît l'usage généralisé d'autres produits chimiques agricoles et ajoute qu'en comparaison de ces produits, "le glyphosate et le glufosinate d'ammonium sont beaucoup moins toxiques à l'égard de la faune du sol que les autres produits agrochimiques, et que les végétaux GMTH eux-mêmes". S'il est peut-être vrai que les deux herbicides mentionnés sont moins toxiques que, disons, l'Atrazine, le fait de suggérer que cela justifierait une utilisation plus intensive de produits moins toxiques est un jugement normatif. Le choix semble devoir se faire entre deux situations défavorables dont il est difficile de savoir laquelle est la meilleure. Toutefois, aucune donnée à long terme (plus de trois ans) et aucune expérience au champ ayant fait l'objet d'enregistrements systématiques ne sont disponibles à ce jour concernant le développement de la microflore et de la faune telluriques dans des conditions d'usage à grande échelle de cultures GMTH et d'applications répétées de glufosinate ou de glyphosate.

246. L'usage de sojas résistants au glyphosate aux États-Unis a toutefois permis d'obtenir certaines informations, dont quelques-unes laissent plutôt à penser que cette pratique modifie l'activité microbienne du sol en favorisant les champignons au détriment des bactéries. Par exemple, Kremer e*t al*. (2000)[104] ont découvert que dans des sols faisant l'objet de traitements répétés au glyphosate et cultivés en sojas résistants au glyphosate, les sojas étaient fréquemment victimes d'un champignon du genre *Fusarium* causant la "fonte des semis". Il serait, en fait, plutôt surprenant qu'un tel usage intensif d'un produit chimique n'entraîne PAS de modification des communautés microbiennes. Par ailleurs, l'expérience acquise au Canada et aux États-Unis montre clairement que les quantités d'herbicide complémentaire de chaque culture GMTH augmentent de façon notable en même temps que la production de la culture TH respective.[105]

247. Enfin, pour ce qui regarde la déclaration figurant au paragraphe 7.05 de la réponse de M. Andow:

---

[104] Kremer RL, Donald PA et Keaster AJ (2000): Herbicide impact on Fusarium spp. and soybean cyst nematode in glyphosate-tolerant soybean. Publication de l'American Society of Agronomy [en ligne] disponible à l'adresse: http://www.biotech-info.net/fungi_buildup_abstract.html [accès du 19 janvier 2005].

[105] C. Benbrook, 2004.

> par contre il existe certainement des sources importantes de diversité génétique pour le colza et la betterave [en Europe],

248. les Communautés européennes souhaitent fournir certaines preuves scientifiques visant à clarifier cette question, tout au moins en ce qui a trait aux espèces qui viennent d'être mentionnées.[106] L'origine des différentes espèces n'est pas entièrement connue, mais on pense que l'espèce *B. napus* est issue d'un croisement entre *B. rapa* et *B. oleracea.* Étant donné que l'espèce *B. oleracea* était originellement confinée à la région méditerranéenne, on estime que l'espèce *B. napus* est probablement originaire de l'Europe du Sud où elle a été introduite au début du XVIII[e] siècle en provenance d'Asie.[107] On pense que *B. rapa* est l'espèce la plus ancienne et la plus largement distribuée. On pouvait la trouver, voici au moins 200 ans, sur une zone qui s'étendait de l'ouest de l'Europe jusqu'à l'est de la Chine et de la Corée, et de la Norvège jusqu'au nord du Sahara et de l'Inde.[108] Burkhill[109] a émis l'hypothèse selon laquelle *B. rapa* provient d'un lieu non déterminé en Europe et que cette plante était initialement bisannuelle, la forme annuelle étant apparue plus tard. L'Asie du centre, l'Afghanistan ou l'Inde peuvent avoir été un autre centre d'origine.[110]

Question n° 8

Quelles sont les différentes méthodes actuellement disponibles qui permettent de détecter la présence de matériel végétal provenant de plantes génétiquement modifiées?

a) Les méthodes de détection disponibles dans le commerce ont-elles changé depuis le milieu des années 90? Les méthodes disponibles au milieu des années 90 étaient-elles spécifiques à des événements?

b) Veuillez donner un aperçu des étapes nécessaires pour valider une méthode de détection, notamment en ce qui concerne la détermination des types de matériaux de référence nécessaires, et indiquer les différences entre les étapes de validation des méthodes de détection qualitative et celles des méthodes de détection quantitative.

c) Quelles sont les différences entre les méthodes de détection qualitative et les méthodes de détection quantitative en ce qui concerne les utilisations prévues? Quelles sont les différences entre les méthodes de détection spécifiques à des événements et les méthodes non spécifiques à des événements? Comment le fait de disposer de différents types de méthodes de détection influe-t-il sur les processus d'évaluation et de gestion du risque?

Commentaires d'ordre général

249. Les Communautés européennes regrettent qu'un seul expert ait donné une réponse à cette importante question. Les Communautés européennes notent que Mme Nutti a fourni quelques éléments de réponse d'ordre général, principalement descriptifs, et qu'en répondant à certaines parties de la question, elle a déclaré qu'elle "n'était pas experte dans ce domaine" et qu'elle s'était limitée à

---

[106] Kimber D. S., McGregor D. I., 1995. The species and their origin, cultivation and world production. *In* "Brassica oilseeds. Production and Utilization", Kimber D. S., McGregor D. I. Eds, CAB International Publishing, pages 1 à 7.
[107] Downey et Röbbelen, 1989.
[108] Hedge, 1976.
[109] Burkhill, 1930 cité dans Prakash, 1980.
[110] Sinskaia, 1928; Vavilov, 1949.

fournir "les informations qu'elle avait pu trouver" (Mme Nutti donne une liste des références et des renseignements qu'elle a découverts), qui "ne reflétaient cependant pas son opinion personnelle".

250. Les Communautés européennes donnent ci-dessous un commentaire détaillé concernant les renseignements, descriptifs et factuels, fournis par Mme Nutti, mais souhaitent souligner dès à présent qu'elles ne sont pas d'accord avec toutes ses déclarations, notamment avec la suivante, qui comporte à l'évidence une contradiction interne:

> *Bien qu'elles ne soient pas spécifiques à des événements, ces méthodes [fondées sur les protéines] permettent d'identifier de façon exclusive la plupart des événements commercialisés.*

251. Les Communautés européennes vont donc faire leur possible pour apporter de nouvelles preuves scientifiques et techniques au Groupe spécial, afin que celui-ci puisse comprendre la réponse de Mme Nutti et connaître l'état actuel des méthodes de détection, aussi complètement et objectivement que possible. Les Communautés européennes ont préparé cette information avec la collaboration de scientifiques possédant une expertise dans le domaine de l'élaboration et de la validation des méthodes de détection.

252. Les Communautés européennes aimeraient également rappeler leurs commentaires initiaux, formulés dans la section concernant les questions générales et méthodologiques, sur les rapports entre les méthodes de détection des produits GM et la gestion des risques.

Commentaires détaillés

253. On peut classer les méthodes de détection en fonction de leurs cibles, qui peuvent être, par exemple des graines, des molécules de protéines ou des molécules d'ADN. On peut aussi les classer en fonction de leur spécificité en ce qui a trait au matériel génétique qu'elles détectent: par exemple, méthodes de criblage, méthodes spécifiques des caractéristiques ou des constructions, méthodes spécifiques des événements. Enfin, on peut les classer en fonction de leur capacité de quantifier ou non le matériel GM. Une vue d'ensemble des méthodes de détection, de leur éventail d'applicabilité et de leurs limitations est donnée dans Miraglia *et al*. (2004).

254. On peut classer les méthodes de détection en fonction du genre de matériel qu'elles sont en mesure de détecter: le végétal GM proprement dit peut être détecté par une vaste gamme de méthodes, mais la transformation industrielle réduit le choix des méthodes qui permettent de détecter un matériel dérivé d'un végétal GM. Les méthodes de détection qui sont de loin les plus courantes à l'heure actuelle visent soit l'information génétique modifiée elle-même, par exemple une séquence d'ADN, soit un produit de l'information génétique modifiée comme le transcrit (une séquence d'ARN) ou, plus souvent, une traduction du transcrit (une protéine ou une séquence d'acides aminés). Il est également possible d'appliquer, par exemple, des pulvérisations d'herbicides pour découvrir l'existence de caractéristiques de tolérance à un herbicide, mais cette méthode n'est pas très employée.

255. L'ADN et certaines protéines résistent à certains types de transformation industrielle et, de ce fait, l'ADN et les protéines peuvent être détectés dans un matériel transformé. Les méthodes basées sur les protéines visent des structures particulières ou épitopes des protéines et appliquent des techniques immunologiques, le transfert de Western, le dosage ELISA (dosage immuno-enzymatique) ou le test ICS (test immunochromatographique rapide en bandelette). Les méthodes basées sur l'ADN visent des motifs de séquence particuliers, en général par application de l'amplification PCR (réaction en chaîne par polymérase) de la séquence d'ADN spécifique, suivie de la détection et/ou de l'identification du(des) produit(s) d'amplification. Si l'on dispose d'un ADN de haute qualité provenant d'un matériel végétal pur non transformé ou faiblement transformé, il est également

possible de détecter le matériel dérivé d'un végétal GM par digestion de l'ADN par des enzymes de restriction, suivie d'un transfert de Southern et d'une hybridation avec une sonde marquée correspondant à une séquence d'intérêt particulière.

256. La PCR permet de réaliser la détection/identification et la quantification de façon simultanée, en temps réel. Les méthodes permettant la détection de matériels dérivés de végétaux génétiquement modifiés peuvent être divisées en catégories selon leur spécificité.

257. Les méthodes de criblage permettent de détecter un matériel qui est probablement dérivé d'un végétal GM, mais qui peut aussi avoir une origine naturelle non GM, telle qu'une bactérie tellurique ou le virus de la mosaïque du chou-fleur (CaMV). Ces méthodes visent en général des séquences régulatrices couramment utilisées (par exemple, le promoteur 35S [P-35S] ou le terminateur 35S [T-35S] du CaMV), ou le terminateur du gène de nopaline-synthase *Agrobacterium tumefaciens* [T-nos], des gènes marqueurs (par exemple, la néomycine phosphotransférase II [nptII] ou la kanamycine (kan), ou des parties de vecteurs de clonage d'application courante (par exemple, des séquences dérivées des plasmides pUC18 ou pUC19).

258. Les méthodes spécifiques des gènes ou des caractéristiques peuvent détecter un matériel issu d'un végétal GM ou d'un organisme non GM d'origine naturelle contenant un gène codant pour la protéine d'intérêt. Ces méthodes ont en général pour cibles des gènes insérés dans de nombreux végétaux GM (par exemple, les gènes *CryIA(b)*, *EPSPS*, *Pat* ou *Bar*). Il est intéressant de noter que les gènes insérés peuvent avoir fait l'objet de modifications, de sorte que la séquence d'ADN spécifique peut être synthétique, auquel cas la méthode de détection peut être plus spécifique (voir également la catégorie suivante). Cette catégorie permet également de détecter certaines protéines ou certains épitopes.

259. Les méthodes qui sont spécifiques des constructions sont en mesure de détecter un matériel dérivé uniquement d'une construction génétique synthétique, par exemple un promoteur dérivé d'un virus combiné à un gène issu d'un type de bactérie, et un terminateur issu d'un autre type de bactérie.

260. Les méthodes qui sont spécifiques des événements sont à même de détecter un matériel dérivé d'un seul événement de transformation, par exemple le motif de séquence unique créé lorsqu'une construction génétique insérée fusionne avec un chromosome récepteur dans le végétal soumis à la modification génétique.

261. Il est important de remarquer que les séquences régulatrices, les gènes ou les constructions génétiques, d'origine naturelle ou artificielle, peuvent être insérés dans le génome haploïde modifié d'un végétal GM en une ou plusieurs copies complètes ou partielles/tronquées. On peut donc considérer que ces séquences sont peu fiables en ce qui concerne leur aptitude à être utilisées à des fins de quantification. En outre, les séquences de ce type peuvent être introduites dans plusieurs végétaux récepteurs, autrement dit on peut les trouver dans plusieurs événements de transformation, existants et futurs. On peut donc considérer que ces séquences sont peu fiables en ce qui concerne leur utilisation à des fins d'identification. En revanche, les séquences cibles des méthodes spécifiques des événements appartiennent exclusivement à un seul végétal transformé (l'événement élite) et aux lignées de sa descendance, et ces séquences sont toujours présentes en une seule copie dans le génome haploïde modifié. On peut donc considérer que ces séquences sont fiables en ce qui concerne leur aptitude à être utilisées à des fins de quantification et d'identification.

Première question subsidiaire

> *a) Les méthodes de détection disponibles dans le commerce ont-elles changé depuis le milieu des années 90? Les méthodes disponibles au milieu des années 90 étaient-elles spécifiques à des événements?*

262. La réponse à la première question subsidiaire du Groupe spécial est affirmative: les méthodes de détection commerciales et non commerciales disponibles ont considérablement changé depuis le milieu des années 90. Les méthodes basées sur l'ADN dont on disposait auparavant n'étaient pas spécifiques des événements; les méthodes quantitatives basées sur l'ADN appliquaient principalement la PCR compétitive, alors que depuis le début des années 2000, on utilise couramment la PCR en temps réel. Enfin, les tests ICS permettant de détecter des protéines transgéniques n'étaient pas disponibles.

263. Au milieu des années 90, pratiquement aucune méthode permettant de détecter les végétaux GM n'était disponible dans le commerce; toutefois, l'analyse par restriction combinée au transfert de Southern et à l'hybridation de l'ADN constituait une option en matière de caractérisation moléculaire et de détection, à condition de disposer d'une sonde ADN (des cibles de criblage ou des cibles spécifiques des gènes/caractéristiques pouvaient être utilisées puisqu'elles étaient facilement disponibles).

264. La technique de la PCR était bien établie, mais l'on ne disposait pas dans le commerce d'amorces ni de sondes permettant de détecter le matériel dérivé des végétaux GM, en dehors de celles qui étaient habituellement créées pour l'amplification de séquences insérées dans des vecteurs de clonage commerciaux. Les premières méthodes PCR conçues dans le but précis de détecter un matériel dérivé d'un végétal GM ont été rendues publiques à la fin des années 90. La première méthode de quantification en temps réel d'un matériel dérivé d'un végétal GM a été publiée en 1999, et les premières méthodes PCR spécifiques des événements l'ont été en 2000 et 2001 (voir par exemple Holst-Jensen *et al*., 2003). En général, la disponibilité de méthodes de détection est limitée par l'insuffisance de données disponibles relatives aux séquences et le manque de matériaux de référence nécessaires au développement et à la validation des méthodes. Des progrès importants ont également été enregistrés depuis la fin des années 90, en ce qui concerne les méthodes d'isolement d'ADN provenant de divers échantillons de végétaux et d'aliments, qui ont permis de vaincre les obstacles techniques causés par la présence d'inhibiteurs de la PCR et de surmonter le problème que présentait la qualité médiocre de l'ADN isolé.

Deuxième question subsidiaire

> *b) Veuillez donner un aperçu des étapes nécessaires pour valider une méthode de détection, notamment en ce qui concerne la détermination des types de matériaux de référence nécessaires, et indiquer les différences entre les étapes de validation des méthodes de détection qualitative et celles des méthodes de détection quantitative.*

265. Les Communautés européennes sont d'accord avec l'explication de Mme Nutti concernant l'importance qu'elle donne aux matériaux de référence certifiés appropriés. Pour plus d'informations, cette explication renvoie aux documents disponibles sur le site Internet du Laboratoire communautaire de référence.[111]

266. La validation des méthodes est un processus très complexe qui comprend, en simplifiant, les étapes suivantes:

[111] http://crl-gmo.jrc.it.

1. Élaboration et optimisation de la méthode, avec détermination de la performance de la méthode au regard de sa portée.

2. Études de transférabilité de la méthode (essai de prévalidation à petite échelle).

3. Validation par des essais concertés interlaboratoires conformément aux normes et aux protocoles internationaux harmonisés.

267. Il est nécessaire tout d'abord de définir le mot "méthode", dès lors que ce terme n'est pas utilisé de façon cohérente. En ce qui concerne la validation dans le contexte de la détection d'un matériel dérivé d'un végétal GM, une méthode comprend généralement une étape d'extraction d'ADN et deux étapes de PCR dont l'une a pour cible une séquence de référence (habituellement une séquence en copie unique spécifique d'une espèce domestique) et l'autre une séquence dérivée d'un végétal GM. Les instructions associées à l'une seulement de ces étapes sont parfois désignées comme constituant une méthode. Dans le présent commentaire, le terme "méthode" représente la combinaison des instructions concernant l'ensemble des trois étapes. Les méthodes basées sur les protéines comportent en général uniquement deux étapes, à savoir l'extraction de la protéine et la détection/identification de la protéine dérivée du végétal GM. Les méthodes basées sur les protéines sont d'ordinaire appliquées de façon semi-quantitative, c'est-à-dire qu'elles se composent d'un test qualitatif effectué avec la sensibilité correspondant à un seuil souhaité. Étant donné que les méthodes de détection des matériaux dérivés de végétaux GM ont dans leur grande majorité pour cible des séquences d'ADN, la description suivante de la validation des méthodes se réfère globalement au mode de validation des méthodes basées sur l'ADN (voir également Miraglia *et al*., 2004).

268. **Élaboration et optimisation d'une méthode.** La validation d'une méthode est un processus qui commence par l'élaboration de la méthode sur la base d'une portée précise de cette méthode et d'un matériau de référence particulier. La portée de la méthode comprend la définition de la spécificité (détection ou identification), de la sensibilité (limite inférieure de détection/quantification) et de l'application (limitations de matrices, qualitatives et/ou quantitatives).

269. Après l'élaboration et l'optimisation de la méthode, ses caractéristiques de performance sont décrites et évaluées. Si les caractéristiques de performance sont jugées adaptées aux objectifs poursuivis, il est fortement recommandé d'effectuer un essai de prévalidation à petite échelle faisant intervenir au moins un ou deux laboratoires connaissant bien la technologie appliquée, mais non la méthode en question. Le but de cette démarche est d'évaluer la transférabilité de la méthode avant de procéder à des essais interlaboratoires à grande échelle, de manière à repérer les lacunes du protocole, les éventuelles sources d'erreurs, et à éviter de gaspiller des ressources sur des méthodes sous-optimales.

270. **Études de transférabilité d'une méthode.** L'objectif de la deuxième étape est d'évaluer si la méthode semble devoir respecter les valeurs de performance recherchées dans des essais interlaboratoires à grande échelle. Cette phase comprend des étapes préparatoires telles que la sélection des participants, la production de matériaux de référence et d'échantillons pour essai, les analyses de qualité des réactifs, ainsi que l'évaluation et la communication des données obtenues.

271. Pour planifier et préparer des essais de validation, il est également nécessaire de choisir les types de matériaux pour essai et de matériaux de référence qui seront utilisés, et de produire des matériaux d'une qualité adéquate et en quantité suffisante. Les matériaux pour essai sont les échantillons qui seront traités comme des inconnues dans l'étude de validation. Les matériaux de référence sont les échantillons qui seront traités comme des références connues ou calibrateurs dans l'étude de validation. La qualité désigne en l'occurrence les caractéristiques intrinsèques du matériau, telles que l'homogénéité, la présence de l'analyte d'intérêt (ADN ou protéine, par exemple) dans des

conditions permettant sa détection et ensuite sa quantification, et une quantité de matériel dérivé d'un végétal GM correctement attribuée.

272. La plupart des études de validation utilisent des graines pour produire des matériaux pour essai et des matériaux de référence. Ces graines sont mélangées selon des proportions poids/poids, puis broyées et brassées jusqu'à obtenir un mélange homogène. Toutefois, le processus de broyage et de brassage peut avoir une incidence sur l'analyte d'intérêt et lui infliger par exemple une dégradation considérable. Par ailleurs, un matériau de référence produit sur une base poids/poids peut avoir une concentration en végétal GM attribuée très différente de celle qui a été déterminée de façon analytique (concentration sur une base ADN/ADN, par exemple). En conséquence, il est important de veiller à la correspondance entre le matériau de référence et le matériau pour essai, en fonction de la portée de la méthode.

273. Si la méthode est conçue pour déterminer la concentration sur une base poids/poids, le matériau de référence et le matériau pour essai doivent être élaborés sur la base d'unités de poids. Si la méthode est conçue pour déterminer la concentration sur une base analyte/analyte, le matériau de référence et le matériau pour essai doivent être élaborés sur la base d'unités d'analyte. Pour compliquer davantage, il est important que le matériau pour essai et le matériau de référence soient produits indépendamment l'un de l'autre. Le problème que pose la quantification sur une base poids/poids tient au fait que la même quantité peut être obtenue en utilisant des graines homozygotes ou hétérozygotes. Ainsi, si un matériel homozygote est employé pour produire le matériau de référence et un matériel hétérozygote pour produire le matériau pour essai, une erreur de mesure de 50 pour cent sera introduite si le végétal concerné est diploïde et si une méthode de détection fondée sur l'ADN est appliquée. Cette erreur potentielle est également importante dans le contexte de l'application de la méthode dès lors qu'il n'est pas possible à l'analyste qui reçoit un échantillon, de savoir si le matériel dérivé d'un végétal GM qui le compose est homozygote ou hétérozygote.

274. En conséquence, les études de validation les plus récentes ont mis l'accent uniquement sur les étapes de PCR, et sur les matériaux de référence et les matériaux pour essai préparés à partir d'ADN purifié, dans lesquels la concentration attribuée de matériau dérivé d'un végétal GM est déterminée sur la base de copies de séquences cibles. Cela signifie toutefois que l'étape d'extraction de l'ADN est d'une certaine manière séparée de la méthode. Cette approche, dénommée approche modulaire, fait actuellement l'objet de débats intenses. Elle est fondée sur l'hypothèse selon laquelle l'extraction d'ADN est liée à la matrice, par exemple à une farine obtenue en broyant des graines; si une instruction particulière d'extraction d'ADN à partir, par exemple, d'une farine de soja a été validée avec succès, alors cette instruction peut être applicable à d'autres farines extraites de sojas substantiellement équivalents.

275. Deux options ont donc actuellement la préférence: soit 1) produire des matériaux de référence et des matériaux pour essai basés sur la matrice avec des concentrations attribuées fondées sur des concentrations en poids (ce qui veux dire qu'il existe une source d'erreur considérable dans l'application de la méthode), soit 2) produire des matériaux de référence et des matériaux pour essai avec des concentrations attribuées fondées sur des proportions d'analyte (ce qui signifie que s'il existe un biais analytique introduit par l'extraction de l'analyte il n'en est pas tenu compte, ce qui est erroné).

276. **Validation par des essais interlaboratoires.** Cette phase comprend des étapes préparatoires telles que la sélection des participants, la production des matériaux de référence et des échantillons pour essai, les analyses de qualité des réactifs, ainsi que l'évaluation et la communication des données obtenues. La liste détaillée des paramètres et autres informations qui figure dans la réponse de Mme Nutti est certes exacte, mais l'un des principaux problèmes qui se pose avec les méthodes de détection des OGM est qu'il faut obtenir un consensus concernant les valeurs qui doivent être obtenues pour chacun des paramètres, pour que les méthodes soient considérées comme adaptées aux

objectifs poursuivis. Alors que le Réseau européen de laboratoires de référence pour les OGM est parvenu à un accord qui a été publié en premier sur le site Web du Laboratoire communautaire de référence pendant l'été 2003, d'autres organismes comme le Comité européen de normalisation (CEN), TC 275/WG 11 et l'Organisation internationale de normalisation (ISO), TC 34/WG 7, examinent encore les critères d'acceptation des méthodes. De fait, le Groupe de travail de l'ISO a récemment proposé d'établir un thème de travail séparé sur la définition des critères d'acceptation des méthodes pour ce qui concerne les valeurs spécifiques des paramètres obtenues dans les études de validation par essais interlaboratoires (ISO, 2004).

277. Avant de lancer un essai de validation, la qualité de tous les réactifs doit être vérifiée pour éviter que des impuretés, par exemple dans les lots d'amorces ou de sondes de PCR, ne compromettent le résultat. En outre, il est très important de faire la différence entre les participants qualifiés et les participants volontaires. Selon le protocole harmonisé pour la validation des méthodes au niveau international (Horwitz, 1995), un essai interlaboratoires à grande échelle doit retenir au moins huit participants, et il est donc courant de faire intervenir entre 12 et 15 laboratoires (en prévision d'une absence de réponse de laboratoires participants et d'éventuelles réponses aberrantes). Les laboratoires inexpérimentés confondent parfois la validation des méthodes avec des épreuves de vérification de compétence et se portent volontaires pour participer à des études de validation. Pour faire en sorte que ce soit les méthodes qui sont mises à l'essai, et non les laboratoires, la sélection des laboratoires participants est en soi une tâche importante. En temps de travail, une étude de validation de méthodes, y compris la communication des données, etc. effectuée par un laboratoire participant est de deux à cinq journées de travail d'une personne par méthode. Cela peut avoir une incidence sur la disponibilité de laboratoires susceptibles de se porter volontaires.

278. En fonction de la portée définie pour la méthode, l'étude de validation est mise en place avec des matériaux pour essai et des matériaux de référence couvrant une fourchette de quantités d'analytes. L'option la plus courante est d'examiner la concentration du matériel dérivé du végétal GM, et de préparer les matériaux de manière à ce qu'ils englobent des valeurs appartenant à la fourchette située entre zéro pour cent et 5 pour cent de matériel dérivé du végétal GM. Toutefois, la limite de détection et de quantification des analyses par PCR est généralement liée au nombre de copies amplifiables de la séquence cible. Les études de validation récentes tiennent donc compte du nombre de copies cibles dans le matériau pour essai et le matériau de référence. Dans ce cas, les valeurs peuvent englober par exemple les fourchettes de 40 à 5 000 copies pour les séquences d'ADN spécifiques du végétal GM et de 1 000 à 100 000 copies pour les séquences d'ADN de référence dans chaque PCR. Ainsi, l'étude de validation peut aboutir à l'expression de la performance de la méthode en valeurs relatives (concentration exprimée en pourcentage), et en valeurs absolues (nombre de copies de séquences cibles).

279. La planification, la préparation et la mise en œuvre d'une étude de validation comprennent également la définition, par exemple, de la manière dont les plaques PCR doivent être préparées pour déterminer l'effet dit de plaque, du nombre de répétitions et d'exécutions distinctes (plaques) pour déterminer les effets dits d'exécution et évaluer l'écart type de la répétabilité RSD_r. Le traitement des données comprend également le traitement des cas aberrants.

280. Si une étude de validation comprend également une évaluation de la spécificité de la méthode, des échantillons témoins négatifs cibles doivent être préparés. Cela est généralement pris en compte uniquement dans le contexte de l'élaboration de méthodes. La robustesse d'une méthode est un autre paramètre qui ne fait pas l'objet d'analyses dans le cadre d'une validation par essais concertés entre plusieurs laboratoires. Cela impliquerait d'analyser l'effet des modifications projetées, par exemple d'une modification des concentrations de réactifs ou d'une modification des profils de température au cours des tests PCR. Cela, également, n'est pris en compte normalement qu'au cours de la validation de la méthode.

Troisième question subsidiaire

> *c) Quelles sont les différences entre les méthodes de détection qualitative et les méthodes de détection quantitative en ce qui concerne les utilisations prévues? Quelles sont les différences entre les méthodes de détection spécifiques à des événements et les méthodes non spécifiques à des événements? Comment le fait de disposer de différents types de méthodes de détection influe-t-il sur les processus d'évaluation et de gestion du risque?*

281. Les méthodes de détection qualitative permettent de déceler la présence d'un matériel GM, d'identifier l'OGM dont provient ce matériel et d'évaluer si le matériel est ou non autorisé. L'objectif d'une méthode de détection qualitative est en général de déterminer rapidement l'état d'un matériel, c'est-à-dire de savoir s'il contient ou non un élément particulier (en quantité supérieure à la limite inférieure de détection de l'élément). Ces méthodes sont généralement utilisées pour évaluer si, par exemple, des éléments non autorisés sont présents dans le matériel, ou s'il est nécessaire de recourir à des méthodes de détection quantitative (notamment pour ce qui concerne le matériel autorisé et certains seuils).

282. Les méthodes de détection quantitative ont en général pour objet de déterminer la quantité réelle d'un élément, notamment par rapport à un seuil contractuel ou légal particulier. L'unité de mesure joue un rôle essentiel dans la définition des méthodes de détection quantitative et dans les résultats obtenus après leur application. Ainsi, un lot contenant 100 grains de maïs GM contient 100 pour cent de matériel GM si les grains ou le poids sont utilisés comme unité de mesure, alors qu'il contient entre 40 et 100 pour cent de matériel GM si des équivalents au génome haploïde [nombres de copies d'ADN] sont utilisés, selon le caractère homozygote ou hétérozygote de chacun des grains pris individuellement, et selon que les gamètes maternels et/ou paternels étaient ou non génétiquement modifiés.

283. Les méthodes spécifiques des événements peuvent servir à établir avec une certitude absolue qu'un matériel est dérivé d'un événement de transformation particulier, et à quantifier de façon très fiable la quantité de matériel dérivé sur la base du génome haploïde (ADN). D'autres méthodes comme les méthodes spécifiques des caractéristiques ou des constructions peuvent parfois être utilisées pour établir avec une certitude acceptable qu'un matériel est dérivé d'un événement de transformation particulier, et de quantifier avec une fiabilité satisfaisante la quantité de matériel dérivé, sur la base du génome haploïde.

284. Alors que les méthodes spécifiques des événements ont pour cible un motif de séquence d'ADN créé comme unique conséquence d'un événement de transformation particulier, toutes les autres (criblage, méthodes spécifiques des gènes, des caractéristiques et des constructions) visent des motifs de séquence d'ADN qui peuvent être présents dans plusieurs événements de transformation existant actuellement ou susceptibles d'être créés dans l'avenir. Cela est dû à la nature du processus même de transformation (voir par exemple Holst-Jensen *et al*., 2003).

285. En outre, dans un génome GM haploïde, chaque motif de séquence spécifique de l'événement est présent en une seule copie alors que toute autre séquence impliquée dans la modification génétique peut être présente en plusieurs copies et que le nombre de copies est susceptible de varier d'un OGM à un autre. En conséquence, les méthodes spécifiques des événements sont idéales aux fins d'identification et de quantification.

286. Deux objections peuvent être soulevées, à savoir que des motifs spécifiques des événements apparaîtront également dans des événements empilés, et qu'une quantification basée sur l'ADN peut générer des résultats notablement différents des calculs basés, par exemple, sur le poids ou sur le

nombre de graines. En conséquence, si les événements empilés sont considérés comme uniques et doivent être distingués de leurs homologues parentaux, il n'existe actuellement aucune méthode de quantification véritablement utile. Et si les calculs basés sur le poids ou le nombre de graines ont la préférence, alors il sera nécessaire soit d'effectuer les essais sur des graines individuelles non transformées, soit, comme alternative dans le cas d'un matériel transformé, de connaître à l'avance la quantité exacte de matériel homozygote et hétérozygote, et la fréquence des cellules germinales GM mâles et femelles qui ont donné naissance au matériel originel.

287. Toutefois, la fiabilité des méthodes spécifiques des événements à des fins d'identification et de quantification est supérieure à celle de toute autre option. En ce qui concerne l'évaluation et la gestion des risques, les méthodes hautement spécifiques et les méthodes quantitatives peuvent être des outils très appréciables s'il faut identifier un matériel, notamment si ce matériel doit, par la suite, faire l'objet d'un retrait en cas de risques non prévus. Pour être en mesure d'élaborer une méthode de détection spécifique d'un événement, il est nécessaire d'avoir accès à la séquence d'ADN de la région de jonction entre le locus d'insertion et l'ADN inséré. Une caractérisation détaillée de l'ADN inséré, et non pas uniquement celle de la construction originale qu'il était prévu d'insérer, est nécessaire.

288. Cela est important dans la mesure où il est bien connu que d'importants réarrangements de l'ADN ont lieu au cours de la transformation, au sein de la construction génétique ou en association avec cette construction. Et, tout aussi important, cela signifie que le locus d'insertion fera lui-même l'objet d'une caractérisation moléculaire. En effet cette caractérisation permettra de mieux évaluer les effets potentiels de la modification génétique et de savoir, par exemple, s'il existe un risque d'effets génétiques non intentionnels et si le nombre de copies et l'emplacement de l'insert ont des chances d'être stables. Ces données sont également susceptibles de fournir d'importants renseignements complémentaires concernant les différents niveaux de prévisibilité associés aux diverses techniques de transformation. Ces renseignements peuvent servir plus tard à donner des recommandations sur l'efficacité et la précision de techniques de transformation alternatives.

289. Parfois, cependant, le produit génique peut avoir une importance particulière. L'élaboration de méthodes de détection est souvent étroitement liée à la caractérisation moléculaire et peut, de ce fait, fournir une information générale importante aux évaluateurs des risques.

Question n° 9

De quelles manières la caractérisation moléculaire fournit-elle des renseignements destinés à l'évaluation des risques concernant un produit biotechnologique particulier? Une évaluation des risques peut-elle être effectuée en l'absence d'une caractérisation moléculaire détaillée de chaque événement de transformation?

Commentaires d'ordre général

290. Les Communautés européennes observent que tous les experts sont d'accord sur le fait qu'une caractérisation moléculaire est utile et nécessaire dans une évaluation de la sécurité sanitaire. Comme l'ont fait remarquer à juste titre tous les experts, ce fait a été établi dans un certain nombre de documents de consensus internationaux et notamment dans la Directive CAC/GL 45-2003 du Codex.

291. M. Andow souligne qu'"une évaluation des risques ne peut pas être effectuée en l'absence d'une caractérisation moléculaire détaillée de chaque événement de transformation". Il estime que cette procédure est nécessaire pour prédire et vérifier l'expression transgénique, ainsi que la stabilité génétique. Mme Healy conclut en affirmant qu'"actuellement, la caractérisation moléculaire constitue un élément important de l'évaluation de la sécurité sanitaire qui permet de vérifier que la modification génétique recherchée s'est produite et d'obtenir des informations sur les effets non intentionnels".

Mme Nutti confirme l'"importance essentielle" de la caractérisation moléculaire pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des denrées alimentaires issues d'un produit GM. Par ailleurs, M. Squire considère, en tant qu'expert de l'environnement, que cette information "n'est pas toujours" nécessaire lorsque l'on examine la dissémination ou la persistance des OGM, ou les effets de ceux-ci sur l'écosystème. Il conclut néanmoins qu'il est "raisonnable" pour un organisme d'évaluation de demander une caractérisation complète.

292. En général, cependant, les avis tendent à différer quant au niveau de caractérisation moléculaire nécessaire pour une évaluation de la sécurité sanitaire. Les documents de consensus internationaux donnent actuellement certains conseils sur ce qu'il est raisonnable et nécessaire d'inclure dans la caractérisation moléculaire, mais la question a été longtemps controversée et continue de l'être en partie. D'autre part, il existe, entre les scientifiques, un large accord concernant le type de renseignements exigé pour supporter des conclusions élaborées. Ce fait se manifeste dans les réponses des experts.

Commentaires détaillés

293. La conclusion générale des experts confirmant la nécessité d'une caractérisation moléculaire s'inscrit dans le droit fil de la Directive CAC/GL 45-2003 du Codex, qui indique, au paragraphe 30:

> Dans le but d'aboutir à une compréhension claire de l'impact sur la composition et la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné, une caractérisation moléculaire et biochimique détaillée de chaque modification génétique devrait être effectuée.

294. Les données moléculaires permettent de savoir si la modification recherchée a été effectuée et si elle est héritée de façon stable, et également si des effets non intentionnels se sont produits, par exemple à la suite de réarrangements de l'ADN inséré.[112]

295. Cela est un aspect de l'approche comparative de l'évaluation de la sécurité sanitaire des OGM (également connue sous le nom d'"équivalence substantielle"), admise au plan international. Cette approche établit les différences entre un OGM et un produit traditionnel de référence dont la sécurité d'emploi est connue. Sur la base de ces différences, une décision peut être prise sur les contrôles de sécurité complémentaires qui sont nécessaires.[113] La caractérisation moléculaire permet de faire la lumière sur les modifications qui ont eu lieu dans l'OGM au niveau moléculaire par suite de la modification génétique. La caractérisation moléculaire est dès lors une partie essentielle de l'évaluation de la sécurité sanitaire d'un OGM pour les demandes d'autorisation de dissémination dans l'environnement et d'utilisation dans l'alimentation humaine ou animale.

296. La déclaration de M. Squire peut jeter un doute sur ce fait couramment accepté, puisqu'il considère que la caractérisation moléculaire peut ne "pas toujours" être nécessaire pour évaluer la dissémination et la persistance. Avant tout, il faut souligner que cette affirmation est formulée sous l'angle particulier d'un expert en matière écologique/environnementale. En fait, il est même possible qu'elle corresponde à la perspective spécifique de ce qui est nécessaire pour la recherche plutôt que pour une évaluation de la sécurité sanitaire. Ensuite, même si cela était le cas, les Communautés européennes ne sont pas vraiment d'accord avec M. Squire sur ce point. Pour surveiller la dissémination et la persistance d'un nouvel événement GM, des méthodes de détection basées sur la ou les caractéristique(s) phénotypique(s), la ou les protéine(s) et/ou l'ADN sont nécessaires. Une

[112] Voir, par exemple, Kuiper, H.A., Kleter, G.A. (2003) The scientific basis for risk assessment and regulation of genetically modified foods. Trends in Food Science and Technology 14: 277 à 293.

[113] Voir également le paragraphe 13 de la Directive CAC/GL 45 à 2003 du Codex.

caractérisation moléculaire complète est à la base de tous les tests de contrôle additionnels. Tout spécialement dans des environnements où différents événements GM sont susceptible de pousser et de survenir à proximité les uns des autres.

297. M. Squire dit en outre que:

> pour certains aspects de la comparaison entre les plantes GM et les plantes non GM, il n'est pas nécessaire de connaître la structure moléculaire de façon détaillée. Si l'on cherche, par exemple, à comparer les effets des plantes GMTH ou des variétés Bt sur l'environnement, les études peuvent être effectuées avec la même qualité sans connaissance détaillée de la construction génique au niveau moléculaire.

298. Cette déclaration prête à confusion. Une plante GM ne pourrait pas être comparée à une plante non GM si aucune donnée moléculaire relative aux gènes insérés n'était disponible. Avant de pouvoir évaluer l'impact écologique à long terme, par exemple d'une plante Bt, des données détaillées sont nécessaires concernant la composition structurale exacte de la construction du transgène Bt en question, notamment le type de promoteur (constitutif ou non?), le type de terminateur, le type, la longueur et la ou les partie(s) exacte(s) du ou des gène(s) Bt inséré(s), le nombre de copies de la construction transgénique insérée et le nombre de loci d'insertion, ainsi que la stabilité des copies de la construction transgénique insérée. Toutes ces caractéristiques influent sur l'expression du ou des gène(s) Bt et, de ce fait, sur les effets vis-à-vis de l'écologie. Ainsi, deux plantes Bt peuvent exercer des effets écologiques différents, selon le(s) gène(s) Bt inséré(s), la construction de l'insert d'ADN-T, le locus d'intégration, le nombre d'intégrations et le nombre de copies du transgène par intégration et d'autres facteurs génétiques qui déterminent l'expression du ou des gène(s).

299. Les avis diffèrent en ce qui concerne le niveau de détail nécessaire de la caractérisation moléculaire. Des orientations sont fournies dans certains documents de consensus des organismes internationaux. Ainsi, la Directive CAC/GL 45-2003 du Codex fait la recommandation suivante:

> une caractérisation moléculaire et biochimique détaillée de chaque modification génétique devrait être effectuée. Des informations concernant les insertions d'ADN dans le génome de la plante devraient être fournies; celles-ci devraient inclure: A) la caractérisation et la description des matériels génétiques insérés, B) le nombre de sites d'insertion, C) l'organisation du matériel génétique inséré à chaque site d'insertion, en incluant le nombre de copies et des données sur la séquence du matériel inséré et sur la région environnante, suffisantes pour identifier toutes substances exprimées du fait du matériel inséré, ou, lorsque cela est plus approprié, d'autres informations telles que les transcrits ou les produits d'expression, pour identifier toutes nouvelles substances qui peuvent être présentes dans l'aliment; et D) l'identification de tout cadre de lecture ouvert au sein de l'ADN inséré ou créé par les insertions avec l'ADN contigu du génome de la plante, y compris de ceux qui pourraient conduire à la création de protéines fusion.[114]

300. En outre, la dernière consultation mixte d'experts FAO/OMS sur les animaux génétiquement modifiés, qui a mis à jour l'ensemble de ce domaine, est parvenue à la conclusion suivante:

> Il sera généralement demandé d'effectuer une caractérisation moléculaire générale de la construction génétique insérée, à la fois avant et après l'insertion. La caractérisation moléculaire devrait en outre *comprendre une analyse du nombre de*

[114] Directive CAC/GL 45-2003 du Codex, paragraphe 31.

> *copies et une analyse des séquences des régions contiguës du site d'insertion afin de repérer tout effet non intentionnel.*[115] [pas d'italique dans l'original]

301. Cette nécessité a été confirmée dans la documentation scientifique. Ainsi, Andow *et al.* font la recommandation suivante:

> Le séquençage d'ADN est nécessaire pour caractériser la structure fine du locus du transgène et les régions flanquantes du génome. Grâce à l'information relative à la séquence il est possible de repérer les réarrangements qui sont susceptibles de donner naissance à des produits protéiques inattendus, de concevoir les sondes indispensables pour établir la présence ou l'absence d'ARN ou de produits protéiques inattendus, d'évaluer les risques de combinaisons ou d'autres réarrangements, et d'estimer la possibilité d'une altération de l'expression génique de la plante. *Aucune des autres méthodes de caractérisation de la structure du locus du transgène n'est en mesure de permettre l'évaluation de tous ces risques potentiels.*[116] [pas d'italique dans l'original]

V. QUESTIONS DU GROUPE SPÉCIAL CONCERNANT LE POINT 1 ("RETARDS") (N° 10 À 58)

Colza (Falcon GS40/90) (Bayer)
C/DE/96/05 (pièce n° 62 de la chronologie des CE)

Question n° 10

Étant donné les renseignements qui ont été présentés au Groupe spécial, notamment la notification d'AgrEvo (pièce EC-62/pièces jointes n° 1 à 30) et l'avis du Comité scientifique des plantes des CE (pièce EC-62/pièce jointe n° 74), les renseignements concernant l'évaluation des effets à long terme de la protéine nouvellement exprimée sur le cycle biogéochimique et sur la chaîne alimentaire demandés par l'autorité compétente italienne (pièce EC-62/pièce jointe n° 95) étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

302. Deux experts du Groupe spécial, Mme Nutti et M. Andow, ont répondu à cette question. Bien que Mme Nutti ait mis l'accent sur l'évaluation de la sécurité sanitaire dans la chaîne alimentaire et que M. Andow ait analysé l'aspect environnemental, leurs évaluations des preuves scientifiques présentées par le demandeur diffèrent considérablement. Mme Nutti estime qu'il s'agit de "preuves scientifiques solides".[117] M. Andow signale à plusieurs reprises l'absence d'études scientifiques ou la valeur scientifique limitée de ces études.[118] Les Communautés européennes estiment que la réponse de Mme Nutti, du fait qu'elle n'examine pas les preuves dont dispose véritablement le Comité scientifique des plantes et qu'elle ne cite ni n'analyse aucune preuve scientifique pertinente, présente une conclusion qui est non seulement erronée mais aussi immotivée. M. Andow, au contraire, évalue de façon critique l'information disponible et présente ses propres conclusions. Néanmoins, les

[115] FAO/OMS, 2003 dans Transgene Locus Structure and Expression of Bt Maize, Environ. Risk. Chap 04 13/5/04.

[116] Andow, D.A., Somers, D.A. Amugune, N., Aragao, F., Ghosh, K., Gudu, S., Magiri.E., Moar W.J., Osir (2004). Environ. Risk., Chapt 4 in CAB International 2004. Environmental risk assessment of genetically modified organisms: Vol. 1. A Case Study of Bt Maize in Kenya (eds A. Hilbeck and D. Andow).

[117] Réponses de Mme Nutti du 7 janvier 2005, page 12.

[118] Réponses présentées par M. Andow le 6 janvier 2005, paragraphes 10.03, 10.04, 10.09.

Communautés européennes ne partagent pas pleinement le raisonnement et les conclusions de M. Andow.

Commentaires détaillés

303. Dans le seul paragraphe qu'elle consacre à cette question, **Mme Nutti** se dit d'accord avec la conclusion du Comité scientifique des plantes selon laquelle "la protéine est propre à la consommation humaine au sein de la chaîne alimentaire et que cette conclusion est fondée sur des preuves scientifiques solides présentées par le demandeur".

304. Les "preuves scientifiques solides" auxquelles fait allusion Mme Nutti se composent uniquement d'une vérification des homologies de la protéine avec des allergènes existants, et d'une étude du produit transgénique purifié isolé dans un fluide gastrique simulé.[119] Selon cette expérience, les protéines Bt se dégradent en quelques minutes. Cependant, nous savons aujourd'hui que lorsqu'elles sont nichées au sein du matériel végétal transgénique, les protéines Bt sont susceptibles de passer même à travers le tractus gastro-intestinal d'une vache.[120] La demande formulée par l'autorité italienne était donc fondée. En réalité, certains experts estiment que les données concernant la chaîne alimentaire demandées par l'Italie devraient faire partie des renseignements systématiquement fournis avec la documentation de la demande d'approbation.

305. Au **paragraphe 10.08** de sa réponse, **M. Andow** se dit d'accord avec les constatations formulées à ce moment par le Comité scientifique des plantes, selon lesquelles les données fournies "indiquant que les effets du Falcon GS40/90 sur l'environnement ne diffèrent en rien de ceux des cultivars non transgéniques ne sont pas convaincantes d'un point de vue scientifique". Les parcelles étaient apparemment de si petite taille que l'auteur de la notification n'a pu effectuer aucune analyse statistique et, de toute façon, ne pouvait pratiquement pas détecter les différences. Les Communautés européennes estiment qu'il est juste d'en conclure que la valeur scientifique d'études à si petite échelle est plutôt limitée. Il est donc normal de demander des données complémentaires à l'auteur de la notification (qui les a présentées) sur certains aspects pertinents de l'évaluation des risques, "la dispersion du pollen de colza", la "capacité d'envahissement" du colza et "un certain nombre d'aspects relatifs à la valeur adaptative, à la capacité d'enherbement et à l'allofécondation" – même si l'expert fait bien remarquer que ni les données ni les sources, qui sont essentielles à une évaluation indépendante, n'ont été fournies.

306. Au **paragraphe 10.09**, M. Andow fait remarquer la contradiction du Comité scientifique des plantes qui conclut qu'il n'existe aucune preuve indiquant que le Falcon GS40/90 est susceptible de causer des effets néfastes sur la santé humaine et sur l'environnement, mais admet néanmoins que seulement "peu d'études ont été effectuées concernant l'effet du colza modifié sur la sécurité des autres organismes" – et qu'aucune étude n'a été réalisée en ce qui concerne les cycles biogéochimiques ou la chaîne alimentaire.

307. Au **paragraphe 10.10**, l'expert souligne, très pertinemment à ce stade, que "le manque de preuve ne signifie pas que les effets n'existent pas". Il est clair que des déclarations indiquant "qu'il n'existe aucune preuve indiquant … des effets néfastes …" doivent être mieux justifiées que par une

[119] Voir l'Avis du Comité scientifique des plantes (pièce EC-62/pièce jointe n° 74).

[120] Chowdhury EH, Shimada N, Murata H, Mikami O, Sultana P, Miyazaki S, Yoshioka M, Yamanaka N, Hirai N et Nakajima Y (2003): Detection of Cry1Ab protein in gastrointestinal contents but not visceral organs of genetically modified Bt11-fed calves, VETERINARY AND HUMAN TOXICOLOGY 45, pages 71 à 75; Einspanier R, Lutz B, Rief S, Berezina O, Zverlov V, Schwarz W et Mayer J (2004): Tracing residual recombinant feed molecules during digestion and rumen bacterial diversity in cattle fed transgenic maize, EUROPEAN FOOD RESEARCH AND TECHNOLOGY 218, pages 269 à 273.

simple allégation concernant le manque d'études. Cela n'est pas satisfaisant de la part d'un comité scientifique. Une telle conclusion n'est pas appuyée de façon logique par les renseignements fournis.

308. Les **paragraphes 10.13** et **10.14** concernent le problème que constituent les demandes non spécifiées de l'autorité compétente et l'insuffisance des renseignements eux-mêmes fournis par l'auteur de la notification. Les Communautés européennes conviennent que la demande de l'autorité compétente italienne est plutôt générale et donc difficile à satisfaire, mais M. Andow affirme clairement que le thème de la chaîne alimentaire et des cycles biogéochimiques n'a pas été abordé par l'auteur de la notification.[121] En conséquence, les Communautés européennes expriment leur désaccord avec la conclusion selon laquelle "à moins que l'autorité compétente italienne ne puisse désigner les précédents réglementaires dans lesquels ces termes sont expliqués, la formulation de la demande n'est pas justifiée d'un point de vue scientifique".

309. Pour ce qui regarde le commentaire de M. Andow, formulé au **paragraphe 10.14**, sur les délais qui ont été nécessaires aux autorités italiennes pour examiner les renseignements reçus et poser de nouvelles questions, les Communautés européennes renvoient le Groupe spécial aux ***commentaires d'ordre général***, ci-dessus.

Question n° 12

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la notification d'AgrEvo et les conclusions du Comité scientifique des plantes des CE, les renseignements relatifs à la caractérisation moléculaire de ce produit demandés par l'autorité compétente principale (pièce EC-62/pièce jointe n° 106) étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

310. Deux experts du Groupe spécial, Mme Healy et M. Snape, ont répondu à cette question et sont arrivés à des conclusions opposées. Les deux experts semblent aborder la question de manière différente. Alors que Mme Healy l'envisage d'un point de vue historique, M. Snape prend en compte l'état actuel de la technique. En fait, le dossier a été présenté en 1996, moment auquel la caractérisation moléculaire s'attachait principalement au fragment d'ADN inséré. Toutefois, les Communautés européennes ne peuvent pas partager l'opinion de Mme Healy dans la mesure où, déjà à cette époque, 1) un certain nombre des scientifiques évaluant le dossier insistaient pour obtenir plus d'informations sur la caractérisation moléculaire et se montraient convaincus de la valeur de cette information pour l'évaluation de la sécurité sanitaire[122]; 2) le cas du soja Roundup Ready était connu et aurait pu être pris en compte[123]; et 3) il avait déjà été prouvé que, techniquement, il était possible de réaliser les expériences nécessaires pour répondre à la question soulevée par l'autorité compétente principale en 2002.[124]

[121] Voir le paragraphe 10.09.

[122] Windels P, Theuns I, Dendauw J, Depicker A, Van Bockstaele E, De Loose M (1999), Development of a line specific GMO detection method: a case study, Med. Fac. Landbouwk. Wet., 64/5b, pages 459 à 462. Windels P, Depicker A, Van Bockstaele E, De Loose M (2000), Characterisation of the 3'NOS junction of Roundup Ready soy, Med. Fac. Landbouww. Univ. Gent, 65/3b, pages 463 à 465.

[123] Windels P, Taverniers I, Depicker A, Van Bockstaele E, De Loose M (2001), Characterisation of the Roundup Ready soybean insert, Eur. Food Res. Technol., 213, pages 107 à 112.

[124] Depicker A, De Buck S, Van Montagu M, Theuns I, Huyghebaert A, Van Bockstaele E, De Loose M (1998), Detection and characterization of transgene inserts into plants, Med. Fac. Landbouww. Univ. Gent, 63/4b, pages 1479 à 1484; Theuns I, De Buck S, Depicker A, Van Gaver D, Huyghebaert A, Van Bockstaele E, De Loose M (1998), Anchored PCR method as alternative to detect and identify GMOs,

311. En ce qui concerne l'évaluation de la sécurité sanitaire, les Communautés européennes souhaitent insister sur le fait que l'évaluation de la sécurité sanitaire d'un nouvel événement ne peut pas être qualifiée de "complète" tant que certains aspects de la caractérisation moléculaire, tels que le dépistage de fragments insérés et le séquençage de l'ADN du génome de la plante flanquant cet (ou ces) insert(s), n'ont pas été mis en œuvre. Dans ce cas, aucune conclusion définitive ne peut être prononcée sur l'absence de réarrangements et d'effets non intentionnels, et de ce fait sur la sécurité sanitaire du produit. Les Communautés européennes notent donc que certains experts comme M. Snape sont d'avis que "des renseignements additionnels sont toujours nécessaires", ce qui évidemment exige de nouveaux éclaircissements et un complément d'information avant que le point ne puisse être définitivement résolu. Certains commentaires spécifiques sur les réponses sont fournis ci-dessous.

Commentaires détaillés

312. Au premier paragraphe de la page 5, Mme Healy déclare que:

> La caractérisation moléculaire présentée comprenait une analyse de séquence du gène *pat* isolé dans la bactérie tellurique, une analyse complète de la séquence d'ADN de la construction d'ADN contenant le gène *pat*, une analyse du transgène par la technique de Southern ainsi qu'une analyse du même transgène par la technique de la réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Cette dernière analyse a démontré que le gène *pat* était inséré de façon stable en deux emplacements distincts de la souche réceptrice et que les séquences du vecteur situées en dehors des zones frontières n'avaient pas été intégrées.

Cette évaluation factuelle est erronée. En réalité, les renseignements (pièce EC-62/pièces jointes n° 3, 13 et 14) fournis avant le 2 avril 2002 (date de la demande de renseignements complémentaires, voir pièce EC-62/pièce jointe n° 106) ne mentionnaient pas le nombre exact de copies des séquences transgéniques du colza GS40/90. Initialement, on pensait qu'il avait été inséré deux copies intactes du gène chimère *pat*. Postérieurement, comme le remarque justement **M. Snape**[125], il a été déterminé, à la suite de la demande de renseignements, que le nombre total de copies du gène *pat* était de trois.[126] Selon les Communautés européennes, ce fait souligne la nécessité

Med. Fac. Landbouww. Univ. Gent, 63/4b, pages 1539 à 1542; Theuns I, Windels P, De Buck S, Depicker A, Van Bockstaele E, De Loose M (2002), Identification and characterization of T-DNA inserts by T-DNA fingerprinting, Euphytica, 123, pages 75 à 84.

[125] Compte rendu de M. Snape du 5 janvier 2005, page 1, point 1).

[126] Les renseignements (pièce EC-62/pièces jointes n° 3, 13, 14) fournis avant le 2 avril 2002 (date de la demande de renseignements complémentaires, voir pièce EC-62/pièce jointe n° 106) montrent que l'événement Falcon GS40/90 a été transformé à l'aide du plasmide pHoe6/Ac au moyen d'un transfert via *Agrobacterium*. L'ADN-T du plasmide pHoe6/Ac comporte un gène chimère *pat* conférant une résistance à l'herbicide glufosinate d'ammonium. L'analyse par transfert de Southern indiquait que deux copies intactes du gène *pat* étaient insérées à deux loci fonctionnels distincts (pièce jointe n° 14). Pour prouver qu'aucune région en dehors des deux séquences de bordure des inserts n'était présente, une analyse par transfert de Southern a été effectuée. Toutefois, l'analyse par transfert de Southern réalisée semble avoir été conduite sur une lignée de colza contenant seulement une copie de la cassette d'expression du gène *pat* (pièce jointe n° 113). Les renseignements complémentaires demandés par l'autorité compétente principale le 2 avril 2002 donnent plus d'information sur les loci transgéniques, dénommés EE1 et EE2. Il est affirmé (les données à l'appui de ces affirmations ne sont pas fournies) qu'un ou deux loci fonctionnels contiennent deux cassettes d'expression *pat* en orientation antiparallèlle, ce qui fait passer le nombre total de copies du gène *pat* à trois au lieu de deux. La séquence du locus EE1 et ses séquences flanquantes en 3' et en 5' ont été déterminées, de même que la séquence ADN du site de préinsertion. Pour le locus EE2, aucune donnée de séquençage de l'insert lui-même n'a été fournie, mais les séquences flanquantes en 3' et en 5' ont été déterminées, de même que la séquence ADN du site de préinsertion. L'analyse de séquence du locus EE1 a montré que cette séquence contient une copie de

d'une caractérisation moléculaire complète dès le début et justifie la demande de renseignements complémentaires sur ce thème, présentée par l'autorité compétente.

313. Au dernier paragraphe de la page 6, Mme Healy déclare:

> *Impact des renseignements complémentaires sur les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire*
>
> Les renseignements complémentaires demandés par l'autorité compétente principale n'influeront probablement pas sur l'évaluation de la sécurité sanitaire réalisée par le Comité scientifique des plantes.

Les Communautés européennes suggèrent que cela serait le cas uniquement s'il ne s'était produit aucune délétion, aucune insertion, aucun autre réarrangement, dans l'ADN flanquant du génome de la plante. Toutefois, étant donné qu'aucune information concernant la séquence de l'ADN génomique adjacent à l'insert n'a été fournie au départ puisque les seules données se rapportaient aux gènes insérés, aucune preuve ne pouvait être apportée à ce moment sur l'absence de réarrangements. Étant donné qu'aucune preuve n'est fournie sur l'absence de réarrangements, également en dehors de la construction insérée, on ne peut tirer aucune conclusion quant à la sécurité sanitaire de l'événement.

314. Dans les alinéas figurant aux **pages 6 et 7**, **Mme Healy** donne une liste des raisons de ses conclusions. Au **premier point de la liste**, elle affirme qu'étant donné que "le transgène a été inséré dans la lignée Falcon GS40/90 à l'aide de techniques de transformation utilisant *Agrobacterium*, cette méthode est moins susceptible d'entraîner des réarrangements ou d'autres modifications de l'ADN inséré". Les Communautés européennes ne partagent pas cette opinion. Il existe dans la littérature des preuves substantielles indiquant que la transformation fondée sur *Agrobacterium* induit des modifications graves des chromosomes de la plante et peut donc devenir la cause de nombreux effets non intentionnels. En fait, il est impossible d'éviter les troncatures, les réarrangements, etc. dans le cas d'une transformation fondée sur *Agrobacterium.*[127]

315. Au deuxième point, Mme Healy soutient que:

> La caractérisation moléculaire présentée initialement comprenait une analyse PCR indiquant qu'uniquement les séquences d'ADN associées au gène *pat* avaient été

---

l'ADN-T et ne contient pas les 65 bases sous-terminales sur la bordure droite et se termine au point de rupture de la bordure gauche. Une recherche BLAST sur les séquences 5' et 3' flanquantes des deux loci transgéniques n'a fait apparaître aucune similitude significative. L'alignement des séquences 5' et 3' flanquantes des loci transgéniques avec l'ADN isolé du colza sauvage a révélé des délétions mineures et majeures et la présence d'ADN de remplissage. S'agissant du locus EE1, un fragment de 1 715 paires de bases a été délété lors de l'intégration de l'ADN-T. En outre, au niveau de la jonction en 3' du locus EE1, onze nucléotides d'ADN "de remplissage" ont été insérés au locus transgénique. L'alignement des séquences avec EE2 fait apparaître une perte de 16 nucléotides sur le site cible.

[127] Windels P, De Buck S, Van Bockstaele E, De Loose M, Depicker A (2003), T-DNA integration in Arabidopsis chromosomes. Presence and origin of filler DNA sequences, Plant Physiology 133, pages 2021 à 2068. Voir aussi, par exemple, Genome Scrambling - Myth or Reality?; Transformation-Induced Mutations in Transgenic Crop Plants par Allison Wilson et Jonathan Latham et Ricarda Steinbrecher, disponible à l'adresse <http://www.econexus.info/pdf/ENx-Genome-Scrambling-Summary.pdf> (dernier accès le 25 janvier 2005):

> "Ce rapport indique que les mutations au niveau du site d'insertion et au niveau de l'ensemble du génome créées par les procédures de transformation de la plante peuvent constituer des sources d'importance majeure, mais mal comprises, de danger associé avec la production et l'utilisation de cultivars transgéniques commerciaux."

> intégrées à la souche réceptrice. Cette analyse permet en particulier de constater qu'aucune séquence du vecteur, autre que celles qui étaient prévues, n'a été intégrée dans la souche réceptrice.

L'analyse PCR portant uniquement sur des gènes insérés ne peut pas fournir de renseignements sur les réarrangements, les troncatures, la présence d'ADN du vecteur de transformation, etc. qui se présentent hors des gènes amplifiés. Cela met l'accent sur l'importance d'une caractérisation moléculaire complète, comprenant notamment le séquençage de la totalité de l'insert d'ADN-T et des séquences adjacentes du génome de la plante, et justifie dès lors la demande de renseignements complémentaires de l'autorité compétente principale. Par ailleurs, comme on l'a vu plus haut, les renseignements concernant la caractérisation moléculaire présentés après la demande complémentaire de l'autorité compétente étaient *différents* des données moléculaires présentées au départ. En conséquence, du moment que certains aspects n'étaient pas *connus à l'origine*, certains aspects de l'évaluation des risques manquaient au moment de ladite évaluation.

316. Quant à la **conclusion de Mme Healy** selon laquelle

> la caractérisation moléculaire complémentaire demandée par l'autorité compétente principale ne devrait pas modifier les conclusions de l'évaluation de la sécurité et n'était pas nécessaire pour s'assurer que ces conclusions étaient valides[128],

les Communautés européennes souhaitent faire remarquer que, si l'on ne dispose d'aucune donnée sur les séquences des régions de jonction entre l'ADN-T de la plante, aucune preuve ne peut être fournie de l'absence de tout réarrangement au locus d'intégration dans la plante ni, dès lors, de l'absence de tout effet non intentionnel et d'impact écologique. Aussi longtemps que l'on ne disposera pas de ces preuves, l'évaluation des risques/de la sécurité sanitaire de l'événement ne pourra pas être tenue pour complète.

Question n° 13

Étant donné les renseignements qui ont été présentés au Groupe spécial, notamment la notification d'AgrEvo et les conclusions du Comité scientifique des plantes des CE concernant le potentiel de persistance ou d'envahissement du colza de Bayer (Falcon GS40/90), ce produit peut-il être qualifié d'"organisme nuisible" potentiel au sens où ce terme est utilisé dans la NIMP n° 11?

Commentaires d'ordre général

317. Quatre experts du Groupe spécial ont donné une réponse à cette question: M. Andow, Mme Nutti, Mme Snow et M. Squire. Mme Nutti affirme, sans vraiment expliquer pourquoi, que le colza de Bayer (Falcon GS40/90) n'est pas dangereux et, de ce fait, ne peut pas être qualifié d'"organisme nuisible". Mme Snow et M. Squire, au contraire, admettent tous deux que le colza de Bayer est susceptible de devenir un "organisme nuisible", mais Mme Snow ajoute que d'autres méthodes de désherbage permettraient de gérer ce problème. M. Andow estime que les renseignements dont dispose le Groupe spécial, tels qu'ils ont été soumis par l'auteur de la notification et qu'ils figurent dans l'avis du Comité scientifique des plantes, sont insuffisants pour déterminer la qualité d'"organisme nuisible" de ce produit.

318. Les commentaires d'ordre général des Communautés européennes concernant la persistance des produits TH et la possibilité qu'ils constituent des "organismes nuisibles" figurent dans leur réponse à la question n° 6, ci-dessus, où ils peuvent être consultés par le Groupe spécial. En ce qui a

[128] Réponses de Mme Healy du 6 janvier 2005, page 7.

trait aux aspects spécifiques de la présente question, les Communautés européennes considèrent que le colza est une culture qui peut devenir un organisme nuisible, spécialement au sein d'autres cultures à feuilles larges faisant partie de la rotation. L'introduction de la tolérance à un herbicide dans un colza réduit les options de lutte contre ce végétal et l'on pourrait donc soutenir que, dans certaines circonstances (par exemple en cas d'utilisation de l'herbicide spécifique), le caractère d'organisme nuisible ou d'adventice du colza est accentué par l'introduction de caractéristiques TH et que des mesures additionnelles de gestion doivent être prises à cet égard. Pareillement, certaines espèces apparentées sont aussi des adventices, et l'introduction de caractéristiques TH par la voie du flux de gènes risque de renforcer leur capacité d'enherbement. Les Communautés européennes reconnaissent donc, comme Mme Snow, que des mesures spécifiques devraient être prises pour lutter contre un "organisme nuisible potentiel" et que "les options de gestion deviennent plus problématiques et complexes lorsque la population d'organismes nuisibles contient des gènes de résistance à plusieurs types d'herbicides".[129] En outre, comme cet "organisme nuisible potentiel" est susceptible de se propager hors des exploitations où sont cultivés les OGM, les mesures de lutte, pour être efficaces, devraient également être imposées aux agriculteurs non-utilisateurs d'OGM. Toutefois, certaines de ces options de gestion peuvent être difficiles à mettre en œuvre (spécialement dans des exploitations sans OGM); elles peuvent également être plus coûteuses et/ou avoir des impacts moins souhaitables sur l'environnement.

Commentaires détaillés

319. Comme cela a été indiqué dans les commentaires de la question n° 6, ci-dessus, toutes les cultures sont, dans une plus ou moins grande mesure, des adventices lorsqu'elles poussent au sein d'autres cultures. Le colza possède de nombreuses caractéristiques de plante adventice: grenaison abondante, dormance prolongée de la graine, germination variable, compétitivité dans des conditions de croissance en milieu fertile, etc. Le colza GMTH a en outre la capacité de pousser au milieu des cultures non GM ultérieures, même si elles sont semées après un intervalle de plusieurs années, générant d'éventuels problèmes d'impuretés.[130] Par ailleurs, si le gène TH est transmis à des mauvaises herbes apparentées existantes, celles-ci risquent à leur tour de devenir des adventices problématiques de la culture TH dès lors que l'herbicide spécifique ne permettra pas de les éliminer.[131]

320. Le glufosinate est actuellement utilisé comme herbicide et comme déshydratant dans certaines cultures (la pomme de terre, par exemple). L'introduction d'un colza tolérant au glufosinate signifierait que cet herbicide ne pourrait plus servir à éliminer les repousses de colza TH dans ces cultures. Le glufosinate est aussi largement utilisé comme déshydratant dans les cultures de colza traditionnel. Cette pratique devrait être modifiée pour permettre la gestion des cultures traditionnelles contenant un mélange de variétés tolérantes au glufosinate En outre, un autre déshydratant serait nécessaire sur les cultures de colza tolérant au glufosinate.

---

[129] Voir également les réponses de Mme Snow aux questions scientifiques posées par le Groupe spécial du 5 janvier 2005, page 14, question n° 6d.

[130] Sweet, J. B., Simpson E. Law., J, Lutman, P.J., Berry, K., Payne, R., Champion, G., May, M. Walker, K., Wightman, P. et Lainsbury, M. (2004). Implications botaniques et effets sur la rotation des cultures de la tolérance aux herbicides obtenue par modification génétique chez le colza d'hiver et la betterave (projet BRIGHT). HGCA Project Report No 353, 265 pages. Disponible à l'adresse <www.hgca.com>.

[131] Norris, Carol, Jeremy Sweet, John Parker et John Law (2004) Implications for hybridization and introgression between oilseed rape (Brassica napus) and wild turnip (B. rapa) from an agricultural perspective. *In*: Hans C.M. den Nijs, Detlef Bartsch & Jeremy Sweet (Editors 2004) Introgression from genetically modified plants into wild relatives and its consequences. Compte rendu d'une conférence ESF AIGM, Amsterdam, 21 au 24 janvier 2003, pages 107 à 124.

321. La tolérance au glufosinate a été introduite chez le maïs et la betterave sucrière. Le colza tolérant au glufosinate poussant en tant qu'adventice à l'intérieur de ces cultures poserait un problème et exigerait des mesures de lutte additionnelles.[132]

322. Le Comité scientifique des plantes n'a pas soulevé la totalité de ces problèmes dans son avis (pièce EC-62/pièce jointe n° 74) dont la priorité était surtout de savoir si le colza TH présenterait un problème pour les cultures autres que le colza ou pour d'autres cultures TH. Toutefois, le Comité a bien fait observer que le colza tolérant au glufosinate ne devrait pas être cultivé à proximité d'un colza doté d'autres caractéristiques TH, dès lors qu'une combinaison de gènes TH dans un seul colza pourrait rendre la gestion de ce végétal plus difficile. Cette remarque se fonde sur l'expérience canadienne d'empilement de gènes mentionnée dans la présentation de Mme Snow.

323. Le Comité scientifique des plantes a également observé que la dérive du glufosinate vers les bordures de champs est susceptible de favoriser l'établissement de populations sauvages de colza TH dans ces zones. Il est possible que cette conclusion soit fondée sur le rapport de Sweet *et al*.[133]

324. Bien que la plupart des problèmes mentionnés ci-dessus puissent être gérés par des changements dans les pratiques agronomiques et l'utilisation de programmes d'herbicides différents, certains de ces changements (par exemple, la prolongation de la rotation des cultures entre les variétés TH et les variétés non TH) risquent de ne pas être justifiés d'un point de vue économique, de ne pas être souhaitables pour l'environnement et même d'être difficiles à mettre en œuvre (changements dans les exploitations sans OGM).

325. Par ailleurs, le Comité scientifique des plantes a nuancé sa réponse en indiquant que le colza est une culture relativement récente en Europe, que les renseignements relatifs à l'enherbement, au flux de gènes et au mode de propagation (en particulier dans le cas des espèces apparentées) sont limités, qu'il est nécessaire de faire preuve de prudence et d'exercer un contrôle étroit.

Colza hybride (MS8/RF3) (Bayer)
C/BE/96/01 (pièce n° 63 de la chronologie des CE)

Question n° 15

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment les conclusions du Comité scientifique des plantes des CE, les renseignements concernant l'évaluation des effets à long terme de la protéine nouvellement exprimée sur le cycle biogéochimique et sur la chaîne alimentaire demandés par l'autorité compétente italienne (pièce EC-63) étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

326. Deux experts du Groupe spécial ont répondu à cette question: M. Andow et Mme Nutti. Comme pour la question n° 10 qui traitait d'aspects similaires, leurs conclusions, fondées sur les mêmes renseignements, divergent considérablement. Alors que le manque de preuves – aucune preuve additionnelle n'a été présentée en sus de celles qui figuraient, en nombre limité, dans la

[132] Voir Sweet *et al.* (2004), cité ci-dessus. MESSEAN, A. (2002). Monitoring case report: impact of transgenic plants within cropping systems. *In* LMO's and the Environment: proceedings of an international conference. 27 au 30 novembre 2001. Raleigh, États-Unis. Édité par Craig Roseland. Pages 207 à 215.

[133] Sweet J, Shepperson R, Thomas J.E., Simpson E (1997) The impact of releases of genetically modified herbicide tolerant oilseed rape in the UK. Proceedings of the Brighton Crop Protection Conference - Weeds. Pages 291 à 302.

documentation de l'auteur de la notification – a été interprété par Mme Nutti comme un signe de sécurité sanitaire, M. Andow a affirmé, avec pertinence, qu'il n'est pas acceptable d'un point de vue scientifique d'interpréter une absence de preuves comme la preuve d'une absence d'effet, et moins encore comme une preuve de sécurité sanitaire. Ce raisonnement, qui peut paraître subtil, a un rapport important avec les débats concernant la sécurité sanitaire et constitue souvent une source de différences d'opinions.

Commentaires détaillés

327. **Mme Nutti** met l'accent sur le gène *bar*, sur l'expression génique de PAT et sur le produit transgénique. Elle conclut en indiquant qu'étant donné que le gène *bar* est contrôlé par un promoteur végétal, il ne serait pas fonctionnel dans une bactérie. "En conséquence, dans l'hypothèse improbable d'une transformation, ce gène ne s'exprimerait pas."[134] L'affirmation de Mme Nutti selon laquelle, dans l'hypothèse improbable d'un transfert horizontal du gène *bar*, l'expression du produit PAT ne serait pas susceptible d'avoir des effets négatifs aussi longtemps que le substrat, à savoir l'herbicide glufosinate, serait absent, est peut-être fondée. Toutefois, le raisonnement qui soutient que le gène *bar* ne serait pas exprimé, parce que le promoteur végétal contrôlant ce transgène dans la plante ne fonctionne pas dans les bactéries, est insuffisant. On peut s'attendre à ce que des promoteurs bactériens soient en mesure de s'acquitter de cette tâche, mieux même que les promoteurs végétaux. L'expression d'un transgène transféré, dont l'origine est, au départ, bactérienne, ne peut être exclue dans une bactérie.

328. Plus loin, l'expert parle du "poids des éléments de preuve disponibles ailleurs concernant la sécurité …"[135], mais les éléments de preuve ne sont pas fournis et aucune référence n'est mentionnée. Des arguments comme ceux-là sont fréquents dans les débats concernant la sécurité sanitaire des denrées alimentaires et des produits GM. Toutefois, si l'on analyse le "poids des éléments de preuve", on découvre le plus souvent que ceux-ci sont en fait maigres, non publiés, informels, qu'ils proviennent de la littérature grise ou de la documentation de l'auteur d'une notification. Si de tels arguments deviennent cruciaux pour un dossier, la présentation sous une forme vérifiable du poids des éléments de preuve devrait être exigée.

Question n° 16

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment les conclusions du Comité scientifique des plantes, les renseignements relatifs à la caractérisation moléculaire de ce produit demandés par l'autorité compétente principale (pièce EC-63/pièce jointe n° 107) étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

329. Deux experts du Groupe spécial, Mme Healy et M. Snape, ont répondu à cette question et sont arrivés à des conclusions différentes. Alors que pour Mme Healy, l'autorité compétente principale possédait dès 2002 des informations suffisantes pour parvenir à une conclusion sur la sécurité sanitaire du colza hybride de Bayer (MS8/RF3), selon M. Snape, "des renseignements complémentaires sont encore nécessaires".

330. Les commentaires d'ordre général des Communautés européennes concernant les réponses des experts à la question n° 16 sont les mêmes que ceux qui ont été faits pour la question n° 12, à ceci près que les données moléculaires manquantes – qui ont été demandées par l'autorité compétente

[134] Réponses de Mme Nutti du 7 janvier 2005, page 14, premier paragraphe de la réponse 15.
[135] *Ibidem*, deuxième paragraphe de la réponse 15.

principale en 2002 – concernent dans le cas présent la comparaison entre l'événement GM et la lignée isogénique. Ainsi, une caractérisation complète des événements de modification génétique au niveau moléculaire, notamment une comparaison au niveau de l'ADN entre le locus d'insertion de l'événement GM et le locus correspondant de la lignée isogénique, donne des renseignements détaillés et de grande valeur sur 1) la composition exacte des inserts transgéniques, 2) le nombre exact d'inserts et le nombre de copies des transgènes par insert (y compris les copies inversées d'une copie de transgène sur un site d'intégration), 3) la présence de séquences d'ADN du vecteur de transformation à l'intérieur ou à l'extérieur de l'insert, 4) la survenance de délétions, d'insertions ou de tout autre réarrangement dans l'insert ou les inserts transgénique(s) et/ou l'ADN génomique végétal adjacent, 5) la stabilité des inserts transgéniques. On ne peut exclure la possibilité d'effets inattendus et non intentionnels sans disposer de données moléculaires détaillées sur tous les sujets mentionnés ci-dessus. Certains commentaires spécifiques sur les réponses sont fournis ci-dessous.

Commentaires détaillés

331. En ce qui concerne les données de la caractérisation moléculaire figurant aux **premier et deuxième paragraphes de la page 9**, **Mme Healy** conclut qu'aucune homologie avec des séquences connues n'a été découverte au niveau des séquences flanquantes 3' et 5'. Le fait qu'aucune homologie avec des séquences connues n'ait été trouvée pour la séquence flanquante 3' de MS8 et la séquence flanquante 5' de RF3, et le fait que les données relatives aux séquences des régions de jonction entre l'ADN-T et la plante n'aient pas été comparées à la lignée isogénique, ne permettent pas d'écarter la possibilité que des troncatures ou des réarrangements involontaires se soient produits sur ces sites d'intégration. Ce type de renseignement permettrait à l'autorité compétente de parvenir plus facilement à une évaluation positive de la sécurité sanitaire. L'absence de ces renseignements ne conduit pas nécessairement à une conclusion négative.

332. S'agissant de l'impact des renseignements complémentaires sur les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire, **Mme Healy** conclut que:

> La caractérisation moléculaire complémentaire demandée par l'autorité compétente principale en 2002 n'était pas nécessaire pour démontrer la sécurité sanitaire des produits alimentaires dérivés des lignées MS8, RF3 ou de la lignée hybride MS8/RF3.

Les Communautés européennes sont d'avis que si la séquence de l'ADN des régions adjacentes aux inserts transgéniques est fournie et comparée aux séquences correspondantes du site d'intégration dans les lignées isogéniques, ces renseignements complémentaires permettront de parvenir à une conclusion sur le fait qu'en dehors de l'insertion du fragment souhaité, aucune autre modification de la séquence d'ADN n'a eu lieu pendant le processus de transformation. Si tel est le cas, il s'agit d'un argument en faveur de la sécurité sanitaire de l'OGM.

333. Aux alinéas suivants des **pages 9 et 10**, **Mme Healy** donne une liste des raisons de ses conclusions. Elle affirme, au **dernier alinéa**:

> Les éléments les plus importants de l'évaluation des lignées de colza MS8 et RF3 mettent l'accent, comme il se doit, sur la caractérisation moléculaire des événements d'insertion et des nouveaux produits géniques ainsi obtenus, notamment en ce qui a trait à leur toxicité et leur allergénicité potentielles. En raison du traitement auquel ils sont soumis, il est probable que les produits alimentaires issus du colza transgénique ne contiendront, au mieux, que des traces infimes de protéines végétales. Les données relatives à la composition des graines des lignées transgéniques et des

> lignées isogéniques correspondantes fournissent dès lors les informations nécessaires pour déterminer les effets non intentionnels.

Selon les Communautés européennes, l'évaluation des risques doit intégrer plus d'éléments que la simple prise en compte de l'impact causé par le produit principal d'une culture. Autrement dit, les effets non intentionnels sur les produits connexes et sur l'environnement dans son ensemble doivent être pris en considération. En ce qui concerne la dernière phrase, les données permettant de comparer les séquences des lignées transgéniques avec celles des lignées isogéniques correspondantes sont exactement ce que l'autorité compétente principale demandait. En conséquence, ce paragraphe justifie la demande de renseignements complémentaires de l'autorité compétente principale. Les Communautés européennes estiment respectueusement que cette conclusion est en contradiction avec le raisonnement de Mme Healy.

334. Pour ce qui est de l'analyse de **M. Snape** de la **pièce EC-63/pièce jointe n° 98**, les Communautés européennes observent que les données moléculaires étaient incomplètes car les séquences des loci d'intégration n'étaient pas comparées aux séquences des sites correspondants des lignées isogéniques de type sauvage.

335. Pour finir, dans la **conclusion de M. Snape**, les Communautés européennes font observer que le terme "MsR8" auquel il est fait allusion à diverses reprises manque de clarté et qu'elles souhaiteraient obtenir une explication de l'expert.

Question n° 17

Les méthodes de détection disponibles dans le commerce en 2001 étaient-elles suffisamment au point pour permettre la détection des protéines transgéniques exprimées par les lignées de colza hybride MS8/RF3? Compte tenu des renseignements portés à la connaissance du Groupe spécial, dont le formulaire de synthèse de la notification (pièce EC-63/pièce jointe n° 109) et l'évaluation mise à jour des risques pour l'environnement (pièce EC-63/pièces jointes n° 110 à 140), d'autres renseignements concernant une méthode de détection quantitative (pièce EC-63/pièce jointe n° 141) étaient-ils nécessaires pour garantir que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

336. La question n° 17 comporte deux volets: la question de savoir si les méthodes de détection disponibles dans le commerce au moment de la demande de renseignements complémentaires de l'autorité compétente principale étaient suffisamment au point pour permettre la détection des protéines transgéniques exprimées par les lignées de colza hybride MS8/RF3; et la question de savoir si cette demande de renseignements était nécessaire pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides. Deux experts du Groupe spécial ont répondu à cette question: Mme Healy et Mme Nutti. En ce qui concerne le premier volet, les deux experts concluent qu'une telle méthode était disponible, mais Mme Nutti précise qu'elle n'avait pas été validée. Concernant le deuxième volet, les deux experts s'accordent à dire qu'une méthode de détection quantitative telle que celle que demandait l'autorité compétente principale n'était pas nécessaire pour tirer des conclusions en matière de sécurité sanitaire, toutefois Mme Nutti souligne qu'une méthode de ce type aurait fourni des informations pertinentes pour l'étiquetage et le consommateur.

337. Les Communautés européennes estiment en toute déférence que la question posée par le Groupe spécial est viciée par un malentendu. Comme l'indique clairement la pièce EC-63/pièce jointe n° 141, l'autorité compétente principale souligne le besoin d'une méthode de détection quantitative "afin de faciliter les contrôles et inspections postérieurs à la commercialisation" et ne fait

pas référence à la nécessité d'une telle méthode pour une évaluation de la sécurité sanitaire comme la question le donne à penser. Comme le fait remarquer Mme Nutti, la nécessité de disposer d'une méthode de détection est liée à la surveillance et à la traçabilité des OGM après leur dissémination. Pour le contrôle et l'inspection après la commercialisation, comme l'ont expliqué beaucoup d'experts, 1) une méthode spécifique de l'événement est nécessaire et 2) cela ne peut être le cas que lorsque la méthode est fondée sur la présence d'ADN étranger et non sur la présence d'une protéine étrangère. En conséquence, les conclusions des experts pour ce qui regarde la nécessité d'une telle méthode à des fins d'évaluation de la sécurité sanitaire ne sont d'aucune aide pour comprendre la valeur scientifique de la demande de l'autorité compétente principale concernant la surveillance et le contrôle après la commercialisation.

338. Les Communautés européennes fournissent, ci-dessous, des ***commentaires détaillés*** concernant les avis des experts sur la préférence pour les méthodes basées sur les protéines par rapport aux méthodes basées sur l'ADN. Toutefois, dans le contexte de la demande de l'autorité compétente principale, cet aspect n'est pas très pertinent.

Commentaires détaillés

339. En ce qui concerne la **conclusion de Mme Healy relative à la première partie de la question n° 17**, les Communautés européennes soulignent qu'il n'est pas possible de parvenir à une conclusion sur la disponibilité d'un kit commercial de détection de la protéine PAT en 2001. Comme **Mme Nutti** le souligne avec raison au **premier paragraphe** de sa réponse à la question n° 17, le méthode n'était pas validée et n'était vraisemblablement pas disponible dans le commerce.

340. Les Communautés européennes se permettent de faire part de leur désaccord avec la déclaration de **Mme Healy** figurant à l'**avant-dernier paragraphe de la page 12**, selon laquelle,

> Des méthodes quantitatives basées sur la PCR ont été mises au point pour une série de produits alimentaires de base, dont le soja et le maïs, mais la validation de ces méthodes n'est pas simple.

341. En fait, l'approche de la validation modulaire des méthodologies liées aux OGM, qui est acceptée depuis peu de temps, permet parfaitement de valider des méthodes de PCR quantitative, conformément à des lignes directrices harmonisées et acceptées internationalement.[136] La validation par essais interlaboratoires des méthodes fondées sur la PCR quantitative qui figurent actuellement dans les projets de normes internationales a été réalisée de diverses manières, toutes légèrement différentes (projet de norme prEN ISO 21571 Produits alimentaires – Méthodes d'analyse pour la détection des organismes génétiquement modifiés et des produits dérivés – Extraction des acides nucléiques). Toutefois, les principes restent, pour l'essentiel, les mêmes: des échantillons dont le contenu est inconnu (les échantillons pour essai) sont comparés à des échantillons dont les concentrations ont été attribuées (matériaux de référence). Dans certains cas, l'ADN doit être extrait à partir des échantillons (la validation comprend alors également la validation d'une composante d'extraction d'ADN), alors que dans d'autres cas les échantillons distribués sont composés d'ADN préextrait (auquel cas la validation comprend uniquement les éléments de la PCR). Un article récent[137] fournit une justification à la validation séparée de l'extraction de l'ADN et des éléments de la PCR – principalement liée au rapport coût-efficacité et à une plus grande souplesse dans l'application

[136] Voir ISO 5725, 1994; Horwitz W (1995) Protocol for the design, conduct and interpretation of method performance studies. Pure Appl Chem 67, pages 331 à 343.

[137] Holst-Jensen A, Berdal, KG (2004) The modular analytical procedure and validation approach and the units of measurement for genetically modified materials in foods and feeds. J AOAC Int 87, pages 927 à 936.

des méthodes. Treize méthodes (toutes validées par des essais interlaboratoires) sont actuellement comprises dans le projet de norme prEN ISO 21571 alors qu'en guise de comparaison, une seule méthode est incluse dans la norme EN ISO 21572 (Produits alimentaires – Méthodes pour la détection d'organismes génétiquement modifiés et de produits dérivés – Méthodes basées sur les protéines).

342. Ce fait démontre non seulement la faisabilité de la validation de méthodes fondées sur la PCR quantitative, mais prouve aussi que les méthodes de détection quantitatives basées sur les protéines sont moins directement accessibles, contrairement aux déclarations de Mme Healy:

> … il est généralement reconnu que les méthodes quantitatives de détection basées sur les protéines sont plus directement accessibles.

343. En particulier, les méthodes basées sur les protéines ont un champ d'application beaucoup plus étroit que les méthodes basées sur la PCR. À la connaissance des Communautés européennes, il n'existe pas, dans le monde, une seule méthode quantitative basée sur les protéines qui ait été validée et considérée comme adaptée aux fins recherchées. Mme Nutti semble partager ce point de vue lorsqu'elle affirme: "Je puis déduire qu'il n'y a pas eu de validation générale de la méthode utilisée par l'auteur de la notification." Les Communautés européennes souhaitent également souligner que l'accessibilité peut être interprétée de diverses manières. En premier lieu, on peut débattre des avantages respectifs du dosage ELISA et de la PCR en temps réel dans différentes conditions. Cela dépend en grande partie de la tradition et de la perspective historique concernant ces technologies. En deuxième lieu, on peut analyser l'accessibilité de la cible à détecter: 1) l'ADN est facile à isoler dans la majorité des échantillons; 2) comparé aux protéines, l'ADN est beaucoup plus stable et il est généralement présent dans différents types de matrices, ce qui permet une applicabilité plus horizontale; 3) la PCR est une méthode reconnue et acceptée qui constitue une référence en matière de détection et de quantification des OGM à des fins réglementaires dans l'Union européenne, en raison de ces avantages; 4) les méthodes de quantification des OGM basées sur l'ADN, en l'occurrence les protocoles d'extraction d'ADN et la PCR quantitative sont faciles à trouver dans la documentation et dans les annexes des normes ISO traitant de la détection des OGM basées sur l'ADN.[138]

Question n° 18

Compte tenu des renseignements dont dispose le Groupe spécial, dont le formulaire de synthèse de la notification et l'évaluation mise à jour des risques pour l'environnement (auxquels il est fait référence ci-dessus), les renseignements concernant les données moléculaires demandés par l'autorité compétente (pièce EC-63/pièce jointe n° 144) étaient-ils nécessaires pour garantir que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

344. Deux experts du Groupe spécial ont répondu à cette question: Mme Healy et M. Snape. M. Snape a répondu à la question en même temps qu'à la question n° 16. Sa conclusion est donc la même, à savoir que "des renseignements additionnels sont toujours nécessaires". Au contraire, Mme Healy, à la fin de son évaluation, considère que les renseignements complémentaires souhaités par l'autorité compétente n'étaient pas nécessaires pour garantir que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides. Elle ajoute qu'"étant donné le rythme auquel progressent les connaissances dans les domaines de la biologie moléculaire et de la biotechnologie végétale, et l'évolution rapide des capacités technologiques, il y aura souvent, pendant un avenir prévisible, un

[138] ISO/FDIS 21571, 2004; ISO/DIS 21569, 2004; ISO/DIS 21570, 2003.

écart entre les données scientifiques présentées dans un dossier pour évaluation et les renseignements pouvant être obtenus à partir des techniques expérimentales les plus récentes".

345. Les Communautés européennes ne partagent pas la conclusion de Mme Healy et signalent respectueusement qu'il incombe à l'autorité de réglementation d'actualiser de façon continue ses exigences en tenant compte des nouvelles méthodologies. En particulier, les directives belges concernant les exigences en matière d'informations moléculaires ont été élaborées en collaboration avec un groupe de scientifiques spécialisés dans le domaine de la technologie génétique et avec des experts de l'Association européenne des bio-industries ("EuropaBio"). La nécessité des demandes de données moléculaires figurant dans ces directives a été analysée en profondeur eu égard à l'évaluation de la sécurité sanitaire, et elle est fondée exclusivement sur des principes scientifiques. L'analyse bio-informatique permet de rechercher la présence de nouveaux cadres ouverts de lecture chimères dans la zone de transition entre la plante et l'ADN inséré ou dans la région des fragments d'ADN réarrangés. De cette manière, le risque de production d'allergènes, de toxines, ou d'autres protéines ayant une activité pharmacologique dans la culture transgénique peut être évalué. Cette approche peut donc constituer un outil de grande valeur pour l'évaluation de la biosécurité, tant que d'autres techniques (génomiques, protéomiques ou métabolomiques) ayant pour objectif l'évaluation des éventuels effets non intentionnels de la transformation ne sont pas opérationnelles. L'analyse bio-informatique permet en outre de détecter si un transgène a été inséré à l'intérieur d'un cadre ouvert de lecture de la plante. Il faut observer que l'analyse bio-informatique n'est pas seulement requise aux termes des directives belges pour la caractérisation moléculaire des plantes GM supérieures qui doivent être mises sur le marché, mais qu'elle a également été acceptée comme outil d'évaluation de la sécurité sanitaire par l'Europabio[139] et l'Autorité européenne de sécurité des aliments.[140] En outre, les directives régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments GM qui ont été adoptées par la Commission du Codex Alimentarius[141] exigent des renseignements suffisants pour détecter toute substance nouvelle susceptible d'entrer dans la composition des aliments. L'analyse des données concernant les séquences d'ADN correspondant aux régions de jonction du transgène constitue l'un des mécanismes permettant d'obtenir ces renseignements.

346. En ce qui concerne spécifiquement le cas à l'étude, les nouvelles données fournies par l'auteur de la notification en septembre 2003, en réponse à la demande de l'autorité compétente principale, étaient nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides. Les données d'origine sur la séquence qui décrivent les inserts intégrés étaient incorrectes et plusieurs erreurs ont été détectées lorsqu'un séquençage des plasmides transformants et des inserts intégrés a été effectué pour vérification (pièce EC-63/pièces jointes n° 131 et 132). Heureusement ces erreurs ont été jugées insignifiantes par rapport aux conclusions de l'évaluation des risques. Au contraire, un important réarrangement non intentionnel d'une cassette génique tronquée insérée dans Rf3 a été observé et soumis à une caractérisation moléculaire (pièce EC-63/pièce jointe n° 115). Sans une caractérisation détaillée basée sur la séquence de ce réarrangement et des régions flanquantes, il ne serait pas possible de prédire le risque éventuel associé au réarrangement. La nature des sites d'intégration dans le génome récepteur a été déterminée par le biais de la caractérisation des séquences flanquantes 5' et 3' des inserts de Ms8 (pièce EC-63/pièce jointe n° 114) et Rf3 (pièce EC-63/pièce jointe n° 115), et il s'est avéré avec un degré de probabilité élevé que ces séquences flanquantes provenaient de la plante hôte (pièce EC-63/pièces jointes n° 116 à 119, 133 et 134). Toutefois, il n'a

[139] EuropaBio, 2003. Molecular Characterisation in Guidance document for Safety Assessment of GM Crops.

[140] EFSA, 2004. Guidance document of the scientific panel on genetically modified organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed. The EFSA Journal 99, 1 à 94.

[141] Commission du Codex Alimentarius (2003), Principes pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes. Directive du Codex régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné, CAC/GL 45-2003.

pas été fourni d'attributions fonctionnelles de ces séquences dans la réponse de l'auteur de la notification. À ce jour, on estime que deux des séquences flanquantes représentent des gènes codant pour des protéines, dont il est dit que leur "*surexpression cause des modifications phénotypiques pléiotropes*". On entend par modifications phénotypiques pléiotropes des modifications imprévues ou inattendues de l'apparence de caractères qui n'ont normalement aucun rapport ni lien avec les caractères induits par le caractère à l'étude. Une déclaration de ce type aurait donc dû indubitablement attirer l'attention des évaluateurs des risques si l'auteur de la notification l'avait fournie. Il est cependant probable que ce renseignement particulier n'était pas disponible à l'auteur de la notification en septembre 2003. Les renseignements qui étaient disponibles mais qui n'étaient envoyés que s'ils faisaient l'objet d'une requête spécifique concernaient la séquence des régions flanquantes (voir pièce EC-63/pièces jointes n° 114 et 115). La publication des réarrangements génétiques et des séquences flanquantes des sojas GTS 40-3-2 (RoundupReady®)[142] a conduit à l'établissement rapide d'un consensus concernant la pertinence de cartes génétiques détaillées (basées sur les séquences) des séquences insérées et des séquences flanquantes. Les méthodes de détection fournies (pièce EC-63/pièces jointes n° 136 et 137) ne sont pas spécifiques de l'événement et ne sont pas quantitatives. De plus, la spécificité des méthodes n'a été évaluée que sur des échantillons de *Brassica napus* (pièce EC-63/pièce jointe n° 138). Le fait de demander des échantillons de taxons beaucoup plus larges dans ce type de test de spécificité est une pratique courante dans les publications soumises à une évaluation par les pairs.

347. Des **commentaires plus détaillés** sur les renseignements relatifs aux données moléculaires contenues dans cette notification sont fournis ci-dessous pour compléter l'évaluation de **Mme Healy**. Pour obtenir des commentaires concernant la réponse de **M. Snape**, les Communautés européennes renvoient à leurs commentaires sur la réponse à la question n° 16.

Commentaires détaillés

348. La chronologie des Communautés européennes comprend plusieurs pièces qui se rapportent à cette question.

349. En particulier, la pièce EC-63/pièce jointe n° 114, qui fait partie intégrante de l'évaluation des risques actualisée de septembre 2003, a été terminée le 26 novembre 2001 et montre que les séquences flanquantes du colza Ms8 étaient disponibles et connues d'Aventis CropScience presque deux ans avant qu'elles n'aient été mises à la disposition de l'autorité compétente. Voir la page 4 de la pièce:

> Pour démontrer la nature des séquences flanquantes de l'événement élite *Brassica napus* Ms8, une analyse PCR a été effectuée sur un certain nombre de matrices à l'aide de différentes paires d'amorces. Dans une première réaction PCR, l'identité de la matrice Ms8 a été confirmée à l'aide des paires d'amorces décrites dans le protocole de PCR discriminante de Ms8. Une paire d'amorces ayant pour cible la séquence flanquante a été utilisée pour démontrer la nature de la séquence flanquante. L'analyse PCR a établi sans équivoque que les séquences flanquantes caractérisées sont présentes dans tous les échantillons de *Brassica napus* testés et qu'elles ont donc pour origine le végétal *Brassica napus*.

[142] Windels P., Tavernier I., Depicker A., Van Bockstaele E. et De Loose M. (2001). Characterisation of the Roundup Ready soybean insert. Eur. Food Res. Technol. 213: 107 à 112.

350. La pièce EC-63/pièce jointe n° 114, concernant des renseignements confidentiels sur la caractérisation de Rf3, qui fait partie intégrante de l'évaluation des risques actualisée de septembre 2003, a été terminée le 26 novembre 2001 et montre que les séquences flanquantes du colza Rf3 étaient disponibles et connues d'Aventis CropScience presque deux ans avant d'être mises à la disposition de l'autorité compétente. Voir la page 4 de la pièce:

> Pour démontrer la nature des séquences flanquantes de l'événement élite *Brassica napus* Rf3, une analyse PCR a été effectuée sur un certain nombre de matrices à l'aide de différentes paires d'amorces. Dans une première réaction PCR, l'identité de la matrice Rf3 a été confirmée à l'aide des paires d'amorces décrites dans le protocole de PCR discriminante de Rf3. Une paire d'amorces ayant pour cible la séquence flanquante a été utilisée pour démontrer la nature de la séquence flanquante. L'analyse PCR a établi sans équivoque que les séquences flanquantes caractérisées sont présentes dans tous les échantillons de *Brassica napus* testés et qu'elles ont donc pour origine le végétal *Brassica napus*.

351. Il est fréquent que des réarrangements génétiques surviennent par suite de l'événement d'intégration.[143] La nature de ces réarrangements est imprévisible et chaque cas mérite donc d'être examiné au cours de la procédure d'évaluation des risques. Dans le colza Rf3, un réarrangement a été observé à l'extrémité 3', comme le décrit le paragraphe 4.2, à la page 8 du document:

> L'intégration de l'ADN-T a entraîné une importante duplication de l'ADN de la plante: les séquences flanquantes situées à l'extrémité 3' (1275 pb au total) se composent d'une duplication de 816 pb de séquences flanquantes 5' ("séquence flanquante 5' dupliquée") et de 459 pb ("séquence flanquante 3'"). L'identité de la "séquence flanquante 5' dupliquée" est décrite au paragraphe 4.1.).

352. Par ailleurs, la pièce EC-63/pièce jointe n° 116 qui contient un alignement confidentiel avec le plasmide utilisé pour la transformation du colza Ms8 et fait partie intégrante de la mise à jour de l'évaluation des risques effectuée en septembre 2003, a été terminée le 10 octobre 2001. Elle montre que les séquences flanquantes n'étaient pas dérivées du plasmide utilisé pour la transformation du colza Ms8.

353. La pièce EC-63/pièce jointe n° 117 qui porte sur un alignement BLAST confidentiel avec des séquences flanquantes du colza Ms8, qui fait partie intégrante de l'évaluation des risques actualisée de septembre 2003, a été terminée le 26 septembre 2001 et montre qu'il n'a été observé aucune similarité avec des séquences connues, à l'exception d'une certaine ressemblance avec une séquence de 87 pb dérivée de l'espèce étroitement apparentée *Arabidopsis thaliana*. Apparemment, aucune tentative n'a été faite pour déterminer si une fonction quelconque était assignée à la séquence, alors que cela aurait été possible à l'occasion de la recherche BLAST. À ce jour, la base de donnée GenBank du NCBI n'a attribué aucune fonction au motif de séquence similaire d'*Arabidopsis thaliana*.

354. La pièce EC-63/pièce jointe n° 118 concernant un alignement confidentiel avec le plasmide utilisé pour la transformation du colza Rf3, qui fait partie intégrante de l'évaluation des risques actualisée de septembre 2003, a été terminée le 10 octobre 2001 et montre que les séquences flanquantes n'étaient pas dérivées du plasmide utilisé pour la transformation du colza Rf3.

---

[143] Qpcrgmofood (2004). Final report of workpackage 3 "Sequence characterisation of transformation events (junction between insert and insertion site in the genome)" QLK1-1999-01301. Disponible à l'adresse: <http://www.vetinst.no/Qpcrgmofood/Deliverable3.pdf> (dernière visite le 27 janvier 2005).

355. La pièce EC-63/pièce jointe n° 119 portant sur un alignement BLAST confidentiel avec des séquences flanquantes du colza Rf3, qui fait partie intégrante de l'évaluation des risques actualisée de septembre 2003, a été terminée le 8 octobre 2001 et indique que les séquences flanquantes 5' et 3' présentent une similitude avec des séquences connues de l'espèce étroitement apparentée *Arabidopsis thaliana*. La séquence flanquante 5' présente une similitude avec deux séquences de 97 pb et 33 pb dérivées d'*Arabidopsis thaliana*. Apparemment, aucune tentative n'a été faite pour déterminer si des fonctions étaient assignées aux séquences, alors que cela aurait été possible à l'occasion de la recherche BLAST. La base de données GenBank du NCBI attribue une fonction à chacun des deux motifs de séquences de 97 pb et 33 pb d'*Arabidopsis thaliana*, selon consultation du 18 janvier 2005 (voir **encadrés 1 et 2**), et les deux séquences codent pour des protéines. L'accession reproduite dans l'**encadré 1** indique notamment dans une description de la fonction de la protéine que la "*surexpression cause des modifications phénotypiques pléiotropes*". Les Communautés européennes n'ont pas été en mesure de déterminer si ces accessions étaient déjà publiées en septembre 2003, bien que l'accession décrite dans l'**encadré 1** ait été soumise à GenBank le 11 mars 2003. La séquence flanquante 3' présente une similitude avec une séquence de 52 pb dérivée d'*Arabidopsis thaliana*. Apparemment, aucune tentative n'a été faite pour déterminer si une fonction quelconque était assignée à la séquence, alors que cela aurait été possible à l'occasion de la recherche BLAST. La base de données GenBank du NCBI attribue une fonction au motif de 52 pb d'*Arabidopsis thaliana* selon consultation du 18 janvier 2005 (voir **encadré 3**) et ce motif code pour une protéine. Il est intéressant de faire observer que l'accession consultée est très similaire à l'accession reproduite dans l'**encadré 1** et dans les deux cas on estime qu'une "*surexpression cause des modifications phénotypiques pléiotropes*". Les Communautés européennes n'ont pas été en mesure de déterminer si l'accession décrite dans l'**encadré 3** était déjà publiée en septembre 2003, bien qu'elle ait été soumise le 11 mars 2003.

Encadré 1. Séquence extraite d'une recherche Blast sur le serveur du NCBI le 18 janvier 2005, en appliquant comme sonde le motif de séquence de 97 pb d'*Arabidopsis thaliana*.

LOCUS AY254319 123 bp mRNA linear PLN 04-MAR-2004
DEFINITION *Arabidopsis thaliana* DVL3 mRNA, complete cds.
ACCESSION AY254319
VERSION AY254319.1 GI:37955425
KEYWORDS
SOURCE *Arabidopsis thaliana* (thale cress)
ORGANISM *Arabidopsis thaliana*
Eukaryota; Viridiplantae; Streptophyta; Embryophyta; Tracheophyta; Spermatophyta; Magnoliophyta; eudicotyledons; core eudicots; rosids; eurosids II; Brassicales; Brassicaceae; Arabidopsis.
REFERENCE 1 (bases 1 to 123)
AUTHORS Wen,J., Lease,K.A. and Walker,J.C.
TITLE DVL, a novel class of small polypeptides: overexpression alters Arabidopsis development
JOURNAL Plant J. 37 (5), 668-677 (2004)
PUBMED 14871303
REFERENCE 2 (bases 1 to 123)
AUTHORS Wen,J., Lease,K.A. and Walker,J.C.
TITLE Direct Submission
JOURNAL Submitted (11-MAR-2003) Biological Sciences, University of Missouri, 308 Tucker Hall, Columbia, MO 65211-7400, USA
FEATURES Location/Qualifiers
source 1..123
/organism="Arabidopsis thaliana"
/mol_type="mRNA"
/db_xref="taxon:3702"
/chromosome="2"
/map="BAC F1N21"
CDS 1..123
/note="similar to DVL1; DVL gene family member; overexpression causes pleiotropic phenotypic changes"
/codon_start=1
/product="DVL3"
/protein_id="AAP13818.1"
/db_xref="GI:37955426"
/translation="MKGTKKKTPCNKKLGGYLKEQKGRL YIIRRCVVMLICWHD"
ORIGIN
1 atgaaaggta ccaagaagaa gacgccatgc aacaaaaagc ttggaggata cttgaaagag
61 caaaagggaa ggctttacat catcagaaga tgtgtggtca tgctcatttg ttggcatgac
121 taa
//

Encadré 2. Séquence extraite d'une recherche Blast sur le serveur NCBI le 18 janvier 2005, en appliquant comme sonde le motif de séquence de 33 pb d'*Arabidopsis thaliana*.

LOCUS CNS0AEJL 607 bp Mrna linear HTC 06-FEB-2004
DEFINITION *Arabidopsis thaliana* Full-length cDNA Complete sequence from clone GSLTSIL6ZB03 of Silique of strain col-0 of *Arabidopsis thaliana* (thale cress).
ACCESSION BX818257
VERSION BX818257.1 GI:42475241
KEYWORDS HTC; GSLT_cDNA.
SOURCE *Arabidopsis thaliana* (thale cress)
ORGANISM *Arabidopsis thaliana*
Eukaryota; Viridiplantae; Streptophyta; Embryophyta; Tracheophyta; Spermatophyta; Magnoliophyta; eudicotyledons; core eudicots; rosids; eurosids II; Brassicales; Brassicaceae; Arabidopsis.
REFERENCE 1 (bases 1 to 607)
AUTHORS Castelli,V., Aury,J.M., Jaillon,O., Wincker,P., Clepet,C., Menard,M., Cruaud,C., Quetier,F., Scarpelli,C., Schachter,V., Temple,G., Caboche,M., Weissenbach,J. and Salanoubat,M.
TITLE Whole Genome Sequence Comparisons and 'Full-Length' cDNA Sequences: A Combined Approach to Evaluate and Improve Arabidopsis Genome Annotation
JOURNAL Unpublished
REFERENCE 2 (bases 1 to 607)
AUTHORS Genoscope.
TITLE Direct Submission
JOURNAL Submitted (18-NOV-2003) Genoscope - Centre National de Sequencage: BP 191 91006 EVRY cedex - FRANCE (E-mail: seqref@genoscope.cns.fr Web: www.genoscope.cns.fr)
COMMENT The sequences are based on single pass reads.
Life Technologies (a division of Invitrogen) members carried out full-length librairies construction: Temple G.
Genoscope members carried out sequencing and annotation: Castelli V., Aury J.M., Jaillon O., Wincker P., Menard M., Cruaud C., Schachter V., Weissenbach J., Salanoubat M.
URGV INRA: Clepet C., Caboche M.
Annotation is based on the June 2003 version of the Arabidopsis genome released by MIPS (Munich Information center for Protein Sequences). 5 prime and 3 prime are assembled with Phrap.
http://www.genoscope.cns.fr/externe/sequences/Banque_Projet_EF/Full_length
http://www.genoscope.cns.fr/cgi-bin/ggb/ggb?source=Arabidopsis.

FEATURES	Location/Qualifiers
source	1..607
	/organism="Arabidopsis thaliana"
	/mol_type="mRNA"
	/strain="Col-0"
	/db_xref="taxon:3702"
	/clone="GSLTSIL6ZB03"
	/tissue_type="Silique"
	/plasmid="pCMVSPORT_6"

ORIGIN

1 caacatctct atgtgctaag gcatctcttt ctctcccttt ctcaccaaat actctctcaa
61 tttctctctg ccactctctt tctctagaga ttttcataat gaaaggtacc aagaagaaga
121 cgccatgcaa caaaaagtct tggaggatac ttcgaaagag caaaagggaa ggctttacat
181 catcagaaga tgtgtggtca tgctcatttg ttggcatgac taatttacaa cttatatgtg
241 ttatatatac atgcatatgc acatgcatat tatagacaat atctacgttg tactacaacg
301 gtttgattga agaaagggat cggatcttcg tggttgtggc gatttgtgat gtgagcggag
361 ttcgcaagat agagatataa gggcttccaa ccattcatat catgtatatg agtttttact
421 cgtatatgag ttaagataat aatttttgag ttagtatgaa aatttatatg tagaatcttc
481 tctaatgtta gtgtatgata tagagtaagg agagaaaaat tataagctta gtttgtatat
541 gcacacagag agtagttgtt agttgaattt ccttgtctct aattaatcca agtcttcctt
601 cttgtta

//

Encadré 3. Séquence extraite d'une recherche Blast sur le serveur NCBI le 18 janvier 2005, en appliquant comme sonde le motif de séquence de 52 pb d'*Arabidopsis thaliana*.

LOCUS AY254203 156 bp mRNA linear PLN 04-MAR-2004
DEFINITION *Arabidopsis thaliana* DVL1 mRNA, complete cds.
ACCESSION AY254203
VERSION AY254203.1 GI:37955419
KEYWORDS
SOURCE *Arabidopsis thaliana* (thale cress)
ORGANISM *Arabidopsis thaliana*
Eukaryota; Viridiplantae; Streptophyta; Embryophyta; Tracheophyta; Spermatophyta; Magnoliophyta; eudicotyledons; core eudicots; rosids; eurosids II; Brassicales; Brassicaceae; Arabidopsis.
REFERENCE 1 (bases 1 to 156)
AUTHORS Wen,J., Lease,K.A. and Walker,J.C.
TITLE DVL, a novel class of small polypeptides: overexpression alters Arabidopsis development
JOURNAL Plant J. 37 (5), 668-677 (2004)
PUBMED 14871303
REFERENCE 2 (bases 1 to 156)
AUTHORS Wen,J., Lease,K.A. and Walker,J.C.
TITLE Direct Submission
JOURNAL Submitted (11-MAR-2003) Biological Sciences, University of Missouri, 308 Tucker Hall, Columbia, MO 65211-7400, USA
FEATURES Location/Qualifiers
source 1..156
/organism="Arabidopsis thaliana"
/mol_type="mRNA"
/db_xref="taxon:3702"
/chromosome="5"
/map="between At5g16020 and At5g16030"

```
     CDS             1..156
                     /note="DVL gene family member;  overexpression causes
                     pleiotropic phenotypic changes"
                     /codon_start=1
                     /product="DVL1"
                     /protein_id="AAP13816.1"
                     /db_xref="GI:37955420"
                     /translation="MEMKRVMMSSAERSKEKKRSISRRL
                     GKYMKEQKGRIYIIRRCMV
                     MLLCSHD"
ORIGIN
        1 atggaaatga agagggtcat gatgagctct gcagagagat caaaggagaa gaagagatca
       61 ataagtagaa gattggggaa gtatatgaag gaacaaaagg gaaggattta catcatcaga
      121 agatgtatgg tcatgctcct ttgttcgcat gattga
//
```

356. La pièce EC-63/pièce jointe n° 120 concernant la description confidentielle du locus du transgène Rf3, qui fait partie intégrante de l'évaluation des risques actualisée de septembre 2003, a été terminée le 8 avril 2002 et montre qu'une séquence "de remplissage" de 5 pb a été introduite entre la séquence flanquante 5' et l'extrémité 5' de la séquence insérée.

357. La pièce EC-63/pièce jointe n° 131 concernant la détermination confidentielle des séquences insérées dans Ms8, qui fait partie intégrante de l'évaluation des risques actualisée de septembre 2003, a été terminée le 15 août 2001 et comprend un alignement de la séquence du plasmide transformant présumé pTHW107 avec la séquence insérée présente dans Ms8. Il s'agissait apparemment d'une répétition d'analyse et d'une vérification de données obtenues précédemment, qui ont permis de découvrir plusieurs erreurs mineures des données précédentes. Les erreurs observées étaient les suivantes. Pour le premier fragment, comprenant la séquence flanquante 5' et la cassette d'expression comprenant le gène *bar*, deux insertions d'un nucléotide chacune, une délétion de deux nucléotides et trois (une plus deux) substitutions de nucléotides ont été observées. Aucune des différences observées ne se produisaient dans des régions codantes. Pour le deuxième fragment, englobant la séquence flanquante 3' et la cassette d'expression comprenant le gène *barnase*, trois insertions d'un nucléotide et une délétion de deux nucléotides ont été observées. La délétion était située à l'extrémité 5' de la séquence du promoteur PTA29 qui régit la transcription de la cassette d'expression contenant le gène *barnase*. La nouvelle analyse a également révélé que la séquence insérée était identique à la vraie séquence du plasmide transformant, c'est-à-dire différente de la séquence du plasmide présumé incluse dans les données initialement présentées par l'auteur de la notification.

358. La pièce EC-63/pièce jointe n° 132 concernant la détermination confidentielle des séquences insérées dans Rf3, qui fait partie intégrante de l'évaluation des risques actualisée de septembre 2003, a été terminée le 11 septembre 2001 et comprend un alignement de la séquence du plasmide transformant présumé pTHW118 avec la séquence insérée présente dans Rf3. Il s'agissait apparemment d'une répétition d'analyse et d'une vérification de données obtenues précédemment qui ont permis de découvrir plusieurs erreurs mineures des données précédentes. Les erreurs observées étaient les suivantes. Pour le premier fragment, englobant la séquence flanquante 5' et la cassette d'expression comprenant le gène *bar*, trois insertions d'un nucléotide et une insertion de deux nucléotides, une délétion de deux nucléotides, ainsi qu'une substitution d'un nucléotide et deux substitutions de deux nucléotides ont été observées. L'insertion de deux nucléotides était située dans le promoteur pSsuAra qui régit la transcription de la cassette d'expression comprenant le gène *bar*. Pour le deuxième fragment, englobant le promoteur TA29, aucun écart avec la séquence du plasmide transformant présumé n'a été observé. Pour le troisième fragment, englobant la région du promoteur du gène TA29 spécifique des anthères, une délétion de deux nucléotides et une insertion d'un nucléotide ont été observées. La délétion était située à l'extrémité 5' de la séquence du

promoteur PTA29. Pour le quatrième fragment, aucun écart avec la séquence du plasmide transformant présumé n'a été observé. Pour le cinquième fragment, englobant les séquences flanquantes 3' et la deuxième des deux cassettes comprenant le gène *barstar* intégré (inversée), deux insertions d'un nucléotide, une délétion de deux nucléotides et une substitution d'un nucléotide ont été observées. La délétion était située à l'extrémité 5' de la région 3' nos qui définit la partie terminale de la transcription de la cassette d'expression (inversée) comprenant le deuxième gène *barstar*.

359. La pièce EC-63/pièce jointe n° 133 concernant l'analyse de l'information confidentielle des séquences d'intégration de l'événement Ms8, qui fait partie intégrante de l'évaluation des risques actualisée de septembre 2003, a été terminée le 26 septembre 2003 et

> "a révélé une similitude significative des fragments d'ADN végétal flanquant de l'événement colza Ms8 avec les séquences publiées de *Brassica oleracea*. Aucune de ces entrées des séquences de *Brassica oleracea* dans la base de données n'est annotée. Les méthodes bio-informatiques intrinsèques utilisées (recherche des cadres ouverts de lecture; analyse des séquences du contexte du premier codon ATG; recherche de promoteur basal et de motifs de régulation dans la région 3'UTR) n'ont pas apporté de preuves qu'une nouvelle transcription puisse se produire à l'une des jonctions de l'insert du colza Ms8."

360. La pièce EC-63/pièce jointe n° 134 concernant l'analyse de l'information confidentielle des séquences d'intégration de l'événement Rf3, qui fait partie intégrante de l'évaluation des risques actualisée de septembre 2003, a été terminée le 26 septembre 2003 et

> "a révélé une similitude significative des fragments d'ADN végétal flanquant de l'événement colza Rf3 avec les séquences publiées de *Brassica oleracea* et d'*Arabidopsis*. Aucune de ces entrées des séquences dans la base de données n'est annotée. Les méthodes bio-informatiques intrinsèques utilisées (recherche des cadres ouverts de lecture; analyse des séquences du contexte du premier codon ATG; recherche de promoteur basal et de motifs de régulation dans la région 3'UTR) n'ont pas apporté de preuves qu'une nouvelle transcription puisse se produire à l'une des jonctions de l'insert du colza RF3."

361. La pièce EC-63/pièce jointe n° 136 concernant une méthode confidentielle de discrimination de l'événement Ms8 montre que cette méthode n'est pas spécifique de l'événement, qu'elle est qualitative et qu'elle a été évaluée uniquement sur de l'ADN extrait de matériel foliaire ou d'une seule graine, c'est-à-dire qu'il n'est pas certain qu'elle fonctionnerait avec de faibles concentrations de matériel GM.

362. La pièce EC-63/pièce jointe n° 137 concernant une méthode confidentielle de discrimination de l'événement Rf3 montre que cette méthode n'est pas spécifique de l'événement, qu'elle est qualitative et qu'elle a été évaluée uniquement sur de l'ADN extrait de matériel foliaire ou d'une seule graine, c'est-à-dire qu'il n'est pas certain qu'elle fonctionnerait avec de faibles concentrations de matériel GM.

363. La pièce EC-63/pièce jointe n° 138 concernant une démonstration confidentielle de la spécificité de méthodes visant les événements Ms8 et Rf3 indique qu'en l'occurrence les méthodes sont testées uniquement sur des échantillons de *Brassica napus* (événements Ms1, Ms8, Rf1, Rf2, Rf3 et colza de type sauvage). Leur spécificité avec d'autres échantillons, notamment avec d'autres événements GM, est incertaine.

Question n° 19

Compte tenu des renseignements dont dispose le Groupe spécial, dont le formulaire de synthèse de la notification, l'évaluation mise à jour des risques pour l'environnement et les clarifications apportées par l'auteur de la notification (pièce EC-63/pièce jointe n° 147), les renseignements concernant les effets écologiques de ce produit sur les systèmes agricoles (pièce EC-63/pièce jointe n° 149) étaient-ils nécessaires pour garantir que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

364. Trois experts du Groupe spécial ont répondu à cette question: M. Andow, Mme Snow et M. Squire. Tous sont d'accord sur le fait que les renseignements concernant les effets écologiques demandés par l'autorité compétente principale n'étaient pas disponibles dans la notification. Mme Snow estime que "les renseignements concernant les effets indirects de l'introduction de cultures tolérantes aux herbicides pourraient être considérés comme nécessaires dès lors qu'ils font encore l'objet de recherches au Royaume-Uni". Toutefois, elle s'interroge sur "la possibilité d'obtenir des données scientifiques sur tous les processus mentionnés par l'autorité compétente avant la déréglémentation sans effectuer des études pluriannuelles approfondies", et souligne l'imprécision de la demande de l'autorité compétente principale qui porte sur "certaines données non nécessaires". M. Squire écrit qu'"il est légitime de s'interroger sur la nature de ces effets puisque la culture du colza transgénique (MS8/RF3) et son herbicide sont susceptibles d'avoir de nouveaux effets sur la flore des terres arables (c'est-à-dire des effets différents de ceux d'autres variétés de colzas oléagineux et d'autres herbicides), laquelle risque en tout état de cause d'être sérieusement affectée". Il constate la nécessité d'un référentiel approprié par rapport auquel devrait être évaluée la nouvelle technologie. Et M. Andow indique qu'"en outre, les résultats des essais des programmes d'évaluation à l'échelle de l'exploitation agricole menés au Royaume-Uni ne seront publiés que plus tard en 2003, mais toutes les parties concernées étaient au courant des expériences et de la possibilité que l'utilisation de l'herbicide associé ait des effets néfastes sur l'environnement. Ces questions ne sont pas abordées dans la réponse de l'auteur de la notification. J'en conclus donc que les renseignements additionnels demandés par l'autorité compétente principale au sujet du point 9 étaient nécessaires pour garantir que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides."

365. Les Communautés européennes adhèrent à la conclusion générale des experts selon laquelle il était légitime de s'interroger sur la nature de ces effets. L'un des principes d'une évaluation des risques pour l'environnement est qu'elle devrait être effectuée de manière transparente selon une méthode scientifiquement fiable, fondée sur les données scientifiques et techniques disponibles. C'est pourquoi une évaluation des risques pour l'environnement doit être actualisée et s'étendre à tous les aspects pertinents, même lorsqu'il subsiste des incertitudes. En outre, si de nouveaux renseignements concernant les OGM et leurs effets sur la santé des personnes ou sur l'environnement deviennent disponibles, il peut être nécessaire de réviser l'évaluation des risques afin de 1) déterminer si les risques ont changé, et/ou 2) déterminer s'il est nécessaire de modifier la gestion des risques en conséquence.

366. Les commentaires d'ordre général des Communautés européennes concernant la persistance des produits TH et la possibilité qu'ils deviennent des "organismes nuisibles" figurent dans leur réponse à la question n° 6, ci-dessus, où ils peuvent être consultés par le Groupe spécial. S'agissant des particularités de ce cas, on peut pratiquement tenir pour certain que l'application à grande échelle d'un herbicide à large spectre dans une zone agricole entraînera des perturbations étendues et graves des structures trophiques et des chaînes alimentaires, dès lors que la base alimentaire de toutes les espèces qui se nourrissent de produits autres que la récolte est éliminée, au moins de façon temporaire et locale. La gravité de cet effet sera fonction de la zone de pulvérisation et de la fréquence des

applications. De tels effets étaient tous prévus dès avant 1998; toutefois il manquait, à cette époque, des données sérieuses sur les systèmes de production des cultures GMTH qui auraient permis de mieux les quantifier. La publication des premières conclusions des essais du programme FSE, le 8 octobre 2003, était une raison suffisante pour appuyer la demande de l'autorité compétente principale. On pourrait critiquer la manière dont la question a été formulée, le type de renseignements demandé et le niveau de détail des questions, mais fondamentalement il était légitime de demander à l'auteur de la notification de compléter son évaluation des risques pour l'environnement en fournissant les données disponibles sur l'impact écologique du nouveau régime de gestion des adventices. En fait, il est possible que les données concernant les questions de sécurité sanitaire liées à l'usage combiné de la culture GMTH et de l'herbicide, y compris concernant les effets indirects, n'aient pas figuré dans l'évaluation initiale des risques du fait d'une différence d'interprétation du cadre réglementaire par l'auteur de la notification et l'autorité compétente principale. Selon l'autorité compétente principale, les effets indirects des traitements herbicides sur la biodiversité des terres agricoles via la population d'adventices et, d'une manière plus générale, les effets de la nouvelle gestion des adventices associée à la mise sur le marché de cultures transgéniques tolérantes à des herbicides, devraient être considérés comme relevant d'une nouvelle technique agronomique et de gestion, et devraient être évalués en vertu d'un cadre légal quelconque; ces effets pourraient donc être abordés dans le cadre de la Directive 2001/18/CE.

Commentaires détaillés

367. En ce qui concerne la remarque de **M. Andow,** aux **paragraphes 19.05** et **19.06**, il est vrai que les données concernant les prédateurs épigés et les abeilles mellifères étaient rares à ce moment et le restent encore à ce jour. On peut se demander si des études un peu plus approfondies auraient permis d'améliorer quelque peu les connaissances à ce sujet. Ce domaine était, et reste, insuffisamment étudié et extrêmement complexe.

368. S'agissant de la remarque de **M. Andow** au **paragraphe 19.08**, les Communautés européennes font observer que l'étude d'"alimentarité" chez le lapin était en fait une simple étude de digestibilité. Cette étude, qui se limitait à comparer les valeurs nutritionnelles du colza MS8/RF3 en tant qu'aliment avec celles du produit traditionnel de référence en effectuant une estimation de l'énergie digestible et des coefficients de digestibilité, n'était donc ni une étude toxicologique ni une étude d'alimentarité. Une étude d'alimentarité chez le poulet est mentionnée dans l'évaluation des risques pour l'environnement, mais le rapport spécifique n'était pas inclus dans la demande. En fait, l'autorité compétente principale a fait une erreur dans sa déclaration dès lors qu'aucune étude d'alimentarité chez le poulet n'a été conduite à propos de l'événement MS8/RF3. Les études d'alimentarité chez le poulet réalisées par BCS comprenaient d'autres événements.

369. Comme l'indiquent les observations des **paragraphes 19.09** et **19.10**, le colza participe bien aux cycles géochimiques. Il est évident que, comme n'importe quel autre élément présent dans la nature, le colza intervient dans les cycles géochimiques et il existe des méthodologies et des expériences simples qu'il est possible de mettre en œuvre pour s'en faire au moins une idée initiale élémentaire.

370. Les Communautés européennes sont également d'accord avec l'évaluation de **M. Andow**, au **paragraphe 19.12** de sa réponse, selon laquelle l'un des "avantages" des cultures GMTH utilisés pour promouvoir les produits est que la culture sans labour devient possible. Cela représente assurément un changement très important des pratiques agricoles. De plus amples renseignements sur cet aspect sont indispensables pour les évaluer, le cas échéant, dans le processus d'approbation.

371. Pour ce qui regarde le commentaire de M. Andow, formulé au **paragraphe 19.13**, sur les délais qui ont été nécessaires à l'autorité compétente principale pour examiner les renseignements

reçus et formuler les questions, les Communautés européennes renvoient le Groupe spécial aux ***commentaires d'ordre général*** ci-dessus.

Betterave fourragère Roundup Ready (A5/15) (Trifolium/Monsanto/Danisco)
C/DK/97/01 (pièce n° 64 de la chronologie des CE)

Question n° 21

Compte tenu des renseignements dont dispose le Groupe spécial, y compris l'avis favorable de l'autorité compétente principale (pièce EC-64/pièces jointes n° 29 et 30) et la conclusion du Comité scientifique des plantes des CE (pièce EC-64/pièce jointe n° 83), les évaluations additionnelles des risques fournies par l'auteur de la notification (pièce EC-64/pièces jointes n° 104 et 105) pour répondre à la demande de l'autorité compétente des Pays-Bas qui voulait obtenir une évaluation théorique de la sécurité sanitaire répondent-elles aux préoccupations scientifiques pendantes concernant les risques potentiels associés à ce produit?

Commentaires d'ordre général

372. Deux experts du Groupe spécial ont abordé cette question: M. Andow et Mme Nutti, et ces experts atteignent des conclusions opposées. Selon M. Andow, "l'évaluation additionnelle des risques aurait traité d'une préoccupation scientifique pendante liée aux risques potentiels associés à ce produit".[144] Au contraire, Mme Nutti, sans donner vraiment d'explications sur ses raisons, conclut que les évaluations additionnelles des risques fournies par l'auteur de la notification "ne répondent pas aux préoccupations scientifiques pendantes puisqu'elles ne sont pas liées aux risques potentiels associés à ce produit", et qu'elles "n'étaient tout d'abord pas nécessaires".[145] Les Communautés européennes partagent l'opinion de M. Andow.

373. Les Communautés européennes fournissent ci-dessous des commentaires plus détaillés concernant les renseignements relatifs aux données moléculaires figurant dans cette notification. Pour ce qui regarde le commentaire de M. Andow, formulé au **paragraphe 21.04**, sur les délais qui ont été nécessaires aux autorités néerlandaises pour examiner les renseignements reçus et demander une nouvelle évaluation des risques, les Communautés européennes renvoient le Groupe spécial aux ***commentaires d'ordre général*** ci-dessus.

Commentaires détaillés

374. Plusieurs pièces de la chronologie des CE sont pertinentes pour cette question, en particulier les pièces citées ci-dessous.

375. La pièce **EC-64/pièce jointe n° 029**, qui contient un compte rendu succinct de l'Agence danoise pour la protection de l'environnement [EPA] concernant le dossier, indique:

> L'analyse par transfert de Southern et l'analyse PCR réalisées sur la lignée génétiquement modifiée A5/15 et les générations suivantes montrent qu'un seul gène du vecteur, le gène *cp4-epsps*, est inséré et que l'ADN inséré est stable. Par la suite, l'évaluation a été limitée à l'insertion du gène unique, *cp4-epsps*, qui confère une tolérance au glyphosate.

[144] Réponses aux questions présentées par M. Andow le 6 janvier 2005, paragraphe 21.03.
[145] Réponses de Mme Nutti du 7 janvier 2005, page 16.

376. La pièce **EC-64/pièce jointe n° 083**, qui contient le rapport du Comité scientifique des plantes des CE en date du 23 juin 1998, indique:

> 2. *Mandat.* Il est demandé au Comité scientifique des plantes d'examiner s'il existe une raison scientifique de penser que la mise sur le marché d'une betterave fourragère génétiquement modifiée tolérante au glyphosate aux fins de son utilisation comme toute autre betterave fourragère est susceptible d'avoir des effets néfastes pour la santé humaine et pour l'environnement.
>
> …
>
> 6.1.3. *Construction transgénique du végétal génétiquement modifié:* Le vecteur pMON17204 a été désigné pour transférer l'ADN situé entre la frontière droite et la frontière gauche. Dans la construction A5/15, il a été déterminé qu'une partie seulement de l'ADN situé entre les frontières a été transférée. L'analyse moléculaire fondée sur la technique du transfert de Southern a montré que l'insert contenait uniquement le gène *cp4 epsps*. Les gènes *uidA*, *gox* et *npt*II situés entre les frontières dans le vecteur n'ont pas été incorporés dans la lignée A5/15. Il a été établi à l'aide d'expériences de PCR que les origines plasmidiques de réplication (oriV et oriCo1E1) n'ont pas été incorporées à la lignée A5/15. L'ADN-T était tronqué au niveau de l'élément E9 3' avant le promoteur 35S et le gène *uidA*, ce qui a permit d'obtenir un gène *cp4 epsps* pleinement fonctionnel, et aucun autre élément du vecteur pMON17204 n'a été inséré dans la lignée A5/15. L'analyse par transfert de Southern indique qu'il y a une copie de l'ADN-T insérée dans la lignée A5/15.
>
> La stabilité de l'insert a été déterminée de deux manières:
>
> a) Des analyses de tolérance effectuées sur plusieurs générations d'hybrides RR donnent à penser que les niveaux de tolérance sont constants de génération en génération.
>
> b) Des analyses de stabilité physique ont été effectués grâce à des expériences de transfert de Southern et de marche sur chromosome (PCR-walking) sur l'événement de transformation d'origine (T0) et sur cinq ou six plantes issues des trois générations suivantes (T1 à T3). Ces analyses n'ont fait ressortir aucune différence dans le spectre de bandes des différentes générations.
>
> Le fait qu'aucune différence significative des plages de variation et des niveaux moyens de CP4 EPSPS dans A5/15 n'ait été observée pendant deux ans dans ces échantillons d'essais au champ est en accord avec une stabilité d'insertion et d'expression du gène *RR* à travers les générations.

377. Dans la pièce EC-64/pièces jointes n° 104 et 105 figure une lettre confidentielle de Monsanto à l'autorité compétente néerlandaise en date du 19 octobre 1999, où il est dit:

> Au cours de notre dernier entretien dans vos bureaux, le 4 août, vous avez confirmé que les experts néerlandais souhaitaient obtenir de nouvelles informations, à savoir: 1) soit des données de caractérisation moléculaire démontrant l'absence de séquences du vecteur de transformation dans le génome de la betterave; 2) soit une évaluation théorique de la sécurité sanitaire fondée sur l'hypothèse selon laquelle l'ensemble des séquences du vecteur sont présentes dans le génome de la betterave.

> Nous générons actuellement des données complémentaires afin de confirmer l'absence de séquences du vecteur, et cette information devrait être disponible au cours des prochains mois. Entre-temps, nous fournissons une évaluation des risques, comme vous le demandez au point 2 (voir pièce jointe).

378. Il n'est pas rare de réaliser une évaluation théorique de la sécurité sanitaire fondée sur le scénario de la pire éventualité. Le manque de documentation détaillée démontrant de façon expérimentale l'absence de séquences du vecteur de transformation (plasmide vecteur) rendait impossible une évaluation plus précise et plus fiable de la sécurité sanitaire. Dans cette situation, il était logiquement possible d'effectuer une évaluation théorique basée sur le scénario de la pire éventualité, à savoir sur l'hypothèse selon laquelle les séquences du vecteur étaient présentes dans l'OGM. Dans la mesure où de telles séquences pouvaient, au moins théoriquement, conduire à l'établissement de cadres ouverts de lecture chimères codant pour des protéines ou d'autres produits géniques dont les fonctions seraient inconnues, l'évaluation théorique de la sécurité sanitaire répondait aux préoccupations scientifiques pendantes concernant les risques potentiels associés à ce produit.

379. Jusqu'à la fin des années 90, on accordait peu d'attention à la caractérisation moléculaire détaillée des OGM, principalement en raison des limitations technologiques. À mesure que des solutions technologiques permettant une caractérisation plus détaillée, telles que la PCR améliorée, les kits de clonage et les outils de séquençage automatisés, ont été rendues disponibles, les cartes génétiques sont devenues plus détaillées. Parallèlement à cette évolution, la documentation concernant les réarrangements génétiques et les effets génétiques non souhaités associés à la transformation s'est rapidement étoffée. Lorsque le groupe de travail CEN/TC 275/WG 11 a tenu sa première réunion à Berlin en février 1999, des chercheurs de plusieurs pays européens élaboraient déjà des projets qui porteraient prioritairement sur la caractérisation détaillée des séquences insérées et des séquences flanquantes (souvent dénommées séquences frontières de l'événement de transformation), et sur l'élaboration de méthodes de détection quantitatives spécifiques des événements. Les contacts pris par certains des chercheurs avec les entreprises du secteur de la biotechnologie et avec les autorités compétentes n'avaient pas laissé de doute sur le fait que les entreprises n'étaient généralement pas disposées à fournir quelque information que ce soit sur les séquences. En outre, les autorités compétentes étaient parfois dans l'incapacité de communiquer des demandes de vérification des informations concernant les inserts et les séquences frontières aux entreprises biotechnologiques, ou hésitaient à le faire. De fait, les demandes n'ont pas toujours été transmises aux entreprises, ou ont manqué de la précision suffisante. Toutefois, étant donné la grande sensibilisation des entreprises du secteur de la biotechnologie à l'égard de ce qui a trait à la technologie génique, il est très improbable que l'auteur de la notification n'ait pas été conscient de la demande croissante pour ce type d'information. La technologie nécessaire pour déterminer les séquences frontières était disponible dès le milieu des années 90[146], et celle qui permet de déterminer les séquences de l'insert est devenue disponible plusieurs années plus tard.

Question n° 22

Compte tenu des renseignements portés à la connaissance du Groupe spécial, y compris les conclusions de l'évaluation des risques effectuée par le Comité scientifique des plantes, les renseignements demandés par l'autorité compétente de l'Italie en mars 2000 (pièce EC-64/pièce jointe n° 116) étaient-ils nécessaires pour garantir que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

[146] Liu *et al.*, 1995, TAIL-PCR, The Plant Journal 8(3): pages 457 à 463.

Commentaires d'ordre général

380. Deux experts du Groupe spécial ont répondu à cette question: M. Andow et Mme Nutti. Mme Nutti, sans expliquer les raisons de sa réponse, conclut que la demande de l'autorité italienne n'était pas nécessaire pour ce qui concerne l'innocuité des produits alimentaires. M. Andow développe quelque peu chacun des aspects et estime finalement que seule la question concernant le transfert et la recombinaison dans des conditions naturelles était nécessaire pour garantir que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides.

381. Les Communautés européennes considèrent que la demande de renseignements complémentaires formulée par l'autorité italienne était justifiée par le besoin de disposer des informations les plus récentes sur ces questions et de déterminer la fréquence probable d'un tel flux de gènes, de manière à pouvoir élaborer des stratégies de gestion des risques.

Commentaires détaillés

382. L'autorité compétente italienne a demandé un complément d'information sur l'efficacité du glyphosate, le transfert de gènes et le flux de gènes vers les apparentées sauvages. L'Italie est un important producteur de semences de betteraves et, de ce fait, se soucie de protéger la production de semences de haute qualité et de maintenir à cet effet des niveaux élevés de pureté et de qualité des cultures semencières.

383. **L'efficacité du glyphosate** représente un problème car elle est nécessaire pour lutter contre la contamination des cultures semencières de betteraves par des betteraves non GM ou hors-type, aussi bien que par des plantes adventices. Il aurait toutefois été possible de glaner des renseignements à ce sujet à partir de données provenant d'autres sources (l'enregistrement du pesticide, par exemple).

384. L'Italie était également soucieuse en ce qui concerne la sécurité de la culture et l'éventuelle baisse de rendement ou de qualité causée par l'application de glyphosate sur des cultures de semences TH. Ce type d'information n'était pas fourni dans la demande; toutefois certains commentaires qui y figuraient concernant les rendements (en racines) et les performances de la culture montraient que le produit améliorait souvent les résultats, par rapport aux herbicides traditionnels. Les travaux de certains experts ont donné les mêmes indications.[147]

385. En ce qui concerne le problème du **flux de gènes vers les apparentées sauvages**, le Comité scientifique des plantes a affirmé que les pollinisations croisées et les flux de gènes entre les betteraves cultivées et les variétés rudérales étaient des phénomènes connus. Plusieurs types de betteraves sont interfertiles, ainsi que le montre le flux de gènes détecté entre les betteraves rudérales et les betteraves cultivées[148] et le transfert de gènes utiles de la sous-espèce *maritima* vers de nouvelles variétés de betteraves à sucre.[149]

---

[147] MAY, M.J. (2003) Economic consequences for UK farmers of growing GM herbicide tolerant sugar beet. Annals of Applied Biology, 142: 41 à 48.

[148] Santoni S. et Bervillé A., 1992: Evidence for gene exchanges between sugar beet (Beta vulgaris L.) and wild beets: consequences for transgenic sugar beets. Plant Molecular Biology 20: 578 à 580; Boudry P., Mörchen M., Saumitou-Laprade P., Vernet Ph., Van Dijk H., 1993. The origin and evolution of weed beets: consequences for the breeding and release of herbicide-resistant transgenic sugar beets. Theoretical and Applied Genetics, 87: 471 à 478; Bartsch D. and Schmidt M., 1997. Influence of sugar beet breeding on populations of Beta vulgaris ssp. maritima in Italy. Journal of Vegetation Science, 8: 81 à 84.

[149] Debock T.S.M., 1986. The genus Beta: domestication, taxonomy and interspecific hybridization for plant breeding. Acta Horticulturae 182: 335 à 343.

386. Des études ont indiqué que l'introgression de gènes est susceptible de créer des problèmes supplémentaires aux producteurs de semences de betteraves traditionnelles.[150] En effet, l'introduction de betteraves GM peut entraîner un flux de transgènes vers des betteraves rudérales et l'incorporation de ces gènes dans ces populations sauvages.[151] Postérieurement, le flux de transgènes entre les betteraves rudérales et les cultures de semences de betteraves non GM risque d'introduire ces gènes dans les semences de betteraves et dans les betteraves adventices qui contaminent ces semences. Les implications de ce problème pour la branche de production semencière pourraient être importantes.

387. Par ailleurs, le Comité scientifique des plantes n'a pas abordé dans son avis la gestion des repousses de racines de betteraves TH qui sont laissées dans le sol après la récolte et risquent de fleurir et de générer une pollinisation croisée avec d'autres betteraves cultivées et adventices. Cela est particulièrement important dans les zones de production de semences qui sont souvent proches des régions de culture de betterave sucrière en Italie. L'herbicide glyphosate est souvent utilisé dans les rotations culturales traditionnelles pour détruire ce type de repousses issues des résidus de racines, et les betteraviers traditionnels devraient modifier également leurs pratiques.

388. Il était aussi important de connaître la tendance à la montée à graine (floraison adventice au cours de la première campagne) des variétés de betteraves susceptibles de transformation, notamment parce que, dans le passé, cette tendance était plus marquée chez les betteraves fourragères que chez les variétés sucrières.

Pomme de terre féculière (Amylogene)
C/SE/96/3501 (pièce n° 67 de la chronologie des CE)

Question n° 25

Compte tenu des renseignements portés à la connaissance du Groupe spécial, y compris la demande (pièce EC-67/pièces jointes n° 13 à 44), et des renseignements additionnels fournis par l'auteur de la notification (pièce EC-67/pièces jointes n° 51, 57, 61 à 63, 75 à 83, 87, 92 et 93, 94 et 95, 101, et 103), les renseignements concernant la caractérisation moléculaire, la toxicité, l'analyse protéique, les essais sur les aliments pour animaux, les effets sur les organismes non cibles, la résistance à la bléomycine et l'équivalence substantielle demandés par le Comité scientifique de l'alimentation humaine (pièce EC-67/pièces jointes n° 84 à 86, 96, 98, 100, 102, 104, 105 et 106) étaient-ils nécessaires pour étayer une évaluation valide de la sécurité sanitaire?

Commentaires d'ordre général

389. Quatre experts du Groupe spécial ont répondu à cette question: M. Andow, Mme Healy, Mme Nutti et M. Snape. Mme Nutti estime que "les renseignements demandés étaient nécessaires pour étayer une évaluation valide de la sécurité sanitaire. L'auteur de la notification n'a pas fourni de renseignements sur plusieurs questions fondamentales concernant la sécurité sanitaire telles que l'équivalence substantielle, la toxicité, l'analyse protéique et les essais sur les aliments pour animaux". M. Snape confirme ce point pour ce qui regarde la caractérisation moléculaire en concluant que "des renseignements additionnels sont toujours nécessaires". De façon similaire, M. Andow, dont les observations se sont limitées à la partie "organismes non cibles" de la question, indique qu'"une demande de renseignements additionnels était scientifiquement justifiée en 1999 et est toujours

[150] Bartsch D., Cuguen J., Biancardi E., Sweet J. 2003. Environmental implications of gene flow from sugar beet to wild beet – current status and future research needs. Environ. Biosafety Res. 2: 123 à 127.

[151] Arnaud J.F., Viard F., Delescluse M., Cuguen J., 2003. Evidence for gene flow via seed dispersal from crop to wild relatives in Beta vulgaris (Chenopodiaceae): consequences for the release of genetically modified crops species with weedy lineages. Proc. Roy. Soc., London, B270, 1565 à 1571.

justifiable même aujourd'hui". Au contraire, Mme Healy conclut en indiquant qu'"il est peu probable que les renseignements demandés après [le 20 juillet 2000] (et une grande partie des renseignements demandés avant cette date) influent sur les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire".

390. Les Communautés européennes partagent les conclusions de M. Andow, Mme Nutti et M. Snape. Des commentaires détaillés concernant la réponse de Mme Healy sont fournis ci-dessous.

Commentaires détaillés

391. S'agissant de la **caractérisation moléculaire**, les Communautés européennes sont d'accord avec l'analyse de M. Snape. Les questions du Comité scientifique des plantes concernent les problèmes soulevés par les éléments de la région flanquante ("il existe certaines analyses de la PCR qui prêtent à confusion et qui ne sont pas concluantes pour démontrer l'absence de séquences du vecteur flanquant les régions frontières"), ainsi que la spécificité antibiotique du gène *npt*II.[152] La question du Comité scientifique des plantes concernant la caractérisation moléculaire des séquences du plasmide ainsi que la question de la qualité du transfert de Southern (sondes chevauchantes, analyse de la région du gène *nos*, contrôles) correspondent à l'état actuel de la technique en matière de caractérisation. La question relative au niveau de détail de la caractérisation moléculaire, comprenant une analyse des éventuels cadres ouverts de lecture et l'expression potentielle de gènes, concorde avec l'état actuel de la technique en matière de caractérisation moléculaire d'un événement de transformation telle qu'elle est définie par le Codex, les consultations mixtes d'experts FAO/OMS et la documentation scientifique[153]; cette technique exige une caractérisation précise et détaillée et notamment le séquençage des régions flanquantes hors des frontières (le nombre de paires de bases à séquencer hors de chaque frontière n'est pas défini). Bien que le problème n'ait probablement pas encore été clairement posé au moment de l'évaluation du Comité scientifique des plantes, celui-ci a devancé les éléments de preuve qui allaient être présentés concernant les éventuels effets non intentionnels et demandé une caractérisation moléculaire détaillée du produit. Les normes actuellement acceptées confirment la validité des demandes du Comité scientifique des plantes.

392. En ce qui concerne la **toxicité et les essais sur les aliments pour animaux**, l'identification d'un cadre ouvert de lecture ayant fait l'objet d'une transcription mais dont la traduction n'était pas claire était une conséquence de l'inefficacité de la caractérisation moléculaire de l'époque et pourrait avoir eu de l'importance pour la sécurité sanitaire. L'argument de Mme Healy relatif à l'équivalence de composition ne contribue pas à l'évaluation de la sécurité sanitaire. La recherche d'une équivalence substantielle à ce moment n'aurait probablement pas permis de détecter les dangers suscités par un tel cadre ouvert de lecture. En fait, la demande d'essais sur les aliments pour animaux, si elle n'a pas fait d'apport substantiel à l'évaluation de la sécurité sanitaire, était la meilleure réaction possible à un problème non résolu, compte tenu des outils disponibles à l'époque.

393. En ce qui concerne l'**analyse protéique**, Mme Healy se dit d'accord avec les demandes de renseignements complémentaires formulés avant juillet 2000. Au contraire, en ce qui concerne les demandes du Comité scientifique des plantes du 20 juillet 2000 (pièce EC-67/pièce jointe n° 100), du 1er février 2001 (pièce EC-67/pièce jointe n° 102), du 14 mars 2001 (pièce EC-67/pièce jointe n° 104), du 3 avril 2001 (pièce EC-67/pièce jointe n° 105) et du 8 novembre 2001 (pièce EC-67/pièce

[152] Voir pièce EC-67/pièce jointe n° 84.

[153] Directive du Codex régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné, CAC/GL 45-2003. Consultation d'experts FAO/OMS, 2003. D.A. Andow, D.A. Somers, N. Amugune, F. Aragao, K. Ghosh, S. Gudu, E. Magiri, W.J. Moar et E. Osir, Transgene Locus Structure and Expression of Bt Maize, Environ. Risk. Chap 04 *in*: CAB International 2004. Environmental risk assessment of genetically modified organisms: Vol. 1. A Case Study of Bt Maize in Kenya (eds A. Hilbeck and D. Andow).

jointe n° 106), elle conclut qu'"il existe suffisamment de renseignements" et qu'"il n'est pas justifié d'effectuer d'autres analyses, y compris des transferts Western nécessitant des anticorps spécifiques à l'ORF4".

394. Les Communautés européennes considèrent que la demande d'une comparaison détaillée des séquences est très importante dans la mesure où elle montre, entre autres choses, qu'il existe encore des différences de points de vue concernant l'évaluation de l'allergénicité. La directive du Codex FAO régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné (jointe) explique que

> … les recherches d'homologie de séquences ont certaines limites. En particulier, les comparaisons se limitent aux séquences d'allergènes connus se trouvant dans les banques de données accessibles au public et la littérature scientifique. Il y a également des limites dans la capacité de ces comparaisons à détecter des épitopes non contigus, capables de se fixer eux-mêmes spécifiquement aux anticorps IgE. Un résultat négatif d'homologie de séquences indique que la protéine nouvellement exprimée n'est pas un allergène connu et qu'elle n'est pas susceptible d'avoir une réactivité croisée avec des allergènes connus. Un résultat indiquant l'absence d'une homologie de séquences significative devrait être pris en compte avec l'ensemble des autres données découlant de cette stratégie lorsqu'on évalue le potentiel allergénique de protéines nouvellement exprimées. Des études approfondies devraient être menées lorsque cela s'avère nécessaire.

395. Le rapport de la Consultation mixte d'experts FAO/OMS de 2001 sur l'évaluation de l'allergénicité des aliments génétiquement modifiés parvenait aux conclusions qui suivent:

> 5.6.1. Niveau d'expression
>
> Les protéines hautement allergéniques sont souvent exprimées en quantités relativement élevées. Toutefois, les allergènes peuvent affecter des individus sensibles à des doses inférieures à un milligramme et parfois à un microgramme (Sorva *et al*., 1994; Jarvinen *et al*., 1999). … En conséquence, il n'est pas possible d'incorporer le niveau d'expression dans l'évaluation de l'allergénicité des aliments génétiquement modifiés.
>
> Lors de la réalisation de l'objectif consistant à conférer une caractéristique cible déterminée (effet intentionnel) à l'organisme hôte au moyen de l'insertion de séquences d'ADN, de nouvelles caractéristiques pourraient, théoriquement être acquises, ou des caractéristiques existantes pourraient être perdues ou accentuées (effets non intentionnels). Les effets non intentionnels peuvent être dus à des facteurs tels que des événements d'insertion aléatoires, qui peuvent entraîner la disruption de gènes existants et la modification de l'expression des protéines.
>
> 6.1. Homologies de séquences tirées des banques de données d'allergènes
>
> Les banques protéiques les plus couramment utilisées (PIR, SwissProt and TrEMBL) contiennent les séquences des acides aminés de la plupart des allergènes pour lesquels cette information est connue. Toutefois, ces banques de données ne sont pas entièrement à jour actuellement. … La similitude structurelle avec des allergènes connus peut encore être importante si l'on trouve une identité significative des acides aminés, mais inférieure à 35 pour cent. Dans ce cas une réactivité croisée significative est peu probable. … Dans la mesure où il existe un risque notable pour

> que l'identité de six acides aminés contigus soit le fruit du hasard, la vérification d'une éventuelle réactivité croisée est justifiée lorsque le critère 1) est négatif, mais le critère 2) est positif. Dans ce cas, les anticorps appropriés (d'origine humaine ou animale) doivent être analysés pour fournir des preuves à l'appui de la réactivité croisée potentielle.
>
> Conclusion de la consultation:
>
> L'organigramme de décision originel de la consultation FAO/OMS de 2000 a servi de base pour la présente consultation. Les membres de la consultation ont décidé qu'en conséquence des dernières recherches, cet organigramme de décision serait modifié et que cette modification se répercuterait sur l'organigramme de Décision FAO/OMS 2001. Lorsque la protéine exprimée est dérivée d'une source non connue pour être allergénique, l'organigramme de Décision FAO/OMS 2001 propose que l'étude initiale comprenne également une analyse de l'homologie de séquences avec des allergènes connus provenant de sources alimentaires et environnementales. En cas de correspondance avec des allergènes connus, la protéine est considérée comme étant probablement allergénique. Si aucune homologie de séquences significative n'est détectée, un dépistage sérologique ciblé est effectué sur des échantillons de sérum contenant des niveaux élevés d'anticorps IgE, avec une spécificité liée d'une manière générale à la source du gène. Si le dépistage sérologique ciblé est positif, alors la protéine est considérée comme étant probablement allergénique. Si le dépistage sérologique ciblé est négatif, il est nécessaire d'évaluer la résistance de la protéine exprimée à la pepsine et l'immunogénicité de cette protéine dans des modèles animaux adéquats.

396. La dernière consultation FAO/OMS sur les aliments génétiquement modifiés de 2003 convient que:

> Il est admis qu'il n'existe pas un paramètre unique capable de prédire le pouvoir allergène d'une substance. Récemment, une stratégie a été mise au point pour évaluer l'allergénicité des produits issus de la biotechnologie (FAO/OMS, 2001; Commission du Codex Alimentarius, 2003) sur la base des paramètres suivants: source du gène, homologie de séquences, analyse du sérum de patients connus pour être allergiques à l'organisme source ou à des sources apparentées éloignées, résistance à la pepsine, prévalence du caractère et évaluation à l'aide de modèles animaux.

397. Les membres de la consultation recommandent de poursuivre les efforts pour développer et valider les modèles et indiquent la nécessité d'améliorer l'accès et l'interconnexion des bases de données existantes ou de constituer une base de données centralisée concernant les épitopes linéaires et structurels et de créer des instruments utiles pour rechercher le pouvoir allergène des transgènes. Même la stratégie actuelle fondée sur un modèle de prédiction des séquences établi par la FAO et l'OMS a été réfutée par des groupes importants.[154]

398. Ces faits démontrent qu'il n'existe pas de système commun détaillé, normalisé, approuvé, pour évaluer la sécurité sanitaire en ce qui a trait à l'allergénicité et que, même actuellement, de nombreux experts estiment que les programmes d'évaluation doivent être améliorés. En conséquence, la conclusion de Mme Healy selon laquelle "il existe suffisamment de renseignements pour étayer les

[154] Stadler et Stadler, Allergenicity prediction by protein sequence, FASEB, J 2003, 17, 9, 1141-3. Les difficultés que présente le concept sont résumées dans Jank et Haslberger, Improved evaluation of potential allergens in GM food, Trends Biotechnol., 2003, 21, 6, 249 et 250.

conclusions de l'évaluation de la sécurité" sans le complément d'information réclamé par le Comité scientifique des plantes n'est pas acceptable. Au moment des débats, le Comité scientifique des plantes partageait déjà les incertitudes scientifiques concernant l'évaluation de l'allergénicité potentielle des aliments génétiquement modifiés, incertitudes qui sont toujours valables et même plus concrètes de nos jours. L'exigence de tests faisant intervenir des anticorps et des sérums est largement acceptée actuellement dans des situations incertaines. L'évaluation des conséquences de la présence d'un nouveau cadre ouvert de lecture pouvant coder une protéine dépourvue de tout historique en matière d'évaluation des risques et de sécurité sanitaire des denrées alimentaires est certainement un cas pour lequel il est requis, aux termes des directives du Codex, d'effectuer des tests complémentaires.

399. S'agissant de la controverse soulevée par Mme Healy concernant la demande de "données in vitro sur la survie de la protéine APH(3')II du tissu de la feuille en présence de micro-organismes du rumen (et de l'ORF4 s'il est exprimé)" (pièce EC-67/pièce jointe n° 85) formulée par le Comité scientifique des plantes, les Communautés européennes se permettent de signaler qu'en discutant des risques associés aux gènes de résistance à des antibiotiques, Mme Healy outrepasse son mandat, qui consiste à analyser la caractérisation moléculaire. La perception de ces problèmes a considérablement évolué au niveau international au cours des dernières années (voir les commentaires des Communautés européennes, aux questions n° 1 et 2 ci-dessus) et il existe à présent un vaste consensus sur le fait que le transfert horizontal de gènes, en particulier de gènes de résistance à des antibiotiques, provenant de végétaux GM, ou de produits issus de ces végétaux, vers des micro-organismes, spécialement dans l'intestin, est improbable, mais non impossible. En conséquence de cette évolution récente, une évaluation appropriée des risques, fondée sur une approche au cas par cas, concernant un éventuel transfert de gènes entre un OGM et les micro-organismes du tractus gastro-intestinal est nécessaire et doit tenir compte de certains aspects des gènes tels que la résistance et la conséquence d'un éventuel transfert de la résistance. Mme Healy a admis la pertinence de cette évaluation pour déterminer si l'éventuel polypeptide de l'ORF4 conférerait une résistance à la bléomycine (on trouvera ci-dessous plus de détails sur la bléomycine).

400. De la même manière, les Communautés européennes se permettent de signaler que Mme Healy a outrepassé son mandat lorsqu'elle a évalué la demande de renseignements formulée par le Comité scientifique des plantes (pièce EC-67/pièce jointe n° 84) concernant la sécurité sanitaire des cultures modifiées pour les **organismes non cibles**.

401. Pour ce qui regarde la **résistance à la bléomycine**, le dossier présenté contenait de fortes indications montrant a) qu'une protéine inconnue pouvait avoir été synthétisée dans les tubercules de pomme de terre et b) que cette protéine pouvait avoir codé une résistance à l'antibiotique bléomycine, qui est un produit chimiothérapeutique utilisé dans le traitement du cancer. Le risque potentiel était dû à l'usage d'un vecteur de transformation, pBin19, largement utilisé dans la transformation des végétaux. Ce dossier pouvait donc avoir des conséquences dépassant ce cas particulier. Dans cette optique, le Comité scientifique des plantes a analysé minutieusement toutes les données, a organisé plusieurs réunions avec le demandeur et n'a formulé une conclusion que lorsqu'il ne subsistait plus aucun doute. Par conséquent, s'il est vrai que le processus a été long, les délais étaient tous fondés sur des considérations liées à la sécurité sanitaire.

402. Sur la question de **l'équivalence substantielle**, les Communautés européennes observent qu'en principe l'expert est d'accord avec la nécessité de ce type d'évaluation. Ce débat doit également être considéré à la lumière des évolutions et des changements de concepts récents. Le concept selon lequel la comparaison entre un produit final et un produit répondant à une norme de sécurité sanitaire acceptable constitue un élément important des évaluations de la sécurité sanitaire des OGM a été un fondement couramment utilisé dans l'élaboration de l'évaluation de la sécurité sanitaire aussi bien que

du risque environnemental.[155] Ce concept a été élaboré par la FAO, l'OMS et l'OCDE au début des années 90 et dénommé "équivalence substantielle" aux fins de l'évaluation des aliments GM. Cependant, dès 2000, une consultation FAO/OMS a admis que ce concept d'équivalence substantielle avait suscité des critiques du fait qu'il avait été perçu comme l'aboutissement d'une évaluation de la sécurité sanitaire plutôt que comme son point de départ.[156] En outre, des preuves avaient été recueillies indiquant que les constituants des OGM variaient considérablement en réponse aux conditions environnementales.[157] Les participants à la consultation ont conclu que l'étude des modifications de la composition n'était pas la seule base pour déterminer la sécurité sanitaire et que cette détermination n'était possible qu'après un regroupement des résultats de tous les aspects soumis à la comparaison, et non par une simple comparaison des éléments essentiels. Récemment, le concept a évolué, favorisant une évaluation comparative de la sécurité sanitaire des aliments contenant des OGM.[158]

403. Finalement, en ce qui concerne les **modifications non intentionnelles** des cultures GM, détectées par la détermination du profil des métabolites, les Communautés européennes souhaitent renvoyer le Groupe spécial à une étude portant sur quatre génotypes différents de pommes de terre caractérisés par des modifications du métabolisme du saccharose.[159] Cette recherche a des implications générales pour la sécurité sanitaire des aliments destinés à la consommation humaine ou animale, ainsi que pour l'environnement (les organismes cibles et non cibles pourraient être affectés de façon imprévisible), mais appuie également les évaluations au cas par cas, dès lors que chaque événement GM peut être différent, de manière exclusive, de la lignée parentale ou isogénique (lignée non GM). Neuf lignées présentant un métabolisme modifié du saccharose ont été transformées et 88 métabolites ont été analysés. Un ou plusieurs des neuf événements transgéniques présentaient des différences notables du niveau de la majorité des 88 métabolites, par rapport aux pommes de terre traditionnelles. En outre, neuf métabolites nouveaux (non présents dans les pommes de terre traditionnelles) ont été découverts dans certaines lignées transgéniques. Cela semble être une indication frappante de la manière dont le génie génétique peut entraîner d'importantes modifications du métabolisme cellulaire. L'étude estime par ailleurs que le nombre des différentes molécules présentes dans l'ensemble du règne végétal est de 90 000 à 200 000, le genre *Arabidopsis* en comprenant environ 5 000. Si ce nombre de 5 000 est normal pour une espèce, et si la proportion des composés non mesurés de la pomme de terre dont le niveau est modifié est la même que pour les 88 métabolites mesurés par cette étude, c'est-à-dire plus de la moitié, on peut considérer que des modifications notables des niveaux d'expression se produisent pour des centaines ou des milliers de gènes et que des douzaines ou des centaines de nouveaux composés sont générés. S'il est vrai que la plupart de ces modifications ne sont pas susceptibles d'entraîner des effets indésirables, il reste que ce nombre est élevé et que certaines modifications risquent de présenter un danger.

---

[155] Organisation mondiale de la santé, 1991. Stratégies d'évaluation de la salubrité des aliments produits par biotechnologie. Rapport d'une consultation mixte d'experts FAO/OMS. Organisation mondiale de la santé, Genève. Suisse.

[156] FAO/OMS 2000; Aspects de la salubrité des aliments génétiquement modifiés d'origine végétale. Rapport d'une consultation conjointe d'experts FAO/OMS sur les aliments produits par biotechnologie. Genève, Suisse - 29 mai-2 juin 2000. Millstone *et al.*,1999; Millstone E, Brunner E, Mayer S. Beyond 'substantial equivalence' Nature. 7 octobre 1999; 401(6753): 525-6. Schenkelaars, 2002: Schenkelaars P. Rethinking substantial equivalence. Nat Biotechnol. février 2002; 20(2): 119.

[157] Novak,W.K.; Haslberger,A.G., Substantial equivalence of antinutrients and inherent plant toxins in genetically modified novel foods., Food Chem.Toxicol., 2000, 38, 6, 473 à 483.

[158] Kok EJ, Kuiper HA., Comparative safety assessment for biotech crops., Trends Biotechnol. Octobre 2003; 21(10): 439 à 444.

[159] Roessner U., Luedemann A., Brust D., Fiehn O., Linke T., Willmitzer L., Fernie A.R., 2001. Metabolic Profiling Allows Comprehensive Phenotyping of Genetically or Environmentally Modified Plant Systems, *in* The Plant Cell, Vol. 13, 11-29.

<u>Colza Roundup Ready (GT73) (Monsanto)</u>
C/NL/98/11 (pièce n° 70 de la chronologie des CE)

Question n° 27

Compte tenu des renseignements portés à la connaissance du Groupe spécial, y compris la notification, les renseignements demandés par les Pays-Bas (pièce EC-70/pièces jointes n° 8 et 13) concernant les aspects de ce produit relatifs à la sécurité sanitaire des aliments pour animaux étaient-ils nécessaires pour garantir que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

404. Un seul expert du Groupe spécial, Mme Nutti, a répondu à cette question. Sa conclusion est que les études demandées par les Pays-Bas n'étaient pas nécessaires pour garantir l'évaluation de la sécurité sanitaire du produit. Les Communautés européennes se permettent de ne pas partager cet avis car, comme elles le montrent en détail ci-dessous, de très graves réserves peuvent être formulées sur l'interprétation des résultats et sur les conclusions des expériences chez les rats. Cela spécialement si l'on tient compte du fait que Mme Nutti aborde uniquement certains aspects de l'évaluation de la sécurité sanitaire. Elle n'analyse absolument pas les aspects concernant les effets non intentionnels causés par des problèmes réels de caractérisation moléculaire, qui sont au centre des préoccupations de l'autorité compétente. L'analyse des éventuels effets non intentionnels est un élément clé des directives du Codex concernant l'évaluation de la sécurité sanitaire.

Commentaires détaillés

405. Pour ce qui a trait aux aspects de **sécurité sanitaire des aliments pour animaux**, les autorités néerlandaises ont demandé un rapport complet permettant d'évaluer la composition du produit (pièce EC-70/pièce jointe n° 08) ainsi que les résultats expérimentaux des études de toxicité semi-chronique conduites chez le rat et la truite, et une évaluation de la pertinence des études réalisées sur des animaux de laboratoire visant à prédire la sécurité du produit chez les animaux cibles tels que les ruminants, les porcs et les volailles (pièce EC-70/pièce jointe n° 13). Cette demande d'expériences complémentaires est particulièrement justifiée si l'on tient compte du fait que ces espèces cibles sont connues pour être spécialement sensibles en ce qui concerne la détection de facteurs antinutritionnels, tels que ceux qui génèrent les effets goitrigènes de l'événement GT73, déjà pressentis chez les rats.

406. Il apparaît clairement dans la pièce EC-70/pièce jointe n° 02 que le schéma expérimental appliqué dans les expériences réalisées sur les rats était très peu satisfaisant. Les résultats des études d'alimentarité n'ont pas été présentés avec exactitude. La première étude d'alimentarité sur six semaines a révélé une augmentation du poids absolu du foie (+ 5/20 pour cent) chez les rats mâles nourris de colza GT73. La deuxième expérience de quatre semaines a confirmé les observations de la précédente. Une augmentation du poids relatif du foie (+ 12-16 pour cent chez les mâles pour un niveau de 15 pour cent de tourteau toasté) a été observée. En outre, il a été admis que les graines de différentes lignées de GT73 ont été mélangées au cours de la deuxième expérience: "Un mélange de graines commis par inadvertance …".[160] (*sic*) Par ailleurs, l'expérience a été effectuée apparemment chez un seul groupe d'animaux nourris de GT73, sans groupe témoin.

407. Il convient également d'observer, en analysant la réponse donnée à cette question, que l'évaluation toxicologique, obtenue par exemple par des études d'alimentarité, doit être appuyée par

[160] Voir la page 73 du rapport de l'ACNFP, Review of Glyphosate-tolerant Oilseed Rape, annexé à la demande, pièce EC-70/pièce jointe n° 02.

d'importants aspects de **caractérisation moléculaire**. Mme Nutti n'analyse aucun des aspects relatifs aux effets non intentionnels basés sur des problèmes de caractérisation moléculaire, et ne peut pas non plus s'appuyer sur une réponse à la question n° 26, mais elle formule néanmoins des commentaires sur des questions concernant la toxicologie. Cette divergence (notamment en ce qui concerne l'éventuelle compréhension du fondement des commentaires de Mme Nutti en matière de toxicologie) mérite un examen plus approfondi.

408. Comme on l'a vu plus haut, la question posée par l'autorité compétente néerlandaise concerne des déficiences réelles de l'évaluation de la sécurité sanitaire du produit, et notamment des insuffisances notables dans la caractérisation moléculaire. Si la caractérisation moléculaire d'un produit n'est pas fournie de manière adéquate, ou si elle signale des dangers potentiels (tels que des réarrangements dans les régions flanquantes, des cadres ouverts de lecture mal définis ou des résultats non concluants de l'analyse de séquences pour l'évaluation toxicologique), la réalisation d'analyses toxicologiques par d'autres méthodes, telles que des études d'alimentarité, est indispensable pour exclure les dangers provenant des effets non intentionnels qui n'ont pas été clarifiés par la caractérisation moléculaire. Toutefois, on pourrait, ou l'on devrait, soutenir que les résultats obtenus à partir d'effets non observés dans le cadre d'études d'alimentarité pertinentes en matière de toxicologie ne peuvent pas remplacer les résultats probants et indispensables que permet une caractérisation moléculaire.

409. Déjà à l'époque où a été formulée la demande de l'autorité compétente, la nécessité d'analyser les effets non intentionnels potentiels et de disposer d'une caractérisation moléculaire adéquate faisait l'objet de débats, et récemment, une organisation scientifique importante a confirmé et détaillé cette procédure. Lors d'une réunion du Conseil consultatif scientifique (SAP) de l'Agence pour la protection de l'environnement des États-Unis (EPA), dans le cadre de la loi sur les insecticides, les fongicides et les rodenticides (FIFRA), le Conseil est parvenu à un accord sur la relation entre la caractérisation moléculaire et les analyses toxicologiques:

> Le criblage visant à découvrir des effets non intentionnels est encouragé. Pour ce criblage, des méthodes d'établissement de profils des effets non intentionnels peuvent être utilisées, telles que les microréseaux d'expression ou les études métabolomiques (comme cela a été examiné dans le cadre du projet SAFOTEST). Toutefois, étant donné que ces tests sont encore en cours d'élaboration, il peut être approprié d'effectuer des études toxicologiques chez les rongeurs, en recherche d'effets non intentionnels, même s'ils sont improbables. S'il est vrai que le système d'évaluation ciblée de la sécurité sanitaire actuellement en place a apparemment prouvé son efficacité en matière de caractérisation des risques, la possibilité que des conséquences involontaires ou inattendues de la sélection végétale échappent à la détection ne peut être éliminée. Il serait extrêmement utile de disposer de données comparatives concernant la fréquence et l'ampleur des effets non intentionnels associés à la sélection végétale traditionnelle avec ou sans intervention de techniques de génie génétique, sur lesquelles une évaluation quantitative des risques pourrait se fonder.[161]

410. En ce qui a trait au Codex, Mme Nutti soutient que

> … conformément à la directive du Codex régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné (page 4,

[161] Compte rendu de la réunion du Conseil consultatif scientifique sur la loi FIFRA, tenue du 8 au 10 juin 2004: Product Characterization, Human Health Risk, Ecological Risk, And Insect Resistance Management.

> paragraphe 53), certains aliments peuvent nécessiter des essais additionnels; s'agissant des études relatives à l'alimentation des animaux, d'autres études peuvent être justifiées si l'on anticipe des changements au niveau de la biodisponibilité des substances nutritives ou si la composition des produits obtenus n'est pas comparable à celle des produits classiques. Bien qu'il ait été conclu que le produit était substantiellement équivalent …

411. Ce résumé des directives du Codex n'est pas complet et prête à confusion. Le paragraphe 53 qui est cité doit être analysé conjointement aux paragraphes 11 à 13 et au paragraphe17, dans lesquels il est indiqué que:

> … détecter des effets néfastes éventuels et les associer définitivement à une caractéristique particulière de l'aliment peut donc être extrêmement difficile. Si la caractérisation de l'aliment indique que les données disponibles sont insuffisantes pour une évaluation fine de la sécurité sanitaire, des études sur les animaux correctement conçues pourraient être demandées pour les aliments entiers. Quant à savoir s'il est nécessaire d'effectuer des études sur les animaux, il faut pour cela déterminer s'il convient ou non de soumettre des animaux d'expérience à de telles études lorsqu'il est peu probable que celles-ci aboutissent à des données pertinentes.
>
> Compte tenu des difficultés que représente l'application des procédures traditionnelles d'essai toxicologiques et d'évaluation des risques aux aliments entiers, l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés des végétaux alimentaires, plantes à ADN recombiné incluses, requiert une approche plus spécifique. D'où le développement d'une approche multidisciplinaire d'évaluation de la sécurité qui prend en compte à la fois les changements souhaités et les changements involontaires qui peuvent se produire dans la plante ou dans les aliments dérivés de celle-ci, en utilisant le concept d'*équivalence substantielle*.
>
> Le concept d'équivalence substantielle est une étape clé dans le processus d'évaluation de la sécurité sanitaire. Ce n'est pas en soi une évaluation de sécurité sanitaire, mais représente plutôt le point de départ utilisé pour structurer l'évaluation de la sécurité sanitaire d'un nouvel aliment par rapport au produit traditionnel de référence. Ce concept est utilisé pour identifier les similarités et les différences entre le nouvel aliment et son produit traditionnel de référence. Il aide à l'identification de problèmes éventuels de sécurité ou de nutrition et est considéré comme la stratégie la plus appropriée à ce jour pour évaluer la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné. Effectuée de cette façon, l'évaluation des risques ne peut garantir la sécurité absolue du nouveau produit. Elle vise plutôt à évaluer la sécurité associée à tout écart observé afin de pouvoir comparer la sécurité offerte par le nouveau produit à celle du produit traditionnel de référence.
>
> …
>
> L'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de végétaux à ADN recombiné fait appel à des méthodes précises pour identifier et détecter de tels effets involontaires et des procédures pour évaluer leur explication biologique et leur impact éventuel sur la sécurité sanitaire des aliments. Diverses données et informations sont nécessaires pour évaluer des effets involontaires puisqu'un simple test n'est pas suffisant pour détecter tous les effets involontaires possibles ou identifier, avec certitude, ceux qui sont pertinents en matière d'impact sur la santé humaine.

412. La conclusion spécieuse selon laquelle une évaluation des risques effectuée suivant le principe de l'équivalence substantielle en soi permet de prouver la sécurité sanitaire d'un produit a été rectifiée explicitement en 2000, lorsqu'une consultation FAO/OMS a reconnu que ce concept avait suscité des critiques parce qu'il avait été considéré comme l'aboutissement de l'évaluation de la sécurité sanitaire plutôt que comme un point de départ.[162] Les participants à la consultation ont conclu que l'étude des modifications de la composition n'était pas la seule base pour déterminer la sécurité sanitaire et que cette détermination n'était possible qu'après un regroupement des résultats de tous les aspects soumis à la comparaison, et non par une simple comparaison des éléments essentiels. Récemment, le concept a évolué, favorisant une évaluation comparative de la sécurité sanitaire des aliments contenant des OGM.[163]

413. La dernière consultation mixte d'experts FAO/OMS sur les animaux génétiquement modifiés qui a mis à jour l'ensemble de ce domaine (domaine dans lequel les consultations d'experts FAO/OMS servent en général de fondement aux recommandations du Codex) a conclu que:

> Il sera généralement demandé d'effectuer une caractérisation moléculaire générale de la construction génétique insérée, à la fois avant et après l'insertion. La caractérisation moléculaire devrait en outre comprendre une analyse du nombre de copies et une analyse des séquences des régions contiguës du site d'insertion afin de repérer tout effet non intentionnel. Il est recommandé de poursuivre l'uniformisation de la caractérisation moléculaire pour l'étendre aux régions contiguës.[164]

414. Lorsque l'autorité compétente néerlandaise s'est rendu compte que la caractérisation moléculaire présentait des problèmes fondamentaux, elle a demandé des études complémentaires afin d'examiner les effets non intentionnels potentiels, comme l'exigent les directives du Codex relatives aux plantes génétiquement modifiées. L'argument selon lequel le produit substantiellement équivalent ne présentait aucune modification significative ne peut absolument pas être utilisé pour soutenir qu'aucune analyse complémentaire n'était nécessaire dans ce cas, même en l'absence de données concluantes de la caractérisation moléculaire. L'évaluation de la sécurité sanitaire effectuée conformément au principe de l'équivalence substantielle ne peut garantir la sécurité absolue du nouveau produit; elle vise plutôt à évaluer la sécurité associée à tout écart observé afin de pouvoir comparer la sécurité offerte par le nouveau produit à celle du produit traditionnel de référence (Codex). En conséquence, les demandes de l'autorité compétente néerlandaise sont en pleine conformité avec les directives du Codex.

Question n° 28

Compte tenu des renseignements portés à la connaissance du Groupe spécial, y compris la notification et le formulaire de synthèse de la notification (pièce EC-70/pièces jointes n° 49 à 53), les renseignements additionnels fournis dans la communication adressée par Monsanto à la Commission

---

[162] FAO/OMS 2000; Aspects de la salubrité des aliments génétiquement modifiés d'origine végétale. Rapport d'une consultation conjointe d'experts FAO/OMS sur les aliments produits par biotechnologie. Genève, Suisse - 29 mai-2 juin 2000. Canadian Royal Society: Canadian Royal Society, Elements of Precaution: Recommendations for the Regulation of Food Biotechnology in Canada, an Expert Panel Report on the Future of Food Biotechnology prepared by The Royal Society of Canada at the request of Health Canada, Canadian Food Inspection Agency and Environment Canada, 2001; Millstone *et al.*,1999; Millstone E, Brunner E, Mayer S. Beyond 'substantial equivalence' Nature. 7 octobre 1999; 401(6753): 525-6; Schenkelaars, 2002: Schenkelaars P. Rethinking substantial equivalence. Nat Biotechnol. février 2002; 20(2): 119.

[163] Kok EJ, Kuiper HA., Comparative safety assessment for biotech crops., Trends Biotechnol. Octobre 2003; 21(10): 439-44.

[164] Consultation d'experts FAO/OMS, 2003.

(pièce EC-70/pièces jointes n° 84 à 97) étaient-ils nécessaires pour garantir que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

415. Deux experts du Groupe spécial ont fourni des réponses à cette question: M. Andow et Mme Nutti. M. Andow estime que les questions concernant la surveillance qui font allusion à des parties spécifiques de l'évaluation des risques sont justifiées, notamment celle de l'Italie relative à l'AMPA, un métabolite dérivé de l'herbicide glyphosate (Roundup), mais que les exigences relatives aux procédures de surveillance (cas, par exemple, de la Suède pour ce qui regarde la santé humaine et animale) sont trop strictes, et qu'il serait préférable de surveiller les "pires éventualités". Mme Nutti, au contraire, considère que les expériences complémentaires sur les animaux qui sont demandées ne sont pas nécessaires, compte tenu des informations précédemment fournies et de l'évaluation (favorable) qu'en avait faite le groupe scientifique sur les OGM de l'AESA. Des ***commentaires détaillés*** concernant les réponses des experts sont fournis ci-dessous.

Commentaires détaillés

416. Les Communautés européennes notent que la question n° 28 se rapporte aux renseignements additionnels fournis dans la communication de Monsanto, alors que les réponses des experts du Groupe spécial ont trait à la validité de certaines des questions (mais pas de toutes) qui ont été abordées par Monsanto.

417. Ainsi, en ce qui concerne les commentaires de M. Andow sur la sévérité de la surveillance, qui visent, entre autres, les procédures réclamées par la Suède le 28 février 2003 pour surveiller les effets néfastes sur les animaux (consommant ces aliments) et la santé humaine (voir pièce EC-70/pièce jointe n° 67, pages 3 et 4), les Communautés européennes notent que la Suède s'est limitée à reproduire, dans des termes différents mais similaires, les points mentionnés dans le plan de surveillance proposé par Monsanto elle-même le 13 décembre 2002.[165] En conséquence, la demande de la Suède ne constituait pas une nouvelle exigence imposée au demandeur. Il convient également de noter que des détails concernant la surveillance des aliments pour animaux et de la santé humaine ont été ajoutés par le demandeur au plan de surveillance pertinent en juillet 2003 (pièce EC-70/pièce jointe n° 92, pages 19 à 26).

418. Mme Nutti indique en outre que des expériences additionnelles sur les animaux ont été demandées. Toutefois, cette requête n'est pas explicitement mentionnée ni abordée par le demandeur dans sa réponse aux observations des États Membres (pièce EC-70/pièce jointe n° 85). L'une des pièces fait le point sur les études de toxicité chez les rats, mais ces informations avaient été fournies précédemment à l'État Membre rapporteur et, de ce fait, ne représentent pas véritablement des renseignements nouveaux (pièce EC-70/pièce jointe n° 90).

419. S'agissant des renseignements additionnels dont n'ont pas tenu compte les experts du Groupe spécial, Monsanto a fourni une certaine quantité d'informations complémentaires composées de réponses et d'appendices.

420. Des renseignements additionnels se rapportant à des **études bio-informatiques** conduites sur les cadres ouverts de lecture (ou ORF, qui font partie des nouveaux gènes potentiels) présents dans l'ADN flanquant l'insert créé par la modification génétique ont été demandés par le Royaume-Uni

[165] Pièce EC-70/pièce jointe n° 64, pages 96 et 97, "Additional information to complement oilseed rape notification C/NL/98/11, as requested by the entering into force of the Directive 2001/18/EC", Annexe VII, "Monitoring plan", point 2.

(pièce EC-70/pièce jointe n° 85, page 10, autres renseignements dans la pièce EC-70/pièces jointes n° 88 et 94 à 96 (MSL18493)). Ces analyses bio-informatiques des cadres ouverts de lecture sont en accord avec la directive du Codex[166], ainsi qu'avec les paragraphes 8 à 11 de l'annexe de cette même directive concernant la présence de protéines de fusion potentielles et la toxicité et l'allergénicité des protéines nouvellement exprimées. Les renseignements additionnels étaient donc nécessaires pour garantir que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides.

421. En ce qui concerne la protéine transgénique utilisée pour les études de toxicité, une étude démontrant l'**équivalence de la protéine GOX recombinante** exprimée dans le colza GM GT73 avec la protéine exprimée dans des bactéries GM (*Escherichia coli*) et purifiée aux fins des analyses de sécurité sanitaire a été demandée par l'Espagne (pièce EC-70/pièce jointe n° 85, page 11, autres renseignements dans la pièce EC-70/pièce jointe n° 89 (MSL12968)). En outre, l'applicabilité des études conduites avec des protéines GOX et EPSPS d'origine bactérienne a été mise en doute par l'Autriche. Les renseignements fournis sont pertinents pour l'évaluation de la sécurité sanitaire d'une "nouvelle substance" présente dans une plante GM, comme l'explique la directive du Codex, au paragraphe 40:

> Cela peut nécessiter l'isolement de la nouvelle substance à partir de la plante à ADN recombiné, ou la synthèse ou la production de cette substance à partir d'une source alternative, auquel cas il devrait être montré que le matériel étudié est équivalent sur le plan biochimique, structurel et fonctionnel à celui produit dans la plante à ADN recombiné.[167]

Les renseignements additionnels étaient donc nécessaires pour garantir que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides.

422. En ce qui concerne l'**analyse de composition des glucosinolates** (produits toxiques), des renseignements complémentaires portant sur les différences observées entre le colza GT73 et le colza témoin ont été demandés par l'Autriche (pièce EC-70/pièce jointe n° 85, page 13; renseignements supplémentaires fournis dans la pièce EC-70/pièce jointe n° 90). L'évaluation comparative de sécurité sanitaire, également dénommée principe d'"équivalence substantielle"[168], est axée sur les différences entre la culture GM et la culture traditionnelle de référence présentant un historique d'utilisation sans danger. En conséquence, les différences significatives d'un point de vue statistique observées dans la teneur en glucosinolates doivent être examinées afin de savoir si elles justifieraient de déclencher une évaluation plus approfondie de la sécurité sanitaire. Les renseignements additionnels, comprenant des données de composition obtenues postérieurement à ce qui avait été fourni auparavant, jouent un rôle important à l'appui des arguments du demandeur qui affirme que les teneurs en glucosinolates sont bien en deçà des limites de sécurité et que l'augmentation observée dans le colza GM GT73 était transitoire. Les renseignements additionnels étaient donc nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides.

423. En outre, Monsanto a donné des réponses qui ne comprenaient pas d'annexes séparées contenant les études d'origine ou des comptes rendus complets. Ces réponses correspondaient à des questions additionnelles aux questions mentionnées ci-dessus et portant sur l'analyse de composition, les résidus d'herbicides et l'allergénicité potentielle.

---

[166] Directive du Codex régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné, CAC/GL 45-2003, paragraphes 31D et 38.

[167] *Ibidem*, paragraphe 40.

[168] *Ibidem*, paragraphe 13.

424. Par exemple, s'agissant de l'**analyse de composition**, les États Membres ont demandé des éclaircissements sur les analyses statistiques, les herbicides utilisés pour les expériences, la taille des échantillons pris pour les analyses, la contamination croisée potentielle et la comparabilité entre les conditions au Canada et les conditions en Europe. En ce qui concerne les caractéristiques phénotypiques et agronomiques, une question a été posée sur les différences observées en un lieu. Ces détails sont importants pour la détection et l'interprétation des écarts observés au cours de l'évaluation comparative de la sécurité sanitaire appliquée selon l'approche de l'"équivalence substantielle".[169] Les questions des États Membres étaient donc pertinentes pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides.

425. Certaines questions des États Membres concernant l'**allergénicité** se rapportaient spécifiquement au fait que des **produits transgéniques (protéine GOX et produits issus d'autres ORF) étaient identiques** à des allergènes connus et à des protéines liées à la maladie coeliaque. Ce caractère identique concernait six ou sept acides aminés qui avaient été documentés précédemment par le demandeur et qui, dans l'un des cas, avaient été identifiés dans un article évalué par des pairs comme faisant partie d'un segment de liaison antisérum d'un allergène.[170] L'annexe de la directive du Codex[171], au paragraphe 8, fait la recommandation suivante:

> Des stratégies, telles que des recherches par étapes de segments d'acides aminés contigus identiques peuvent être effectuées pour déterminer les séquences qui peuvent constituer des épitopes linéaires. La taille des segments d'acides aminés contigus recherchés devrait être fondée sur une base scientifique justifiée en vue de minimiser la possibilité d'obtention de faux négatifs ou de faux positifs.

Et la note de bas de page correspondant à ce passage ajoute:

> On reconnaît que la consultation FAO/OMS 2001 a suggéré de faire passer de huit à six acides aminés, les recherches de segments identiques. Plus la séquence de peptides utilisée dans la comparaison progressive est petite, plus il est vraisemblable d'obtenir des faux positifs et, inversement, plus la séquence de peptides utilisée est grande, plus il est vraisemblable d'obtenir des faux négatifs, ce qui réduit l'utilité de la comparaison.

Compte tenu de ces recommandations du Codex, il était légitime que les États Membres posent des questions sur les identités des segments des acides aminés six et sept. Dans sa réponse à ces questions, le demandeur a fourni les arguments qui l'ont conduit à choisir un seuil de huit acides aminés, autrement dit, la "base scientifique justifiée" de ce choix, comme le recommande le Codex. Les questions des États Membres étaient donc pertinentes pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides.

---

[169] *Ibidem*, paragraphe 13.

[170] Kleter, G.A., Peijnenburg, A.A.C.M. (2002) Screening of transgenic proteins expressed in transgenic food crops for the presence of short amino acid sequences identical to potential, IgE - binding linear epitopes of allergens. BMC Structural Biology 2: 8. Disponible à l'adresse <http://www.biomedcentral.com/1472-6807/2/8> (dernière consultation le 28 janvier 2005).

[171] Directive du Codex régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné, CAC/GL 45-2003, page 40.

Maïs Bt exprimant le gène Cry1F (1507) (Pioneer/Dow AgroSciences)
C/NL/00/10 (pièce n° 74 de la chronologie des CE)

Question n° 32

Compte tenu des renseignements portés à la connaissance du Groupe spécial, y compris la notification originale (pièce EC-74/pièces jointes n° 1 à 15), les renseignements concernant la caractérisation moléculaire de ce produit demandés par l'autorité compétente principale (pièce EC-74/pièces jointes n° 17 et 33) étaient-ils nécessaires pour garantir que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

426. Seule, Mme Nutti a écrit trois lignes sur cette question. Elle y affirme que "beaucoup de renseignements ont été fournis", mais ne se sent cependant "pas en mesure de juger si les documents étaient suffisants pour garantir que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides".

427. La caractérisation moléculaire fournie par l'auteur de la notification était fondée sur une analyse par transfert de Southern, et sur des suppositions concernant la séquence spécifique de la séquence transformante et de l'insert. Cela n'est pas suffisant compte tenu des progrès technologiques accomplis dans les années 90 et de la documentation accumulée dont on disposait au moment où la notification a été présentée, concernant les réarrangements génétiques non intentionnels et les autres phénomènes qui sont susceptibles d'accompagner des transformations de plantes apparemment réussies. Les renseignements concernant la caractérisation moléculaire de ce produit demandés par l'autorité compétente principale, étaient dès lors nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides. Les Communautés européennes fournissent ci-dessous quelques commentaires détaillés sur les renseignements demandés par l'autorité compétente principale concernant la caractérisation moléculaire.

Commentaires détaillés

428. Le tableau 4 de la pièce **EC-74/pièce jointe n° 005** donne un résumé des fragments observés pendant les analyses Southern de l'insert d'ADN du maïs 1507 et permet la comparaison avec les fragments prévus qui sont répertoriés dans le tableau 3 de la pièce EC-74/pièce jointe n° 005. Plusieurs fragments qui figurent dans le tableau 4 n'étaient pas prévus dans le tableau 3 et n'ont pas pu être rattachés à des fragments similaires observés dans l'ADN génomique utilisé comme témoin négatif (voir les notes au bas du tableau 4). Ces bandes supplémentaires peuvent représenter des réarrangements génétiques ou des copies d'éléments de l'insert générées par duplication. Les transferts de Southern présentés dans les figures 4 à 7 de la pièce EC-74/pièce jointe n° 005 n'étaient pas reproduits avec une qualité suffisante pour être évalués. On ne peut pas affirmer que les données fournies démontrent l'absence de séquences insérées additionnelles. Si de telles séquences étaient présentes, elles mériteraient d'être caractérisées de façon plus détaillée pour déterminer si elles sont susceptibles de représenter un risque pour la santé humaine, la santé animale ou l'environnement.

429. La question n° 3 de la pièce **EC-74/pièce jointe n° 017** demande la séquence nucléotidique du vecteur et celle de l'insert intégré, c'est-à-dire la séquence qui est véritablement présente dans l'OGM (et qui peut différer de celle qui se trouve dans le vecteur). Les questions n°5 à 7 de la pièce EC-74/pièce jointe n° 017 semblent indiquer que l'auteur de la notification a été prié de fournir une caractérisation fondée sur les séquences de la (des) séquence(s) d'ADN réellement insérée(s) dans l'OGM. En outre, la méthode de détection devait être spécifique de l'événement pour respecter

l'exigence de confirmation de l'identité moléculaire unique de la lignée de maïs. Aucun des autres types de méthode de détection ne permettrait de répondre à cette exigence.[172]

430. La question n° 3 de la pièce **EC-74/pièce jointe n° 017**, présentée dans la pièce **EC-74/pièce jointe n° 019**, et les informations fournies aux figures 1, 2 et 3 de la pièce EC-74/pièce jointe n° 019 semblent donner des détails de la séquence recherchée du vecteur mais pas de l'insert intégré tel qu'il est présent dans l'OGM; par ailleurs, il semble que ces données n'aient pas été vérifiées à l'aide d'un séquençage du vecteur. Cette situation est similaire à celle qui a été analysée au sujet de la question n° 18 (chronologie EC 63, pièces 63/131, 63/132 et éventuellement 63/115 ci-dessus).

431. Les réponses aux questions n° 5 et 6 de la pièce **EC-74/pièce jointe n° 017**, fournies dans la pièce **EC-74/pièce jointe n° 019**, démontrent clairement que la caractérisation était basée sur une analyse par transfert de Southern et ne s'appuyait pas sur des études de séquençage d'ADN. Cela signifie également qu'une série de réarrangements et de substitutions et/ou d'insertions et de délétions de courts motifs de séquence (c'est-à-dire un ou deux nucléotides) ne pouvait vraisemblablement pas être détectée (voir les commentaires correspondant à cette pièce à la question n° 3, ci-dessus).

432. S'appuyant sur la réponse à la question n° 3 de la pièce **EC-74/pièce jointe n° 033**, fournie dans la pièce **EC-74/pièce jointe n° 054**, les Communautés européennes estiment que la séquence insérée dans le maïs 1507 devrait être vérifiée par un séquençage du maïs et non pas simplement en supposant que la séquence du vecteur n'a pas été modifiée. Il existe plusieurs rapports faisant part de ce type de réarrangements, notamment un article bien connu et fréquemment mentionné, publié un an avant la présente réponse[173], qui donnent à penser qu'une caractérisation complète pourrait se justifier.

433. Bien qu'il soit improbable que l'analyse par transfert de Southern utilisant des sondes de la taille appliquée dans le cas étudié (cf. pièce **EC-74/pièce jointe n° 054**, réponse à la question n° 4 de la pièce **EC-74/pièce jointe n° 033**) détecte de courts fragments susceptibles d'avoir été intégrés dans d'autres parties du génome, l'autorité compétente principale semble conclure, selon la pièce EC-74/pièce jointe n° 002, que cela ne constitue pas un problème. Dans ce contexte, il convient de se reporter au tableau 4 de la pièce **EC-74/pièce jointe n° 005**, dans lequel figurent plusieurs bandes non prévues, qui ont été observées mais pas expliquées. Comme on l'a indiqué plus haut, il n'est pas possible de conclure que l'absence d'insertions non intentionnelles est démontrée (pièce EC-74/pièce jointe n° 005).

434. Enfin, la méthode de détection semble viser un motif de séquence qui ne comprend pas la jonction entre la séquence flanquante du génome récepteur et la séquence insérée, mais plutôt une séquence résultant d'un réarrangement de séquences insérées (cf. pièce **EC-74/pièce jointe n° 057**). Il est probable que ce motif de séquence conserve son caractère exclusif du maïs 1507 si le même vecteur est utilisé pour transformer un autre maïs ou d'autres végétaux dans l'avenir. En outre, la séquence est une séquence à copie unique du génome haploïde porteur de la modification génétique et, comme telle, pourrait aussi bien convenir à une quantification basée sur l'ADN. La méthode de détection est qualitative, et non quantitative, et la limite de détection signalée est de 0,1 pour cent sur la base du nombre de graines (cf. pièce **EC-74/pièce jointe n° 058**). La longueur du produit de l'amplification est légèrement supérieure à celle d'autres cibles typiques spécifiques de l'événement, utilisées dans les tests PCR en temps réel, ce qui risque éventuellement de limiter l'applicabilité de

[172] Voir par exemple Miraglia, M., Berdal, K.G., Brera, C., Corbisier, P., Holst-Jensen, A., Kok, E., Marvin, H.J.P., Schimmel, H., Rentsch, J., van Rie, J.P. et Zagon, J. (2004; ordre alphabétique). Detection and traceability of genetically modified organisms in the food production chain. Food Chem. Toxicol. 42: 1157 à 1180.

[173] Windels P., Tavernier I., Depicker A., Van Bockstaele E. et De Loose M. (2001). Characterisation of the Roundup Ready soybean insert. Eur. Food Res. Technol. 213:107 à 112.

cette méthode pour des analyses de matériaux transformés par rapport à des méthodes qui ciblent des séquences plus courtes. Toutefois, aucune exigence particulière concernant la longueur des amplicons n'a été soulevée dans le cadre des demandes de l'autorité compétente principale.

Question n° 34

Compte tenu des renseignements portés à la connaissance du Groupe spécial, y compris la notification originale et les renseignements additionnels transmis par Pioneer (pièce EC-74/pièces jointes n° 18 à 32, 35 à 50, et 53 à 59), les renseignements concernant la sécurité sanitaire des aliments pour animaux, les méthodes de détection et les documents de référence demandés par l'autorité compétente principale (pièce EC-74/pièces jointes n° 52 et 60) étaient-ils nécessaires pour garantir que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

435. Mme Nutti est la seule à répondre à cette question, et affirme que les demandes de l'autorité compétente néerlandaises étaient appropriées et nécessaires. Elle estime, uniquement en ce qui a trait à la méthode de détection (pièce EC-74/pièce jointe n° 60), qu'elle n'est pas apte à prononcer un jugement.

436. À cet égard, les Communautés européennes souhaitent faire observer que les données relatives à la détection n'ont pas encore été validées conformément aux normes internationales (voir http://crl-gmo.jrc.it), mais qu'elles ont seulement fait l'objet d'essais dans le laboratoire qui a élaboré la méthode. Il s'agit de l'achèvement de la première étape du processus, à savoir de l'élaboration et de la caractérisation initiale de la méthode. La deuxième étape consiste à faire évaluer les données par un laboratoire indépendant (en vertu de la législation actuelle des CE, il s'agit du Laboratoire communautaire de référence), compte tenu des "critères de performance minimale requis pour conduire une étude de validation". Dans le cas de l'événement TC1507, la validation définitive n'a pas encore été prononcée et, de ce fait, il n'existe à ce jour aucune méthode de détection qui puisse être considérée comme "adaptée aux fins recherchées".

437. En outre, s'agissant de la question n° 17, les Communautés européennes souhaitent souligner que la nécessité d'une méthode de détection a été mentionnée dans le contexte d'une surveillance après la commercialisation et non dans celui d'une évaluation de la sécurité sanitaire.

438. Cela dit, la demande figurant dans la pièce EC-74/pièce jointe n° 060 est très claire et détaillée pour ce qui concerne le type de renseignements recherchés et le fondement scientifique de la demande de renseignements. Ainsi, bien que la nécessité d'une méthode de détection soit généralement considérée comme étant plus importante pour la politique des consommateurs que pour la sécurité sanitaire, le fait de disposer d'une méthode fiable constitue également une mesure de précaution. En réalité, dans le cas très improbable où l'on découvrirait qu'un OGM autorisé est dangereux pour la santé humaine, le fait de disposer d'une méthode de détection fiable pourrait faciliter une recherche efficace de l'origine de l'OGM, le retrait de ce produit et celui des produits dérivés. Sans matériaux de référence, aucune méthode de détection ne peut être considérée comme véritablement fiable. La demande d'une méthode de détection et de matériaux de référence est, dès lors, également nécessaire du point de vue de la sécurité sanitaire.

Question n° 35

À votre avis, les essais en plein champ menés dans les CE, en France, en Italie et au Chili peuvent-ils fournir des données sur la composition des grains de maïs qui soient pertinentes pour évaluer les régions de culture d'où est exporté le maïs vers les CE?

Commentaires d'ordre général

439. Deux experts du Groupe spécial, M. Andow et Mme Nutti, ont répondu à cette question. Leurs conclusions divergent substantiellement. Mme Nutti indique que les données sur la composition obtenues aux essais conduits en France, en Italie et au Chili complétaient des renseignements fournis précédemment (ce qui, en fait, n'est pas le cas) et qu'ils n'étaient donc pas nécessaires. Avec cette réponse, elle n'aborde pas réellement la question du Groupe spécial. M. Andow, par contre, conclut clairement que "le maïs originaire de France, d'Italie et du Chili ne fournirait pas de données sur la composition des grains de maïs qui soient pertinentes pour évaluer les régions de culture exportatrices de maïs vers les CE".

440. Les Communautés européennes souscrivent à la conclusion de M. Andow et fournissent ci-dessous quelques commentaires détaillés sur les réponses des deux experts.

Commentaires détaillés

441. Au **paragraphe 35.07, M. Andow** examine le fait qu'aucune raison scientifique explicite n'ait été donnée pour justifier la demande de l'autorité compétente principale mentionnée ci-dessus. Bien que la demande de l'autorité compétente principale ne soit pas citée dans la question n° 35, cette demande est conforme au paragraphe 45 de la directive du Codex qui se rapporte à l'analyse de la composition des éléments essentiels et dont voici les termes exacts:

> La localisation des sites d'essais devrait être représentative de la gamme de conditions environnementales dans laquelle cette variété de plante est censée être cultivée. Le nombre de sites d'essai devrait être suffisant pour permettre une évaluation précise des caractéristiques de composition dans l'ensemble de ces conditions. De même, les essais devraient être conduits sur un nombre de génération suffisant pour permettre une exposition conforme à la variété des conditions rencontrées dans la nature.[174]

En conséquence, s'il est vrai que la demande de l'autorité compétente ne contient aucune justification explicite, elle est néanmoins conforme aux recommandations du Codex.

442. De fait, Mme Nutti note avec justesse que les données sur la composition devraient être conformes aux recommandations du Codex, et indique que le paragraphe 45 de cette directive signale que la localisation choisie pour les sites d'essais devrait être représentative des diverses conditions environnementales de la culture. Toutefois, Mme Nutti suppose que les données sur la composition de la France, de l'Italie et du Chili ont été fournies en complément de données antérieures conformes avec les directives du Codex. Il est possible que la réponse du demandeur (pièce EC-74/pièce jointe n° 36, page 5) récapitulant les données précédemment fournies, ait été à l'origine de cette confusion, alors que les données de la France, de l'Italie et du Chili constituent les seules indications relatives à la composition fournies par le demandeur à la date examinée (résumées aux pages 11 à 26 de la pièce EC-74/pièce jointe n° 7). Si l'on se fonde sur le paragraphe du Codex cité par Mme Nutti, et étant donné que la demande concernait l'importation de maïs 1507, la question de savoir si la France, l'Italie et le Chili pouvaient être retenus en tant que zones exportatrices de maïs à destination de l'Union européenne était de toute manière pertinente. Et, comme l'analyse M. Andow, étant donné que ces pays ne figurent pas parmi les principaux exportateurs de maïs au niveau mondial, la réponse à la question devrait être négative.

[174] Directive du Codex régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné, CAC/GL 45-2003.

Maïs Bt exprimant le gène Cry1F (1507) (Pioneer/Dow AgroSciences)
C/ES/01/01 (pièce n° 75 de la chronologie des CE)

Question n° 36

Compte tenu des renseignements portés à la connaissance du Groupe spécial, y compris (pièce EC-75/pièce jointe n° 1) les renseignements concernant la caractérisation moléculaire, la toxicité et l'impact de ce produit sur l'environnement demandés par le Comité national de biosécurité de l'Espagne (pièce EC-75/pièce jointe n° 5) étaient-ils nécessaires pour garantir que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

> *a) Étant donné que Pioneer avait notifié ce produit au titre du règlement relatif à la dissémination volontaire de cette plante (culture), les préoccupations soulevées par l'autorité compétente principale au sujet de l'allergénicité et de la toxicité des protéines exprimées par les séquences du gène inséré étaient-elles pertinentes pour son évaluation des risques posés par ce produit?*

Commentaires d'ordre général

443. Mme Nutti et M. Andow ont tous deux fourni des réponses à cette question dans leurs domaines d'expertise respectifs. Leurs réponses se chevauchent sur les aspects de toxicité, à propos desquels ils adoptent des positions très divergentes. Les commentaires de Mme Nutti signalent un malentendu factuel écarté. L'analyse de M. Andow confirme dans une très grande mesure l'approche de l'autorité compétente principale dans le présent cas. Par ailleurs, les Communautés européennes observent qu'aucun expert n'a fait de commentaire sur la demande de caractérisation moléculaire additionnelle et fourniront donc elles-mêmes quelques observations.

Commentaires détaillés

444. La réponse de Mme Nutti à la question n° 36 signale un manque de compréhension de la part de l'autorité compétente principale. Lorsqu'elle indique que "la protéine utilisée dans les tests sur la toxicité et l'allergénicité a été obtenue dans un système hétérologue et pas dans d'autres maïs", Mme Nutti se fonde sur les données fournies dans la pièce EC-74/pièce jointe n° 1. Ces données sont en réalité d'une date postérieure (14 février 2002) aux demandes de la pièce EC-75/pièce jointe n° 5 (28 novembre 2001). En fait, ces données sont celles que le demandeur a fourni en réponse à la demande de l'autorité compétente principale (pièce jointe n° 5).

445. En tout état de cause, dans le contexte spécifique de la sécurité sanitaire des denrées alimentaires, les renseignements demandés concernant la source de la protéine transgénique sont pertinents pour l'évaluation de la sécurité sanitaire d'une "nouvelle substance" présente dans une plante GM, ainsi que l'explique la Directive CAC/GL 45-2003 du Codex:

> "Cela peut nécessiter l'isolement de la nouvelle substance à partir de la plante à ADN recombiné, ou la synthèse ou la production de cette substance à partir d'une source alternative, auquel cas il devrait être montré que le matériel étudié est équivalent sur le plan biochimique, structurel et fonctionnel à celui produit dans la plante à ADN recombiné."[175]

[175] Codex Alimentarius, 2003. Principes et Directives sur les aliments dérivés des biotechnologies. Commission du Codex Alimentarius, Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires,

446. La réponse de Mme Nutti à la question n° 36a, qu'elle relie à la question de l'autorité compétente principale sur la dégradation des protéines (question n° 6 de la pièce jointe n° 5) semble reposer sur une méprise concernant l'ordre chronologique des données présentées comme cela est expliqué ci-dessus, et il est possible que les données analysées dans la réponse n'aient pas été connues de l'autorité compétente principale au moment de la demande. En outre, les questions de l'autorité compétente principale concernant la toxicité et l'allergénicité étaient pertinentes dans la mesure où la demande de mise en culture du maïs 1507 avait également été formulée à des fins de production d'aliments pour animaux.

447. Quoi qu'il en soit, M. Andow fournit une explication complète de la raison pour laquelle les données relatives à la dégradation des protéines sont nécessaires (réponse de M. Andow à la question n° 36, paragraphe 36.06). Dans le contexte spécifique de la sécurité sanitaire des denrées alimentaires, cela est confirmé par les recommandations de la directive du Codex régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments provenant de plantes dérivées des biotechnologies modernes:

> Dans le cas de protéines, l'évaluation de la toxicité potentielle devrait se focaliser sur … la stabilité à la chaleur, ou au processus de transformation et à la dégradation dans des modèles de simulation représentatifs des conditions gastriques et intestinales.[176]
>
> L'exposition absolue à la protéine nouvellement exprimée et les effets des procédés de transformation alimentaire pertinents conduiront à une conclusion générale sur le potentiel de risque pour la santé humaine. À cet égard, la nature du produit alimentaire destiné à la consommation devrait être prise en considération lors de la détermination des types de transformation qui seraient utilisés et leurs effets sur la présence de la protéine dans le produit alimentaire final.[177]

448. M. Andow traite les aspects environnementaux en grand détail. Il conclut que la plupart des demandes de l'autorité compétente principale de l'Espagne étaient valables pour garantir que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient applicables à l'Espagne et que l'évaluation avait été conduite de façon rigoureuse. De fait, des données concernant la toxicité et l'impact environnemental sur d'autres espèces (par exemple, sur des insectes non cibles régionaux appropriés, y compris d'autres herbivores non domestiques) et sur d'autres environnements régionaux (zones cultivées du territoire espagnol) seraient nécessaires pour déterminer de façon précise la toxicité et les impacts environnementaux du maïs Bt Cry1F et de ses produits de dégradation (c'est-à-dire des produits résultant de l'ingestion par les herbivores et de la décomposition dans le sol du matériel végétal et des exsudats racinaires) sur la faune locale en Espagne. Même pour les espèces parasites cibles de divers pays ou régions, les sensibilités aux toxines Bt exprimées sont extrêmement variables. De ce fait, on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'il en soit de même (variabilité de la sensibilité aux toxines Bt spécifique d'une espèce, ou même d'une population) pour les espèces non cibles locales qui pourraient être affectées par cette toxine Bt, par exemple pour les papillons locaux appartenant aux espèces protégées ou faisant partie du patrimoine national. L'argument selon lequel des incertitudes scientifiques subsistaient à propos de l'impact des cultures Bt sur les populations de parasites cibles et les espèces non cibles appropriées au niveau régional est donc fondé. Il existait donc des préoccupations justifiées du point de vue scientifique (c'est-à-dire au cas par cas, et éventuellement spécifiques de l'État membre) concernant l'environnement, tout comme il existait des questions scientifiques non résolues concernant la fiabilité de la stratégie "haute dose/refuge" et de ses

---

Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome. ftp://ftp.fao.org/codex/standard/en/CodexTextsBiotechFoods.pdf, {Codex Alimentarius, 2003; paragraphe 40}

[176] Directive CAC/GL 45-2003 du Codex, paragraphe 38.

[177] Directive CAC/GL 45-2003 du Codex, paragraphe 16.

résultats alors que la culture Bt en question n'avait pas été testée au niveau régional. L'objectif de ces tests spécifiques est de s'assurer a) que les espèces de parasites cibles sélectionnées au niveau régional sont réceptives à la toxine Bt exprimée ET b) que les espèces non cibles sélectionnées au niveau régional ne sont pas réceptives à la toxine Bt exprimée ou à ses métabolites, si l'exposition de ces espèces à la toxine est considérée comme probable.[178]

449. Enfin, comme la question de la caractérisation moléculaire n'a été abordée par aucun expert, les Communautés européennes souhaiteraient proposer les brèves observations qui suivent.

450. Les Communautés européennes font référence aux principes acceptés au niveau international concernant la nécessité d'une caractérisation moléculaire détaillée dans une évaluation approfondie de la sécurité sanitaire (voir la section III sur les questions générales et méthodologiques et les réponses des experts aux questions n° 9, 111 et suivantes). Pour ce qui regarde le cas présent, le Comité national de biosécurité de l'Espagne (pièce EC-75/pièce jointe n° 5) a conclu que le problème d'un éventuel cadre ouvert de lecture n'avait pas été suffisamment analysé et a demandé un complément d'information à ce sujet, en même temps qu'une caractérisation de la séquence vérifiée de l'insert.

451. Il convient d'observer que le dossier est daté du 6 juillet 2001, c'est-à-dire plusieurs mois après la publication de Windels *et al*. (2001).[179] En conséquence, le demandeur devait bien connaître le problème des réarrangements non intentionnels et de la présence involontaire de fragments supplémentaires. Il manquait au dossier d'origine certaines données essentielles à la caractérisation moléculaire, comme par exemple une caractérisation de la séquence vérifiée de l'insert, ou les séquences flanquantes, ou aussi une méthode de détection de l'OGM par PCR. La demande d'un complément d'information présentée par l'autorité compétente était donc nécessaire pour garantir que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides.

Maïs Roundup Ready (NK603) (Monsanto)
C/ES/00/01 (pièce n° 76 de la chronologie des CE)

Question n° 37

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la notification (pièce EC-76/pièces jointes n° 1, 2 et 27), les renseignements complémentaires concernant la caractérisation moléculaire, l'analyse nutritionnelle et les incidences sur l'environnement demandés

[178] Les publications concernant le problème des différences de sensibilité aux toxines Bt des parasites cibles et des lépidoptères non cibles comprennent les travaux suivants: Felke, Lorenz et Langenbruch (2002). J. Appl. Entomol. 126: 320 à 325. Wolt, Peterson, Bystrak et Meade (2003), Environ. Entomol. 32(2) 237 à 246. Dutton, Romeis et Bigler (2003), BioControl 27: 441 à 447. Fitt *et al.*, 2004 Report for International Cotton Advisory Committee, pages 1 à 64. Fitt 2003, Proc. 3rd World Cotton Research Conf, Cape Town, pages 371 à 381. Bernal, Griset et Gillogly (2002), J. Entomol. Sci. 37: 27 à 40. Les publications montrant les différences de sensibilité aux toxines Bt des espèces de lépidoptères non parasites qui pourraient appartenir aux espèces protégées ou au patrimoine d'une région ou d'un pays spécifique, par exemple des herbivores non cibles (papillons) susceptibles d'être affectés par des cultures Bt comprennent les travaux suivants: Wraight, Zangerl, Carroll et Berembaum (2001), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 7770 à 7773. Zangerl, McKenna, Wraight, Carroll, Ficarello, *et al.*, (2001), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 113 à 118. Sears, Hellmich, Stanley-Horn, Oberhauser, Pleasants, *et al.*, (2001), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 119317 à 42. Jesse et Obrycki (2000), Oecologia 125: 241à 248. Jesse et Obrycki (2002), J. Kansas Entomol. Soc. 75: 55 à 58. Jesse et Obrycki (2003) Agric. Environ. 97: 225 à 233. Hellmich, Siegfried, Sears, Stanley-Horn, Daniels, *et al.*, (2001), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 11925 à 30.

[179] Windels P., Tavernier I., Depicker A., Van Bockstaele E. et De Loose M. (2001). Characterisation of the Roundup Ready soybean insert. Eur. Food Res. Technol. 213:107 à 112.

par l'autorité compétente principale (pièce EC-76/pièce jointe n° 6) étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

452. Mme Nutti, M. Andow et M. Squire ont fourni des réponses à cette question dans leurs domaines d'expertise respectifs. La réponse de Mme Nutti semble se fonder sur une supposition erronée, due peut-être à une erreur de lecture du texte espagnol. Tout en se disant en désaccord avec certaines des demandes formulées par l'autorité compétente principale, M. Andow confirme la nécessité de demander des renseignements sur les risques d'échappement et de dispersion accidentelle des gènes. Il est appuyé dans sa démarche par M. Squire, qui ajoute plusieurs arguments sur la pertinence de telles données pour le cas à l'étude. Par ailleurs, les Communautés européennes observent qu'aucun expert n'a fait de commentaire sur la demande de renseignements complémentaires concernant la caractérisation moléculaire, et fourniront donc elles-mêmes quelques observations à ce propos.

Commentaires détaillés

453. Le commentaire de Mme Nutti concerne les études de toxicité et de nutrition dans le cadre de la détermination de l'équivalence substantielle. Elle reconnaît dans ses déclarations l'importance des études sur les animaux qui ont été conduites par le demandeur chez les poulets d'élevage et les rats. Elle fait observer qu'hormis une étude d'alimentarité chez les poulets d'élevage et une étude de toxicité subchronique chez les rats, aucune étude additionnelle n'est nécessaire. "Quelles que soient les études complémentaires demandées par lautorité compétente principale dans la pièce EC-76/pièce jointe n° 6, ces études n'étaient pas nécessaires." Mme Nutti semble donc supposer que l'autorité compétente principale avait demandé des études additionnelles, qui développeraient les expériences précédentes conduites sur les poulets et les rats. Toutefois, l'autorité compétente principale n'avait pas réclamé d'études additionnelles, mais simplement demandé une nouvelle fois que les comptes rendus relatifs aux études sur les poulets et les rats lui soient communiqués (en espagnol):

> se *reitera* la petición de remisión de los estudios de alimentación realizados con pollos y los estudios de toxicidad de la proteína a dosis repetidas, tan pronto estén disponibles," (pièce EC-76, pièce jointe n° 6, page 2, paragraphe 8, les mots en italique ne le sont pas dans le texte original).

454. Ces comptes rendus, qui sont ceux que Mme Nutti elle-même estime nécessaires, n'étaient pas inclus dans la demande d'origine. Ils ont été présentés par le demandeur en septembre 2001, à la suite de la demande renouvelée ci-dessus (annexes 4 et 5, pièce EC-76, pièce jointe n° 8_SCI, résumé pages 20 à 31, page de titre pages 39 et 40).

455. Il s'ensuit que Mme Nutti, si l'on fait abstraction de sa supposition erronée, est en complet accord avec l'autorité compétente principale dans le cas présent.

456. M. Andow, se fondant sur une demande qui figure dans une pièce jointe précédente (pièce jointe n° 5), se montre assez critique en ce qui concerne la nécessité de certaines données et estime que celles-ci seraient nécessaires, pour ce qui regarde l'évaluation environnementale et le plan de gestion, uniquement dans le cadre d'une mise en culture mais pas pour une simple importation du produit en question, comme c'est le cas ici. Deux remarques doivent être faites à ce propos: en premier lieu, il semble que les trois experts analysent des demandes et des documents de base différents. En deuxième lieu, on peut supposer sans trop s'avancer, comme le fait M. Andow, que l'autorité compétente principale prévoyait une mise en culture ultérieure du produit, qui ferait suite à une demande prochaine d'autorisation dans ce sens. Compte tenu de ce qui précède, même si l'on peut

soutenir que les demandes relatives à l'usage de l'herbicide, aux organismes non cibles, etc. débordaient le cadre de la demande d'autorisation, la demande de renseignements évoquée par M. Andow était pertinente si l'autorité compétente avait des raisons de croire que les graines importées pouvaient s'échapper involontairement et demeurer dans l'environnement ou, plus vraisemblablement, si elle avait souhaité mieux préparer l'appréciation d'une demande prochaine de dissémination délibérée. L'autorité compétente n'indique nulle part que cette demande est "suspensive", et il est donc possible qu'il s'agisse simplement d'un échange d'informations reflétant une coopération normale entre les demandeurs et l'autorité compétente, visant à préparer le terrain pour des demandes d'autorisation prévues pour un avenir lointain ou très proche.

457. Quoi qu'il en soit, M. Andow estime que les déversements accidentels devraient être l'objet principal des renseignements fournis par le demandeur. "Certaines informations sont importantes pour examiner la manière dont les échappements de gènes peuvent se produire pendant la transformation, l'entreposage ou le transport, mais il n'est pas indispensable de disposer de données détaillées." La réponse de M. Squire appuie et confirme ce point de vue pour le cas particulier à l'étude (Espagne): "En ce qui concerne la question plus spécifique de la persistance (par germination accidentelle) du maïs GMTH, il est justifié de mettre en doute la déclaration originale dès lors que des cas ont été signalés dans certaines zones du sud de l'Europe."

458. Enfin, en ce qui concerne la demande de renseignements complémentaires relatifs à la caractérisation moléculaire, sur laquelle aucun expert n'a fait de commentaire, les Communautés européennes souhaiteraient proposer les brèves observations suivantes:

459. Les Communautés européennes font référence aux principes acceptés au niveau international concernant la nécessité d'une caractérisation moléculaire détaillée dans une évaluation approfondie de la sécurité sanitaire (voir la section III sur les questions générales et méthodologiques et les réponses des experts aux questions n° 9, 111 et suivantes). Dans le cas présent, il faut observer que la notification est datée du 2 janvier 2001. Le demandeur connaissait donc déjà le contenu de l'article de Windels *et al*. (2001)[180] et les problèmes de caractérisation moléculaire des inserts, de séquences flanquantes, d'éventuels réarrangements et de fragments supplémentaires. Selon le formulaire de synthèse de la notification (pièce EC-76/pièce jointe n° 2), la notification ne comprenait pas de données sur les séquences vérifiées de l'ensemble de l'insert, mais uniquement sur les séquences flanquantes et les extrémités 5' et 3' de l'insert. La demande de l'autorité compétente de l'Espagne se rapporte à ces données ("la secuencia genética completa introducida, incluidas las secuencias flanqueantes") et elle était de ce fait nécessaire pour mener à son terme l'analyse des risques et en particulier pour permettre l'élaboration de méthodes de détection appropriées. Le demandeur a fourni une partie des données le 5 septembre 2001 (pièce EC-76/pièces jointes n° 7 et 8), mais non pas les données sur les séquences vérifiées pour l'ensemble de l'insert.

Question n° 38

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la notification et la lettre de Monsanto fournissant des données additionnelles (pièce EC-76/pièces jointes n° 7 à 9), les renseignements complémentaires concernant la caractérisation moléculaire et les incidences sur l'environnement associées à la germination accidentelle demandés par l'autorité compétente principale (pièce EC-76/pièces jointes n° 7 à 10) étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

[180] Windels P., Tavernier I., Depicker A., Van Bockstaele E. et De Loose M. (2001). Characterisation of the Roundup Ready soybean insert. Eur. Food Res. Technol. 213:107 à 112.

Commentaires d'ordre général

460. Dans leurs observations concernant cette question, M. Andow et M. Squire évoquent tous deux le problème de l'impact de la dissémination ou de la germination accidentelles sur l'environnement. Ce problème a déjà été abordé par les deux experts à la question n° 37 où ils ont confirmé la nécessité d'une demande de renseignements complémentaires. Les présents commentaires s'ajoutent au débat sur la spécificité d'une telle demande. Bien qu'il soit en général plus critique que M. Squire sur la question de la spécificité, M. Andow appuie la demande de l'autorité compétente principale et la juge "nécessaire pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire sont valides".

461. Par ailleurs, les Communautés européennes observent qu'aucun expert n'a fait de commentaire sur la demande de renseignements complémentaires concernant la caractérisation moléculaire. Les Communautés européennes font référence aux principes acceptés au niveau international concernant la nécessité d'une caractérisation moléculaire détaillée dans une évaluation approfondie de la sécurité sanitaire (voir la section III sur les questions générales et méthodologiques et les réponses des experts aux questions n° 9, 111 et suivantes).

462. La demande présentée le 10 octobre 2001 (pièce EC-76/pièce jointe n° 10) par l'autorité compétente concernait l'application de la PCR pour détecter de petits fragments, et de la RT-PCR pour détecter les transcrits d'un éventuel cadre ouvert de lecture non intentionnel. L'auteur de la notification fournit des données supplémentaires concernant l'éventuel cadre ouvert de lecture dans la pièce EC-76/pièce jointe n° 12. Ces données indiquent clairement que l'utilisation de la RT-PCR a amélioré la sensibilité de la caractérisation moléculaire par rapport aux données du transfert de Northern fournies dans la notification. Un transcrit, non détecté auparavant, a été découvert et caractérisé grâce à la RT-PCR, bien qu'apparemment il ne soit pas dérivé de l'éventuel cadre ouvert de lecture. En conséquence, bien que l'auteur de la notification soutienne que la conclusion relative à la sécurité sanitaire fournie dans la notification n'est pas modifiée, on peut conclure que la demande de renseignements complémentaires présentée en l'occurrence par l'autorité compétente principale était nécessaire pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides.

Question n° 39

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la notification et la lettre supplémentaire de Monsanto fournissant des données additionnelles (références indiquées ci-dessus et pièce EC-76/pièces jointes n° 11 et 12), les renseignements complémentaires concernant la caractérisation moléculaire et la toxicologie demandés par l'autorité compétente principale (pièce EC-76/pièce jointe n° 14) étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

463. Mme Nutti et M. Squire ont fait des observations partielles sur cette question, dans leurs domaines d'expertise respectifs. Mme Nutti aborde la question des marges de sécurité dans les études relatives aux aliments pour animaux. Dans la mesure où elle se fonde sur un document qu'elle n'a pas eu la possibilité de consulter (puisqu'il n'a pas été remis au Groupe spécial), sa réponse doit être écartée. M. Squire énonce une nouvelle fois ses réponses générales aux questions n° 37 à 39, avec lesquelles les Communautés européennes sont globalement d'accord.

Commentaires détaillés

464. Mme Nutti fait référence à la demande de clarification des titres des tableaux 2 et 3 de la page 24 de l'Appendice 2 ("una aclaración sobre los títulos de las tablas 2 y 3, pág. 24 del Apéndice 2") présentée par l'autorité compétente principale, et conclut que cette demande n'était pas nécessaire. Toutefois, l'appendice auquel fait allusion l'autorité compétente principale ne fait pas partie des documents présentés au Groupe spécial. La pièce EC-76, pièce jointe n° 12_SCI ne contient que la page de titre de l'Appendice. On ne sait donc pas quels sont les détails visés par la demande de l'autorité compétente principale. La conclusion de Mme Nutti selon laquelle la demande n'était pas nécessaire est, dès lors, sans fondement.

465. En général, les marges de sécurité en matière d'alimentation des animaux, c'est-à-dire le rapport entre le niveau minimum auquel se produisent des effets indésirables et la quantité véritablement ingérée, ont de l'importance dans l'évaluation des risques associés à l'ingestion d'un composé potentiellement nocif. La marge de sécurité est de préférence très supérieure à 1, autrement dit: l'ingestion d'un composé nocif devrait être très inférieure à la dose minimale à laquelle ce composé risquerait d'exercer des effets indésirables. Cette information était par conséquent importante pour permettre aux évaluateurs des risques d'interpréter les données de toxicité, et il en est tenu compte, par exemple, au paragraphe 35 de la directive du Codex[181]:

> L'évaluation de la sécurité sanitaire devrait tenir compte de la nature chimique et la fonction de la nouvelle substance exprimée et mesurer la concentration de la substance dans les parties comestibles de la plante à ADN recombiné, en incluant, le cas échéant, les valeurs moyennes et ses écart types. L'exposition par le régime alimentaire actuel et les effets éventuels sur des groupes particuliers de la population devraient aussi être considérés.

466. Le paragraphe 10 de la directive du Codex traite également des marges de sécurité, dans les termes suivants:

> Il est par conséquent relativement simple de donner de tels composés à des animaux à des doses d'ordres de grandeur plus élevés que les niveaux d'exposition attendus chez l'homme, afin de déceler les éventuels effets néfastes pour la santé humaine. De cette façon, il est possible, dans la plupart des cas, d'estimer les niveaux d'exposition pour lesquels on n'observe pas d'effets néfastes, et de fixer des niveaux d'ingestion sûrs en appliquant des facteurs de sécurité appropriés.[182]

467. Ce raisonnement, qui vise les aliments dérivés de cultures GM destinés à la consommation humaine (Codex), est applicable aux aliments pour animaux.

468. En outre, comme cela est signalé dans la pièce EC-76/pièce jointe n° 27, des modifications (deux nucléotides) ont été détectées dans les gènes CP4EPSPS et CP4EPSPS L214 P, qui ont codé, de ce fait, pour deux protéines qui n'avaient jamais été évaluées auparavant. Il s'ensuit que, même si cette approche peut être qualifiée de précautionneuse, la demande formulée par l'autorité compétente s'est révélée a posteriori pleinement justifiée, au vu des informations ultérieures apportées par le demandeur.

---

[181] Codex Alimentarius, 2003. Principes et Directives sur les aliments dérivés des biotechnologies. Commission du Codex Alimentarius, Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome. ftp://ftp.fao.org/codex/standard/en/CodexTextsBiotechFoods.pdf.

[182] Directive CAC/GL 45-2003 du Codex, paragraphe 10.

Question n° 39bis

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la notification et la lettre supplémentaire de Monsanto fournissant des données additionnelles (références indiquées précédemment et pièce EC-76/pièces jointes n° 11 et 12), les renseignements complémentaires concernant les études d'allergénicité et les tests PCR demandés par l'Autriche (pièce EC-76/pièce jointe n° 44) étaient-ils nécessaires ou utiles pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

469. Mme Nutti se limite à conclure que la demande n'était pas nécessaire, sans donner d'explication. Sa réponse est donc dénuée de tout fondement et il ne doit pas en être tenu compte. Lorsqu'elles ont formulé leur demande, les autorités autrichiennes ont, en fait, suivi les recommandations émises à ce sujet par la consultation d'experts FAO/OMS la plus récente de l'époque. La demande était donc pertinente et nécessaire.

Commentaires détaillés

470. La demande d'études complémentaires sur l'allergénicité a été formulée en complément des études de simulation de la dégradation dans l'estomac et des comparaisons assistées par ordinateur avec des allergènes, qui avaient déjà été fournies par le demandeur. Cette demande, présentée par l'Autriche, concernait deux problèmes (pièce EC-76/pièce jointe n° 44):

> Une demande de dépistage additionnel des *protéines transgéniques* visant à étudier leur fixation au sérum de patients souffrant d'allergies.
>
> Une autre demande d'analyse portant sur les éventuelles modifications de l'allergénicité intrinsèque du maïs causées par la modification génétique, analyse dans laquelle des *extraits complets de plantes* devaient être utilisés.

471. La demande concernant ces informations a été formulée en date du 21 mars 2003 (pièce EC-76, pièce jointe n° 44). À ce moment, une consultation d'experts FAO/OMS sur l'allergénicité des aliments génétiquement modifiés venait de se terminer.[183] Cette consultation a fourni les données qui ont permis d'élaborer l'annexe pertinente relative à l'évaluation de l'allergénicité, jointe à la directive du Codex pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de cultures GM[184], qui a été publiée le 9 juillet 2003.

472. Les membres de la consultation d'experts FAO/OMS ont conçu une approche sous forme d'organigramme de décision pour analyser l'allergénicité potentielle des aliments GM, dans laquelle le dépistage sérologique est l'une des étapes qui doit être réalisée. Le dépistage sérologique peut être soit spécifique (si le gène étranger provient d'une source allergénique et si, de ce fait, des sérums dirigés contre cet allergène doivent être utilisés), soit ciblé (si le gène provient d'une source non réputée allergénique et si, de ce fait, des sérums dirigés contre des allergènes largement apparentés

[183] FAO/OMS, 2001. Consultation mixte FAO/OMS sur les aliments produits par biotechnologie – allergénicité des aliments génétiquement modifiés – Rome, 22 au 25 janvier 2001. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome.
http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/en/ec_jan2001.pdf

[184] Codex Alimentarius, 2003. Principes et directives du Codex sur les aliments dérivés des biotechnologies. Commission du Codex Alimentarius, Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome. Disponible à l'adresse ftp://ftp.fao.org/codex/standard/en/CodexTextsBiotechFoods.pdf.

doivent être utilisés). Dans cette approche, un dépistage sérologique ciblé devrait avoir été effectué pour les protéines transgéniques EPSPS du maïs NK603. La question posée par l'Autriche concernant les tests de fixation au sérum était de ce fait pertinente à ce moment.

473. En outre, les éventuelles modifications des allergènes intrinsèques (qui étaient déjà présents dans l'organisme GM avant que celui-ci ne soit modifié) devraient faire l'objet d'un examen au cours de l'évaluation comparative de la sécurité sanitaire (également dénommée "équivalence substantielle"). La modification génétique pourrait en effet avoir entraîné un changement involontaire de cette allergénicité intrinsèque de la plante. Les allergènes intrinsèques sont mentionnés, par exemple, dans la note 5 du paragraphe 44 de la section de la directive du Codex qui traite de l'analyse de la composition en composants clés:

> "Les principales substances toxiques sont les composés toxicologiquement significatifs connus et présents naturellement dans la plante, comme les composés dont la toxicité potentielle et les concentrations peuvent influer significativement sur la santé (exemple: la solanine des pommes de terre si sa concentration augmente, le sélénium dans le blé) et les allergènes."

474. Les expériences proposées par l'Autriche pour analyser l'allergénicité d'extraits complets de plantes comprenaient notamment des tests de fixation avec des sérums, effectués sur une série de végétaux, ainsi que des études de sensibilisation chez les animaux. Les deux types de tests répondent à l'approche sous forme d'organigramme de décision recommandée par la Consultation d'experts FAO/OMS {FAO/OMS, 2001}; ils sont également mentionnés dans les directives du Codex en tant que méthodes et outils qui doivent être pris en compte au fur et à mesure de l'évolution des connaissances scientifiques et de la technologie.[185] La question de l'Autriche concernant la modification de l'allergénicité potentielle était de ce fait pertinente à cette époque.

475. Dans la pièce EC-76/pièce jointe n° 44, l'Autriche a également demandé que soient mis à sa disposition les données et le matériel nécessaires pour une méthode analytique, y compris les séquences d'amorces PCR nécessaires, et le matériel de référence. Cette demande semble pleinement justifiée et nécessaire dès lors qu'aucune méthode de détection spécifique de cet événement de transformation n'avait été mise à disposition par le demandeur à cette époque.

Maïs Roundup Ready (GA21) (Monsanto)
C/ES/98/01 (pièce n° 78 de la chronologie des CE), C/GB/97/M3/2 (pièce n° 85 de la chronologie des CE)

Question n° 40

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la demande (pièce EC-85/pièces jointes n° 25 et 26), les questions posées par le Danemark (pièce EC-85/pièce jointe n° 32) et les réponses à ces questions (pièce EC-85/pièce jointe n° 41), les renseignements complémentaires demandés par le Danemark (pièce EC-85/pièce jointe n° 42) étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

476. Mme Nutti répond uniquement à un aspect de la demande de renseignements complémentaires du Danemark, à savoir à ce qui a trait à la sécurité sanitaire de la culture GM pour les animaux, sans aborder toutefois la sécurité de l'herbicide appliqué au maïs GA21. Globalement, sa

[185] Codex Alimentarius, 2003; Annexe intitulée "Assessment of Possible Allergenicity, paragraphe 17.

réponse est fondée sur une approche incomplète de la sécurité sanitaire, basée sur l'analyse de la composition et des essais de toxicité chez les animaux effectués à l'aide de protéines purifiées (voir également les observations sur l'évaluation des risques élargis dans la section relative aux questions générales et méthodologiques, ainsi que les commentaires concernant les questions n° 111 à 113), et plus spécifiquement sur une citation incomplète et prêtant à confusion des directives du Codex.

Commentaires détaillés

477. La demande du Danemark comporte deux aspects, à savoir la sécurité sanitaire de la culture GM pour les animaux, et la sécurité sanitaire de l'herbicide utilisé sur la culture GM (c'est-à-dire, nourrissage des animaux avec du maïs GM *ayant reçu un traitement herbicide*, et mesure du transfert des herbicides aux produits animaux comestibles, dans ce cas aux produits du lait et au bétail laitier). Mme Nutti aborde uniquement le premier aspect et non le deuxième.

478. En ce qui concerne le premier aspect, Mme Nutti indique que "[s]elon la directive du Codex Alimentarius régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné […], des tests supplémentaires sur les animaux doivent être demandés si la composition n'est pas comparable à celle des aliments traditionnels, ce qui n'est pas le cas du maïs GA21 de Monsanto".

479. Plusieurs remarques sont à faire. En premier lieu, l'approche générale de Mme Nutti à l'égard de la sécurité, basée sur l'analyse de la composition et sur des essais de toxicité chez les animaux conduits à l'aide de protéines purifiées, est incomplète, comme cela est expliqué dans les commentaires relatifs à l'évaluation des risques élargis dans la section sur les questions générales et méthodologiques, ainsi que dans les commentaires sur les questions n° 111 à 113. En fait, le paragraphe même que cite Mme Nutti (à savoir le paragraphe 53 de la directive du Codex) lie également le problème de l'insuffisance de données concernant d'autres aspects (notamment la caractérisation moléculaire) à la nécessité d'études sur les animaux, mais Mme Nutti ne mentionne pas cette relation. Ainsi, la recommandation suivante figure au paragraphe 53:

> Si la caractérisation de l'aliment indique que les données disponibles sont insuffisantes pour une évaluation complète de son innocuité, des études sur animaux correctement conçues peuvent être demandées sur les aliments entiers.

480. Sur la base de cette recommandation et des considérations fournies ci-dessous, il était de toute manière pertinent de réclamer des études complémentaires d'alimentation animale.

481. En deuxième lieu, il faut remarquer que les directives du Codex concernent la sécurité sanitaire des denrées alimentaires et non pas celle des aliments pour animaux. Elles ne sont donc pas applicables directement au problème à l'étude.

482. En troisième lieu, contrairement aux affirmations de Mme Nutti, les directives du Codex, si elles étaient appliquées par analogie, justifieraient une demande d'essais additionnels sur les animaux.

483. Les bovins et les porcins font partie des animaux cibles des produits alimentaires pour animaux dérivés du maïs, tel que le gluten de maïs. Ces animaux constituent dès lors des "sous-groupes de consommateurs" possédant une physiologie différente de celle du poulet d'élevage utilisé précédemment par le demandeur dans le cadre d'essais de nutrition. Les directives du Codex, lorsqu'elles traitent des applications des cultures GM à l'alimentation humaine (et non à l'alimentation animale), abordent le problème des physiologies différentes des sous-groupes. La phrase suivante, par exemple, est extraite du paragraphe 49 de la section de la directive du Codex qui porte sur les modifications nutritionnelles:

> Une attention particulière devrait être portée aux caractéristiques physiologiques particulières et exigences métaboliques de groupes de population spécifiques, tels que les nourrissons, les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes âgées et celles souffrant de maladies chroniques ou de systèmes immunitaires déficients.[186]

484. S'il est vrai que ce paragraphe vise des sous-populations humaines, on peut imaginer que la même recommandation s'applique aussi à des animaux ayant des physiologies différentes, dans le cas des cultures GM utilisées à des fins d'alimentation animale.

485. En outre, la protéine génétiquement modifiée introduite par le demandeur, la protéine EPSPS mutante du maïs, était différente de la protéine bactérienne CP4 EPSPS précédemment introduite dans d'autres cultures GM. Par conséquent, cette variété GM serait la première culture dotée de cette modification particulière à être commercialisée sur le territoire de l'Union européenne. Le concept de "familiarité" ne serait donc pas applicable au maïs GA21.

486. Il faut ajouter qu'un document de l'OCDE faisant le point sur des études d'alimentation animale, publié en 2003, recommande de réaliser des essais de nutrition sur certains animaux lorsqu'il existe un risque d'effets non intentionnels.[187] C'est le cas, par exemple, des poulets d'élevage à croissance rapide, qui sont considérés comme étant très sensibles aux modifications de la valeur nutritive. Le demandeur avait déjà utilisé des poulets d'élevage lorsque l'autorité compétente danoise a formulé sa demande. Le document de l'OCDE mentionne également l'utilisation d'autres espèces, notamment de vaches laitières en lactation, dont la production de lait peut servir de substitut au taux de croissance.

487. Compte tenu de l'ensemble de ces considérations (physiologie différente, non-applicabilité du concept de "familiarité" et utilité des modèles animaux) et contrairement aux assertions de Mme Nutti, les données demandées par les autorités danoises portant sur des études complémentaires d'alimentation animale relatives au maïs non traité contenant l'événement auraient fourni des renseignements pertinents.

488. Pour ce qui regarde le deuxième aspect, à savoir la sécurité sanitaire de l'herbicide appliqué au maïs GA21, Mme Nutti ne l'analyse pas du tout. Les Communautés européennes offrent les brèves observations qui suivent.

489. Avec ce deuxième problème, les autorités danoises se penchent sur des risques potentiels pour la santé humaine: des résidus d'herbicide sont susceptibles de demeurer dans les produits élaborés à partir d'animaux nourris avec une espèce végétale GM ayant reçu des traitements herbicides (exemple du lait).

490. Les directives du Codex abordent ce problème au paragraphe 54 (Accumulation potentielle de substances significatives pour la santé humaine):

> Certaines plantes à ADN recombiné peuvent présenter des traits (par exemple, une tolérance à un herbicide) qui peuvent conduire indirectement à une accumulation potentielle de résidus de pesticides, de métabolites dégradés de ces résidus, de métabolites toxiques, de contaminants ou d'autres substances qui peuvent être

[186] Directive CAC/GL 45-2003 du Codex, paragraphe 49.

[187] OCDE (2003) Considerations for the Safety Assessment of Animal Feedstuffs derived from Genetically Modified Plants. Série de documents sur la sécurité des nouveaux aliments destinés à la consommation humaine et animale, n° 9. Organisation de coopération et de développement économiques, Paris, 46 pages. Disponible à l'adresse: http://www.olis.oecd.org/olis/2003doc.nsf/LinkTo/env-jm-mono(2003)10

> néfastes pour la santé humaine. L'évaluation de la sécurité devrait prendre en compte ce potentiel d'accumulation. Les procédures traditionnelles pour établir la sécurité sanitaire de ces composés (c'est-à-dire pour l'évaluation de la sécurité des produits chimiques pour l'homme) devraient être appliquées.[188]

491. En conséquence, les questions sont pertinentes du point de vue de la sécurité sanitaire de la culture GM et de tout pesticide susceptible de s'y accumuler.

Question n° 40bis

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la première étude sur les aliments entiers et les premiers tests de performance agronomique (en annexe, lettre d'accompagnement fournie dans la pièce EC-79/pièce jointe n° 19), la deuxième étude sur les aliments entiers réalisée sur des animaux, demandée par le Danemark, l'Autriche et l'Italie (pièce EC-78/85, pièces jointes n° 47, 40 et 72), était-elle nécessaire ou utile pour identifier des effets néfastes potentiels non détectés auparavant?

Commentaires d'ordre général

492. La réponse de Mme Nutti, similaire à celle qu'elle a fournie à la question n° 40, est fondée sur une approche incomplète de la sécurité basée sur l'analyse de la composition et des essais de toxicité chez les animaux effectués à l'aide de protéines purifiées (voir également les observations sur l'évaluation des risques élargis dans la section relative aux questions générales et méthodologiques, ainsi que les commentaires concernant les questions n° 111 à 113), et plus spécifiquement sur une citation incomplète des directives du Codex. La réponse devrait donc être écartée.

Commentaires détaillés

493. Mme Nutti s'appuie sur le paragraphe 53 de la directive du Codex lorsqu'elle affirme que "je crois comprendre que des études complémentaires d'alimentarité sur animaux peuvent être justifiées dans le cas des aliments GM si l'on s'attend à des modifications dans la biodisponibilité des nutriments ou si la composition de l'aliment GM n'est pas comparable à celle de l'aliment traditionnel, et cela n'était pas le cas du maïs GA21".

494. Cette conclusion néglige des aspects importants à deux égards, au moins. En premier lieu, comme cela est indiqué dans les observations sur l'évaluation des risques élargis dans la section relative aux questions générales et méthodologiques, ainsi que dans les commentaires concernant les questions n° 111 à 113, l'approche de Mme Nutti en ce qui a trait à l'analyse de la composition est globalement incomplète. En fait, le paragraphe même que cite Mme Nutti (à savoir le paragraphe 53 de la directive du Codex) lie également le problème de l'insuffisance de données concernant d'autres aspects (notamment la caractérisation moléculaire) à la nécessité d'études d'alimentation animale, mais Mme Nutti ne mentionne pas cette relation. Ainsi, la recommandation suivante figure au paragraphe 53:

> Si la caractérisation de l'aliment indique que les données disponibles sont insuffisantes pour une évaluation complète de son innocuité, des études sur animaux correctement conçues peuvent être demandées sur les aliments entiers.

495. Sur la base de cette recommandation et des considérations fournies ci-dessous, il était de toute manière pertinent de réclamer des études complémentaires d'alimentation animale.

---

[188] Directive CAC/GL 45-2003 du Codex, paragraphe 54.

496. En deuxième lieu, comme cela a déjà été souligné, Mme Nutti cite la directive du Codex qui concerne les *aliments destinés à la consommation humaine* dérivés de cultures GM, alors que la demande en jeu se rapporte à des *aliments destinés à la consommation animale* (et accessoirement à la consommation humaine). Cela étant dit, si l'on souhaite tirer de ces directives des éléments utilisables par analogie, la considération suivante doit être prise en compte:

497. Parmi les animaux cibles des aliments pour animaux dérivés du maïs, tels que le gluten de maïs, on compte par exemple des bovins, des porcins et des volailles. Ces animaux constituent dès lors des "sous-groupes de consommateurs" possédant une physiologie différente de celle du poulet d'élevage utilisé précédemment par le demandeur dans le cadre d'essais de nutrition. Les directives du Codex (lorsqu'elles traitent des applications des cultures GM à l'alimentation humaine et non à l'alimentation animale), abordent le problème des physiologies différentes des sous-groupes. La phrase suivante, par exemple, est extraite du paragraphe 49 de la section de la directive du Codex qui porte sur les modifications nutritionnelles:

> Une attention particulière devrait être portée aux caractéristiques physiologiques particulières et exigences métaboliques de groupes de population spécifiques, tels que les nourrissons, les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes âgées et celles souffrant de maladies chroniques ou de systèmes immunitaires déficients.[189]

498. S'il est vrai que ce paragraphe vise des sous-populations humaines, on peut imaginer que la même recommandation s'applique aussi à des animaux ayant des physiologies différentes, dans le cas des cultures GM utilisées à des fins d'alimentation animale.

499. De plus, un document de l'OCDE faisant le point sur les études relatives à l'alimentation, publié après la formulation de la demande, recommande que des essais de nutrition soient effectués sur des animaux hautement productifs qui sont considérés comme étant très sensibles aux modifications de la valeur nutritionnelle des cultures GM.[190] C'est le cas notamment du poulet d'élevage à croissance rapide, déjà utilisé par le demandeur. La vache laitière en cours de lactation, dont il est possible de mesurer la production et les caractéristiques laitières, peut servir de modèle, auquel cas la production de lait remplacerait le taux de croissance.

500. Par ailleurs, la protéine génétiquement modifiée introduite par le demandeur, la protéine EPSPS mutante du maïs, était différente de la protéine bactérienne CP4 EPSPS précédemment introduite dans d'autres cultures GM. Par conséquent, cette variété GM serait la première culture dotée de cette modification particulière à être commercialisée sur le territoire de l'Union européenne. Le concept de "familiarité" ne serait donc pas applicable au maïs GA21.

501. Au vu de ces considérations et contrairement à la conclusion de Mme Nutti, les données demandées par les autorités compétentes des trois États Membres auraient fourni des informations pertinentes pour s'assurer de la sécurité sanitaire du maïs GA21.

---

[189] Directive CAC/GL 45-2003 du Codex, paragraphe 49.

[190] OCDE (2003) Considerations for the Safety Assessment of Animal Feedstuffs derived from Genetically Modified Plants. Série de documents sur la sécurité des nouveaux aliments destinés à la consommation humaine et animale, n° 9. Organisation de coopération et de développement économiques, Paris, 46 pages.
http://www.olis.oecd.org/olis/2003doc.nsf/LinkTo/env-jm-mono(2003)10

Question n° 41

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la notification (pièce EC-87/pièce jointe n° 1), les lettres supplémentaires de Monsanto fournissant des données additionnelles (pièce EC-87/pièces jointes n° 3 et 7, textes du CBI dans les pièces jointes n° 8 et 14) et les conclusions de la Commission sur la modification génétique selon lesquelles ce produit ne présente pas de risques pour l'environnement (pièce EC-87/pièces jointes n° 8 à 9), les renseignements complémentaires concernant des données sur la composition des sojas à haute teneur en acide oléique et l'altération du profil protéique de ce produit demandés par l'autorité compétente principale (pièce EC-87/pièces jointes n° 11, 13 et 15) étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

502. Mme Nutti et M. Squire ont fait des commentaires sur cette question. Étant donné que Mme Nutti est d'accord sur le fait qu'un complément d'information était nécessaire, les Communautés européennes s'abstiennent, à ce stade, de tout commentaire sur ce sujet. Quant à M. Squire, il indique que "les demandes de renseignements complémentaires (pièce EC-87, pièces jointes n° 11, 13 et 15) semblent porter principalement sur la sécurité sanitaire en tant qu'aliment". Ce fait coïncide avec le courrier de l'autorité compétente principale qui mentionne de façon spécifique que la demande se rapportait à l'évaluation de la sécurité sanitaire à des fins d'alimentation animale.

Question n° 42

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la notification (pièce EC-88/pièce jointe n° 1) et les renseignements additionnels fournis par l'auteur de la notification (pièce EC-88/pièces jointes n° 10 et 11), les renseignements concernant l'allergénicité, la caractérisation moléculaire, et le transfert de gènes dans le tractus digestif demandés par l'autorité compétente principale (pièce EC-88/pièce jointe n° 12) étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

503. Mme Nutti ne répond pas à la question. Celle-ci concerne les renseignements complémentaires demandés très spécifiquement par l'autorité compétente principale dans la pièce EC-88/*pièce jointe n° 12*. Mme Nutti donne en revanche une analyse (moins pertinente) concernant la demande de renseignements complémentaires formulée par l'autorité compétente principale dans la pièce EC-88/*pièce jointe n° 9*, à laquelle le demandeur a fourni des réponses dans la pièce EC-88/*pièce jointe n° 11*. Il ne faut donc pas tenir compte des observations de Mme Nutti. Les Communautés européennes vont donner une brève réponse à la véritable question.

Commentaires détaillés

504. La question n° 42 adressée aux experts du Groupe spécial se rapporte aux questions posées par l'autorité compétente principale dans la pièce EC-88/pièce jointe n° 12. La demande de renseignements complémentaires que contient cette pièce jointe (lettre de l'autorité compétente principale du 01.10.1999) concerne très spécifiquement le risque que présente pour l'homme et pour l'animal la possibilité de survie du matériel GM au cours de la digestion des ruminants et le transfert ultérieur de ce matériel vers les cellules du canal intestinal. Mme Nutti, cependant, traite les questions auxquelles le demandeur a déjà fourni des réponses dans la pièce EC-88/pièce jointe n° 11 et non les questions de la pièce EC-88/pièce jointe n° 12. Son analyse des réponses qui figurent dans la pièce jointe n° 11 est en outre incomplète dès lors qu'elle tient uniquement compte du sucre en tant que

produit utilisable pour les aliments destinés à la consommation humaine et animale, alors que des sous-produits de l'élaboration du sucre, tels que la pulpe de betterave sucrière, sont également utilisés pour l'alimentation animale.

505. Pour ce qui regarde la demande de renseignements complémentaires proprement dite, le transfert horizontal de gènes provenant des denrées alimentaires et des aliments pour animaux génétiquement modifiés dans le tractus gastro-intestinal fait l'objet de débats au sein de forums mis en place par des organismes internationaux depuis 1990, en même temps que d'autres thèmes tels que l'usage de gènes de résistance à des antibiotiques (voir les commentaires aux questions n° 1 et 2).[191] La digestibilité des protéines dérivées de l'expression de transgènes a également été examinée.[192] Des publications récentes montrent qu'une fraction des protéines transgéniques et de l'ADN des cultures GM, comme par exemple la protéine Cry1Ab et son gène dans le maïs GM, peuvent survivre au transit intestinal après que ces cultures GM ont été consommées par les animaux cibles *in vivo*.[193] En conséquence, l'examen de la question soulevée par l'autorité compétente principale belge dans la pièce EC-88/pièce jointe n° 12 était hautement pertinente pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des cultures GM, et notamment de la betterave sucrière Roundup Ready, pour l'alimentation animale.

---

[191] IFBC (1990) Biotechnologies and food: Assuring the safety of foods produced by genetic modification. Regulatory Toxicology and Pharmacology 12: S1-S196. FAO/OMS (1991) Stratégies d'évaluation de la salubrité des aliments produits par biotechnologie, compte rendu d'une consultation conjointe FAO/OMS. Organisation mondiale de la santé, http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/1990/en/. FAO/OMS (1996) Biotechnology and Food Safety. Compte rendu d'une consultation conjointe FAO/OMS, Rome, Italie, du 30 septembre au 4octobre 1996. FAO Food and Nutrition Paper 61. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome. http://www.fao.org/es/ESN/food/pdf/biotechnology.pdf. FAO/OMS (2000) Aspects de la salubrité des aliments génétiquement modifiés d'origine végétale. Rapport d'une consultation conjointe d'experts FAO/OMS sur les aliments produits par biotechnologie, Genève, Suisse, 29 mai-2 juin 2000. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome. ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/gmreport.pdf. OCDE (1993) Safety Evaluation of Foods Derived by Modern Biotechnology. Organisation de coopération et de développement économiques, Paris. http://www.oecd.org/dataoecd/57/3/1946129.pdf. OCDE (1996) Food Safety Evaluation. Organisation de coopération et de développement économiques, Paris OCDE (1998) Compte rendu du séminaire de l'OCDE sur les essais toxicologiques et nutritionnels des nouveaux aliments, Aussois, France, du 5 au 8 mars 1997. Organisation de coopération et de développement économiques, Paris. http://www.olis.oecd.org/olis/1998doc.nsf/LinkTo/sg-icgb(98)1-final.

[192] IFBC (1990) Biotechnologies and food: Assuring the safety of foods produced by genetic modification. Regulatory Toxicology and Pharmacology 12: S1-S196. FAO/OMS (1995) Application of the Principles of Substantial Equivalence to the Safety Evaluation of Foods or Food Components from Plants Derived by Modern Biotechnology, Report of A WHO Workshop. Organisation mondiale de la santé, Genève. FAO/OMS (1996) Biotechnology and Food Safety. Compte rendu d'une consultation conjointe FAO/OMS, Rome, Italie, du 30 septembre au 4 octobre 1996. FAO Food and Nutrition Paper 61. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome. http://www.fao.org/es/ESN/food/pdf/biotechnology.pdf. FAO/OMS (2001) Allergenicity of Genetically Modified Foods. Rapport d'une consultation conjointe d'experts FAO/OMS sur les aliments produits par biotechnologie. Rome, du 22 au 25 janvier 2001. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome. ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/allergygm.pdf.

[193] Chowdhury, E.H., Shimada, N., Murata, H., Mikami, O., Sultana, P., Miyazaki, S., Yoshioka, M., Yamanaka, N., Hirai, N., Nakajima, Y. (2003) Detection of Cry1Ab protein in gastrointestinal contents but not visceral organs of genetically modified Bt11-fed calves. Veterinary and Human Toxicology 45: 72 à 75. Chowdhury, E.H., Mikami, O., Murata, H., Sultana, P., Shimada, N., Yoshioka, M., Guruge, K.S., Yamamoto, S., Miyazaki, S., Yamanaka, N., Nakajima, Y. (2004) Fate of maize intrinsic and recombinant genes in calves fed genetically modified maize Bt11. Journal of Food Protection 67: 365 à 370. Einspanier, R., Lutz, B., Rief, S., Berezina, O., Zverlov, V., Schwarz, W., Mayer, J. (2004) Tracing residual recombinant feed molecules during digestion and rumen bacterial diversity in cattle fed transgene maize. European Food Research and Technology 218: 269 à 273.

Question n° 43

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la notification et les renseignements additionnels fournis par l'auteur de la notification (pièce EC-88/pièces jointes n° 10, 11, 13, 14, 15, 16 et 18 à 26), les renseignements concernant la caractérisation moléculaire et l'allergénicité de l'événement "77" demandés par l'autorité compétente principale (pièce EC-88/pièces jointes n° 27 et 28) étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

506. Les observations de Mme Nutti concernent uniquement la question de l'allergénicité. Sa déclaration selon laquelle "[les données préalablement fournies par le demandeur] sur ce sujet abordaient tous les points recommandés par la Consultation d'experts FAO/OMS de 1996 et la directive du Codex Alimentarius régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné (CAC/GL 45-2003), ainsi que par l'annexe de cette Directive sur l'évaluation de l'allergénicité potentielle" est totalement dénuée de fondement et prête à confusion dans la mesure où elle n'indique pas si la demande de données additionnelles de l'autorité compétente principale était ou non fondée d'un point de vue scientifique. Mme Nutti omet opportunément de signaler que la demande de l'autorité compétente principale est entièrement conforme aux recommandations du Codex et de la FAO/OMS.

507. Par ailleurs, les Communautés européennes observent qu'aucun expert n'a fait de commentaire sur la demande de renseignements complémentaires concernant la caractérisation moléculaire. Les Communautés européennes font référence aux principes acceptés au niveau international concernant la nécessité d'une caractérisation moléculaire détaillée dans une évaluation approfondie de la sécurité sanitaire (voir la section III sur les questions générales et méthodologiques et les réponses des experts aux questions n° 9, 111 et suivantes).

Commentaires détaillés

508. Dans la mesure où Mme Nutti n'a fourni aucune explication, on ne peut que supposer que sa démarche générale en ce qui concerne les évaluations d'allergénicité est fondée sur des hypothèses identiques à celles que le demandeur a faites, à savoir que la plupart des allergènes ont en commun deux caractéristiques courantes: la première est que les allergènes alimentaires sont généralement abondants dans la nourriture, d'habitude plus de 1 pour cent du total des protéines, et la deuxième est que les allergènes alimentaires sont stables au cours de la digestion gastrique; un essai spécifique concernant la stabilité gastrique a été établi et validé à l'aide d'un large éventail d'allergènes alimentaires connus.

509. De ce point de vue, l'évaluation de l'allergénicité est possible seulement sur la base de paramètres *in silico* et *in vitro*, tels que l'homologie de séquences et la stabilité.

510. Toutefois, ce point de vue n'est pas partagé par de nombreux autres scientifiques qui sont d'avis que des essais complémentaires, recourant en particulier à des sérums provenant de patients et de modèles animaux, sont nécessaires pour évaluer l'allergénicité.

511. Les réponses et les demandes de l'autorité compétente principale témoignent de façon très scientifique de ce débat de spécialistes: selon l'autorité compétente principale, la méthode faisant intervenir uniquement la comparaison de l'homologie, la comparaison des séquences ainsi que l'analyse de stabilité n'est pas pertinente dans toutes les circonstances, dans la mesure où il est nécessaire de tenir compte, par exemple, des caractéristiques tridimensionnelles des épitopes et de

l'instabilité de plusieurs allergènes connus. L'autorité compétente fait référence à la nécessité d'identifier d'éventuelles réactivités croisées à l'aide de méthodes telles que le "RAST".

512. Le débat scientifique concernant l'évaluation de l'allergénicité fait depuis longtemps l'objet de controverses au sein des organismes internationaux comme l'OCDE et a permis d'élaborer des modèles de plus en plus complets dans le cadre des consultations d'experts FAO/OMS et des directives du Codex. L'autorité compétente a tenu compte des conséquences de ces discussions. La Directive CAC/GL 45-2003 explique, dans l'annexe concernant l'évaluation de l'allergénicité potentielle, que:

> […] Les recherches d'homologie de séquences ont certaines limites. En particulier, les comparaisons se limitent aux séquences d'allergènes connus se trouvant dans les banques de données accessibles au public et dans la littérature scientifique. Il y a également des limites dans la capacité de ces comparaisons à détecter des épitopes non contigus, capables de se fixer eux-mêmes spécifiquement aux anticorps IgE. Un résultat négatif d'homologie de séquences indique que la protéine nouvellement exprimée n'est pas un allergène connu et qu'elle n'est pas susceptible d'avoir une réactivité croisée avec des allergènes connus. Un résultat indiquant l'absence d'une homologie de séquences significative devrait être pris en compte avec l'ensemble des autres données découlant de cette stratégie lorsqu'on évalue le potentiel allergénique de protéines nouvellement exprimées. Des études approfondies devraient être menées lorsque cela s'avère nécessaire.[194]

513. De façon similaire, la Consultation d'experts FAO/OMS de 2001 sur l'allergénicité des aliments dérivés de la biotechnologie (Mme Nutti fait référence à une précédente consultation tenue en 1996) parvient à la conclusion suivante:

> Lorsque la protéine exprimée provient d'une source qui n'est pas connue comme étant allergénique, l'organigramme de décision élaboré par les experts FAO/OMS en 2001 met l'accent 1) sur l'homologie de séquence avec des allergènes connus (alimentaires et environnementaux), 2) sur un dépistage sérologique ciblé visant à établir la réactivité croisée avec des sérums provenant de patients allergiques à des matières qui sont largement liées au matériel source du gène, 3) sur la résistance à la pepsine et 4) sur des essais d'immunogénicité chez des modèles animaux (annexe 4). Dans cette situation, la recherche d'allergènes homologues est fondée sur deux procédures. La première consiste à rechercher, dans les banques de données, un allergène ayant une séquence d'acides aminés homologue, conformément aux principes décrits dans la section 6.1. Si cette recherche met en lumière une certaine homologie avec un allergène connu, qui donne à penser qu'il existe une possibilité de réactivité croisée, la protéine est considérée comme étant un risque allergénique. Normalement, il n'est pas nécessaire d'effectuer une évaluation plus poussée. La deuxième procédure est mise en œuvre si l'on ne trouve pas de protéine homologue de ce type. Dans un tel cas, la réactivité croisée est testée sur une série d'échantillons de sérums contenant une grande quantité d'anticorps IgE caractérisés par une spécificité largement apparentée à celle de la source du gène (section 6.3).[195]

[194] Section 3.2, paragraphes 10 et 11.

[195] 2001 FAO/WHO Expert Consultation on Allergenicity of Foods derived from Biotechnology, http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/ec_jan2001/en/, paragraphe 5.4.

514. Enfin, selon la dernière consultation FAO/OMS sur les aliments génétiquement modifiés (2003):

> Il est admis qu'il n'existe pas un paramètre unique capable de prédire le pouvoir allergène d'une substance. Récemment, une stratégie a été mise au point pour évaluer l'allergénicité des produits issus de la biotechnologie (FAO/OMS, 2001; Commission du Codex Alimentarius, 2003) sur la base des paramètres suivants: source du gène, homologie de séquences, analyse du sérum de patients connus pour être allergiques à l'organisme source ou à des sources apparentées éloignées, résistance à la pepsine, prévalence du caractère et évaluation à l'aide de modèles animaux. La Consultation recommande de poursuivre les efforts pour développer et valider les modèles et indique la nécessité d'améliorer l'accès et l'interconnexion des bases de données existantes ou de constituer une base de données centralisée concernant les épitopes linéaires et structurels et de créer des instruments utiles pour rechercher le pouvoir allergène des transgènes.[196]

515. Ainsi, dans le cas présent, s'il est vrai que le demandeur a fourni certaines données relatives à l'analyse de séquences et à la stabilité, la demande de tests d'allergénicité plus poussés formulée par l'autorité compétente était une conséquence du différend existant entre les scientifiques en ce qui concernait la nécessité d'une amélioration des méthodes d'évaluation, comme en témoignent les documents cités ci-dessus. Il faut observer qu'en matière d'évaluation de l'allergénicité, le Codex ne donne en définitive aucune orientation harmonisée et convenue qui serait susceptible de limiter l'analyse aux deux tests fournis par le demandeur.

516. En ce qui concerne la demande de renseignements complémentaires relatifs à la caractérisation moléculaire, à laquelle aucun expert n'a répondu, les Communautés européennes souhaiteraient proposer les brèves observations suivantes:

517. Dans le cas présent, l'autorité compétente principale a expliqué de façon très claire dans sa requête (pièce EC-88/pièce jointe n° 27, 16 novembre 2000) le fondement de la demande de renseignements complémentaires: manque de qualité des images obtenues par transfert de Southern et, en outre, préoccupation exprimée concernant un fragment dont la présence a été observée et pour lequel les explications fournies sont insuffisantes. Étant donné les données disponibles à la date de la demande, les renseignements demandés concernant la caractérisation moléculaire étaient donc nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides.

Question n° 44

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la notification (pièce EC-94/pièces jointes n° 1 à 3), les renseignements demandés par les Pays-Bas (pièce EC-94/pièce jointe n° 12) concernant la caractérisation moléculaire, l'analyse des séquences

[196] Consultation FAO/OMS sur les aliments issus d'animaux GM, 2003, http://www.fao.org/documents/show_cdr.asp?url_file=/DOCREP/006/Y5316E/y5316e01.htm, section 5.2.2.3. À remarquer qu'il a été démontré que même la présente stratégie fondée sur un modèle de prédiction des séquences établi par la FAO/OMS pouvait être améliorée dans des groupes importants (voir, par exemple, Stadler and Stadler, Allergenicity prediction by protein sequence, FASEB, J 2003, 17, 9, 1141-3; Kleter, G.A., Peijnenburg, A.A.C.M. (2002) Screening of transgenic proteins expressed in transgenic food crops for the presence of short amino acid sequences identical to potential, IgE - binding linear epitopes of allergens. BMC Struct Biol, 2002, 2, 1, 8. et Zorzet *et al.*, Prediction of food protein allergenicity: a bioinformatic learning systems approach, *in* Silico Biol, 2002, 2, 4, 525 à 534). Les difficultés que présente le concept sont résumées dans Jank et Haslberger, Improved evaluation of potential allergens in GM food, Trends Biotechnol., 2003, 21, 6, 249 à 250.

d'ADN de l'événement d'insertion, l'analyse des niveaux de protéines, l'effet du traitement au glyphosate, la composition et la toxicologie, et la demande d'une étude sur les vaches laitières étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

518. Mme Nutti et M. Andow font tous deux des commentaires sur cette question dans leurs domaines d'expertise respectifs. Ces commentaires se chevauchent en ce qui a trait aux questions n° 4 et 6 de la demande de l'autorité compétente principale. Les Communautés européennes sont en désaccord avec l'ensemble des conclusions de Mme Nutti dès lors qu'elles sont fondées sur une interprétation erronée des documents présentés (question n° 3) ou qu'elles ne répondent pas véritablement à la question (questions n° 4 et 5), ou encore qu'elles sont dénuées de fondement (question n° 6). Les Communautés européennes sont également en désaccord avec un aspect de l'analyse de M. Andow pour la question n° 6 de la demande de l'autorité compétente.

519. Par ailleurs, comme aucun expert n'a fait de commentaire sur les questions n° 1 et 2 de la demande de l'autorité compétente, les Communautés européennes fourniront une brève explication à ce sujet.

Commentaires détaillés

520. Les observations de Mme Nutti concernant la question n° 3 de la demande de l'autorité compétente sont basées sur une erreur, puisqu'elle confond la réponse du demandeur à cette requête avec les données présentées à l'origine.

521. Mme Nutti conclut que les renseignements n'étaient pas nécessaires pour assurer la validité de l'évaluation de la sécurité sanitaire parce que "l'explication donnée par l'auteur de la notification était acceptable dès lors que, dans la pièce EC-94/pièce jointe n° 13, il avait présenté les résultats d'une deuxième année d'étude visant à vérifier cette supposition, et que ces résultats confirmaient que les niveaux d'expression étaient similaires".

522. De fait, les données présentées par le demandeur dans la pièce jointe n° 13 sont précisément les données manquantes que l'autorité compétente avait demandées. Ces données ont été remises en 2002. La demande de l'autorité compétente date de 2000.

523. En conséquence, Mme Nutti confirme implicitement que la demande de l'autorité compétente principale était fondée et que les renseignements complémentaires étaient donc nécessaires pour parvenir à une conclusion valide sur ce problème.

524. En ce qui concerne la question n° 4 de l'autorité compétente principale, Mme Nutti et M. Andow abordent des aspects différents de la question dans leurs commentaires respectifs.

525. Les commentaires de Mme Nutti concernent la nécessité de comparer le maïs traité à l'herbicide avec le maïs non traité. L'autorité compétente principale avait demandé ces données pour vérifier si les pulvérisations d'herbicide pouvaient avoir eu une influence sur les résultats des données de composition. Le demandeur, dans sa pétition initiale, avait fourni certaines données où étaient comparées collectivement des échantillons traités et non traités avec d'autres groupes d'échantillons (données relatives à la composition, pièce EC-94/pièce jointe n° 2, pages 76 à 186; Demande pièce EC-94/pièce jointe n° 12).

526. Dans ses observations, Mme Nutti indique qu'habituellement la comparaison entre cultures GM et cultures non GM n'implique pas de traitement herbicide de la culture GM. Elle fait également allusion aux informations fournies a posteriori par le demandeur (pièce EC-94/pièce jointe n° 13) indiquant que, pour d'autres cultures GM (maïs GA21, soja Roundup Ready), aucun effet du traitement herbicide sur les données de composition n'avait été observé. Elle conclut en outre que les données relatives aux cultures traitées et non traitées avaient été fournies et que la demande de renseignements complémentaires n'était donc pas nécessaire pour l'évaluation de la sécurité sanitaire.

527. Cependant, les arguments apportés par Mme Nutti viennent en fait appuyer la demande de l'autorité compétente principale qui vise à vérifier l'absence d'effet du glyphosate. Dans la mesure où les données concernant des échantillons traités et non traités sont déjà disponibles, le traitement constitue une variable et l'on peut donc comparer ces données pour vérifier si cette variable entraîne ou non des différences, comme cela a été fait précédemment pour d'autres cultures GM.

528. Ce problème est également abordé par la Directive du Codex de 2003, sous le titre "Analyses de la composition en composants clés", où il est recommandé de comparer les cultures GM avec leurs produits traditionnels de référence, traités et non traités à l'herbicide.

> Des analyses de concentrations des composants clés des plantes à ADN recombiné et, spécialement ceux caractéristiques de l'aliment, devraient être comparées par une analyse équivalente d'un produit traditionnel de référence cultivé et récolté dans les mêmes conditions. Dans certains cas, il peut être nécessaire de considérer la nécessité d'une comparaison complémentaire avec la plante à ADN recombiné cultivée dans les conditions agronomiques prévues (exemple: application d'un herbicide).[197]

529. Le traitement d'une culture GM (MaisGard Roundup Ready utilisant des gènes TH et Bt empilés) par application d'herbicide (glyphosate) est susceptible de déclencher des modifications du métabolisme de l'événement du maïs GM. Les effets sur le métabolisme des végétaux, dans les conditions régionales, de l'application de l'herbicide sur l'événement de cette culture GM n'étaient pas connus à l'époque. Ainsi, les effets toxiques sur les organismes non cibles susceptibles d'être exposés à l'événement du maïs GM traité (par exemple, les personnes, les vaches laitières et un grand nombre d'autres herbivores consommant du maïs MaisGard Roundup Ready traité à l'herbicide) ne pouvaient être prédits sans essais. En conséquence, les données comparatives relatives au maïs GM traité et non traité étaient indispensables pour évaluer ces effets.

530. Le commentaire de M. Andow concernant la question n° 4 porte sur la méthode d'analyse statistique demandée par l'autorité compétente principale. Comme M. Andow le fait remarquer à juste titre, le modèle et l'analyse statistiques utilisés par l'auteur de la notification ne permettent pas d'estimer un effet du gène RR indépendant de l'effet du glyphosate (voir les commentaires de M. Andow, paragraphe 44.07). Les données fournies sont donc inadéquates pour mettre en évidence les interactions entre la culture GM, l'environnement local, le(s) traitement(s) herbicide(s) et tout organisme non cible susceptible d'être exposé aux produits géniques GM, aux herbicides appliqués et à leurs métabolites présents dans la culture TH après le traitement au glyphosate.

531. En conclusion, la demande de l'autorité compétente principale visant à obtenir une analyse statistique complémentaire pour vérifier si les pulvérisations d'herbicide peuvent avoir entraîné des modifications additionnelles de la composition étaient justifiées et nécessaires pour parvenir à une conclusion concernant la sécurité sanitaire du maïs MON810 x GA21.

---

[197] Directive CAC/GL 45-2003 du Codex, paragraphe 44.

532. Dans ses commentaires concernant la question n° 5 de la demande de l'autorité compétente principale, Mme Nutti aborde deux problèmes différents, à savoir la demande de comparaisons additionnelles de l'hybride MON810 x GA21 avec des lignées non GM, et la demande de données sur les facteurs antinutritionnels et les métabolites secondaires additionnels.

533. Pour ce qui regarde la demande de comparaisons additionnelles de l'hybride MON810 x GA21 avec des lignées non GM, Mme Nutti fait allusion à "diverses approches" qui peuvent être utilisées pour effectuer des comparaisons fondées sur l'analyse de la composition d'un hybride GM. Elle considère que l'approche adoptée par le demandeur, à savoir celle qui consiste à comparer l'hybride à ses lignées parentales (mais non aux produits traditionnels de référence, à condition qu'une telle comparaison ait déjà été effectuée, mais uniquement entre les lignées parentales et leurs produits traditionnels de référence) est suffisante.

534. L'autorité compétente principale, de son côté, est d'avis qu'une comparaison (directe) de l'hybride avec les produits traditionnels de référence serait également nécessaire.

535. En fait, le problème des besoins exacts en données correspondant aux croisements classiques de deux lignées GM parentales fait encore l'objet de débats à l'intérieur et à l'extérieur de l'Union européenne. Une comparaison des diverses législations nationales en matière de cultures GM montre qu'il existe des différences quant à la perception scientifique des besoins d'évaluations plus poussées des risques, et à l'obligation de notifier ou non les croisements classiques entre des lignées GM.[198] Ce problème n'est pas abordé de façon spécifique par la directive du Codex.

536. La sécurité sanitaire des lignées parentales est importante, parce que l'hybride peut présenter les mêmes modifications génétiques que ces lignées GM parentales. L'information concernant les lignées parentales ne peut toutefois pas, à elle seule, garantir pleinement que le croisement sera lui-même sans danger. Ainsi, des interactions peuvent se produire, dans le croisement classique entre des lignées GM, entre le matériel génétique introduit et les produits qui en sont dérivés (des enzymes, par exemple).

537. Ainsi, il est possible que les nouveaux gènes participent à des étapes différentes de la même voie (cascade) de réactions enzymatiques (telles que la formation d'une vitamine ou d'une fibre végétale). Si ces gènes sont introduits dans des cultures GM distinctes, qui sont ensuite croisées l'une avec l'autre, il est possible que le croisement présente des traits qui le distinguent des lignées parentales (comme cela a été observé, par exemple, par Pincon *et al.* (2001) dans des arbres GM présentant une production modifiée de précurseurs de composants des fibres cellulaires).[199] Un autre exemple est constitué par l'"extinction génique" (inactivation de la fonction génique) provoquée par le rapprochement, au sein de la même plante, de gènes qui présentent des séquences similaires provenant de parents différents (comme l'ont observé, par exemple, Charrier *et al*. (2000) et De Wilde *et al*. (2001)).[200] Il est intéressant d'observer que l'autorité compétente britannique a demandé des données concernant l'homologie des constructions transgéniques insérées dans les lignées parentales

[198] Kuiper, H.A., Kleter, G.A., Noteborn, H.P.J.M., Kok, E.J. (2001) Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods. Plant Journal 27: 503 à 528.
http://www.blackwellpublishing.com/plantgm/tpj1119.pdf

[199] Pincon, G., *et al.* (2001) Simultaneous down-regulation of caffeic/5-hydroxy ferulic acid-O-methyltransferase I and cinnamoyl-coenzyme a reductase in the progeny from a cross between tobacco lines homozygous for each transgene. Consequences for plant development and lignin synthesis. Plant Physiology 126: 145 à 155.

[200] Charrier, B., Scollan, C., Ross,S., Zubko, E., Meyer, P. (2000) Co-silencing of homologous transgenes in tobacco. Molecular Breeding 6: 407-419; De Wilde, C., Podevin, N., Windels, P., Depicker, A. (2001) Silencing of antibody genes in plants with single-copy transgene inserts as a result of gene dosage effects. Molecular Genetics and Genomics 265: 647 à 653.

génétiquement modifiées de maïs MON810 et GA21 (pièce EC-94/pièce jointe n° 10). Cette information aurait également été particulièrement importante pour ce qui concerne l'"extinction génique" qui vient d'être mentionnée et qui est susceptible de se présenter dans la lignée hybride MON810 x GA21 en cas d'homologie entre les constructions.

538. Dans la pièce EC-94/pièce jointe n° 13, réponse à la question n° 1, alinéa B, avant-dernier point, l'auteur de la notification affirme:

> Enfin, il n'y a pas de mécanisme connu par lequel deux inserts localisés sur des sites différents de différents chromosomes peuvent stimuler une recombinaison l'un de l'autre (s'ils n'expriment pas de protéine impliquée dans le schéma de recombinaison).

539. Cette affirmation est juste, pour l'essentiel, mais elle prête aussi à confusion car elle donne l'impression que seule la recombinaison dans les inserts fonctionnels est pertinente pour l'évaluation des risques. Pourtant, dans les plantes, les gènes interagissent avec d'autres gènes suivant des schémas parfois très complexes impliquant des gènes distants, situés sur les mêmes chromosomes ou sur d'autres. Il est donc possible qu'une recombinaison survienne entre des gènes, ou au sein de gènes, situés sur d'autres loci, et qu'une interaction se produise entre ces gènes et un gène inséré. En outre, la taille des motifs de séquence impliquée dans les événements de recombinaison peut être faible. La possibilité de la présence d'événements d'insertion aléatoires de petite taille, non recherchés et non détectés, dans les événements de maïs GM parentaux MON810 et GA21, ne peut être exclue. Pour vérifier que le maïs GM hybride est sûr, il est donc nécessaire de tester séparément l'hybride, puis de le comparer non seulement aux événements GM parentaux, mais aussi aux produits traditionnels de référence.[201]

540. Bien que cette question ne soit pas abordée de façon spécifique dans la directive de 2003 du Codex, certains passages de ce texte viennent également appuyer la démarche de l'autorité compétente principale. Ainsi, alors que le paragraphe 44 de la directive fait la recommandation suivante:

> "Le référentiel utilisé dans cette évaluation devrait être idéalement une lignée *parentale* la plus proche de l'isogénie." [les mots en italique ne le sont pas dans le texte original][202]

541. La même directive indique que:

> "Des analyses de concentrations des composants clés des plantes à ADN recombiné et, spécialement ceux caractéristiques de l'aliment, devraient être comparées par une analyse équivalente d'un produit *traditionnel de référence* cultivé et récolté dans les mêmes conditions."[203] [les mots en italique ne le sont pas dans le texte original]

542. La directive du Codex définit de la manière suivante un produit traditionnel de référence:

---

[201] Voir Wilson *et al.* 2004; Technical report for EcoNexus; Freese and Schubert 2004 Biotechnology and Genetic Engineering 21: 299 à 324. The Committee on Identifying and Assessing Unintended Effects of Genetically Engineered foods on human health (2004). "Safety of Genetically Engineered Foods: Approaches to assessing Unintended Health Effects". Publié par: The National academic press, Washington, D.C. National academy of Sciences (le fichier pdf peut être acheté et téléchargé sur le site www.national-academies.org).

[202] Directive CAC/GL 45-2003 du Codex, paragraphe 44.

[203] *Ibid*.

> Un organisme/une variété apparenté(e), ses composants et/ou ses produits, pour lesquels existe une expérience de l'innocuité basée sur une utilisation courante en tant qu'aliment.[204]

543. Dans le cas présent, les lignées parentales GM ne peuvent pas être considérées comme des "produits traditionnels de référence" présentant un historique d'utilisation sans danger conformément à ces normes, puisqu'au moment de la demande de l'autorité compétente principale néerlandaise, l'événement MON810 avait été approuvé uniquement pour un certain nombre d'années dans l'Union européenne, et que la procédure d'approbation de l'événement GA21 était toujours en cours. En conséquence, la comparaison avec les lignées parentales GM n'était pas suffisante et la demande d'une comparaison de l'hybride MON810 x GA21 avec des lignées non GM était justifiée.

544. D'une manière plus générale, les données concernant la sécurité sanitaire des végétaux parents issus de la biotechnologie sont évidemment pertinentes pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des produits végétaux hybrides. Bien que pertinentes, elles ne sont cependant pas suffisantes.

545. Il faut également noter que cette approche a été confirmée récemment sous l'angle de la caractérisation moléculaire par un compte rendu du Conseil consultatif scientifique (SAP) de l'Agence pour la protection de l'environnement des États-Unis (EPA)[205], dans le cadre de la loi sur les insecticides, les fongicides et les rodenticides (FIFRA), qui abordait ce problème général dans le contexte d'un nouveau produit spécifique (Bt Cry1F/Cry1Ac). Selon le Conseil consultatif américain:

> Une caractérisation moléculaire du nouveau produit devrait montrer que les caractéristiques/séquences recombinantes du nouveau produit sont identiques à l'insertion/aux caractéristiques de leurs lignées parentales. En principe, la méthode de croisement des deux lignées parentales est susceptible d'avoir une incidence sur les caractéristiques génétiques des caractères insérés. Il est donc nécessaire d'avoir des preuves qu'aucun effet de ce type ne s'est produit. Pour ces produits, une évaluation des risques combinant *des éléments de preuve des lignées parentales et du produit devrait être exigée*.

546. Comme cela a déjà été expliqué dans de précédents commentaires, l'éventualité d'effets non intentionnels produits par l'hybridation entre les deux événements GM ne peut être exclue. Normalement, il n'est pas exigé, pour évaluer un événement de transformation particulier, de fournir des données expérimentales relatives à l'effet de l'hybridation entre l'événement étudié et d'autres événements GM précédemment autorisés ou faisant l'objet d'une évaluation séparée. Cette pratique peut se justifier si l'on suppose que la fréquence d'apparition de ce type d'hybrides non intentionnels est faible dans les conditions naturelles, et que les personnes, les animaux et l'environnement y sont donc faiblement exposés. Au contraire, les hybrides autorisés se présentent très fréquemment en conditions normales et l'exposition est, en conséquence, notablement plus élevée. L'hybride recherché doit donc faire l'objet d'une évaluation séparée comprenant des données supplémentaires obtenues par des essais d'alimentarité appropriés.

---

[204] Directive CAC/GL 45-2003 du Codex, paragraphe 8.

[205] SAP Report No. 2004-05. MINUTES of Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA) Scientific Advisory Panel (SAP) Meeting, June 8-10, 2004, Arlington, Virginie. A Set of Scientific Issues Being Considered by the Environmental Protection Agency Regarding: Product Characterization, Human Health Risk, Ecological Risk, And Insect Resistance Management For Bacillus thuringiensis (Bt) Cotton Products. 84 pages.

Mme Nutti indique par ailleurs que la comparaison avec des lignées parentales non GM peut parfois poser problème car il est possible que ces lignées n'aient pas été développées. En fait, l'étude originale concernant les données de composition (EC94/pièce jointe n° 2, pages 76 à 186) indique qu'outre l'hybride MON810 x GA21, les lignées GM parentales MON810 et GA21, ainsi que des lignées témoins non GM et des lignées commerciales de référence ont été cultivées sur les mêmes sites (EC94/pièce jointe n° 2, page 82). Le demandeur n'a cependant pas inclus les données de composition de ces autres lignées non GM dans la comparaison statistique. La préoccupation de Mme Nutti concernant l'indisponibilité éventuelle de matériel non GM pour une comparaison de l'hybride MON810 x GA21 avec les lignées de maïs non GM n'est donc pas fondée dans ce cas.

547. S'agissant des données relatives aux métabolites et aux facteurs antinutritionnels secondaires additionnels demandées par l'autorité compétente principale, l'opinion de Mme Nutti est en contradiction avec la norme établie par la Directive CAC/GL 45-2003 du Codex.

548. L'autorité compétente principale a demandé des données concernant cinq substances secondaires additionnelles qui pourraient fournir une indication sur les modifications involontaires éventuelles des voies métaboliques. Cette demande visait à compléter les données déjà fournies en ce qui concernait l'acide phytique, substance secondaire qui agit également comme "facteur antinutritionnel", car cet acide interfère, par exemple, avec l'absorption de minéraux au niveau intestinal.

549. Mme Nutti conclut que cette analyse additionnelle n'était pas nécessaire dès lors que les données relatives à la composition fournies précédemment par le demandeur indiquaient que les voies conduisant à ces substances n'avaient pas été affectées. Par exemple, les niveaux d'acide phytique, qui est formé d'inositol (l'une des substances recommandées), n'avaient pas été modifiés dans le maïs MON810 x GA21.

550. Dans la Directive CAC/GL 45-2003 du Codex, ce problème est traité sous les titres "Effets involontaires" et "Accumulation potentielle de substances significatives pour la santé humaine".

551. Ainsi, le paragraphe 15 de cette directive indique que:

> Des effets involontaires peuvent également résulter de la formation de nouveaux ou modifiés profils de métabolites.

552. Et le paragraphe 54 que:

> Certaines plantes à ADN recombiné peuvent présenter des traits (par exemple, une tolérance à un herbicide) qui peuvent conduire indirectement à une accumulation potentielle de résidus de pesticides, de métabolites dégradés de ces résidus, de métabolites toxiques, de contaminants ou d'autres substances qui peuvent être néfastes pour la santé humaine. L'évaluation de la sécurité devrait prendre en compte ce potentiel d'accumulation. Les procédures traditionnelles pour établir la sécurité sanitaire de ces composés (c'est-à-dire pour l'évaluation de la sécurité des produits chimiques pour l'homme) devraient être appliquées.

553. Sur la base de ces normes, la demande de l'autorité compétente principale était pertinente du point de vue de la sécurité sanitaire de la culture GM et des modifications des métabolites secondaires

de la plante qui pourraient s'être produites en tant qu'effets collatéraux non intentionnels de la modification génétique.[206]

554. On peut noter en passant que le demandeur a également fourni des données sur ce type de métabolites secondaires dans une étude concernant une autre lignée de maïs GM.[207]

555. Enfin, pour ce qui regarde la question n° 6 de la demande de l'autorité compétente principale, les Communautés européennes sont en désaccord avec les observations de Mme Nutti et de M. Andow.

556. Dans la question n° 6, l'autorité compétente principale estime que la méthode utilisée pour modifier génétiquement le maïs parental peut avoir causé l'insertion non intentionnelle de fragments additionnels dans l'ADN du maïs. Peu avant la demande de l'autorité compétente principale, on avait appris que des sojas Roundup Ready (conçus par le même demandeur, Monsanto), précédemment approuvés par l'Union européenne à des fins de fabrication de denrées alimentaires et d'aliments pour animaux, contenaient des fragments d'ADN additionnels. Ces fragments, non détectés auparavant, avaient été découverts grâce à des techniques moléculaires de séquençage de l'ADN.

557. Mme Nutti conclut que les renseignements qui avaient déjà été présentés par le demandeur étaient suffisants pour l'évaluation de la sécurité sanitaire. En ce qui concerne les études toxicologiques, elle fait référence à des études (notamment de toxicité aiguë, de digestion par suc gastrique *in vitro*) qui ont été réalisées avec des protéines purifiées et non avec le produit du maïs entier. Pourtant, des études sur les aliments entiers destinés à la consommation animale ou à la consommation humaine devraient être effectuées pour évaluer les répercussions potentielles sur la santé d'effets non intentionnels tels que ceux que peut entraîner l'insertion de fragments d'ADN additionnels, s'ajoutant aux modifications recherchées (protéines transgéniques par exemple) pour lesquelles des analyses de toxicité ont été effectuées. (Voir également les commentaires des Communautés européennes concernant la question n° 44*bis*)

558. M. Andow reconnaît que la préoccupation de l'autorité compétente principale concernant les fragments d'ADN additionnels "est fondée" (réponse de M. Andow, paragraphe 44.10), mais observe à ce propos qu'"il semble que l'auteur de la notification ait d'autres alternatives que le test de toxicité pour répondre à la préoccupation de l'autorité compétente néerlandaise" (*ibid.*) Cependant, M. Andow ne donne pas de détail concernant les techniques alternatives qui, selon lui, pourraient résoudre les

[206] D'un point de vue spécifiquement environnemental, les phénotypes de cultures inhabituels générés par des modifications génétiques non intentionnelles peuvent avoir un impact important sur une ou plusieurs interactions écologiques du cultivar (événement) GM considéré. La raison en est que les plantes cultivées produisent une multitude de composés bioactifs qui sont associés, individuellement ou en mélange, à des caractéristiques nutritionnelles positives ou négatives lorsqu'ils sont consommés par des organismes non cibles associés à la culture dans une région particulière ou un agro-écosystème local. Du fait du caractère imprévisible et peu connu des doses-réponses des composés bioactifs présents dans les plantes, et d'une manière générale, "l'hormèse exige un réexamen de la manière dont les risques sont évalués" (Calabrese et Baldwin, 2003; Toxicology rethinks its central belief. Nature 421, 691 à 692). Les directives du Codex relatives aux aliments issus de la biotechnologie comprennent l'analyse des effets non intentionnels et indirects sur l'environnement, en raison des éléments de preuve de plus en plus nombreux signalant des modifications imprévues des composés végétaux bioactifs qui se présentent de façon inattendue dans les cultures transgéniques. (voir par exemple Shewmaker *et al.*, 1999; Saxena et Stotsky 2001; Birch *et al.*, 2001; Haslberger, 2003).

[207] Monsanto (2002) Safety Assessment of Roundup Ready Corn Event NK603. Monsanto Co, St. Louis. www.monsanto.com/monsanto/content/sci_tech/prod_safety/roundup_corn/pss_NK603.pdf; Ridley, W.P., Sidhu, R.S., Pyla, P.D., Nemeth, M.A., Breeze, M.L., Astwood, J.D. (2002) Comparison of the nutritional profile of glyphosate-tolerant corn event NK603 with that of conventional corn (Zea mays L.). Journal of Agricultural and Food Chemistry 50: 7235 à 7243.

préoccupations des Pays-Bas. Ces méthodes devraient donc fournir une assurance sur le fait que des fragments additionnels ont été ou non insérés.

559. La documentation décrit d'autres manières de détecter des effets non intentionnels, telles que l'usage de technologies analytiques sophistiquées dénommées "établissement de profils métaboliques" ou "métabolomique". Ces techniques sont encore en cours d'élaboration et n'ont pas été validées pour une application systématique dans le cadre de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments GM.[208]

560. Comme cela a été mentionné précédemment, un effet non intentionnel a déjà été découvert après la mise sur le marché, à savoir l'insertion de fragments additionnels d'ADN dans un soja GM résistant à un herbicide (Roundup Ready). Dans ce cas, le demandeur (Monsanto) a lui-même soutenu que ces fragments additionnels ne pouvaient pas poser de risque puisque aucun effet néfaste n'avait été observé dans le cadre d'études d'alimentation animale publiées antérieurement, réalisées avec des aliments entiers destinés à la consommation animale et dérivés de sojas Roundup Ready.[209]

561. L'autorité compétente principale a formulé sa demande peu après que la nouvelle information entourant le problème des fragments découverts dans le soja GM a été rendue publique. C'est pour cette raison, et pour les raisons qui ont été données ci-dessus, qu'il était légitime pour l'autorité compétente principale de demander qu'une nouvelle expérience d'alimentation animale soit conduite sur le produit entier, comme garantie supplémentaire de l'absence d'effets néfastes qui pourraient être causés par l'insertion non intentionnelle de fragments d'ADN additionnels.

562. Enfin, les Communautés européennes souhaitent faire un bref commentaire sur le complément d'information demandé par l'autorité compétente principale dans les questions n° 1 et 2 de la pièce jointe n° 12, à propos desquelles aucun des experts n'a fait d'observation.

563. Les Communautés européennes font référence aux principes acceptés au niveau international concernant la nécessité d'une caractérisation moléculaire détaillée dans une évaluation approfondie de la sécurité sanitaire (voir la section III sur les questions générales et méthodologiques et les réponses des experts aux questions n° 9, 111 et suivantes). Dans le cas présent, il convient de noter que l'auteur de la notification a appliqué uniquement des transferts de Southern pour établir le nombre et la composition du ou des insert(s). Pourtant, à la date de la notification (EC94/pièces jointes n° 1 à 3, 29 février 2000), le séquençage de l'ADN était une méthode standard qui pouvait être utilisée pour vérifier la composition de l'insert. Le fait de demander une telle information était en conséquence nécessaire et justifié.

Question n° 44bis

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la première étude sur les aliments entiers et les premiers tests de performance agronomique (pièce EC94/pièce jointe n° 3, page 40), une deuxième étude sur les aliments entiers réalisée sur des animaux (pièce EC94/pièce jointe n° 12) était-elle nécessaire ou utile pour identifier les effets néfastes potentiels, en particulier les effets associés aux petites insertions aléatoires d'ADN non détectées précédemment?

---

[208] Chassy, B., Hlywka, J.J., Kleter, G.A., Kok, E.J., Kuiper, H.A., McGloughlin, M., Munro, I.C., Phipps, R.H., Re, E.B., Reid, J.E. (2004) Nutritional and Safety Assessments of Foods and Feeds Nutritionally Improved through Biotechnology, Prepared by a Task Force of the ILSI International Food Biotechnology Committee. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety 3: 35 à 104. http://www.ift.org/pdfs/crfsfs/crfsfsv3n2p0035-0104ms20040106.pdf.

[209] Monsanto (2000) Updated Molecular Characterization and Safety Assessment of Roundup Ready Soybean Event 40-3-2. Monsanto Co. St. Louis, 20 pages. http://archive.food.gov.uk/pdf_files/acnfp/summary.pdf.

Commentaires d'ordre général

564. La question fait référence à la question n° 6 de la demande de juillet 2000 (pièce jointe n° 12) de l'autorité compétente principale, qui a déjà été traitée et examinée dans la question n° 44. Les observations de Mme Nutti sont identiques à celles qu'elle a fournies à propos de la question n° 44. En conséquence, les Communautés européennes renvoient aux commentaires ci-dessus concernant la question n° 44.

Question n° 44ter

En ce qui concerne ce maïs obtenu par sélection classique à partir de parents biotechnologiques, les données relatives à la sécurité sanitaire des parents biotechnologiques sont-elles pertinentes pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des produits végétaux hybrides? Eu égard aux résultats des études d'évaluation des risques que présentent les parents biotechnologiques, des études complémentaires étaient-elles nécessaires ou utiles pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire relative aux végétaux hybrides étaient valides?

Commentaires d'ordre général

565. La question peut être liée à la question n° 5 de la demande de juillet 2000 (pièce jointe n° 12) de l'autorité compétente principale, qui a déjà été traitée et examinée dans la question n° 44. Mme Nutti renvoie aux commentaires qu'elle a présentés dans sa réponse à la question n° 44 en ce qui concerne le problème soulevé par la présente question, et les Communautés européennes font de même.

Question n° 45

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, y avait-il des raisons scientifiques ou techniques justifiant le fait que le processus de validation de la méthode de détection ait duré au moins 14 mois (de juin 2002 à août 2003)? (Voir pièce EC-91/pièces jointes n° 49 à 56.)

Commentaires d'ordre général

566. Mme Nutti reconnaît que les méthodes de détection n'entrent pas dans son principal domaine d'expertise. La question n° 45 concerne en fait un délai total d'environ 14 mois. Aucune expertise spécifique en matière de méthodes de détection n'est véritablement requise pour observer que le demandeur n'a pas fourni la moindre information (qu'il s'agisse de méthodes ou de matériels) pendant les neuf premiers mois de ce délai total de quatorze mois (pièce EC-91/pièce jointe n° 50). Le fait qu'il n'ait même pas été possible à l'Union européenne d'utiliser cette information pour commencer à travailler est un aspect dont Mme Nutti ne semble pas s'être rendu compte. Son "*sentiment* qu'aucune raison scientifique ou technique ne justifie le fait que la validation de la méthode de détection ait duré au moins 14 mois" est simplement un sentiment erroné comme cela est expliqué de façon plus détaillée ci-dessous.

Commentaires détaillés

567. Le processus de validation des méthodes de détection des OGM est à la fois complexe et long. En quelques mots, deux séries d'informations sont nécessaires pour élaborer une méthode de détection. En premier lieu, il faut disposer de la méthode elle-même (autrement dit, du protocole). La méthode comprend deux éléments: a) une méthode permettant d'extraire un ADN de bonne qualité, et b) une méthode permettant de quantifier la modification génétique de façon analytique. En deuxième lieu, il faut des échantillons témoins. Les échantillons témoins servent de contrôle interne pour toute

méthode analytique. Du *matériel/des échantillons témoins* précis permettant une calibration des instruments de précision doivent être fournis par l'auteur de la notification *en même temps* que la description détaillée de la méthode. En conséquence, la méthode de détection ne peut pas être élaborée sans échantillons témoins appropriés. Dans le cas des OGM, ces échantillons témoins ne peuvent être fournis que par le demandeur qui a construit l'organisme transformé.

568. En ce qui concerne le produit qui fait l'objet de la présente question (maïs Roundup Ready GA21 de Monsanto), après un contact initial avec l'auteur de la notification le 5 juin 2002 (pièce EC-91/pièce jointe n° 45) pour examiner et arrêter la méthode de validation concernant le maïs GA21, le demandeur et le Centre commun de recherche ont souscrit un accord de transfert de matériel le 20 février 2003 (pièce EC-91/pièce jointe n° 49), et le demandeur n'a fourni *aucune* des informations mentionnées ci-dessus avant le 27 mars 2003, c'est-à-dire approximativement neuf mois et demi après la date de la première prise de contact.

569. De plus, et contrairement à ce qu'affirme Mme Nutti, les informations présentées à cette date étaient incomplètes en ce qui concerne les deux séries de renseignements nécessaires mentionnées ci-dessus. Par conséquent, il n'a pas été possible de mettre en route le processus de validation.

570. D'une part, les renseignements présentés étaient incomplets en ce qui concerne la description de la méthode, et cela à plusieurs égards. Tout d'abord, le demandeur n'a pas fourni l'élément a) décrit ci-dessus, à savoir une méthode d'extraction d'ADN des échantillons témoins, qui constitue la première étape de la détection et de la quantification des OGM fondées sur l'ADN. Sans ces renseignements, aucune méthode de validation ne peut être mise en route. Les renseignements manquants concernant une méthode valable d'extraction d'ADN de bonne qualité ont en fait été communiqués par le Centre commun de recherche: entre avril et juillet 2003 (pièce EC-91, pièce jointe n° 56), celui-ci a contribué à l'approfondissement de la définition scientifique et technique de cette méthode et à son exécution en présentant un projet de protocole technique pour l'extraction d'ADN aux fins de la quantification ultérieure de l'ADN et de l'application de la méthode, parachevant ainsi le système, qui était prêt pour la validation.[210]

571. Ensuite, il est apparu que certains réactifs essentiels (à savoir, des substances chimiques nécessaires en tant qu'ingrédients pour l'analyse) fournis par l'auteur de la notification aux fins de la procédure de validation non seulement étaient en quantité insuffisante, mais n'avaient pas non plus la qualité requise (pièce EC-91, pièce jointe n° 59), ce qui a encore retardé l'avancement du processus.

572. Enfin, l'entreprise n'a pas communiqué de données empiriques convaincantes concernant les résultats de la méthode en général, ce qui est une condition préalable à l'acceptation de la méthode (pièce EC-91, pièce jointe n° 52).

573. D'autre part, les renseignements communiqués le 27 mars 2003 étaient incomplets pour ce qui était des échantillons témoins. Le demandeur a fourni des échantillons témoins en quantité suffisante et de bonne qualité le 9 avril 2003 seulement (pièce EC-91, pièce jointe n° 51).

574. C'est seulement en juillet 2003 que les renseignements nécessaires au déclenchement du processus de validation ont été complétés.

575. Dès ce moment, le Centre commun de recherche a lancé une validation dans ses propres installations, suivie d'un essai de validation avec trois laboratoires, qui a eu lieu entre décembre 2003

[210] Il convient de noter que c'est la Commission européenne (Centre commun de recherche) qui a pris en charge tous les frais liés à cette procédure de validation.

et janvier 2004, puis d'un essai interlaboratoires entre avril et juin 2004.[211] Mme Nutti ne fait aucun commentaire sur ces délais, qui sont extraordinairement courts, compte tenu de la complexité et de l'envergure de ce processus.

Question n° 46

Les méthodes de détection disponibles dans le commerce en 2002 étaient-elles suffisantes pour permettre la détection des protéines transgéniques exprimées par la lignée de maïs doux Bt-11?

Commentaires d'ordre général

576. Mme Nutti et Mme Healy ont fait des commentaires sur cette question. Les Communautés européennes ont déjà expliqué la nécessité d'une méthode de détection *spécifique de l'événement*, à distinguer d'une méthode *spécifique de la caractéristique*, pour les OGM. Personne ne peut contester le fait qu'il n'existait *pas de méthode de détection spécifique de l'événement disponible dans le commerce pour le maïs doux Bt-11 en 2002*. Une telle méthode n'a été publiée que récemment dans une revue bien considérée par les pairs en avril 2003[212], et a fait l'objet d'une modification en vue d'une application quantitative spécifique de l'événement (publiée le 22 mai 2004)[213], tandis que l'étude validée de cette méthode était rendue disponible sur les pages Internet du Laboratoire communautaire de référence le 28 juillet 2004.[214]

577. Il est important d'insister sur le fait que l'analyse des deux experts porte ici sur des *méthodes spécifiques des caractéristiques génériques*, c'est-à-dire des méthodes qui permettent uniquement de détecter une caractéristique exprimée précise (telle que la protéine CryIA(b)). Les méthodes spécifiques des caractéristiques ne sont pas à même de faire la différence entre un produit GM (c'est-à-dire l'événement de transformation) et un autre, si tous deux sont génétiquement modifiés et porteurs de la même caractéristique (c'est le cas, par exemple du maïs Bt-11 et du maïs Bt-176). En conséquence, le fait que des méthodes spécifiques des caractéristiques aient existé ou non pour le gène CryIA(b) et le gène PAT en 2002 est sans importance dès lors que ces méthodes n'auraient pas permis de détecter et d'identifier le maïs doux Bt-11 en tant que tel.[215]

Question n° 47

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, y avait-il des raisons scientifiques ou techniques justifiant le fait que le processus de validation de la méthode de détection ait duré 12 mois (pièce EC-92/pièces jointes n° 54 à 56, 57 à 65 et 66)? Quelle serait la quantité de matériel qu'il conviendrait d'utiliser pour la validation de la méthode de détection? Quels sont les indicateurs de performance adéquats pour les résultats de la prévalidation de ce produit?

---

[211] Des informations ont été rendues publiques le 17 janvier 2005 sur les pages Internet du Centre commun de recherche (http://gmo-crl.jrc.it).

[212] Rønning, S.B., Vaïtilingom, M, Berdal, K.G. et Holst-Jensen, A. 2003. Event specific real time quantitative PCR for genetically modified Bt11 maize (Zea mays). Eur Food Res Technol 216: 347 à 354.

[213] Hernández M., Duplan M-N, Berthier G., Vaitilingom M., Hauser W., Freyer R., Pla M. et Bertheau, Y. Development and comparison of four RTi-PCR systems for specific detection and quantification of Zea mays L. J. Agric. Food Chem. 2004. 52: 4632 à 4637.

[214] Des informations ont été rendues publiques le 28 juillet 2004 sur les pages Internet du Centre commun de recherche (http://gmo-crl.jrc.it).

[215] De toute façon, on peut remarquer que s'il est juste d'affirmer qu'il existait une méthode de détection (spécifique de la caractéristique) pour le gène CryIA(b) en 2002, cette méthode n'avait pas encore été validée. Pour ce qui est du gène PAT, comme cela a été vu à la question n° 17, il n'existe à ce jour aucune méthode de détection pour ce gène.

Commentaires d'ordre général

578. De même que pour la question n° 45, Mme Nutti reconnaît ici que les méthodes de détection n'entrent pas dans son principal domaine d'expertise. En fait, elle admet ouvertement cette fois ne pas avoir "la compétence ni la documentation nécessaires pour répondre aux questions concernant la quantité de matériel qu'il convient d'utiliser pour la validation de la méthode de détection et les indicateurs de performance adéquats pour les résultats de la prévalidation de ce produit". En conséquence, la conclusion de Mme Nutti selon laquelle aucune raison scientifique ou technique ne justifie le fait que la validation de la méthode de détection ait duré 12 mois est clairement dénuée de fondement. En effet, pour parvenir à une telle conclusion, il est précisément indispensable de posséder une certaine connaissance des "quantités de matériel qu'il convient d'utiliser" et des "indicateurs de performance adéquats". Mme Nutti établit elle-même que tous les échanges entre le demandeur et le Centre commun de recherche (pièces jointes n° 56 à 66) concernaient le caractère adéquat des données présentées. Dans la mesure où elle ne possède pas l'expertise appropriée, sa réponse est dénuée de fondement et il ne doit pas en être tenu compte.

Commentaires détaillés

579. Les Communautés européennes renvoient à leur commentaire concernant la question n° 45: pour élaborer une méthode de détection, deux séries d'informations sont nécessaires, 1) la méthode (le protocole) comprenant a) une méthode d'extraction de l'ADN et b) une méthode de quantification spécifique de l'événement, et 2) des échantillons témoins.

580. À sa première réunion avec la Commission européenne le 24 juin 2002, le demandeur a confirmé qu'il avait une méthode prête et est convenu de fournir les matériaux nécessaires (pièce 92/54). Toutefois, les matériaux (en l'espèce, de l'ADN) nécessaires pour commencer la procédure de validation n'ont été reçus que le 22 janvier 2003, soit sept mois après le premier contact avec la Commission européenne et trois mois après une réunion de planification (tenue le 23 octobre 2002), au cours de laquelle les détails concernant la validation ont été réglés et les matériaux (de l'ADN issu de semences) qui devraient être fournis ont été arrêtés.

581. Toutefois, au 28 janvier 2003, les tests de qualité de cet ADN effectués à l'aide d'une série d'outils de test par le Comité commun de recherche ont montré qu'il y avait très peu d'ADN dans les tubes fournis, voire, dans des cas extrêmes, qu'il n'y en avait quasiment pas (c'est-à-dire une quasi-absence d'ADN). Cela est clairement indiqué dans la pièce 92/56. Ces mesures ont été considérées comme atypiques, en particulier en ce qui concerne les semences de maïs, et ont révélé une défaillance technique (et donc une faible confiance dans le matériau utilisé). À la suite de certaines indications additionnelles du Comité commun de recherche du 30 janvier 2003, le demandeur a fourni, le 27 février 2003 (pièce 92/58), un lot d'ADN de remplacement contenant les quantités de matériaux adéquates dans la gamme de concentration escomptée.

582. Tous les matériaux et renseignements étaient alors prêts pour l'étude de prévalidation, qui a ultérieurement été lancée le 10 mars 2003, soit environ huit mois et demi après la réunion initiale entre la Commission européenne et le demandeur. L'étude de prévalidation s'est achevée 51 jours plus tard, soit le 30 avril 2003, et les résultats montraient que la méthode proposée était inadaptée et que son application ne pouvait être poursuivie (pièce 92/59). En fait, les résultats révélaient un problème inhérent au système de détection rencontré par tous les laboratoires participants à l'étude et ont en outre montré que le demandeur n'avait pas fait les préparatifs convenus lors de la réunion de planification d'octobre 2002 pour optimiser la méthode.

583. Le 23 mai 2003, à la suite de discussions avec le consortium QPCRFOOD[216], le Comité commun de recherche a proposé d'utiliser, pour l'événement Bt-11, une méthode quantitative spécifique prévalidée avec succès, qui avait été mise au point et proposée par le consortium. Il ressortait clairement des résultats de la prévalidation que cette méthode ne présentait pas les mêmes limitations techniques inhérentes au système initial des demandeurs (pièce 92/60). Après avoir examiné les détails, le demandeur est convenu, le 7 juillet 2003, d'adopter la méthode du QPCRFOOD (pièce 92/63) et, après réception des réactifs demandés le 15 juillet 2003 (pièce 92/65), le Comité commun de recherche a lancé une étude de validation complète le 30 juillet 2003 (soit presque 13 mois après le contact initial avec le demandeur, mais trois semaines seulement après que la décision de poursuivre avec la méthode QPCRFOOD, jugée meilleure, eut été acceptée par le demandeur). Le Comité commun de recherche a rendu compte du résultat positif de l'étude de validation le 2 octobre 2003 (pièce 92/66), soit un peu plus de deux mois après le lancement proprement dit.

Question n° 49

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la demande (pièce EC-93/pièces jointes n° 1 et 2), les renseignements supplémentaires sur la caractérisation nutritionnelle et biochimique et sur la toxicité de la plante transgénique réclamés par les autorités grecques et italiennes (pièce EC-93/pièces jointes n° 16 et 17) étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

584. Mme Nutti conclut, pour presque toutes les demandes spécifiques, que celles-ci étaient nécessaires. C'est seulement pour les questions concernant le traitement herbicide qu'elle estime injustifiées les demandes de l'autorité compétente, car il lui semble que "l'évaluation des risques qui a été réalisée dans ce cas est liée à l'OGM et non à l'herbicide". Pourtant, les effets potentiels du traitement herbicide sur les caractéristiques des cultures sont de grande importance pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des OGM. Mme Nutti a donc tort de supposer que ce type de renseignements n'est pas nécessaire, uniquement parce que l'évaluation des risques concerne l'OGM et non l'herbicide proprement dit. Enfin, dans ses observations sur la nécessité de réaliser des études de toxicité subaiguë, Mme Nutti confirme le bien-fondé de l'initiative de l'autorité compétente consistant à demander des renseignements complémentaires.

Commentaires détaillés

585. Dans son analyse des questions n° 1 et 2 de l'autorité compétente italienne, Mme Nutti affirme avec justesse que les *résidus* d'herbicides doivent se conformer à des normes comme celles du Codex Alimentarius. Toutefois, des renseignements sur le *traitement* herbicide de la culture GM étaient également demandés dans la question n° 1. Cela est tout aussi pertinent pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des OGM car ces renseignements concernent les *conditions dans lesquelles les cultures essayées ont été cultivées.* En fait, les pratiques agronomiques, notamment les traitements herbicides, appliquées aux cultures utilisées pour les analyses de composition sont également abordées par la Directive CAC/GL 45-2003, selon laquelle:

> Des analyses de concentrations des composants clés des plantes à ADN recombiné et, spécialement ceux caractéristiques de l'aliment, devraient être comparées par une analyse équivalente d'un produit traditionnel de référence cultivé et récolté dans les mêmes conditions. Dans certains cas, il peut être nécessaire de considérer la

[216] Projet d'action à frais partagés de l'UE QPCRGMOFOOD (contrat n° QLK1-1999-01301).

> nécessité d'une comparaison complémentaire avec la plante à ADN recombiné cultivée dans les conditions agronomiques prévues (exemple: application d'un herbicide).[217]

586. Les renseignements concernant le traitement herbicide constituent donc une partie importante des données sur les essais au champ à partir desquels ont été obtenus les échantillons destinés à l'analyse de composition.

587. La question n° 2 de l'autorité compétente italienne se rapporte à la "nature des résidus éventuels" résultant du traitement herbicide. S'il est vrai, comme l'observe pertinemment Mme Nutti, que les niveaux de ces résidus doivent être inférieurs aux limites établies par les normes, il n'en reste pas moins que la question est pertinente du point de vue de la sécurité sanitaire, indifféremment du fait que le problème relève ou non d'une autre législation.

588. En fait, la Directive CAC/GL 45-2003 du Codex analyse aussi cette question sous le titre "Accumulation potentielle de substances significatives pour la santé humaine":

> Certaines plantes à ADN recombiné peuvent présenter des traits (par exemple, une tolérance à un herbicide) qui peuvent conduire indirectement à une accumulation potentielle de résidus de pesticides, de métabolites dégradés de ces résidus, de métabolites toxiques, de contaminants ou d'autres substances qui peuvent être néfastes pour la santé humaine. L'évaluation de la sécurité devrait prendre en compte ce potentiel d'accumulation. Les procédures traditionnelles pour établir la sécurité sanitaire de ces composés (c'est-à-dire pour l'évaluation de la sécurité des produits chimiques pour l'homme) devraient être appliquées.[218]

589. En conséquence, les questions sont pertinentes du point de vue de la sécurité sanitaire de la culture GM et de tout pesticide susceptible de s'y accumuler.

590. En ce qui concerne la question des études de toxicité subaiguë, l'autorité compétente italienne a demandé des renseignements visant à obtenir une évaluation plus détaillée des aspects toxicologiques.

591. Les expériences sur les animaux qui ont été résumées par le requérant dans sa demande (pièce EC-93/pièce jointe n° 2) comprennent une étude (nutritionnelle) d'alimentarité chez le poulet d'élevage et une étude de toxicité aiguë à doses répétées (14 jours) de la protéine transgénique purifiée administrée à des rats. Mme Nutti conclut que si les résultats de l'analyse de la composition du soja Liberty Link, ainsi que ceux de l'étude de toxicité aiguë chez les animaux qui a été réalisée avec ce produit, étaient satisfaisants, il ne devrait pas être nécessaire d'effectuer un nouveau test de toxicité subaiguë chez les animaux. Toutefois, en l'absence de données complètes concernant ces tests, elle indique qu'elle n'est pas en mesure d'émettre un avis sur la demande.

592. En réalité, cette impossibilité de juger de ces données, due au fait qu'elles n'étaient pas complètes au moment de la demande de l'autorité compétente italienne, justifie la demande d'une étude sur les animaux. Cette question est également visée par la Directive CAC/GL 45-2003 du Codex:

---

[217] Directive CAC/GL 45-2003 du Codex, paragraphe 44.
[218] Directive CAC/GL 45-2003 du Codex, paragraphe 54.

> Si la caractérisation de l'aliment indique que les données disponibles sont insuffisantes pour une évaluation fine de la sécurité sanitaire, des études sur les animaux correctement conçues pourraient être demandées pour les aliments entiers.[219]

593. Au moment de la demande, il était donc pertinent de réclamer une étude de toxicité animale additionnelle.

Question n° 51

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la demande (pièce EC-95/pièces jointes n° 1 et 2) et les réponses fournies par Pioneer/Dow AgroSciences (pièce EC-95/pièces jointes n° 10 à 12), les renseignements concernant la caractérisation moléculaire, les analyses de composition et les analyses toxicologiques du produit requises par le Conseil de santé des Pays-Bas (pièce EC-95/pièces jointes n° 8 et 13) étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

594. Mme Nutti aborde les problèmes d'analyse de composition et d'analyse toxicologique. Tout en confirmant qu'il est nécessaire de réclamer des données sur les niveaux de certains éléments nutritionnels et de certains métabolites secondaires, elle ne voit pas la nécessité de demander que les données au champ correspondent à trois campagnes (au lieu de deux), mais n'apporte aucune justification à l'appui de ce point de vue, lequel n'est pas conforme aux normes du Codex. Son commentaire concernant l'étude chez le poulet d'élevage semble également hors de propos, dès lors qu'aucune demande concernant de telles données ne figure dans les pièces jointes analysées. En outre, les Communautés européennes ne sont pas d'accord avec la conclusion de Mme Nutti sur la nécessité d'une étude de toxicité de 90 jours.

595. Pour terminer, comme Mme Nutti n'a pas abordé les problèmes liés à la caractérisation moléculaire, les Communautés européennes proposeront quelques brefs commentaires.

Commentaires détaillés

596. En premier lieu, en ce qui concerne le nombre de campagnes dont il faut tenir compte dans les données de composition (question n° 2 de l'autorité compétente principale), Mme Nutti fait observer que l'autorité compétente principale néerlandaise a demandé des données de composition correspondant à trois campagnes alors que deux campagnes sont généralement acceptables. En fait, la Directive CAC/GL 45-2003 du Codex aborde cette question en indiquant que les essais au champ destinés à analyser la composition doivent être effectués pendant un nombre suffisant de générations (ou de campagnes), mais n'en définit pas un nombre précis:

> De même, les essais devraient être conduits sur un nombre de générations suffisant pour permettre une exposition conforme à la variété des conditions rencontrées dans la nature.[220]

597. Au moment de la demande, le demandeur avait fourni des données provenant de la campagne 1998-1999 au Chili (hémisphère Sud) et de la campagne 1999 en France et en Italie (hémisphère Nord). L'autorité compétente principale a considéré qu'il s'agissait de la même campagne (pièce EC-95/pièce jointe n° 8). Étant donné cette opinion de l'autorité compétente et la

[219] Directive CAC/GL 45-2003 du Codex, paragraphe 11.
[220] Directive CAC/GL 45-2003 du Codex, paragraphe 45.

recommandation de la Directive CAC/GL 45-2003 du Codex sur la question, il semble justifié qu'à la date de la demande, l'autorité compétente néerlandaise ait réclamé des données correspondant à plusieurs (trois) campagnes.

598. Par ailleurs, l'autorité compétente néerlandaise (en réponse à des données additionnelles sur la composition, fournies par le demandeur) a demandé postérieurement une étude complémentaire des États-Unis, estimant que cela serait représentatif de la production commerciale de la nouvelle lignée de maïs.[221]

599. En outre, la demande de l'autorité compétente principale est conforme au paragraphe 45 de la Directive CAC/GL 45-2003 du Codex qui traite de l'analyse de la composition des éléments clés dans les termes suivants:

> La localisation des sites d'essais devrait être représentative de la gamme de conditions environnementales dans laquelle cette variété de plante est censée être cultivée.

600. En conséquence, les données demandées par l'autorité compétente principale concernant des analyses de composition issues de plusieurs (trois) campagnes, ainsi que de régions représentatives de la culture commerciale du maïs (et des exportations à destination de l'Union européenne) sont conformes aux recommandations du Codex et pertinentes pour l'évaluation de la sécurité sanitaire.

601. En deuxième lieu, Mme Nutti fait une observation sur la nécessité de données additionnelles concernant une étude chez des poulets d'élevage. Aucune question n'a été posée concernant une étude chez des poulets d'élevage dans la pièce EC-95/pièces jointes n° 8 et 13, et cette étude n'a pas été mentionnée dans la pièce jointe (pièce EC-95/pièce jointe n° 11). Le commentaire de Mme Nutti relatif à l'étude réalisée chez des poulets d'élevage ne peut donc pas être vérifié puisqu'il n'a été possible de trouver aucune référence à cette étude dans les documents mentionnés [demandes de l'autorité compétente de l'État Membre (pièce EC-95/pièces jointes n° 8 et 13) et réponse du demandeur (pièce EC-95/pièce jointe n° 11)].

602. En troisième lieu, Mme Nutti semble soutenir que l'étude de 90 jours chez les rats demandée par l'autorité compétente principale n'était pas nécessaire dès lors que "des tests supplémentaires sur les animaux doivent être demandés si la composition n'est pas comparable à celle des aliments traditionnels, ce qui n'[est] pas le cas du maïs Bt exprimant le gène Cry1F (1507) de Pioneer/Dow AgroSciences".

603. À la date à laquelle l'autorité compétente néerlandaise a demandé une étude complémentaire de 90 jours chez les rats, le demandeur avait fourni les comptes rendus (résumés) d'une étude de nutrition chez des poulets d'élevage nourris avec des produits entiers, et d'une étude de toxicité aiguë chez des rats, effectuée à l'aide des protéines Cry1F et PAT purifiées. Il est important de souligner ici que l'étude concernant les poulets d'élevage n'est pas un modèle destiné à une analyse toxicologique mais à une analyse de nutrition (voir par exemple l'analyse de cette question dans Chassy *et al.*, 2004). Au cours des études menées chez des poulets d'élevage, on mesure habituellement la croissance, le poids corporel, la consommation d'aliments, et le poids et la composition des parties comestibles après l'abattage. Par conséquent, les seules études de toxicité animale effectuées ont été les études de toxicité aiguë des protéines Cry1F et PAT purifiées, et aucune étude de toxicité faisant intervenir l'aliment entier n'a été réalisée.

[221] À noter que ce problème a également été traité à la question n° 35, pour laquelle M. Andow a mentionné des statistiques commerciales d'où il ressortait que les principales nations exportatrices de maïs étaient les États-Unis, l'Argentine, le Brésil et la République populaire de Chine (voir la réponse de M. Andow, paragraphe 35.03).

604. Selon Mme Nutti, l'étude de toxicité de 90 jours demandée n'était pas nécessaire dès lors que l'équivalence de composition avait été démontrée. L'autorité compétente néerlandaise, pour justifier sa demande d'une étude de 90 jours, avait expliqué que cette étude fournirait une garantie supplémentaire de l'absence de toute modification non intentionnelle susceptible de provoquer des effets néfastes (pièce EC-95/pièce jointe n° 8).

605. Les études sur les aliments entiers destinés à la consommation animale ou à la consommation humaine peuvent servir à donner une assurance concernant les répercussions potentielles sur la santé d'effets non intentionnels tels que ceux que peut entraîner l'insertion de fragments d'ADN additionnels, s'ajoutant aux modifications recherchées (protéines transgéniques par exemple) pour lesquelles des essais de toxicité ont été effectués. En fait d'autres manières de détecter des effets non intentionnels, par exemple les technologies analytiques sophistiquées dénommées "établissement de profils métaboliques" ou "métabolomique", sont en cours d'élaboration mais leur application systématique dans le cadre de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments GM n'a pas encore été validée.[222]

606. Un exemple dans lequel des études d'alimentarité sur les animaux ont servi à fournir une garantie supplémentaire de l'absence d'effets néfastes est donné par les sojas Roundup Ready. Il a été découvert en 2000 que des insertions non intentionnelles de fragments d'ADN s'étaient produites dans ces sojas qui avaient déjà été approuvés en tant que denrées alimentaires GM dans un certain nombre de pays, dont l'Union européenne. Le demandeur (Monsanto) lui-même a soutenu que ces fragments additionnels ne pouvaient pas poser de risque puisque, entre autres choses, aucun effet néfaste n'avait été observé dans le cadre d'une étude d'alimentation animale réalisée avec des aliments entiers destinés à la consommation animale et dérivés de sojas Roundup Ready, étude qui avait été publiée antérieurement [223] et révisée par des pairs.

607. Il est donc justifié que l'autorité compétente principale, vu l'absence d'études de toxicité conduites sur des aliments entiers, ait cherché à obtenir de nouvelles assurances du caractère inoffensif de tout effet non intentionnel et demandé à cette fin une expérience de toxicité animale additionnelle.

608. Enfin, en ce qui concerne la demande de renseignements complémentaires sur la caractérisation moléculaire (à propos de laquelle Mme Nutti ne fait aucune observation) formulée par l'autorité compétente, les Communautés européennes proposent les brefs commentaires qui suivent:

609. Les Communautés européennes font référence aux principes acceptés au niveau international concernant la nécessité d'une caractérisation moléculaire détaillée dans une évaluation approfondie de la sécurité sanitaire (voir la section III sur les questions générales et méthodologiques et les réponses des experts aux questions n° 9, 111 et suivantes). Dans le cas présent, la notification ne contenait aucune preuve de vérification effective de l'insert par séquençage. Il faut observer que cette notification avait été présentée le 15 février 2001, date à laquelle le séquençage était devenu systématique depuis presque dix ans.

---

[222] Chassy, B., Hlywka, J.J., Kleter, G.A., Kok, E.J., Kuiper, H.A., McGloughlin, M., Munro, I.C., Phipps, R.H., Re, E.B., Reid, J.E. (2004) Nutritional and Safety Assessments of Foods and Feeds Nutritionally Improved through Biotechnology, Prepared by a Task Force of the ILSI International Food Biotechnology Committee. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety 3: 35 à 104. http://www.ift.org/pdfs/crfsfs/crfsfsv3n2p0035-0104ms20040106.pdf

[223] Monsanto (2000) Updated Molecular Characterization and Safety Assessment of Roundup Ready Soybean Event 40-3-2. Monsanto Co. St. Louis, 20 pages. http://archive.food.gov.uk/pdf_files/acnfp/summary.pdf

610. Le Conseil de santé des Pays-Bas a spécifiquement demandé (pièce EC-98/pièce jointe n° 8, du 28 juin 2001) le séquençage d'approximativement 1 000 paires de bases de l'ADN génomique flanquant l'insert, ainsi que le séquençage de l'insert proprement dit, dans sa totalité. Les réponses de l'auteur de la notification (pièce EC-95/pièces jointes n° 10 à 12, février 2002-février 2003) ne permettaient pas de savoir avec certitude si l'insert avait été caractérisé dans toute sa longueur par le séquençage du maïs transformé, ou si seulement les séquences flanquantes avaient été vérifiées à partir du maïs GM, le reste de la séquence de l'insert ayant été déterminé simplement par séquençage du plasmide transformant. En outre, dans les réponses de l'auteur de la notification, seulement 271 paires de bases de la séquence flanquante 3' ont été fournies. La nécessité d'au moins 1 000 paires de bases était raisonnable, étant donné l'état des connaissances concernant la régulation des gènes dans les végétaux au moment où la demande a été formulée.

Question n° 52

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la demande et les réponses fournies par Pioneer/Dow AgroSciences (références fournies ci-dessus), les renseignements concernant l'éventuelle expression non intentionnelle de protéines allergéniques demandés par le Conseil de santé des Pays-Bas (Gezondheitsraad) (pièce EC-95/pièce jointe n° 15) étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

611. Comme cela a été expliqué dans les commentaires des Communautés européennes relatifs à la réponse de Mme Nutti à la question n° 43, l'approche de Mme Nutti en ce qui concerne les questions d'allergénicité ne tient pas compte de l'état de l'analyse de la caractérisation moléculaire du produit. Cette analyse est cependant nécessaire pour formuler des observations sur les problèmes toxicologiques ayant trait à l'allergénicité (et aux effets non intentionnels). En conséquence, la conclusion de Mme Nutti ("à ma connaissance") peut être valide en ce qui concerne les aspects généraux de la toxicité de la protéine CRY1F, mais elle est sans rapport avec les véritables considérations (liées à la caractérisation moléculaire) mises en avant par l'autorité compétente principale.

Commentaires détaillés

612. Comme l'explique clairement l'autorité compétente, la demande d'une nouvelle évaluation de l'allergénicité répond aux problèmes liés aux effets moléculaires non intentionnels des régions flanquantes, et spécialement aux éventuelles protéines de fusion formées par ces effets.

613. Cette demande est en plein accord avec les normes modernes d'évaluation des effets non intentionnels dans les régions flanquantes. Ainsi, la Directive CAC/GL 45-2003 du Codex, établit au paragraphe 31D:

> 31. Des informations concernant les insertions d'ADN dans le génome de la plante devraient être fournies; celles-ci devraient inclure:
>
> D) l'identification de tout cadre de lecture ouvert au sein de l'ADN inséré ou créé par les insertions avec l'ADN contigu du génome de la plante, y compris de ceux qui pourraient conduire à la création de protéines fusion.

Cette même directive indique, au paragraphe 5 de l'annexe sur l'évaluation de l'allergénicité potentielle, que:

> Comme aucun test unique ne peut prédire la probabilité d'une réponse IgE humaine suite à une exposition par voie orale, la première étape pour caractériser des protéines nouvellement exprimées devrait être la comparaison de la séquence d'acides aminés et de certaines caractéristiques physicochimiques de la nouvelle protéine exprimée avec celles d'allergènes connus en suivant une méthode reposant sur le poids de la preuve.

614. La demande de renseignements complémentaires formulée par l'autorité compétente concernant les protéines de fusion présumées était ajustée à ces normes et, de ce fait, justifiée.

Question n° 53

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la demande (pièce EC-96/pièces jointes n° 1 et 2), les renseignements complémentaires concernant la caractérisation moléculaire, les effets toxiques des modifications non intentionnelles et les données relatives à la composition demandés par le Conseil de santé des Pays-Bas (Gezondheitsraad) (pièce EC-96/pièce jointe n° 7) étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

615. Mme Nutti fait des commentaires sur les aspects liés à l'analyse de la composition et à l'analyse toxicologique. Comme cela a déjà été souligné précédemment, l'approche de Mme Nutti ne tient pas compte de la nécessité d'une analyse approfondie de la caractérisation moléculaire, ce qui rend ses conclusions incomplètes ou inexactes. Plus précisément, la conclusion selon laquelle une étude de toxicité semi-chronique n'est pas nécessaire doit être écartée sur la base des preuves scientifiques disponibles indiquant la pertinence de ce type d'étude.

616. Finalement, étant donné que Mme Nutti n'a pas fait de commentaires sur les demandes spécifiques de renseignements complémentaires concernant la caractérisation moléculaire, les Communautés européennes fourniront quelques brèves observations sur ce thème.

Commentaires détaillés

617. Étant donné l'année de publication (2001) de l'étude de 90 jours chez les rats qui a été requise (Dudek, 2001, mentionné dans la pièce EC-96/pièce jointe n° 2, page 117), le demandeur avait certainement terminé ce compte rendu au moment où l'autorité compétente a présenté sa demande de renseignements complémentaires (13 décembre 2001), autrement dit, ces renseignements auraient presque pu être disponibles à cette date. Ces données auraient donc dû être prises en compte, conformément au paragraphe 15 des Principes du Codex pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes, qui indique que:

> L'évaluation des risques doit tenir compte de *toutes les données scientifiques disponibles et informations* obtenues par différentes procédures analytiques, à condition que ces procédures soient scientifiquement solides et que les paramètres mesurés soient comparables. [pas d'italique dans l'original]

Outre cette exigence, des arguments justifiant la demande d'une étude de toxicité de 90 jours sur les produits entiers du maïs NK603 sont proposés ci-dessous.

618. Les raisons fournies par l'autorité compétente pour sa demande d'étude de toxicité semi-chronique étaient que des modifications supplémentaires non intentionnelles pouvaient avoir eu lieu dans le maïs NK603, y compris des modifications qui avaient déjà été décrites par le demandeur.

619. En ce qui concerne les études sur les animaux, le demandeur avait fourni (de façon résumée) une étude de nutrition chez des poulets d'élevage nourris avec des produits entiers et une étude de toxicité aiguë chez des rongeurs, effectuée à l'aide des protéines EPSPS transgéniques purifiées. Il est important de souligner ici que l'étude concernant les poulets d'élevage n'est pas un modèle destiné à une analyse toxicologique mais à une analyse de nutrition (voir par exemple l'analyse de cette question dans Chassy *et al*., 2004).[224] Au cours des études menées chez des poulets d'élevage, on mesure habituellement la croissance, le poids corporel, la consommation d'aliments, et le poids et la composition des parties comestibles après l'abattage. Par conséquent, les seules études de toxicité animale effectuées ont été les études de toxicité aiguë des protéines EPSPS purifiées, et aucune étude de toxicité faisant intervenir l'aliment entier n'a été réalisée.

620. Selon Mme Nutti, l'étude supplémentaire de toxicité de 90 jours demandée n'était pas nécessaire dès lors que l'équivalence de composition avait été démontrée et que la modification recherchée (la protéine EPSPS) avait également fait l'objet de tests de toxicité et d'allergénicité potentielles. Par ailleurs, l'autorité compétente néerlandaise, pour justifier sa demande d'une étude de 90 jours, a expliqué que cette étude fournirait une garantie supplémentaire de l'absence de tout effet non intentionnel ou indésirable (pièce EC-96/pièce jointe n° 7).

621. Les études sur les aliments entiers destinés à la consommation animale ou à la consommation humaine peuvent servir à donner une assurance concernant les répercussions potentielles sur la santé d'effets non intentionnels tels que ceux que peut entraîner l'insertion de fragments d'ADN additionnels, s'ajoutant aux modifications recherchées (protéines transgéniques par exemple) pour lesquelles des essais de toxicité ont été effectués. En fait d'autres manières de détecter la présence d'effets non intentionnels, par exemple les technologies analytiques sophistiquées dénommées "établissement de profils métaboliques" ou "métabolomique", sont en cours d'élaboration, mais leur application systématique dans le cadre de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments GM n'a pas encore été validée.[225]

622. Un exemple dans lequel des études d'alimentarité sur les animaux ont servi à fournir une garantie supplémentaire de l'absence d'effets néfastes est donné par les sojas Roundup Ready. Il a été découvert en 2000 que des insertions non intentionnelles de fragments d'ADN s'étaient produites dans ces sojas qui avaient déjà été approuvés en tant que denrées alimentaires GM dans un certain nombre de pays, dont l'Union européenne. Le demandeur (Monsanto) lui-même a soutenu que ces fragments additionnels ne pouvaient pas poser de risque puisque, entre autres choses, aucun effet néfaste n'avait été observé dans le cadre d'une étude d'alimentation animale réalisée avec des aliments entiers destinés à la consommation animale et dérivés de sojas Roundup Ready, étude qui avait été publiée antérieurement et révisée par des pairs.[226]

623. En conséquence, en l'absence d'études de toxicité conduites avec des aliments entiers, l'autorité compétente principale était fondée à chercher de nouvelles assurances du caractère inoffensif

[224] Chassy, B., Hlywka, J.J., Kleter, G.A., Kok, E.J., Kuiper, H.A., McGloughlin, M., Munro, I.C., Phipps, R.H., Re, E.B., Reid, J.E. (2004) Nutritional and Safety Assessments of Foods and Feeds Nutritionally Improved through Biotechnology, Prepared by a Task Force of the ILSI International Food Biotechnology Committee. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety 3: 35 à 104. http://www.ift.org/pdfs/crfsfs/crfsfsv3n2p0035-0104ms20040106.pdf

[225] Chassy, B., Hlywka, J.J., Kleter, G.A., Kok, E.J., Kuiper, H.A., McGloughlin, M., Munro, I.C., Phipps, R.H., Re, E.B., Reid, J.E. (2004) Nutritional and Safety Assessments of Foods and Feeds Nutritionally Improved through Biotechnology, Prepared by a Task Force of the ILSI International Food Biotechnology Committee. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety 3: 35 à 104. http://www.ift.org/pdfs/crfsfs/crfsfsv3n2p0035-0104ms20040106.pdf

[226] Monsanto (2000) Updated Molecular Characterization and Safety Assessment of Roundup Ready Soybean Event 40-3-2. Monsanto Co. St. Louis, 20 pages.

de tout effet non intentionnel et à demander à cette fin une expérience de toxicité de l'aliment entier sur les animaux. En outre, une étude de ce type (Dudek, 2001, pièce EC-96/pièce jointe n° 2, page 117[227]) avait déjà été publiée par le demandeur au moment de la demande (ou peu après, en 2001), et le compte rendu de cette étude aurait donc pu être demandé afin que l'évaluation de la sécurité sanitaire soit complète.

624. Enfin, en ce qui concerne la demande de renseignements complémentaires sur la caractérisation moléculaire (à propos de laquelle Mme Nutti ne fait aucune observation) formulée par l'autorité compétente, les Communautés européennes proposent les brefs commentaires qui suivent:

625. Les Communautés européennes font référence aux principes acceptés au niveau international concernant la nécessité d'une caractérisation moléculaire détaillée dans une évaluation approfondie de la sécurité sanitaire (voir la section III sur les questions générales et méthodologiques et les réponses des experts aux questions n° 9, 111 et suivantes). Dans le cas présent, il faut noter que la demande est datée du 13 décembre 2001, c'est-à-dire presque un an après la publication de l'article sur le soja GTS 40-3-2 (Windels *et al*., 2001).[228] En conséquence, et compte tenu également de l'état des connaissances et de la technologie du moment, il existe un fondement scientifique qui justifie la demande de données complètes concernant la séquence d'environ 1 000 paires de bases flanquant chaque côté de l'insert. Il est évident que l'analyse par transfert de Southern était insuffisante en tant qu'élément de preuve à cette date. Les renseignements demandés étaient donc nécessaires pour garantir que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides.

Question n° 53bis

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la première étude sur les aliments entiers et les premiers tests de performance agronomique (pièce EC-96/pièce jointe n° 2, pages 102 et 103), une deuxième étude sur les aliments entiers réalisée sur des animaux (pièce EC-96/pièce jointe n° 7) était-elle nécessaire ou utile pour identifier les effets néfastes potentiels, en particulier les effets associés aux petites insertions aléatoires d'ADN non détectées précédemment?

Commentaires d'ordre général

626. La question fait référence à l'étude de toxicité semi-chronique demandée par l'autorité compétente (question n° 2 de la pièce EC-96/pièce jointe n° 2), déjà mentionnée et examinée à la question n° 53. Pour l'essentiel, les observations de Mme Nutti sont identiques à celles qu'elle a fournies à propos de la question n° 53. En conséquence, les Communautés européennes renvoient aux commentaires ci-dessus concernant la question n° 53.

Question n° 54

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la demande, les renseignements demandés par l'Italie (pièce EC-96/pièce jointe n° 9) étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

---

[227] Dudek, B.R., 2001. Amendment 1 to final report. 13 Week Feeding Study in Rats with Grain from Roundup Ready® Corn (NK603) Preceded by a 1-Week Baseline Food Consumption Determination with PMI Certified Rodent Diet #5002. Monsanto Technical Report MSL 17555 (Amendment to MSL 17423), St Louis, Missouri.

[228] Windels P., Tavernier I., Depicker A., Van Bockstaele E. et De Loose M. (2001). Characterisation of the Roundup Ready soybean insert. Eur. Food Res. Technol. 213:107 à 112.

Commentaires d'ordre général

627. Mme Nutti fait des commentaires sur une demande particulière de l'autorité compétente italienne, plus précisément sur une demande concernant des études complémentaires sur les animaux. Sa conclusion, selon laquelle ces données n'étaient pas nécessaires, doit être écartée pour les motifs qui ont déjà été avancés à la question n° 40 relative au thème des études d'alimentation conduites chez les animaux d'élevage dont la physiologie est différente de celle du poulet d'élevage. En conséquence, les Communautés européennes renvoient aux commentaires ci-dessus concernant la question n° 40.

Question n° 57

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la demande (pièce EC-101/pièces jointes n° 1 à 3) et les renseignements complémentaires fournis par Pioneer (pièce EC-101/pièce jointe n° 13), les renseignements complémentaires relatifs à la caractérisation moléculaire, aux essais en plein champ, aux métabolites végétaux secondaires et aux tests toxicologiques demandés par les Pays-Bas (pièce EC-101/pièce jointe n° 14) étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides?

Commentaires d'ordre général

628. Mme Nutti, M. Andow et M. Squire font des commentaires sur cette question. M. Squire confirme d'une manière générale que la demande de l'autorité compétente est "compatible avec le type de renseignements indiqué dans la *directive du Codex régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné*". Mme Nutti et M. Andow donnent des commentaires spécifiques sur les questions n° 2, 3 et 4 posées par l'autorité compétente des Pays-Bas. Sur les questions n° 2 et 3, les deux experts parviennent à des conclusions opposées. Les Communautés européennes partagent celles de M. Andow. S'agissant de la question n° 4, le débat sur la nécessité de certaines études de toxicité animale sur des hybrides est identique au débat soulevé à la question n° 44. Les Communautés européennes renvoient donc à leur commentaire concernant la question n° 44.

Commentaires détaillés

629. Concernant la question des données sur le traitement herbicide, Mme Nutti conclut que les renseignements demandés n'étaient pas pertinents pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides. M. Andow réfute cette affirmation et conclut qu'"il existe une justification scientifique à la demande de comparaison entre le maïs T25 traité au glufosinate, le maïs T25 non traité au glufosinate et le maïs dépourvu de l'événement T25 et non traité au glufosinate". Les Communautés européennes partagent l'opinion de M. Andow. M. Andow ajoute qu'il estime "qu'il existe un débat scientifique légitime sur la question de savoir si les trois séries de données sont nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides". Le fait qu'il y ait un débat scientifique ne remet pas en question la demande de l'autorité compétente (dont M. Andow lui-même reconnaît qu'elle est justifiée d'un point de vue scientifique). Pour les raisons déjà exposées dans de précédents commentaires, par exemple à la question n° 49, les Communautés européennes se rangent au point de vue adopté par l'autorité compétente, à savoir que la comparaison entre les trois séries de données qui, selon le demandeur, sont disponibles à tout moment (pièce EC-101, pièce jointe n° 13, A2, page 2), est nécessaire.

630. Concernant la demande de données sur les composés secondaires, Mme Nutti est d'avis "que les renseignements demandés ne sont pas pertinents pour s'assurer de la validité des conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire, dès lors que l'information relative à la composition fournie précédemment conduit à la conclusion que le produit était substantiellement équivalent". Elle ajoute

que "dans ce cas, nous sommes en présence d'un produit issu d'un croisement classique entre deux maïs GM, mais ce produit n'a pas été soumis à une nouvelle modification génétique, de sorte que les possibilités de modifications fortuites au sein du végétal semblent exceptionnellement réduites, si tant est qu'elles existent". Dans cette appréciation, Mme Nutti est contredite par M. Andow qui estime qu'"il existe une inquiétude légitime au sujet de la possibilité que d'autres transgènes incorporés au sein des lignées T25 et MON810 expriment des produits géniques additionnels mais inconnus, et que ce phénomène échappe aux méthodes de détection moléculaires actuelles. En outre, il est également possible que les principaux produits géniques issus des événements T25 ou MON810 interagissent avec le métabolisme de la plante et modifient la composition de celle-ci". M. Andow dit aussi que les chances pour que ces interactions se produisent sont faibles, mais ajoute qu'"il est difficile d'estimer jusqu'à quel point".

631. Les Communautés européennes sont d'accord avec l'appréciation de M. Andow. Bien qu'elle n'aborde pas spécifiquement la question des croisements classiques entre des lignées GM, la directive du Codex traite le problème des effets non intentionnels, notamment au paragraphe 15 (effets involontaires):

> Des effets involontaires peuvent également résulter de la formation de nouveaux ou modifiés profils de métabolites.

632. Mme Nutti dit que l'analyse de la composition aurait déjà permis de conclure que le croisement classique était substantiellement équivalent. Cette analyse de composition était toutefois "ciblée", c'est-à-dire que la mesure portait sur des composés particuliers. Dès lors, toute modification des composés qui n'ont pas été mesurés serait passée inaperçue.

633. Mme Nutti affirme également que la survenance de nouveaux effets non intentionnels est à peine possible dans les croisements classiques de lignées GM. Un exemple est donné par le fait que les caractéristiques GM introduites provenant des végétaux parents peuvent interagir les unes avec les autres au sein du produit issu du croisement classique entre les lignées GM.

634. Une illustration de ce problème est l'"extinction génique" (inactivation de la fonction génique) provoquée par le rapprochement, au sein de la même plante, de gènes qui présentent des séquences similaires provenant de parents différents (comme l'ont observé, par exemple, Charrier *et al*. (2000) et De Wilde *et al*. (2001)).[229]

635. Si l'on se base sur les considérations précédentes, notamment sur le fait que l'on ne peut écarter à l'avance l'éventualité que des effets non intentionnels surviennent dans les croisements classiques entre des lignées GM, la demande de l'autorité compétente principale était pertinente du point de vue de la sécurité sanitaire du croisement entre deux cultures GM et des modifications des métabolites secondaires qui pourraient s'être produites en tant qu'effets collatéraux non intentionnels de la combinaison des modifications génétiques.

636. S'agissant de la demande de nouvelles analyses de toxicité, Mme Nutti et M. Andow sont tous deux d'avis que ces analyses ne sont pas nécessaires, bien que pour des raisons différentes. Ils ont justifié leurs positions plus en détail aux questions n° 44 et 44*bis*. Il existe des arguments valables

[229] Charrier, B., Scollan, C., Ross,S., Zubko, E., Meyer, P. (2000) Co-silencing of homologous transgenes in tobacco. Molecular Breeding 6: 407 à 419.

De Wilde, C., Podevin, N., Windels, P., Depicker, A. (2001) Silencing of antibody genes in plants with single-copy transgene inserts as a result of gene dosage effects. Molecular Genetics and Genomics 265: 647 à 653.

pour réfuter le point de vue des deux experts. Les Communautés européennes les ont exposés aux questions n° 44 et 44*bis* et renvoient donc aux commentaires qui y figurent.

637. Enfin, en ce qui concerne les renseignements complémentaires sur la caractérisation moléculaire (à propos de laquelle aucun expert ne fait d'observation) demandés par l'autorité compétente, les Communautés européennes proposent les brefs commentaires qui suivent:

638. Les Communautés européennes font référence aux principes acceptés au niveau international concernant la nécessité d'une caractérisation moléculaire détaillée dans une évaluation approfondie de la sécurité sanitaire (voir la section III sur les questions générales et méthodologiques et les réponses des experts aux questions n° 9, 111 et suivantes); les Communautés européennes font également référence aux commentaires qu'elles ont formulés à propos des questions n° 44 à 44*ter*.

639. En général, les hybrides à gènes empilés exigent une caractérisation moléculaire séparée et une évaluation des risques complète; l'évaluation des risques liés aux événements GM des lignées parentales n'est pas suffisante. Par ailleurs, la demande des Pays-Bas (pièce EC-101/pièce jointe n° 14 en date du 23 avril 2001) était nécessaire pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides. À cette date, le séquençage de l'ADN était appliqué de façon courante pour la caractérisation moléculaire depuis près de dix ans. En outre, l'article de Windels *et al.* (2001)[230] avait été publié quelques mois avant la demande. Cet article démontrait clairement la pertinence des informations détaillées sur la séquence, y compris en ce qui concerne les séquences flanquantes.

Question n° 58

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment la demande (pièce EC-102/pièces jointes n° 1 à 20) et les renseignements fournis par Monsanto/Novartis (pièce EC-101/pièces jointes n° 22, 26 et 27 à 30), les renseignements complémentaires concernant l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments en ce qui concerne les protéines dérivées demandés par les Pays-Bas (pièce EC-102/pièce jointe n° 32) étaient-ils nécessaires pour s'assurer que les conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire étaient valides? Les évaluations de la sécurité sanitaire fournies par le demandeur étaient-elles conformes à la directive du Codex régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné?

Commentaires d'ordre général

640. Mme Nutti conclut qu'"il n'était pas nécessaire de demander une étude de toxicité semi-chronique chez les souris ou les rats, utilisant les parties comestibles de la betterave sucrière, pour exclure la possibilité d'effets indésirables générés par des modifications supplémentaires non identifiées". L'étude de toxicité semi-chronique était l'une des demandes présentées par l'autorité compétente. Les Communautés européennes sont en désaccord avec la conclusion de Mme Nutti pour les motifs déjà exposés aux questions n° 44, 51, 53 et 57. L'autorité compétente a également fait part de préoccupations précises sur la présence éventuelle d'une protéine de fusion particulière (la protéine 34550), préoccupation que Mme Nutti n'aborde pas spécifiquement dans ses observations, vraisemblablement parce que cette question porte sur des problèmes de caractérisation moléculaire qui dépassent le cadre de ses commentaires.

[230] Windels P., Tavernier I., Depicker A., Van Bockstaele E. et De Loose M. (2001). Characterisation of the Roundup Ready soybean insert. Eur. Food Res. Technol. 213:107 à 112.

VI. QUESTIONS DU GROUPE SPÉCIAL SUR LE POINT 2 ("MESURES DE SAUVEGARDE") (N° 59 À 95)

A. REMARQUES PRÉLIMINAIRES

641. Les questions n° 59 à 95 du Groupe spécial concernent les mesures de sauvegarde des États membres. En règle générale, pour chaque mesure, il y a trois questions, qui concernent le caractère suffisant des preuves scientifiques; l'évaluation des risques et son rapport avec les directives internationales; et la justification du choix des mesures provisoires plutôt que d'autres options de gestion du risque disponibles.

642. Les Communautés européennes souhaiteraient formuler les observations générales suivantes.

643. Premièrement, les Communautés européennes croient comprendre que ce que le Groupe spécial tente d'élucider c'est la question du point auquel l'information ou les preuves scientifiques sont suffisantes pour permettre aux autorités de décider de *manière catégorique* si elles approuvent le produit ou pas, et la question de savoir si ce point a été atteint ou pas dans les circonstances spécifiques des mesures de sauvegarde des États membres.

644. Deuxièmement, en science comme en droit, il peut s'avérer problématique de prouver une négation, surtout lorsqu'il s'agit d'un événement à venir. C'est-à-dire qu'il peut être problématique, pour un scientifique, de certifier de manière catégorique que la commercialisation en grandes quantités d'un nouveau produit n'aura pas d'effet négatif sur la santé humaine. Lors de son évaluation des risques, il est probable que le scientifique doive mettre en contexte le produit et les questions qui lui sont associées. Le scientifique peut avoir besoin de prendre du recul par rapport au problème. Le nouveau produit peut ne représenter qu'une facette du paysage scientifique – et le scientifique pourra avoir besoin de considérer le paysage dans son ensemble avant de se prononcer sur la sécurité sanitaire relative du produit. Dans ces circonstances, l'absence d'information ou de preuves sur le contexte peut être tout aussi importante que l'absence d'information ou de preuves sur le produit lui-même.

645. Troisièmement, l'Organe d'appel a clairement indiqué que la notion de "caractère suffisant" était une notion relative – les informations scientifiques doivent être suffisantes pour un but spécifique, c'est-à-dire, dans le but de décider d'approuver ou pas le produit de manière catégorique, compte tenu du niveau de protection choisi par le législateur. Plus le niveau de protection choisi est élevé, plus il faut de preuves scientifiques avant que ces preuves soient suffisantes pour prendre une décision définitive, et plus la période est longue, plus les ressources qui pourront raisonnablement être requises seront importantes.

646. Quatrièmement, l'évaluation dépendra également des informations ou des preuves scientifiques disponibles: moins il y a d'informations ou de preuves scientifiques disponibles, moins l'évaluation risque d'être détaillée.

647. Cinquièmement, il se peut fort bien que les informations ou les preuves scientifiques disponibles et l'évaluation soient insuffisantes pour étayer un refus définitif d'autoriser, mais qu'elles soient néanmoins suffisantes pour appuyer une mesure provisoire, du moins si les conditions de l'article 5:7 de l'*Accord SPS* sont réunies. C'est la position des États membres en ce qui concerne les mesures de sauvegarde.

648. Sixièmement, comme les Communautés européennes l'ont déjà expliqué dans leurs communications, pour bien comprendre les raisons pour lesquelles les États membres ont agi comme ils l'ont fait, il ne suffit pas de considérer uniquement le texte des mesures provisoires (qui est souvent

relativement succinct) et la notification adressée à la Commission. Il faut également tenir compte de l'historique des discussions, y compris des discussions au niveau communautaire, auxquelles tous les États membres ont participé. De ce point de vue, il n'est pas nécessaire d'établir de distinction entre les mesures de sauvegarde adoptées par différents États membres, sauf dans la mesure où il existe des considérations additionnelles spécifiques auxdits États membres (telles que le climat, les structures et pratiques agricoles, la flore, la faune, etc.). Afin d'éviter des répétitions inutiles, les Communautés européennes se réfèreront, dans ces observations, aux remarques plus générales qui ont déjà été faites.

649. Septièmement, les Communautés européennes tiennent à noter que les réponses aux trois types de questions se chevauchent souvent considérablement. Le cas échéant, les Communautés européennes formuleront des observations générales sur chaque produit pour lequel une mesure de sauvegarde a été adoptée.

650. Cela étant, les Communautés européennes formuleront maintenant des observations sur les avis des experts concernant chaque produit.

B. QUESTIONS N° 59 À 65

Question n° 59

Étant donné les renseignements dont dispose le Groupe spécial, notamment les évaluations entreprises par le Royaume-Uni (pièce EC-161/pièce jointe n° 1), par le Comité scientifique des plantes en mai 1998 et en mai 1999 (pièces CDA-35-A et CDA-69, respectivement) et par la Commission européenne dans sa Décision de février 1996 (CDA-62), étant donné, en outre, les renseignements présentés par la ***France*** *relativement à sa mesure de sauvegarde (pièce EC-161/pièces jointes n° 3 à 11; CDA-68, CDA-70, CDA-71), y a-t-il des raisons d'estimer que les preuves scientifiques dont disposait la France en novembre 1998 et juillet 2001 n'étaient PAS suffisantes pour lui permettre de procéder à une évaluation appropriée des risques potentiels que présentait la culture du colza MS1/RF1 en vue de la production de semences, pour la santé des personnes et des animaux, la préservation des végétaux et l'environnement? Dans l'affirmative, quelles preuves scientifiques étaient, à votre avis, insuffisantes?*

> *a) Si les preuves n'étaient pas suffisantes en novembre 1998 et/ou en juillet 2001, celles qui étaient à la disposition de la France en août 2003 l'étaient-elles pour lui permettre d'entreprendre une évaluation plus objective des risques potentiels que présentait la culture du colza MS1/RF1 en vue de la production de semences, pour la santé des personnes et des animaux, la préservation des végétaux et l'environnement? Dans la négative, quelles preuves scientifiques étaient, à votre avis, insuffisantes?*

651. Les Communautés européennes tiennent à appeler l'attention du Groupe spécial sur le fait que, dans sa réponse à cette question, M. Squire note que: "[*l]e Comité scientifique des plantes des CE et les informations présentées par la France concordaient donc sur la nature de ce problème potentiel, tout en différant sur son importance ou son ampleur*"; et que "[l]es connaissances étaient insuffisantes à cette époque pour être en mesure de prévoir avec précision quels seraient les taux de dissémination et de pollinisation croisée (des végétaux GM sur les végétaux non GM), pour un pays comme la France, si une grande partie des superficies semées en colza était occupée par des variétés génétiquement modifiées". M. Squire note en outre que même à la fin de 2003, on ne peut encore tirer aucune conclusion et que les travaux sont toujours en cours et il cite des références spécifiques à l'appui.[231]

[231] Squire, pages 14 et 15.

652. De plus, Mme Snow préconise ce qui suit:

> Étant donné que, 1) le Comité scientifique des plantes a constaté les préoccupations concernant la dissémination de la résistance à l'herbicide vers les repousses adventices, tout en estimant qu'il s'agissait plus d'un problème agronomique que d'un problème "environnemental"; 2) le Comité scientifique des plantes a sous-estimé l'ampleur du flux de gènes espéré vers les autres cultures de colza, les repousses adventices et l'espèce adventice *Brassica rapa*; et que 3) le Comité scientifique des plantes a recommandé que l'introduction de cultures tolérantes à des herbicides soit accompagnée "ii) d'un programme de surveillance, dont la conception et le plan de mise en œuvre auront été accordés, afin de détecter l'apparition et l'établissement de repousses et d'adventices tolérantes à des herbicides en plein champ dans l'Union européenne"; je conclus que la France avait des raisons valables de suivre la recommandation de la Commission du génie biomoléculaire, selon laquelle il fallait réaliser des recherches plus approfondies pour "compléter les connaissances scientifiques acquises et valider les modalités de gestion de la culture de colza génétiquement modifié". Les scientifiques français étaient bien conscients du fait que les transgènes se disperseraient par la voie du pollen et par celle des graines, ce qui rendrait difficile l'élaboration de plans de gestion visant à éviter des problèmes dans l'avenir. Ces problèmes risquaient de s'aggraver si des transgènes de tolérance au glyphosate étaient également approuvés pour le colza et pour d'autres cultures, comme je l'explique par ailleurs. On pourrait soutenir que ce produit isolé ne saurait être concerné par des événements futurs, mais il faut savoir que la commercialisation en Europe d'un colza tolérant au glyphosate a également été proposée.[232]

653. Pour ce qui concerne les questions environnementales, Mme Nutti ne donne aucun avis.[233] En ce qui concerne la santé des personnes et des animaux, et la préservation des végétaux. Mme Nutti exprime l'opinion selon laquelle les renseignements soumis étaient "adéquats", qu'il n'existait "aucune preuve indiquant" que le produit était "susceptible" de provoquer des effets négatifs; et qu'il n'existait "aucune preuve scientifique" sur la base de laquelle la France pouvait "demander le moratoire".[234]

654. Selon les Communautés européennes, l'avis de Mme Nutti sur ce point est peu ou pas utile pour résoudre le problème pertinent. Premièrement, Mme Nutti semble avoir examiné le point de savoir si la science aurait pu justifier une décision définitive de ne pas approuver le produit – et elle en conclue que non. Cependant, le problème semble mal posé. La question pertinente est celle de savoir si oui ou non la science pourrait justifier une mesure provisoire – question que Mme Nutti n'aborde pas du tout. Deuxièmement pour une autorité qui se trouve dans une telle situation, la question n'est pas de savoir si l'information est ou non simplement "adéquate" – norme appliquée par Mme Nutti. Elle est plutôt de savoir si la science est suffisante pour qu'une décision définitive soit prise. Selon le niveau de risque acceptable choisi par le législateur, ce qui est "adéquat" peut être très éloigné de ce qui est "suffisant". Troisièmement, Mme Nutti semble avoir examiné la question de savoir si la science avait ou non établi que le produit "[était] *susceptible* de provoquer des effets négatifs". Mais ce n'est pas la norme applicable. Afin d'exclure provisoirement un produit, une autorité n'est pas tenue de montrer que le produit "est susceptible" de causer des effets négatifs. L'autorité doit plutôt se conformer aux conditions énoncées à l'article 5:7 de l'*Accord SPS*, qui définit un critère différent. Quatrièmement, les conclusions de Mme Nutti se fondent sur l'*absence de preuve* alléguée indiquant l'existence d'effets négatifs probables. Il s'agit d'une expression erronée de la question de la charge de la preuve.

---

[232] Snow, page 21.
[233] Nutti, page 43.
[234] Nutti, page 43.

655. En égard à ces hypothèses erronées fondamentales, les Communautés européennes considèrent que l'avis de Mme Nutti n'est d'aucune utilité pour résoudre les questions dont est saisi le Groupe spécial.

656. Les Communautés européennes concluent que, pour ce qui concerne la question de l'environnement, les avis donnés par les experts étayent unanimement la position des CE et que pour ce qui concerne la question de la santé des personnes et des animaux et de la préservation des végétaux, les experts n'ont donné aucun avis qui permette de remettre en question la légitimité du point de vue selon lequel, pour les buts de la France, les preuves scientifiques étaient insuffisantes pour adopter une décision définitive.

Question n° 60

En ce qui concerne la définition de l'évaluation des risques figurant dans l'Accord SPS (voir la section "Contexte" ci-dessus), dans quelle mesure les preuves scientifiques et les autres documents présentés par la France permettent-ils d'évaluer les risques pertinents que constitue la culture du colza MS1/RF1 en vue de la production de semences pour la santé des personnes et des animaux, la préservation des végétaux et l'environnement?

a) Les preuves scientifiques et les autres documents présentés par la France concordent-ils avec les directives internationales pertinentes concernant l'évaluation et l'analyse des risques mentionnés ci-dessus?

657. Les Communautés européennes appellent l'attention du Groupe spécial sur l'observation de M. Squire selon laquelle: "[o]n pourrait avancer que la position de la France était compatible avec la teneur du paragraphe 4 de l'Annexe A de l'Accord SPS (notamment en ce qui concerne les conséquences économiques et biologiques) et également avec l'annexe 3 de la norme NIMP n° 11 relative à la "Détermination du potentiel d'organisme nuisible d'un organisme vivant modifié".[235]

658. Les Communautés européennes tiennent à se reporter également aux propos de Mme Snow: "Dans la mesure où ces inquiétudes sont justifiées dans le contexte du recours à des mesures dites de sauvegarde (ce qui, à mon avis, est un problème d'ordre juridique), je conclus que la France avait des raisons valables de décider que des recherches scientifiques additionnelles étaient nécessaires."[236]

659. En ce qui concerne Mme Nutti, les observations formulées ci-dessus s'appliquent également, *mutatis mutandis*.

660. En substance, la conclusion relative à la question n° 60 découle obligatoirement de la conclusion concernant la question n° 59. Une fois établie l'insuffisance des preuves scientifiques, il s'ensuit que même sur la base du raisonnement (erroné) des plaignants, il ne peut plus y avoir de controverse possible au sujet du caractère provisoire de la mesure. Comme la disposition pertinente est l'article 5:7 de l'*Accord SPS*, il faut que l'autorité agisse "sur la base des renseignements pertinents disponibles", et procède à une évaluation appropriée aux circonstances. L'ampleur de l'évaluation dépendra donc toujours des renseignements disponibles et de la science – point de vue qui est également indiqué dans les directives internationales pertinentes.

[235] Squire, page 15.
[236] Snow, page 22.

Question n° 61

Les preuves scientifiques et les autres informations présentées par la France appuient-elles l'adoption d'une interdiction temporaire de mise en culture du colza MS1/RF1 destiné à la production de semences? Compte tenu des risques potentiels détectés par la France, quelles étaient les autres options de gestion des risques disponibles en novembre 1998 et/ou en juillet 2001? Quelles sont les autres options de gestion des risques disponibles actuellement?

661. Les Communautés européennes notent que, selon M. Squire, "[l]es options de gestion des risques étaient, et sont toujours, similaires à celles qui sont généralement indiquées pour le colza ... Les risques de dissémination et de pollinisation croisée peuvent être réduits par de telles mesures, mais pas éliminés".[237]

662. Mme Snow fait observer ce qui suit:

> Je ne dispose pas d'informations suffisantes pour répondre à cette question. Si la question se rapporte à la production de semences à très petite échelle, une interdiction temporaire serait probablement moins urgente et peut-être inutile. Si les semis sont relativement importants, par exemple 1 000 ha par campagne, les problèmes qui se posent sont similaires à ceux qui ont été analysés pour les questions précédentes.
>
> La préoccupation principale vient du risque de dissémination des gènes de résistance à des herbicides, au fur et à mesure de l'augmentation de l'emploi de ces herbicides avec le temps et de l'éventuelle approbation d'autres types de gènes de résistance à des herbicides dans l'avenir (par exemple, des gènes de résistance au glyphosate), ce qui aggraverait le problème. On pourrait soutenir que ce produit isolé ne saurait être concerné par des événements futurs, mais il faut savoir que la commercialisation en Europe d'un colza tolérant au glyphosate a également été proposée.[238]

663. Selon M. Andow:

> L'adoption d'une interdiction temporaire peut être justifiée sur la base des preuves scientifiques et des autres informations présentées par la France.
>
> Plusieurs autres options de gestion des risques auraient également pu être justifiées en novembre 1998 et en juillet 2001. Les stratégies comprennent notamment l'évitement du risque, l'atténuation du risque et la tolérance au risque. En 1998 et en 2001, les stratégies d'atténuation et de tolérance étaient probablement inappropriées. Je ne tiens compte ici que du risque exprimé par la France dans sa décision originale d'imposer une interdiction temporaire. Une des stratégies d'évitement du risque aurait consisté à autoriser des semis limités, dans une région réservée. Au cours de la première campagne, des essais en plein champ à grande échelle auraient pu être organisés, suivis d'une augmentation progressive de la superficie. Cette méthode aurait permis de déterminer les effets d'échelle. Une autre stratégie a été décrite au paragraphe 3.19.
>
> Actuellement, plusieurs options différentes de gestion des risques sont disponibles. Outre l'évitement du risque mentionné au paragraphe précédent, des stratégies d'atténuation du risque peuvent également être utilisées pour contrôler les repousses

[237] Squire, page 15.
[238] Snow, pages 23 et 24.

> et les espèces sauvages tolérantes à des herbicides. Il semblerait que la France soit à présent convaincue que si des repousses ou des espèces sauvages tolérantes aux herbicides se présentent, elles pourront être rapidement détectées et éliminées.[239]

664. La position de Mme Nutti a déjà été exposée ci-dessus.

665. Les Communautés européennes font observer que les préoccupations soulevées par la France en 1998 au sujet des demandes concernant le colza portaient principalement sur l'impact des systèmes de culture et des pratiques agricoles sur la dissémination et l'établissement de végétaux tolérants à des herbicides, par des repousses ou des hybrides avec apparentées sauvages. Les connaissances scientifiques étaient déjà disponibles sur le flux de pollen et le taux d'allofécondation des apparentées sauvages, mais plusieurs questions restaient entières:

- les informations disponibles sur le flux de gènes (le flux de gènes à longue distance, par exemple) avaient été obtenues grâce à des expériences à petite échelle qu'il était difficile d'extrapoler sur la dissémination des cultures GM à grande échelle;

- les effets des différents systèmes de culture et des pratiques agricoles que l'on rencontre dans l'agriculture européenne et qui exerceraient une pression de sélection sur les plantes tolérantes à des herbicides n'avaient pas été évalués;

- l'existence d'hybrides interspécifiques avec apparentées sauvages *Raphanus* (moutarde sauvage) très communes dans les systèmes de culture français a été récemment établie[240]);

- la contribution exacte au flux de gènes des plantes sauvages présentes dans les zones non cultivées n'était manifestement pas disponible.

666. Cela signifiait que, selon le niveau de protection choisi par le législateur, il était possible que l'équilibre écologique et économique général de la culture de variétés de colza tolérantes à des herbicides ne puisse pas être évalué. Cette déclaration était clairement applicable aux cultures agricoles. Pour ce qui est de la production de semences, même si l'échelle est plus petite que pour les cultures, la surface de production de colza était de 4 314 ha en 2004 en France. Même s'il était peu probable que la production de semences de *MS1/RF1* couvre toute cette surface, le chiffre de 1 000 ha mentionné par Mme Snow est réaliste. Dès lors qu'elle serait effectuée dans différentes régions, la production de semences pourrait être considérée comme une dissémination significative (tout au moins bien supérieure aux expériences en plein champ).

667. De plus, si des semences sont produites, il est probable qu'il y aurait des cultures agricoles ultérieurement et il semble raisonnable d'anticiper une dissémination à plus grande échelle (en fait, une demande de mise en culture avait déjà été soumise avant 1998). Le même type d'argument est considéré comme pertinent pour prendre en compte l'impact d'herbicides sur les cultures tolérantes à des herbicides même si ces herbicides n'ont pas encore été approuvés à des fins de commercialisation.

668. Pour ce qui concerne les importations, l'exposition devrait être plus faible, étant donné qu'aucune dissémination intentionnelle par la culture ne se produirait normalement. Cependant, un déversement accidentel au cours du transport ou de la manutention des semences importées peut se

[239] Andow, page 84.
[240] Chèvre A.M. Eber F. Baranger A., Renard M. (1997). *Gene flow from transgenic crops. Nature*, 389, page 924.

produire.[241] Même si le potentiel de dissémination et d'établissement pouvait être considéré comme assez faible (surtout en cas de tolérance au glufosinate), il existait des incertitudes quant à l'allofécondation des espèces sauvages apparentées, à la dissémination et à l'établissement de plantes sauvages (voir ci-dessus) alors que la détection de tels événements dans l'environnement n'était pas encore disponible.

669. Des espèces sauvages apparentées s'allofécondant avec *B. napus* sont présentes dans différentes régions: le radis sauvage (*raphanus*) et le choux (*B. oleracea*), dont la zone côtière européenne constitue un centre de diversité.

670. Les Communautés européennes tiennent également à noter que si des semences importées intégraient des champs cultivés (directement par dispersion de graines ou par flux de pollen de plantes sauvages à cultivars), leur développement pourrait alors se poursuivre advenant l'utilisation de semences de ferme (plus de 30 pour cent des cultivars français).

671. Pour ce qui est de l'affirmation selon laquelle les importations concerneraient le colza de printemps ce qui, par conséquent, réduirait le risque d'établissement, les Communautés européennes font observer qu'en fait, les cultivars de printemps se caractérisent principalement par un cycle plus court, mais que leur tolérance au gel, bien que plus faible que les types d'hiver, leur permet de survivre à l'hiver dans de nombreuses régions d'Europe.

672. Depuis 1998, différentes études ont été menées pour répondre aux préoccupations énoncées ci-dessus et la déclaration scientifique initiale a été mise à jour en 2001 et 2003.[242] Le flux de gènes à longue distance est maintenant mieux établi, même si le rôle exact des insectes dans la pollinisation croisée est toujours à l'étude. Le potentiel de persistance à long terme des végétaux tolérants à des herbicides a été démontré par la surveillance postérieure à la dissémination des essais en plein champ sur la tolérance à des herbicides: sur un emplacement, et six ans après un essai en plein champ, les repousses GMTH représentaient encore presque 2 pour cent des végétaux dans un champ de colza non GM, et ce, sans aucune pression de sélection, étant donné que le glufosinate n'avait pas été utilisé dans la région.[243] Un tel phénomène a seulement été observé à un seul endroit. Cependant, cela signifie une fois de plus qu'il était légitime au regard du droit de l'OMC, y compris au titre de l'*Accord SPS*, que la France prenne en compte la grande diversité des agroécosystèmes.

673. Les modèles de flux de gènes ont été conçus dans le but d'évaluer l'effet des systèmes de culture et des pratiques de gestion afin d'avoir une meilleure capacité prédictive (voir la question n° 6). Dans ce contexte, il a été confirmé que, dans le cadre de certaines pratiques agricoles, les végétaux sauvages pouvaient grandement contribuer à la dissémination et à l'établissement des cultures tolérantes à des herbicides.[244]

---

[241] Crawley *et al*. 1993.

[242] Opinion du Comité français BEC (Commission du génie biomoléculaire), 02-2001; BEC Opinion 02-2004.

[243] CETIOM, rapport interne.

[244] Bock A.-K., Lheureux K., Libeau-Dulos M., Nilsagard H., Rodriguez-Cerezo E., (2002). "*Scenarios for co-existence of genetically modified, conventional and organic crops in European agriculture*", Technical Report Series of the Joint Research Center of the European Commission, EUR 20394 EN., 133 pages. Angevin F., Colbach N., Meynard, J.M., (2003). *Coexistence of Rapeseed Varieties in Time and Space: Using GeneSys Model to Adapt Cropping Systems*. 11th International Rapeseed Congress, Copenhague, 6-10 juillet 2003, pages 732 à 734. Colbach N., Angevin F., Meynard J.M., Messéan A., (2004) *Using the GeneSys model quantifying the effect of cropping systems on gene escape from GM rape varieties to evaluate and design cropping systems*. OCL, 11: pages 11 à 20.

674. Compte tenu de ces observations, les Communautés européennes concluent de nouveau que les avis donnés par les experts au Groupe spécial étayent massivement la position des Communautés européennes dans cette procédure de groupe spécial concernant la mesure de sauvegarde de la France appliquée au *MS1/RF1*.

C. TOPAS 19/2 (NOTIFICATION C/UK/95/M5/1) (FRANCE ET GRÈCE) (QUESTIONS N°66, 67 ET 68)

675. En substance, bon nombre des questions et des observations formulées par les experts concernant le *Topas 19/2* sont très similaires à celles relatives au *MS1/RF1*, excepté pour le fait que le *Topas 19/2* a été approuvé à des fins de transformation des graines et non de culture. Les Communautés européennes ne répéteront donc pas les questions ni les observations des experts; il suffira de faire observer que, s'il est vrai que les risques n'étaient peut-être pas aussi élevés, il n'en demeurait pas moins qu'ils existaient. Et dans ce contexte, il ne faudrait pas oublier que la question pertinente est de savoir si les autorités des États membres, appliquant leur niveau de protection choisi, étaient ou non en droit d'adopter une mesure provisoire sur la base des renseignements pertinents disponibles.

676. Les Communautés européennes tiennent en particulier à noter que M. Andow confirme que, du moins en 1998, une autorité aurait été en droit d'avoir pour position que les connaissances scientifiques étaient insuffisantes pour se prononcer de manière catégorique. Les domaines de préoccupation comprenaient la caractérisation moléculaire (question particulièrement fondamentale) et la coexistence. De plus, les États membres auraient raisonnablement pu adopter le point de vue selon lequel les mesures de gestion des risques proposées par le Comité scientifique des plantes n'étaient pas suffisamment étayées par les connaissances scientifiques. M. Andow fait observer ce qui suit: "En 1998, les preuves scientifiques relatives aux pratiques agricoles nécessaires à l'élimination des repousses et des espèces sauvages tolérantes à des herbicides issues de déversements accidentels n'étaient pas suffisantes pour procéder à une évaluation précise des pratiques de gestion des risques."[245]

677. Les Communautés européennes tiennent en outre à noter que, du moins à l'époque où ces mesures ont été adoptées, les incertitudes concernant les flux de gènes/pollen et la question de la coexistence restaient une source majeure et pertinente d'incertitude scientifique, en particulier pour ce qui était de l'empilage de gènes multiples indésirables tolérants à des herbicides dans le colza.

678. Il y avait aussi une question majeure en suspens à l'époque, concernant de possibles échappements de semences d'importation ainsi que les graines en dormance (en particulier, dans le contexte des propriétés particulières des graines de colza (taille, longévité, etc.)), et le risque bien connu d'échappements sauvages au cours du transport entre le champ et le lieu de manutention ou l'usine de transformation. Ces risques devaient aussi être pris en compte dans le contexte de la disponibilité alors limitée d'outils de gestion adéquats (y compris la connaissance, la surveillance et le contrôle des flux de pollen).

679. Aujourd'hui encore, le risque découlant d'échappements éventuels de graines doit être situé dans le contexte du climat dans la région d'importation, y compris lorsque le colza de printemps n'y est pas normalement cultivé de manière agronomique, et lorsque le gel hivernal n'est peut-être pas prévalent. Les différences peuvent être grandes, par exemple, entre les ports de la Méditerranée et de l'Écosse. Le risque doit aussi être situé dans le contexte de l'éventualité de risques potentiels "systémiques" de tolérance à des herbicides, si plusieurs caractéristiques différentes de tolérance à des herbicides, provenant de sources de pollen indésirables, sont présentes dans le colza, et il faut dûment prendre en compte les graines de colza tolérantes à des herbicides dans le contexte des questions de

[245] Andow, page 86.

gestion agricole, lorsque différentes cultures tolérantes à des herbicides sont en rotation, ce qui pourrait à son tour être considéré comme une raison pour augmenter progressivement la prévalence de l'utilisation du glufosinate.

680. Dans ce contexte, en cas de longue dormance des graines et si, au fil des ans, l'usage de cultures tolérantes à des herbicides s'était généralement accru, des échappements possibles de graines, même limités, pourraient alors avoir raisonnablement été perçus comme susceptibles de poser un problème plus tard, d'autant plus qu'à l'époque les outils qui auraient permis une gestion appropriée ou un renversement de la situation, le cas échéant, n'avaient pas encore été identifiés.

681. Un aspect connexe du problème est que le fait d'autoriser la culture de certaines plantes tolérantes à des herbicides suppose qu'une décision a aussi implicitement été prise en principe au sujet de futures cultures tolérantes à des herbicides – même avant qu'une évaluation complète des risques ait pu être effectuée. Ce serait le cas par exemple, s'il s'agissait d'autoriser un blé résistant au glufosinate dans un contexte où une autorisation aurait déjà été accordée pour le colza, la betterave à sucre et le maïs résistants au glufosinate, même si les seuls problèmes à l'époque avaient concerné les échappements de graines d'importation.

682. Pour ce qui est de la Grèce, les Communautés européennes tiennent aussi à noter que M. Andow estime qu'en ce qui concerne l'*Accord SPS*, le cas de la Grèce a soulevé des risques pertinents pour la préservation des végétaux. M. Andow considère également que le concept d'"organisme nuisible potentiel" émanant de la NIMP devrait être pris en compte, et que cet argument s'applique à ce cas précis, puisque la Grèce a bien identifié un tel risque potentiel et que d'autres risques potentiels ont pu être identifiés. Il déclare en outre qu'en ce qui a trait aux risques relevant de la NIMP n° 11, le processus d'évaluation des risques serait conforme à cette norme. Il note de plus que les connaissances scientifiques, la documentation et le raisonnement de la Grèce sont conformes à l'annexe III du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques relatif à la Convention sur la diversité biologique. L'article 8 f) de l'annexe III établit en particulier que "lorsqu'il existe des incertitudes quant à la gravité du risque, on peut demander un complément d'information sur des points précis préoccupants, ou mettre en œuvre des stratégies appropriées de gestion des risques et/ou contrôler l'organisme vivant modifié dans le milieu récepteur.[246]

683. La région méditerranéenne (Grèce incluse) est un centre de diversité d'espèces crucifères sauvages, et le flux de gènes provenant de cultures *brassica* GM vers ces espèces sauvages est donc une question qu'il faut examiner dans une évaluation des risques en Grèce (Chèvre *et al.* 2004). Si des végétaux *Topas 19/2* échappés s'établissaient, il y aurait alors une possibilité de flux de gènes vers ces espèces crucifères sauvages qui poussent en Grèce, en particulier dans certaines régions côtières. Il existait (et il existe toujours) des incertitudes au sujet du flux de gènes vers des apparentées sauvages de la culture GM et des conséquences possibles pour les espèces rares ou peu communes.

D. MAÏS BT-176 (NOTIFICATION C/F/11-03) (AUTRICHE, ALLEMAGNE, LUXEMBOURG) (QUESTIONS N° 69 À 77)

1. Remarques préliminaires

684. Les Communautés européennes considèrent que la réponse de Mme Nutti à la question n° 69 est gravement erronée.

685. Premièrement, comme l'ont expliqué les Communautés européennes, elles considèrent que la question n° 69 vise à déterminer si les connaissances scientifiques étaient suffisantes pour qu'une

[246] Andow, pages 89 à 91.

autorité adopte une décision *définitive* sur la question de l'approbation ou de la non-approbation du produit. La conclusion de Mme Nutti ne traite pas du tout de cette question. Mme Nutti conclut plutôt simplement que les connaissances scientifiques étaient suffisantes pour procéder à une évaluation appropriée. Cela va de soi, étant donné que les renseignements ou les connaissances scientifiques étaient suffisants *pour que l'Autriche* adopte une mesure *provisoire* fondée sur une évaluation appropriée. La conclusion de Mme Nutti ne contribue donc en aucun cas à la résolution du différend entre les parties.

686. Deuxièmement, Mme Nutti ne présente aucun énoncé détaillé des faits, ni de raisonnement scientifique élaboré pour appuyer sa conclusion, et se contente de faire référence à certaines opinions de certains comités scientifiques. Elle ne traite pas du tout de la question du point de vue du niveau de protection spécifique choisi par le législateur.

687. Troisièmement, Mme Nutti étend sa conclusion aux questions environnementales, même si elle déclare à plusieurs reprises que les questions d'environnement ne sont pas de sa compétence, et qu'elle ne peut donc pas donner d'avis sur ce sujet.

688. Les Communautés européennes considèrent que la question n° 70 a pour but d'aider le Groupe spécial à déterminer s'il existait ou non une évaluation appropriée qui étayait la mesure de sauvegarde de l'Autriche. Les Communautés européennes considèrent qu'il en existait une, et elles ont fait référence, à ce sujet, non seulement aux documents additionnels produits par l'Autriche, mais également aux évaluations des risques existantes. Mme Nutti le confirme, en répétant ce que les Communautés européennes avaient déjà mentionné, c'est-à-dire l'adéquation des évaluations des risques pertinentes. Mme Nutti confirme ainsi la position des CE.

689. Pour ce qui concerne la question n° 71, Mme Nutti déclare que, d'après elle, rien n'étaye une interdiction temporaire, mais elle ne présente aucune explication à l'appui de son affirmation. Cette affirmation est, en tout état de cause, très confuse, étant donné qu'il ne fait aucun doute que les restrictions temporaires initiales imposées par la législation générale, qui ne sont pas contestées dans la présente procédure, ne sont pas incompatibles avec les Accords de l'OMC. Situées dans ce contexte, les observations catégoriques et inexpliquées de Mme Nutti ne sont d'aucune aide dans la résolution du présent différend. Des observations similaires s'appliquent aux affirmations de Mme Nutti concernant l'allergénicité et la toxicologie, dans la mesure où elle ne prête aucune attention à la question de savoir si l'Autriche, agissant de manière provisoire, s'est ou non fondée sur les renseignements pertinents disponibles.

690. Des observations similaires s'appliquent aux observations formulées par Mme Nutti concernant l'Allemagne et le Luxembourg.

2. Résistance aux antibiotiques

691. En ce qui concerne la question de la résistance aux antibiotiques, les Communautés européennes renvoient à leurs observations sur les questions n° 1 et 2 ci-dessus.

3. Organismes non cibles

692. Sur la question des organismes non cibles, mises à part les communications qu'elles ont déjà présentées, et compte tenu des commentaires d'ordre général qu'elles ont déjà formulées dans les présentes observations, les Communautés européennes tiennent à soulever les points additionnels qui suivent. Les Communautés européennes considèrent qu'il est dorénavant clair que la toxine Bt peut s'accumuler dans les herbivores résistants à la toxine Bt (tels que les chenilles qui sont capables d'ingérer la toxine Bt et donc de l'accumuler et/ou d'accumuler ses métabolites sans mourir), et

transmettre ainsi la toxine Bt et/ou ses métabolites à des organismes qui se situent plus haut sur le réseau trophique (tels que des prédateurs et des parasitoïdes qui se nourrissent d'herbivores résistants à la toxine Bt). Ce point qui implique des interactions multitrophiques[247] n'a pas été traité par le Comité scientifique des plantes dans son analyse des risques pour les organismes non cibles dans l'environnement, du moins pas d'une manière qui rende compte des préoccupations spécifiques du législateur.

693. Un autre point que le Comité scientifique des plantes n'a pas non plus examiné d'une manière qui reflète le niveau de protection spécifique choisi par le législateur est le fait que toute augmentation de la population d'herbivores résistants à la toxine Bt (espèces cibles ou non cibles) nécessitera encore plus d'applications additionnelles de pesticides afin de contrôler ces herbivores. Cette réaction en chaîne, qui découle de la nécessité de contrôler les parasites résistants à la toxine Bt en utilisant des pesticides additionnels, pourrait accroître le risque environnemental pour la biodiversité locale (par exemple, il y a la possibilité d'affecter de façon défavorable les ennemis naturels, selon le type de pesticide appliqué), les exploitants pulvérisants (manutention de pesticides et risques d'exposition) et les consommateurs (risques de résidus de pesticides).

694. Sur le plan économique (coût: avantage), le besoin d'utiliser des pesticides additionnels sur le maïs Bt-176 pour contrôler tous les insectes résistant à la toxine Bt pourrait compromettre tout avantage économique initial qu'il y a à utiliser une culture GM contenant l'événement 176 (par exemple, les économies réalisées sur l'application de pesticides pourraient être perdues et les dommages causés à l'environnement s'accroître).

695. Les Communautés européennes ne sont pas d'accord pour dire que l'utilisation de l'événement 176 et de toute descendance dérivée de croisements avec des variétés classiques devrait automatiquement être considérée comme non problématique, lorsque l'on tient compte du niveau de protection spécifique choisi par le législateur. Il est probable que le contexte génétique de chaque parent ainsi que toutes les modifications génétiques non intentionnelles se produisant au cours de la transformation et du rétrocroisement introduira des modifications du métabolisme végétal et de l'expression génétique qui peuvent affecter l'efficacité de la toxine Bt (qui est importante dans la stratégie haute dose/refuge pour la gestion de la résistance des insectes) et la valeur nutritionnelle, via le potentiel d'altération des métabolites végétaux primaires et/ou secondaires.[248] Ces risques sont atténués (réduits) avec la sélection végétale par la multiplication sur plusieurs générations des rétrocroisements et par la sélection minutieuse de phénotypes "normaux" dans un certain nombre d'environnements appropriés – ce qui prend, normalement, plusieurs années.

696. Les Communautés européennes souscrivent aux opinions de M. Andow concernant la probabilité que la toxine Bt pénètre dans l'écosystème du sol (par des débris végétaux et/ou des exsudats racinaires) et qu'elle soit plus (et non moins) susceptible de nuire aux organismes tellluniques (tels que le collembole qui consomme les résidus végétaux dans le sol) que les résidus de pulvérisations de toxine Bt appliquées au feuillage, où les rayons UV dégradent rapidement la toxine Bt dans les pulvérisations foliaires. La publication par Zwahlen *et al.* (2003) sur les vers de terre a apparemment été critiquée par l'AESA en juillet 2004 au motif qu'elle n'était ni concluante ni probante. L'AESA a également établi des comparaisons entre la mise en culture de variétés Bt et les risques découlant de l'utilisation de pulvérisations Bt (ces dernières passant pour être instables sous l'effet des rayons UV, elles contiennent différentes toxines, uniquement présentes sur les surfaces des feuilles, etc.), qui ont par la suite été critiquées. Les critiques formulées par l'AESA auraient au moins dû avoir pour effet de rendre nécessaire l'exécution de recherches scientifiques complémentaires

[247] Groot & Dicke (2002); *Plant Journal* 31(4), pages 387 à 406.

[248] Haslberger (2001); Birch *et al*. (2001); *Ann Appl Biol* 140, pages 143 à 149. Voir également les observations formulées sur les réponses à la question n° 3 pour plus d'informations et de citations.

(approche de précaution après avoir obtenu certaines preuves de l'existence d'effets négatifs sur un organisme non cible important du sol), et non de rejeter les preuves scientifiques et de ne pas tenir compte du risque potentiel pour les vers de terre. L'AESA a également semblé ne pas tenir compte des preuves latérales selon lesquelles le contenu lignin des lignées de maïs GM était modifié de manière non intentionnelle, ce qui rendait possible d'éventuels effets à long terme sur la décomposition des cultures GM et le cycle des nutriments.[249]

697. Les Communautés européennes sont d'accord avec M. Andow sur le fait qu'en 2003, certaines incertitudes scientifiques avaient été résolues, mais pas toutes. En particulier, les espèces non cibles les plus importantes au niveau régional pouvant être exposées à la toxine Bt par la consommation de pollen de l'événement 176 n'avaient pas toutes été identifiées en Autriche ou dans d'autres États membres des CE. De plus, le risque de flux de gènes vers des variétés non GM était encore considéré comme un risque valide par l'Autriche en 2004 – observation que partagent les Communautés européennes. Les risques que les parasites développent une résistance à la toxine Bt, les risques d'effets négatifs sur des organismes non cibles importants au niveau régional et les risques de flux de gènes vers le maïs classique pourraient tous être potentiellement gérés par les États membres. Les méthodes qui sont actuellement mises au point (telles que le projet de directives relatives aux OGM) peuvent maintenant (en 2005) aider l'Autriche à développer des stratégies appropriées d'évaluation et de gestion des risques, mais il faudrait un certain temps pour les finaliser et les vérifier dans chaque État membre pertinent.

698. Des effets non intentionnels des protéines Cry1Ab et des interactions tritrophiques des larves de la chrysope verte/du ver du cotonnier sur le coton ou le maïs Bt ont été signalés dans le cadre du projet "Bt-BioNoTa" de l'UE.[250] Ces résultats ne sont pas encore publiés mais ils apportent un élément supplémentaire aux incertitudes déjà existantes concernant les effets des cultures Bt et des toxines Bt sur les organismes non cibles.

699. En ce qui concerne spécifiquement la question n° 69, les observations de M. Andow selon lesquelles, avant 1997, les impacts sur les organismes non cibles et le risque de résistance n'avaient pas été réellement examinés, sont exactes. Cela soulève au moins deux questions importantes. La première est la différence entre la situation telle qu'elle était généralement comprise en 1997 et celle existant en 2003. M. Andow indique à juste titre que les attitudes ont changé entre ces deux années. Cependant, un changement plus fondamental a été l'accroissement en quantité comme en qualité des données scientifiques sur les effets sur les organismes non cibles. En 2003, des études mieux conçues et plus axées sur le terrain avaient été menées. Mentionnons à titre d'exemple les études approfondies menées sur le monarque par Hellmich, Sears *et al*. publiées en 2001. Ces modèles de données ont ensuite été améliorés[251] et ils montrent clairement que des effets existent, même s'ils sont faibles.

700. La deuxième question est le contexte agricole. Il ne fait aucun doute que des effets se font sentir sur certains organismes non cibles au moins.[252] On peut raisonnablement anticiper qu'au fur et à mesure que d'autres espèces seront testées, davantage d'effets seront découverts. Cela étaye le point de vue selon lequel il est très difficile d'être sûr que des tests ont été menés sur tous les effets sur les organismes non cibles appropriés.

---

[249] Birch *et al*., 2004, dans *Biodiversity and non-target impacts: a case study of Bt maize in Kenya*, pages 117 à 188, CABI Publishing, UK.

[250] Présentation scientifique par Ruud de Maagd lors de la conférence scientifique internationale à Ascona, Suisse, septembre 2003 – "Biodiversity Implications of GM Plants".

[251] Par exemple, Dively *et al*. (2004).

[252] Voir les exemples mentionnés par M. Andow concernant les effets indirects sur l'abondance parasitoïde comme dans l'étude de Steffey *et al*. (2004) et de nombreuses autres.

701. Une deuxième difficulté qui nuit à l'interprétation des preuves est que les constatations relatives aux effets sur les organismes non cibles sont souvent contradictoires et peuvent également être très spécifiques à des lignées GM données. On a par exemple craint très tôt que la chrysope ne soit affectée par la toxine Bt[253], mais des travaux plus récents ont montré le contraire.[254] De même, avec le *collembole*, il existe au moins quatre études – trois qui montrent qu'il n'y a aucun effet et une qui a indiqué que les faibles effets observés étaient très spécifiques au type particulier de produit cry1.

702. Le débat sur les organismes telluriques illustre fort bien les difficultés qui existent en termes de suffisance et d'effets sur les organismes non cibles. Il est raisonnable et légitime de dire qu'on ne peut pas planter de cultures Bt tant qu'il n'y a pas d'informations sur tous les organismes non cibles potentiels du sol, étant donné en particulier que les scientifiques ne savent pas grand-chose sur la plupart des organismes telluriques (élevage impossible et méconnaissance de leur alimentation).

703. Une autre question soulevée par M. Squire concerne le fait qu'il n'existe pratiquement aucune information sur l'impact des préparations Bt non GM, ce qui est une préoccupation réelle dès lors que ces préparations sont utilisées comme point de comparaison dans les programmes de surveillance. Les observations de M. Andow concernant la nature temporaire des pulvérisations Bt doivent être interprétées en tenant compte du fait qu'il n'y a pratiquement eu aucune surveillance de l'impact de ces pulvérisations sur la résistance ni sur les effets sur les organismes non cibles.

704. Pour ce qui est de la manière dont la surveillance peut contribuer à atténuer les risques, comme le suggèrent MM. Andow et Squire, les avis sont encore très discordants sur la manière de procéder. Il est facile de concevoir des programmes de surveillance spécifique, permettant par exemple de détecter une résistance, ainsi que des programmes permettant de tester des hypothèses spécifiques (par exemple, pour vérifier s'il y a moins de parasitoïdes dans les cultures Bt que dans les cultures classiques). Cependant, des problèmes significatifs apparaissent lorsqu'il s'agit de concevoir une surveillance générale permettant de détecter des effets imprévus: parce que les effets ne sont pas anticipés, il peut ne pas être toujours facile de savoir comment ils doivent être détectés et traités. L'AESA a publié un projet d'indications sur la surveillance générale, et les groupes de travail de l'AESA et des CE sur la surveillance postérieure à la commercialisation sont en train de concevoir des programmes améliorés. Par exemple, l'AESA a déjà établi un plan d'évaluation et de surveillance du risque environnemental pour le maïs Bt-11. Les directives de l'ACRE sur la surveillance postérieure à la commercialisation contiennent d'autres suggestions.

4. Gestion de la résistance

705. Pour ce qui concerne la gestion de la résistance, outre les communications qu'elles ont déjà présentées et compte tenu des commentaires d'ordre général qu'elles ont déjà formulées dans les présentes observations, les Communautés européennes tiennent à soulever les points additionnels suivants. Les Communautés européennes tiennent tout d'abord à rappeler qu'il existe un risque significatif, du fait qu'il s'agit d'une question nouvelle spécifiquement liée aux cultures Bt (concernant l'exposition continue, etc.). Deuxièmement, l'expérience acquise dans le contexte de l'utilisation de pesticides classiques confirme la rapidité avec laquelle les problèmes peuvent se poser et combien il peut être difficile de maîtriser ensuite la situation.

706. Les données sur la gestion de la résistance s'améliorent et il existe moins d'incertitudes au sujet, à la fois, des résultats et de la manière de les mesurer. Les Communautés européennes sont d'accord avec M. Andow sur le fait que l'on a une meilleure compréhension de la question en 2003 qu'en 1997. En 2003, le programme de surveillance espagnol était déjà en place depuis plus de

[253] Hillbeck *et al*.
[254] Romeis (2004).

cinq ans et le protocole des CE a été publié cette même année. Il existe aussi de meilleures informations provenant des États-Unis, de la Chine et de l'Espagne pour montrer comment il est possible de contrôler le développement de la résistance si les champs sont bien gérés et s'il y a des protocoles types pour la gestion du risque. Il existe, par exemple, le protocole de gestion de la résistance de l'EPA de 1998 et le rapport du groupe de travail de l'UE sur le protocole des cultures tolérantes aux insectes.[255] Il y a donc plus d'informations sur les conditions de base, les procédures de surveillance et les délais – encore que bon nombre de ces études ne proviennent pas d'Europe. Les conditions de base restent problématiques pour ce qui est de la surveillance générale (peu sont disponibles et celles qui le sont sont mal caractérisées et peu transférables). Les critères des plans de surveillance ont beau être mieux compris, il subsiste des désaccords sur les espèces indicatrices, etc., et ces critères varient d'un lieu à un autre. Les Communautés européennes conviennent que la suggestion de M. Andow d'une détermination progressive des risques est une question raisonnable et qu'il en a été fait état dans de nombreux documents antérieurs.[256] Cette approche étagée passe du laboratoire aux études en plein champ à petite échelle puis à plus grande échelle, et plusieurs exemples montrent que cette méthode est très efficace. Il est aussi probable qu'il s'agisse de la seule manière raisonnable de progresser en termes de surveillance générale et la méthode a en fait déjà débuté en Espagne, en Chine et aux États-Unis.

E. MAÏS MON 810 (NOTIFICATION C/F/95/12-02) (AUTRICHE, ITALIE) (QUESTIONS N° 78 À 80)

707. Les Communautés européennes ont déjà énoncé ci-dessus leurs critiques fondamentales de l'approche adoptée par Mme Nutti.

708. Plus particulièrement, les Communautés européennes considèrent qu'il est clair que les données des évaluations en plein champ sur le développement des parasites résistants à la toxine Bt ou sur les effets négatifs sur les espèces non cibles du coton aux États-Unis et en Australie ne sont pas appropriées pour déterminer les risques que pose la culture du maïs MON810 dans des pays européens, tels que l'Autriche et l'Italie. L'espèce est différente (coton/maïs); les parasites cibles sont souvent différents d'un continent à un autre et d'un pays à l'autre; les espèces non cibles des pays des CE varient d'un pays à l'autre et d'une région à l'autre; les méthodes de culture du maïs Bt sont différents (en raison du climat, des organismes nuisibles, des maladies, de la superficie des champs, etc.); les environnements régionaux sont différents (ce qui a un impact sur le génotype des plantes, les interactions de l'environnement); les échelles de culture sont différentes (superficie des champs de maïs, connectivité à la flore non cultivée et à la faune); etc. En conséquence, une aussi grossière simplification grossière (consistant à considérer que le coton Bt aux États-Unis ou en Australie est équivalent au maïs Bt en Europe ou en Autriche) est, sans aucun doute, très erronée sur le plan scientifique.

709. Les recherches effectuées par Cornell sur le monarque et le pollen du maïs Bt ont été considérées comme non concluantes. Dans de telles circonstances, il conviendrait d'identifier les lacunes et les incertitudes en matière de connaissances, compte tenu de l'environnement spécifique considéré, ainsi que les espèces non cibles et les méthodes de culture qui justifient des tests scientifiques complémentaires – et non de rejeter simplement les résultats parce qu'ils sont non concluants.

710. Les Communautés européennes partagent donc la conclusion de M. Andow selon laquelle les preuves scientifiques en 1999 et en 2003 étaient insuffisantes pour ramener à un niveau acceptable les incertitudes scientifiques entourant les impacts du maïs Bt MON810 sur l'environnement en cas de culture dans un État membre.

[255] Doc Nr ENV/03/24.
[256] E.g. Poppy; Romeis.

711. Les Communautés européennes font également observer que ce produit, tout comme le Bt-176, contient le gène Cry1Ab et que bon nombre des questions soulevées sont les mêmes (organismes non cibles, gestion de la résistance, surveillance). Les Communautés européennes formulent donc aussi des observations sur certaines questions spécifiques à ce produit. Une question qui est assez différente entre le Bt 176 et le MON810 est celle de la caractérisation moléculaire. Il est clair qu'il existait des incertitudes concernant la caractérisation moléculaire du MON810 en 1998, davantage d'informations ayant été fournies à la fin de 2003.[257] M. Andow soulève cette question dans son examen du Bt 176, auquel il fait continuellement référence dans ses observations sur le MON810.

712. Les questions concernant la gestion et la surveillance de la résistance et les organismes non cibles sont très similaires à celles relatives au Bt-176. Cependant, le plan de surveillance postérieure à la commercialisation est très succinct. Même en 2003, l'ACRE avait estimé que le plan de surveillance postérieure à la commercialisation n'était pas assez proactif.

713. M. Andow en conclut que, dans le cas du Bt-176, les preuves scientifiques disponibles en juin 1999 n'étaient PAS suffisantes pour procéder à une évaluation appropriée des risques potentiels pour les végétaux et l'environnement. De plus, en 2003, il subsistait certaines incertitudes concernant les risques du MON810 pour les organismes non cibles. Mme Nutti répond à ces questions en portant son attention principalement sur l'induction de la résistance et sur les effets sur les organismes cibles, qui sont des questions liées à l'environnement, bien qu'elle indique que cela n'est pas de son domaine d'expertise. De plus, elle ne cite que les déclarations de certains comités scientifiques auxquelles elle souscrit, mais sans discuter des questions.

714. Les Communautés européennes considèrent que le Comité scientifique des plantes a de toute évidence souscrit aux arguments critiques, en demandant et encourageant la mise au point d'instruments fondamentaux nouveaux et significatifs pour la gestion de la sécurité sanitaire telle que la surveillance dans ce domaine en vue de détecter tous impacts nuisibles. De toute évidence, l'incertitude scientifique était très forte à cette époque. Comme il l'a déjà déclaré publiquement, le SCI estime qu'il serait raisonnable d'effectuer une surveillance dans des situations postérieures à la dissémination. De plus, il a fortement souscrit à la pratique de la surveillance par une méthode appropriée et bien ciblée, à l'introduction à grande échelle de telles cultures dans le but de détecter tout impact nuisible sur le lépidoptère non cible et sur d'autres populations d'insectes. Le Comité scientifique des plantes tenait à être informé des résultats de toute étude de surveillance sur le terrain et au fur et à mesure que de nouvelles informations deviendraient disponibles, il informerait la Commission et appellerait son attention sur toute préoccupation importante qui pourrait apparaître.

715. Les Communautés européennes notent également que, selon un groupe d'experts SAP/FIFRA de l'Agence pour la protection de l'environnement (EPA) des États-Unis, les incertitudes entourant l'induction de la résistance à la toxine Bt, les modèles et les effets sur les mécanismes non cibles sont encore considérables. Les Communautés européennes font aussi référence au rapport OMS/ANPA sur les effets des OGM sur l'environnement, où il est fait état de préoccupations sérieuses dans les domaines concernés, à l'époque pertinente.

716. Dans la pièce EC-158/30, 1/2004, l'Autriche examine les principaux problèmes de l'évaluation des plantes GM en ce qui concerne les effets sur les organismes non cibles ou l'allergénicité, où les arguments de Valenta concernant les difficultés que pose l'évaluation de l'allergénicité sont particulièrement pertinents. L'Autriche fait valoir (pièce EC-158/31) qu'en dépit de l'avis contraire du comité scientifique concerné à l'époque, les doutes de l'Autriche ont pour la plupart continué de persister. Entre temps, dans le cas des variétés de maïs Bt admises, d'autres doutes

[257] Voir les documents de l'ACRE et les avis du RU dans les pièces jointes pertinentes.

avaient aussi été exprimés par des scientifiques au sujet de l'allergénicité possible d'un certain nombre de protéines Bt, en particulier du Bt-176 et du MON810 (ainsi que du Bt 11). À ce propos, une étude commandée par l'Autriche a établi que toutes les demandes d'admission précédentes présentées au titre de la Directive 2001/18/CE et également du Règlement (CE) n° 258/1997 étaient inadéquates dans leur évaluation de la sécurité sanitaire pour ce qui concernait les effets toxicologiques, allergéniques et chroniques possibles des protéines formées par modification génétique. L'Autriche considérait donc qu'elles n'étaient pas conformes aux nouvelles prescriptions de l'annexe II de la Directive 2001/18/CE ni aux critères du nouveau Règlement sur les produits destinés à l'alimentation humaine ou animale.

717. Même si une protéine donnée ne représente pas, en soi, un allergène, son expression dans un autre organisme hôte peut indirectement induire une régulation positive de l'expression d'allergènes potentiels. Il est donc recommandé de comparer le produit végétal/végétal modifié au végétal/produit végétal parent/de type sauvage pour ce qui concerne la réactivité IgE afin d'établir si l'organisme transgénique représente une source d'allergène plus puissante que l'organisme parent/de type sauvage pour les patients déjà sensibles. La capacité potentiellement accrue de l'organisme transgénique par rapport à l'organisme parent/de type sauvage d'induire *de novo* des réponses IgE (c'est-à-dire une sensibilisation allergique) doit être comparée par des expériences d'immunisation.

718. Pour ce qui concerne les résultats des évaluations toxicologiques des sociétés, il convient de déclarer qu'une évaluation exhaustive du risque toxicologique telle qu'elle est décrite dans Spök *et al*. devrait être effectuée. Les recommandations concernant pour une approche normalisée et harmonisée de la génération, présentation et interprétation des données concernant la toxicologie et l'allergénicité des produits GM sont basées sur des études scientifiques poussées, effectuées par des scientifiques expérimentés dans le domaine. Les tests proposés devraient être effectués par l'auteur de la notification et les données qui en résultent être fournies, afin de garantir un niveau élevé de sécurité sanitaire et de donner au public confiance dans l'approche retenue.

719. Les résultats préliminaires des recherches scientifiques sur les protéines Cry1Ab et l'interaction tritrophique maïs Bt/ver du cotonnier/chrysope verte – effectuées dans le cadre du projet UE "Bt-BioNoTa" montrent les effets non intentionnels suivants. Les effets potentiels sur les organismes non cibles (niveau d'expression) étaient influencés par le régime alimentaire choisi, c'est-à-dire artificiel ou tritrophique. Cet "effet alimentaire" est considéré comme plus marqué que l'effet de la toxine lui-même. La protéine Cry1Ab a augmenté la mortalité des larves de la chrysope verte tant lorsqu'elles étaient nourries directement que lorsqu'elles l'étaient par l'intermédiaire d'un préherbivore (lorsqu'il s'exprime sur le coton).

720. Les Communautés européennes tiennent aussi à noter que cette lignée de maïs contient une résistance à l'ampicilline (gène bla) contrôlée par un promoteur bactérien. Les considérations détaillées figurant dans la réponse à la question générale n° 1 s'appliquent à cet OGM. Ce dernier contient un gène de résistance à un antibiotique déjà très répandu dans la nature mais il confère une résistance à des antibiotiques qui sont importants et utilisés de manière thérapeutique dans des domaines précis de la médecine. Étant donné qu'il est assez difficile d'obtenir une estimation quantitative du risque pour la santé humaine et comme il existe toujours une controverse sur ce risque, il semble préférable de n'utiliser cet OGM que dans des essais restreints en plein champ mais pas pour sa commercialisation.

721. La situation vis-à-vis de l'environnement est similaire pour le maïs BT-176. Le consentement concerne sa culture, et, en conséquence, les observations sur l'impact environnemental de la toxine Bt sur les organismes cibles et non cibles, et sur le développement d'une résistance du charançon du maïs sont d'une grande pertinence phytosanitaire, puisque ceux-ci seront exposés à la culture du maïs Bt en Autriche et en Italie.

722. L'Autriche dit craindre que ces questions de l'impact environnemental de la toxine Bt sur les organismes cibles et non cibles et du développement d'une résistance du charançon du maïs n'aient pas été dûment examinées par les différents comités d'Europe. Les rapports scientifiques qui étaient publiés semblaient montrer qu'il y avait certains effets négatifs sur les organismes non cibles. Le développement d'une résistance était considéré comme un problème agricole par ces comités alors que l'Autriche estimait qu'il s'agissait d'un problème environnemental (et en vertu de la réglementation actuelle de l'UE, il est dorénavant considéré comme un problème environnemental). Des stratégies de gestion de la résistance du charançon du maïs commençaient à peine à être élaborées en Europe.

723. M. Andow fait observer que, pour ce qui concerne l'Accord SPS, l'Autriche avait évalué des risques pertinents pour la préservation des végétaux. Spécifiquement, l'Autriche a tenu compte des preuves scientifiques disponibles. Il convient tout d'abord de tenir compte du concept d'"organisme nuisible potentiel" de la NIMP n° 11. Le cas présent est un exemple type de l'argument général et cet argument est applicable ici, dès lors que l'Autriche estime qu'il existe un risque phytosanitaire. En ce qui a trait aux risques relevant de la norme NIMP n° 11, le processus d'évaluation des risques est conforme à cette norme. De plus, le raisonnement de l'Autriche est conforme à l'annexe III du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques relatif à la Convention sur la diversité biologique.

724. En conclusion, l'Autriche et l'Italie avaient plusieurs motifs phytosanitaires pour demander une interdiction de la culture du maïs MON810, motifs qu'appuie surtout M. Andow:

l'impact environnemental des organismes non cibles affectés par la toxine Bt;

le développement d'une résistance à la toxine Bt du charançon du maïs; et

l'absence de stratégies claires de gestion de la résistance du charançon du maïs.

725. L'Autriche et l'Italie pensaient que ces questions n'avaient pas été dûment examinées par les différents comités des pays européens, alors qu'étaient publiés des articles scientifiques qui semblaient montrer qu'il y avait des impacts négatifs sur les organismes non cibles, que le développement d'une résistance était considéré comme un problème agricole par ces comités et que des directives commençaient à peine à voir le jour.

726. Mme Nutti déclare que, sur la base d'études d'autres végétaux Bt sur d'autres continents, les questions en jeu concernaient les effets indésirables sur les organismes non cibles et le développement d'une résistance des insectes Elle admet clairement ne pas être une experte dans ce domaine et sa réponse est inadéquate pour répondre aux préoccupations scientifiques soulevées.

727. Des études plus récentes sur les impacts environnementaux possibles des cultures Bt[258] peuvent servir de base (outils d'évaluation du risque) à des études appropriées de la gestion du risque dans les années à venir, du moins au sens générique. Il faudrait toutefois modifier et valider ces études pour chaque État membre pour qu'elles soient appropriées (c'est-à-dire utilisées pour identifier les espèces non cibles ou les fonctions écologiques les plus importantes au niveau régional, la culture et les systèmes de gestion de culture les plus appropriés au niveau régional, les systèmes de culture et de gestion des cultures les plus appropriés en tant que conditions de base pour comparer les niveaux de risques et les avantages).

[258] Par exemple dans le Projet de directives relatives aux OGM; Birch *et al.*, 2004 dans: Environmental Risk Assessment of Genetically Modified Organisms, vol. 1. a case study of Bt maize in Kenya. Eds Hilbeck and Andow. CABI Publishing. pages 117 à 1850, et d'autres études de cas publiées dans la presse.

728. Les Directives du Codex concernant les aliments GM doivent inclure l'analyse des effets non intentionnels. "L'élargissement de l'évaluation des risques du Codex pour y inclure les effets indirects (tels que les modifications non intentionnelles des cultures GM) englobe maintenant les effets des nouveaux aliments sur l'environnement qui ont un impact indirect sur la santé humaine." La santé humaine est maintenant considérée comme un "indice intégrateur de la durabilité écologique et sociale", ainsi que le soulignent l'OMS et l'Agence nationale de protection de l'environnement (ANPE) à Rome (2000) dans leur examen des dangers environnementaux potentiels des cultures GM. Ces constatations étaient basées sur des études analysées par des pairs portant sur la culture d'orge, de maïs, de colza oléagineux, de pomme de terre et de riz GM, publiées entre 1994 et 2001.[259]

729. Les Communautés européennes ne souscrivent donc pas à l'analyse de Mme Nutti. Il existait plusieurs incertitudes scientifiques en 1998 concernant le dommage environnemental et la nutrition animale (en interprétant le mot "animal" dans son sens le plus large pour y inclure une gamme d'organismes non cibles). Les niveaux de protéines dans les cultures GM ne sont que l'un des indicateurs de modifications non intentionnelles apparues au cours de la transformation qui pouvaient affecter les organismes non cibles en Italie (les autres indicateurs comprennent les sucres, les aminoacides et les métabolites secondaires des végétaux, dont on sait qu'ils sont écologiquement importants pour la plupart des espèces d'insectes).

730. Ces incertitudes se sont confirmées par la suite en 2003[260], lorsque ont été signalés plusieurs effets non intentionnels dans les cultures GM, qui nécessitaient des tests dans les conditions italiennes (c'est-à-dire concernant des espèces non cibles, des systèmes et environnements de gestion de cultures, etc., pertinents au niveau régional – se reporter à mes réponses précédentes).

731. Mme Nutti se prononce souvent sur les questions environnementales et elle fait référence aux directives et aux documents du CODEX/de la FAO/de l'OMS. Cependant, les Directives du Codex ne concernent pas les questions environnementales. Les Communautés européennes se reportent à un article qui a été publié[261] et qui traite de la question selon laquelle les Directives du Codex pourraient inclure l'évaluation des effets non intentionnels sur l'environnement en tant que prérequis à l'évaluation de la santé. Il pourrait s'agir, par exemple, de la nécessité d'effectuer une évaluation des effets sur l'environnement (tel que le flux de gènes), qui est pertinente pour évaluer la santé des OGM et la sécurité sanitaire des aliments en cas de contamination de la chaîne alimentaire par des produits n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation de la sécurité sanitaire des aliments.

732. Selon Haslberger, le développement de concepts d'évaluation du risque reflétait les progrès réalisés dans la compréhension des effets non intentionnels possibles des méthodes biotechnologiques de sélection. Les premiers règlements (par exemple, la Directive CE/90/220) concernant les OGM ne différenciaient pas les évaluations des risques environnementaux de celles des risques spécifiques aux produits alors que la plupart des règlements récents établissent une différence entre une évaluation environnementale générale et des évaluations concernant des produits spécifiques, tels que les produits pharmaceutiques, les produits destinés à l'alimentation humaine ou animale, les semences, les produits chimiques, ou même les produits fibreux.[262] Des procédures spécifiques d'évaluation des risques ont été développées pour ces produits. Cette spécificité a résulté en une diversification des évaluations; cependant, les expériences tirées d'un ensemble de plus en plus grand de processus d'évaluation des risques font souvent état de problèmes fondamentaux similaires. En particulier, il a

[259] Voir Haslberger, A.G., 2003. Codex guidelines for GM foods include the analysis of unintended effects. Nature Biotechnology 21, 7, pages 739 à 741 pour un résumé.
[260] Voir Haslberger, A.G., 2003. Codex guidelines for GM foods include the analysis of unintended effects. Nature Biotechnology 21, 7, pages 739 à 741.
[261] *Ibidem*.
[262] CE, Biotechnology, 2004.

été établi que la nécessité de procéder à une caractérisation moléculaire et à une évaluation des effets moléculaires non intentionnels potentiels était à la base de l'évaluation dans tous les domaines.

733. Le concept, selon lequel la comparaison d'un produit final avec un produit ayant une norme de sécurité sanitaire acceptable contribue sensiblement à l'évaluation de la sécurité sanitaire des OGM, était communément utilisé pour élaborer aussi bien des évaluations de la sécurité sanitaire que des évaluations des risques environnementaux.[263] Ce concept a été élaboré par la FAO, l'OMS et l'OCDE au début des années 90 et on le désignait par la notion d'équivalence substantielle dans l'évaluation des produits alimentaires GM. Mais en 2000, une consultation FAO/OMS a reconnu que ce concept avait été critiqué du fait qu'on le percevait comme le point final plutôt que le point de départ d'une évaluation de la sécurité sanitaire.[264] La consultation a conclu que l'examen des modifications de la composition n'était pas le seul critère de détermination de la sécurité sanitaire et que celle-ci ne pouvait être déterminée que lorsque les résultats de tous les aspects comparés étaient intégrés, et non simplement la comparaison des principaux constituants. Plus récemment, le concept a évolué et est devenu une étude comparative de la sécurité sanitaire des aliments génétiquement modifiés.[265] En 2003, les deux systèmes internationaux portant sur les OGM, la sécurité sanitaire des aliments GM (Codex) et la sécurité de l'environnement (CPB) sont entrés en vigueur. Ils sont tous deux basés sur le concept d'une approche au cas par cas. Plus récemment, la nécessité de procéder à une caractérisation moléculaire exhaustive de chaque événement de transformation, y compris l'analyse des constructions intégrées et de la région flanquante, ainsi que la nécessité d'examiner les effets non intentionnels potentiels ont été jugées très utiles aux fins des évaluations de la sécurité sanitaire des aliments et de la sécurité environnementale[266], et cette idée a aussi été confirmée par les recommandations générales d'un groupe d'experts de la FIFRA aux États-Unis.[267]

734. La Commission du Codex Alimentarius a adopté des principes pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes, et des projets de directives régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes et de microorganismes à ADN recombiné (Codex). Les principes d'évaluation de la sécurité sanitaire recommandent une évaluation préalable à la commercialisation au cas par cas sur la base d'une étude comparative de la sécurité sanitaire. L'étude comparative de la sécurité sanitaire est, fondamentalement, une approche à deux niveaux. Le premier niveau comprend une comparaison rigoureuse de l'organisme génétiquement modifié avec l'équivalent classique qui lui est étroitement lié dans le but d'identifier toute différence

[263] OMS, 1991. Strategies for Assessing the Safety of Foods Produced by Biotechnology, rapport d'une consultation conjointe d'experts FAO/OMS. Organisation mondiale de la santé, Genève; disponible à l'adresse suivante: <http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/1990/en/>.

[264] FAO/OMS, 2000. Aspects sur la salubrité des aliments génétiquement modifiés d'origine végétale. Rapport d'une consultations mixtes d'experts FAO/OMS sur les aliments dérivés des biotechnologies, Genève, Suisse, du 29 mai au 2 juin 2000. FAO (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture), Rome. ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/gmreport.pdf; Millstone, E., Brunner, E., Mayer, S., 1999. Beyond 'substantial equivalence'. Nature 401, 525-526; Schenkelaars, P., 2002. Rethinking substantial equivalence. Nature Biotechnology 20, 2, 119. Société royale du Canada, 2002

[265] Kok, E.J., Kuiper, H.A., 2003. Comparative safety assessment for biotech crops. Trends in Biotechnology 21, 439-444.

[266] FAO/OMS, Évaluation sanitaire des aliments issus d'animaux génétiquement modifiés, y compris les poissons, consultations mixtes d'experts FAO/OMS sur les aliments dérivés des biotechnologies, Rome, Italie, du 17 au 21 novembre 2003, disponible à l'adresse suivante: <http://www.who.int/foodsafety/biotech/meetings/en/gmanimal_reportnov03_en.pdf>.

[267] Rapport SAP n° 2004-05. MINUTES of Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA) Scientific Advisory Panel (SAP) Meeting, 8-10 juin, 2004, Arlington, Virginie, États-Unis. A Set of Scientific Issues Being Considered by the Environmental Protection Agency Regarding: Product Characterization, Human Health Risk, Ecological Risk, And Insect Resistance Management For Bacillus thuringiensis (Bt) Cotton Products. 84 pages.

susceptible d'entraîner des conséquences pour la sécurité sanitaire du consommateur. Cette comparaison inclut à la fois les caractéristiques phénotypiques et l'analyse de la composition. La deuxième étape comprend l'évaluation toxicologique et nutritionnelle des différences identifiées entre l'aliment dérivé d'un OGM et l'élément auquel il est comparé. L'identification et la caractérisation des dangers sont habituellement les premiers éléments de toute évaluation des risques et une caractérisation moléculaire générale de la construction génétique insérée est nécessaire. La sécurité sanitaire du produit génique doit être évaluée au cas par cas. Suite à la phase d'identification et de caractérisation des dangers et d'évaluation de l'ingestion alimentaire, vient une évaluation toxicologique intégrée combinant toutes les données relatives à la sécurité sanitaire de l'aliment dérivé d'un organisme génétiquement modifié. Pour l'identification des effets non intentionnels potentiels, des méthodes de profilage ont été proposées et différentes possibilités de méthodes de profilage ont été caractérisées.[268] Outre la recherche des risques pour la santé directement associés à la production alimentaire, l'élargissement de l'évaluation des risques par le Codex pour y inclure les effets indirects englobe maintenant les effets des aliments nouveaux sur l'environnement qui peuvent avoir un impact indirect sur la santé des personnes.[269]

735. L'évaluation au cas par cas, qui prend en considération tout organisme dérivé d'un événement de transformation ainsi que différents milieux récepteurs est largement reconnue comme étant le meilleur cadre d'évaluation des risques des OGM pour l'environnement. Au niveau international, le concept de familiarité a été également développé à l'intérieur du concept de sécurité des végétaux transgéniques pour l'environnement. Ce concept facilite les évaluations des risques, de la sécurité sanitaire, parce que le fait d'être familiarisé signifie avoir assez d'informations pour être capable de porter un jugement sur la sécurité sanitaire ou le risque.[270] La familiarité peut également être utilisée pour choisir des pratiques de gestion appropriées, y compris pour déterminer si des pratiques agricoles standards sont appropriées ou si d'autres pratiques de gestion sont nécessaires pour gérer le risque.[271] Comme la familiarité dépend également de la connaissance de l'environnement et de son interaction avec les organismes introduits, l'évaluation du risque/de la sécurité sanitaire dans une région peut ne pas être applicable à une autre région.

736. Actuellement, le Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques relatif à la Convention sur la diversité biologique est le seul instrument international de réglementation qui traite spécifiquement des effets négatifs potentiels des OGM sur "la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique", une considération importante concernant l'environnement, qui prend également en compte les effets sur la santé des personnes. Le Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques couvre les mouvements transfrontières de tout aliment génétiquement modifié qui répond à la définition officielle des organismes vivants modifiés (OVM). L'article 11 du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques prévoit une évaluation des risques alors que l'annexe III du Protocole énonce les principes généraux et les étapes de l'évaluation des risques pour l'environnement des OVM, et met en particulier l'accent sur l'identification de toutes les caractéristiques génotypiques et phénotypiques nouvelles susceptibles d'avoir des effets négatifs sur la diversité biologique dans le milieu récepteur potentiel probable. L'annexe III recommande que l'évaluation des risques prenne également en compte les risques pour la santé humaine et évalue la probabilité de ces effets négatifs. Les informations sur le milieu récepteur comprennent des données sur l'emplacement et les caractéristiques géographiques, climatiques et écologiques, y compris les informations pertinentes sur

[268] Kuiper *et al*., 2003.
[269] Haslberger, A.G., 2003. Codex guidelines for GM foods include the analysis of unintended effects. Nature Biotechnology 21, 7, 739-741.
[270] Environmental Effects of Transgenic Plants. The Scope and Adequacy of Regulation. Conseil national de la recherche), 2002. National Academy Press, Washington, 320 pp. Conner *et al*., 2003.
[271] OCDE, 1993.

la diversité biologique et les centres d'origine du milieu récepteur potentiel probable. Comme l'objectif du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques est la biodiversité, conformément au champ d'application de la Convention elle-même, ses considérations relatives à la santé humaine sont limitées, et il met surtout l'accent sur les situations dans lesquelles un OVM lui-même peut se retrouver dans la source d'alimentation, comme cela peut se produire par le commerce de semences.[272] Les produits pharmaceutiques sont explicitement exclus.

737. Des travaux récents concernant la mise en œuvre du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques recommandent d'analyser les effets des OGM sur les espèces présentes dans l'environnement avant d'évaluer les effets sur la biodiversité, afin d'évaluer les risques environnementaux pour les organismes non cibles. La raison en est principalement un meilleur accès à l'évaluation des espèces et les limitations méthodologiques d'une analyse des effets sur la diversité.[273] Plus spécifiquement, il a été considéré qu'une évaluation des risques pour les organismes non cibles des effets non recherchés des cultures GM était plus utile que le modèle d'écotoxicologie ou d'espèces non indigènes utilisé de manière traditionnelle. Ce nouveau modèle requiert des informations sur le milieu récepteur projeté et vise à se concentrer sur l'analyse des effets possibles sur les espèces locales avec une fonction écologique spécifique.

738. Les principes du Codex pour la sécurité sanitaire et les dispositions du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques relatives à l'évaluation des risques permettent de considérer de manière plus explicite les interactions entre la sécurité sanitaire et la sécurité pour l'environnement. L'élargissement de l'évaluation des risques du Codex pour y inclure les effets indirects permet d'évaluer les effets sur l'environnement qui sont susceptibles d'avoir un impact indirect sur la santé de personnes.[274]

739. Dans le guide explicatif du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques, les effets indirects sur l'environnement sont décrits comme des effets sur la santé humaine ou l'environnement, résultant d'un enchaînement de causes et d'événements pour des mécanismes tels que des interactions avec d'autres organismes, le transfert de matériel génétique ou les modifications de l'utilisation ou de la gestion. Les effets indirects sont souvent perçus à retardement. Par exemple, lorsque les impacts découlent de l'évolution des pratiques agricoles liée à la gestion d'une variété GM plutôt que de la variété elle-même. Le guide explicatif suggère que les questions liées aux effets sur la santé humaine devaient être traitées par le Protocole uniquement si l'aspect santé humaine est lié à la diversité biologique. Un tel lien existe si l'effet sur la santé est consécutif à une exposition *in situ*, par exemple si un fermier devait développer une réaction allergique au pollen de végétaux génétiquement modifiés; il existe aussi si l'effet sur la santé résultait d'effets sur la diversité biologique (effet secondaire). Les effets directs sur la santé humaine (par exemple les effets causés par la consommation d'aliments GM) ne seraient toutefois pas visés par le Protocole.

[272] Miraglia, M., Berdal, K.G., Brera, C., Corbisier, P., Holst-Jensen, A., Kok, E., Marvin, H.J.P., Schimmel, H., Rentsch, J., van Rie, J.P. & Zagon, J. (2004; alphabetical order). Detection and traceability of genetically modified organisms in the food production chain. Food Chem. Toxicol. 42: pages 1157 à 1180.

[273] Andow & Hilbeck (2004). Science-based risk assessment for non-target effects of transgenic crops. BioScience 54: 637-649. Birch *et al*., 2004 In: Environmental Risk Assessment of Genetically Modified Organisms vol. 1. a case study of Bt maize in Kenya. Eds Hilbeck and Andow. CABI Publishing. pages 117 à 1850.

[274] Haslberger, A.G., 2003. Codex guidelines for GM foods include the analysis of unintended effects. Nature Biotechnology 21, 7, pages 739 à 741.

F. MAÏS T25 (NOTIFICATION C/F/95/12-07) (AUTRICHE, ITALIE) (QUESTIONS N° 84 À 89)

740. Les Communautés européennes ont déjà formulé ci-dessus leurs critiques fondamentales de l'approche adoptée par Mme Nutti.

741. Les Communautés européennes considèrent que chaque événement de culture GM devrait être examiné au cas par cas, tel qu'énoncé dans le Protocole de Cartagena. Cela signifie que les États membres peuvent légitimement demander des tests spécifiques à des régions, étant donné que chaque événement GM peut réagir différemment aux différences régionales de l'environnement (climat, type de sol, etc.), aux parasites et pressions de maladies régionaux, aux pratiques agronomiques régionales (telles que l'usage de pesticides et d'herbicides, les façons culturales), à l'abondance régionale de la flore (y compris les adventices qui pourraient devenir résistantes à des herbicides) et de la faune (qui pourrait être affectée par tout changement non intentionnel de la culture GM).

742. Les Communautés européennes sont d'accord avec M. Andow lorsqu'il affirme que les effets écologiques secondaires (effets à plus long terme sur plusieurs campagnes et effets indirects résultant de la culture GM et de son système de gestion) doivent être évalués pour chaque État membre dans des conditions régionales appropriées.

743. Pour les cultures GMTH, les expériences à l'échelle de l'exploitation (FSE) menées au Royaume-Uni montraient l'existence de risques particuliers associés à l'utilisation de cultures tolérantes à des herbicides en combinaison avec des herbicides particuliers et certains systèmes de gestion des cultures. Dans le cas du maïs, aucun effet négatif n'a été détecté pour les cultures de maïs GMTH, mais la comparaison avait été était faite avec du maïs classique utilisé avec l'herbicide Atrazine. Cet herbicide a des effets négatifs connus sur l'environnement et les organismes non cibles, et il sera bientôt interdit au Royaume-Uni; ce choix a donc été largement critiqué, car il était considéré comme mauvais/inapproprié en tant que traitement témoin à des fins de comparaison avec le maïs GMTH lors des expériences FSE menées au Royaume-Uni.

744. Les Communautés européennes considèrent donc que des combinaisons appropriées au niveau régional de la culture GMTH, d'herbicides, de pesticides et de pratiques agronomiques doivent être testées par rapport à une combinaison de base appropriée de ces facteurs (dans le but de détecter les modifications favorables ou défavorables de la biodiversité régionale affectant les espèces herbivores se nourrissant d'adventices affectées par le système de gestion des cultures GMTH).

745. La coexistence (et les niveaux de contamination des semences qui y sont liés) est une question relativement nouvelle, encore que les incertitudes scientifiques concernant les distances des flux de gènes GM et l'établissement de plusieurs cultures GM, y compris le maïs, aient été largement discutées et vivement débattues en Europe pendant plusieurs années avant 2003.

746. Les Communautés européennes sont d'accord avec M. Andow sur le fait qu'en 2003, le maïs T25 était mal caractérisé, ce qui ne répondait pas aux besoins de l'Autriche en matière de gestion des risques sur le plan des effets possibles sur les importations régionales d'espèces non cibles, sur le flux de gènes régional, sur les questions de désherbage et les pratiques agronomiques importantes au niveau régional et sur les questions de contamination possible advenant que des gènes d'organismes modifiés soient introduits par introgression dans du maïs classique ou biologique en Autriche, ou dans d'autres États membres. Johnson[275] présente une série de questions génériques que les États membres des CE pourraient maintenant adapter afin de procéder à une évaluation des risques scientifiquement

[275] Johnson, Blancas and Borem (2004) (CABI book: "Environmental Risk Assessment of GMOs: A case study of Bt maize in Kenya").

plus rigoureuse des cultures GMTH et à une étude des stratégies de gestion appropriées au niveau régional.

747. Les Communautés européennes font observer que l'analyse de M. Andow est différenciée et repose sur des bases scientifiques. Il fait valoir que l'avis modifié du Comité scientifique des plantes (CDA-77, 20 juillet 2001) ne fournit pas une évaluation des risques environnementaux qui aille au-delà des risques des flux de gènes, lesquels comprendraient les risques pour les organismes non cibles et les autres risques pour la biodiversité. L'avis modifié du Comité scientifique des plantes (CDA-77, 20 juillet 2001) ne fournit pas une évaluation de ce risque environnemental. Bien que les États membres n'aient apporté aucune preuve scientifique de l'existence de ce risque dans le cas du maïs T25, les risques de résistance sont amplement reconnus, et l'utilisation systématique de glufosinate avec ce maïs ferait apparaître un risque de résistance. Les preuves scientifiques à la disposition du Comité scientifique des plantes et de l'Autriche étaient donc insuffisantes pour permettre à l'Autriche et à l'Italie d'évaluer le risque de résistance des adventices et de définir des mesures appropriées de gestion du risque.

748. Les États membres ont émis le point de vue selon lequel les risques découlant du flux de gènes (dispersion) sont faibles mais doivent néanmoins être surveillés. Cela est particulièrement vrai pour des régions spécifiques. Il est spécifié un concept pour les régions spécifiques et les zones sensibles, qui est étayé par des références scientifiques et qui explique est spécifié, cité scientifiquement et explique pourquoi une surveillance est particulièrement nécessaire compte tenu des risques présents dans ces zones/régions spécifiques. Comme aucun concept de surveillance n'était disponible, la préoccupation de l'Autriche était justifiée.

749. De plus, il n'existe pas de mesures spéciales pour surveiller la dissémination possible – essentiellement considérée comme sûre – du pollen vers les champs environnants plantés de maïs classique.

750. L'absence de programme de surveillance des effets à long terme des plantes génétiquement modifiées et des herbicides peut être critiquée, en particulier du fait que les conditions d'approbation n'envisagent pas la protection des zones sensibles. De plus, les aspects écologiques régionaux ne sont pas différenciés: l'usage de plantes résistantes à des herbicides dans des zones où les applications d'herbicides sont inévitables semble utile, si une bonne pratique agricole réduit au maximum le danger d'apparition d'une résistance.

751. Les années suivantes, ces préoccupations de l'Autriche et de l'Italie ont été confirmées lorsque des études scientifiques ont examiné dans le détail les dangers induits par le flux de gènes et la dispersion, dans le cas du maïs aussi, et en particulier des problèmes qui se posaient dans le domaine de la coexistence. L'Autriche a examiné en détail les problèmes de coexistence dans des débats ultérieurs. Il est possible que certains points de l'avis du Comité scientifique des plantes présenté en 2000 doivent être confirmés par des découvertes scientifiques ultérieures concernant le flux de gènes.

752. À l'époque où la demande a été présentée, les préoccupations concernant les impacts écologiques des herbicides utilisés sur les cultures tolérantes à des herbicides étaient élevées et le Royaume-Uni avait mis en œuvre le programme d'évaluation à l'échelle de l'exploitation[276] dans le but d'examiner ces effets sur le maïs et sur d'autres cultures.

[276] Firbank *et al* 2003 e.g. Rieger *et al*., 2002. SQUIRE, G.S., BROOKS, D.R., BOHAN, D.A., CHAMPION, G.T. *et al*. (2003) On the rationale and interpretation of the Farm Scale Evaluation of genetically modified herbicide-tolerant crops. Philosophical Transactions of the Royal Society B, 358, pages 1779 à 1800..

753. Il existe au moins six raisons justifiant les mesures de sauvegarde. Ce sont les suivantes: 1) Les risques du maïs T25 pour l'environnement n'ont pas été évalués dans des conditions reflétant la réalité en Europe. 2) Il n'existe pas de programme de surveillance postérieure à la commercialisation. 3) Bien que les dommages découlant du transfert de pollen soient probablement inexistants, le potentiel de flux de gènes vers les champs de culture du maïs classique doit être quantifié et inclus dans la surveillance, en raison de ses conséquences agricoles. 4) Rien n'est prévu pour la protection des zones écologiquement sensibles. 5) Il est nécessaire de publier des lignes directrices sur la "bonne pratique agricole", afin de réduire au maximum le danger de résistance aux herbicides. 6) Il est nécessaire d'évaluer les effets écologiques à long terme et secondaires, en particulier ceux attribuables à des changements dans la gestion des herbicides.

754. En ce qui concerne l'Accord SPS, les États membres ont évalué un risque pertinent pour la préservation des végétaux. Il convient tout d'abord de tenir compte du concept d'"organisme nuisible potentiel" figurant dans la NIMP n° 11. Le cas présent est un exemple type de l'argument général, et cet argument est applicable ici, dès lors que l'Autriche estime qu'il existe un risque phytosanitaire. En ce qui a trait aux risques relevant de la norme NIMP n° 11, le processus d'évaluation des risques est conforme à cette norme. Le raisonnement de l'Autriche et de l'Italie est conforme à l'annexe III du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques relatif à la Convention sur la diversité biologique.

G. MAÏS MON809 (NOTIFICATION C/F/95/12-01/B) (ITALIE) (QUESTIONS N° 90 À 92)

755. Les raisons pour lesquelles l'Italie refuse d'autoriser la mise sur le marché de ce produit ont trait à l'évaluation des risques fondée sur l'équivalence substantielle (voir l'examen précédent de cette question dans les présentes observations), aux débats et critiques de ce principe au niveau international au titre également du Codex, et aux modifications dans l'usage du principe et de la législation:

> "… Eu égard à l'avis subséquent de l'Institut supérieur de la santé, daté du 28 juillet 2000 et adressé au Ministre de la santé, qui traite du concept d'"équivalence substantielle" d'un point de vue technoscientifique et où il est déclaré que, s'il était interprété d'un point de vue juridique, le concept pourrait être défini différemment, vu le manque de clarté de la législation communautaire;
>
> Étant donné que l'Institut supérieur de la santé a indiqué dans l'avis qu'il a rendu que, des sept produits notifiés mentionnés ci-dessus, les quatre types de maïs contiennent des niveaux variant entre 0,04 et 30 parties par million de protéines dérivées des modifications génétiques, et qu'en conséquence, les éléments modifiés ont eu une incidence permanente sur le produit alimentaire;
>
> Étant donné aussi que, dans le même avis, il est mentionné que la documentation technique disponible ne compare pas les OGM à leurs équivalents classiques en vue de déterminer la présence de certains microconstituants, et trouve une identification substantielle aux équivalents classiques d'un point de vue purement nutritionnel (micro et macronutriments) mais pas du point de vue de la composition du produit ainsi que l'envisagent les règlements communautaires à cause de la présence de molécules modifiés;
>
> Attendu que, dans l'avis susmentionné, l'Institut supérieur de la santé conclut également que, compte tenu des connaissances scientifiques actuelles, la consommation de produits dérivés des OGM précédemment mentionnés ne semble pas présenter de risques apparents pour la santé des personnes et du bétail, mais que

> cette conclusion découle d'un contexte dans lequel, d'après la correspondance échangée avec le Président de la Commission européenne et avec le Commissaire européen concerné, il est évident qu'il y a des lacunes dans les procédures d'évaluation des risques;
>
> Attendu en outre que, dans l'avis susmentionné, l'Institut supérieur de la santé ne souhaite pas exprimer d'opinion concernant le risque d'une possible "dissémination dans l'environnement" des OGM en question, même lorsqu'il a été établi que des résidus de composants modifiés subsistent dans les produits alimentaires, de sorte que l'insuffisance des informations provenant de la phase précédente de l'évaluation préliminaire de cette dissémination dans l'environnement aux fins de la procédure d'autorisation simplifiée semble nuire encore plus au principe de précaution auquel on se conforme généralement dans ces questions;"

756. Les Communautés européennes notent que Mme Nutti souscrit à l'avis de l'autorité compétente italienne concernant l'ambiguïté de l'expression "équivalence substantielle", et convient que ce concept pourrait être défini différemment. À ce sujet, les Communautés européennes notent que l'évaluation des arguments de l'Italie par le Comité scientifique de l'alimentation humaine (dans la pièce CDA 86) ne traite pas directement en détail de la question de l'équivalence substantielle.

757. Les Communautés européennes notent également que Mme Nutti n'a pas traité de certains aspects toxicologiques importants. C'est le cas, par exemple, des observations récemment publiées et rapportées par le Comité scientifique de l'alimentation humaine et par l'Italie au sujet de l'allergie professionnelle aux spores de la bactérie Bt chez les agriculteurs utilisant des pesticides Bt. Mme Nutti n'examine pas non plus l'argument de l'Italie concernant le risque de dissémination possible des OGM en question dans l'environnement, même lorsqu'il a été déterminé que des résidus de composants modifiés subsistent dans les produits alimentaires. Il subsiste donc un désaccord fondamental sur la question de l'équivalence substantielle. Il semblerait que l'Italie ait réellement anticipé une modification des éléments scientifiques et juridiques pertinents.

758. Le concept d'équivalence substantielle est une étape clé du processus d'évaluation de la sécurité sanitaire. Ce concept n'est pas, cependant, l'évaluation elle-même, mais simplement le point de départ utilisé pour structurer l'évaluation de la sécurité sanitaire d'un nouveau produit alimentaire par rapport à son équivalent classique. Ce concept est utilisé pour identifier les similarités et les différences entre le nouveau produit alimentaire et son équivalent classique. Il aide à identifier les questions potentielles de sécurité sanitaire et de nutrition et il est considéré comme la stratégie la plus appropriée à ce jour pour procéder à l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de végétaux à ADN recombinant. Une évaluation de la sécurité sanitaire qui est effectuée de cette manière ne garantit pas la sécurité sanitaire absolue du nouveau produit; elle se concentre plutôt sur l'évaluation de la sécurité sanitaire de toute différence identifiée de sorte que la sécurité du nouveau produit peut être examinée par rapport à celle de l'équivalent classique.

759. La conclusion trompeuse selon laquelle une évaluation des risques effectuée selon le concept d'équivalence substantielle, en tant que tel, peut garantir la sécurité sanitaire, a été corrigée de manière explicite en 2000 lorsqu'une consultation de la FAO/de l'OMS a reconnu que ce concept avait été critiqué du fait qu'on le percevait comme le point final plutôt que le point de départ d'une évaluation de la sécurité sanitaire.[277] La consultation a conclu que l'examen des modifications de la composition

[277] FAO/OMS, 2000. Aspects sur la salubrité des aliments génétiquement modifiés d'origine végétale. Rapport d'une consultation mixte d'experts FAO/OMS sur les aliments dérivés des biotechnologies, Genève, Suisse, du 29 mai au 2 juin 2000. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome. ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/gmreport.pdf; Millstone, E., Brunner, E., Mayer, S., 1999. Beyond 'substantial

n'était pas le seul critère de détermination de la sécurité sanitaire et que celle-ci ne pouvait être déterminée que lorsque les résultats de tous les aspects comparés étaient intégrés, et non simplement la comparaison des principaux constituants. Plus récemment, le concept a évolué et est devenu une étude comparative de la sécurité sanitaire des aliments génétiquement modifiés.[278]

760. Par conséquent, compte tenu du niveau de protection choisi, les Communautés européennes estiment que, au regard de droit de l'OMC, l'Italie était en droit, avant d'effectuer une analyse de l'équivalence substantielle, de demander à avoir accès aux données décrivant la constitution moléculaire des événements transgéniques. Ces données permettent d'obtenir une bonne description du matériel végétal utilisé dans l'analyse comparative (la composition chimique, la valeur nutritionnelle, etc.).

H. MAÏS BT-11 (RÉFÉRENCE C/GB/96/M4/1) (ITALIE) (QUESTIONS N° 93 À 95)

761. Les Communautés européennes renvoient à leurs observations sur le produit précédent, ainsi qu'à leurs observations générales et à celles formulées dans le contexte des retards allégués touchant des produits spécifiques, qui s'appliquent *mutatis mutandis*. Les Communautés européennes tiennent à formuler les remarques et conclusions additionnelles suivantes.

762. Les informations demandées à la société et fournies par celle-ci étaient inégales, limitées livrées petit à petit au fil des années, et non convaincantes. La qualité du dossier peut donc être considérée comme pas suffisamment informative, compte tenu du niveau de protection spécifique choisi par le législateur. Les faiblesses principales du dossier concernent les points suivants:

> preuves expérimentales insuffisantes pour évaluer la sécurité sanitaire;
>
> données sur la composition insuffisantes pour un produit directement consommé par l'être humain;
>
> absence d'expériences *in vivo* menées sur des animaux de laboratoire ou d'élevage cibles avec des céréales de l'événement "maïs doux";
>
> le maïs de plein champ utilisé comme semence de contrôle était parsemé de protéines Bt (en raison des conditions expérimentales mauvaises et insatisfaisantes);
>
> les expériences complémentaires effectuées sur des ruminants en utilisant l'ensilage de la plante complète ou de sa tige n'avaient aucun sens pour l'évaluation de la sécurité sanitaire.

---

equivalence'. Nature 401, pages 525-526; Schenkelaars, P., 2002. Rethinking substantial equivalence. Nature Biotechnology 20, 2, 119. Société royale canadienne, 2002.

[278] Kok, E.J., Kuiper, H.A., 2003. Comparative safety assessment for biotech crops. Trends in Biotechnology 21, pages 439 à 444.

763. Compte tenu du niveau de protection choisi par le législateur, il aurait pu être considéré que ces questions justifiaient les demandes de preuves supplémentaires sur la sécurité sanitaire du produit.

VII. LES QUESTIONS DU GROUPE SPÉCIAL SUR LE POINT 3 ("SIMILARITÉ") (N° 96 À 109)

Question n° 96

Les connaissances concernant les caractéristiques physiques, chimiques et biologiques des produits biotechnologiques, les interactions de gènes, l'expression génique, l'extinction des gènes, la caractérisation moléculaire et la détection spécifique par produit ont-elles évolué de façon appréciable depuis 1998?

Observations générales

764. Le Groupe spécial a reçu de Mme Nutti et de M. Squire, des réponses qui dénotaient une approche différente. Mme Nutti indique clairement qu'elle exclut de sa réponse tout point de vue concernant "des problèmes environnementaux" qui, dit-elle, ne relèvent pas de son domaine de compétence. Pour les questions qui sont de son domaine de compétence, elle déclare que "l'approche reste essentiellement la même". Les Communautés européennes considèrent qu'il ne s'agit pas d'une réponse claire et non ambiguë à la question posée.

765. M. Squire estime que "les connaissances de fond sur ce sujet, aux niveaux moléculaire et biochimique, n'ont pas évolué de façon substantielle pendant cette période". Cependant, il indique clairement que l'absence d'évolution notable ne devrait pas être considérée comme un développement positif en soi, dans l'état actuel des connaissances scientifiques. Ainsi qu'il le dit: "Il existe encore des incertitudes sur les effets secondaires non intentionnels survenant dans les produits biotechnologiques, sur la stabilité à long terme du phénotype des végétaux issus de la biotechnologie et sur l'expression continue des gènes de ces organismes hors de la culture proprement dite (c'est-à-dire dans les repousses et les espèces sauvages)." Les Communautés européennes croient comprendre que cela signifie que l'absence d'évolution notable est le signe de niveaux d'incertitude constants.

766. Les Communautés européennes considèrent qu'il y a eu une évolution notable de la compréhension des problèmes soulevés dans la question.

Observations détaillées

767. Bien que les principes de base de l'évaluation des risques restent inchangés, on note une évolution notable de la compréhension de la plupart des caractéristiques énumérées dans la question. La raison en est essentiellement l'accumulation d'un nombre considérablement plus élevé de données et la mise au point d'outils d'analyse plus efficaces pour la caractérisation, l'exploration et la comparaison des données.

768. Les Communautés européennes se réfèrent, à titre d'exemple dans le domaine de la sécurité sanitaire, à un projet de recherche européen dénommé "ENTRANSFOOD, European network – safety assessment of genetically modified food crops" qui a démarré en 2000 pour identifier les points clés de l'évaluation de la sécurité sanitaire des cultures vivrières génétiquement modifiées et pour déterminer si les méthodes actuelles de recherche étaient adéquates pour caractériser les dangers

spécifiques pour la sécurité sanitaire. Le projet s'est terminé en 2003, et une série d'exposés de position a été publiée dans un volume spécial de Food and Chemical Toxicology.[279]

769. Le premier exposé de position[280] fournit une approche mise à jour pour adapter la stratégie de tests aux caractéristiques de la culture génétiquement modifiée et au caractère introduit, et pour évaluer les effets non intentionnels potentiels découlant de la modification génétique. Le deuxième exposé de position[281] met plus spécifiquement l'accent sur la détection et la caractérisation des effets non intentionnels des cultures génétiquement modifiées. Il traite plus particulièrement des nouvelles technologies de profilage, y compris la métabolomique, la protéomique et la transcriptomique. L'élément moteur du projet était que des progrès significatifs avaient été réalisés dans le domaine de la connaissance scientifique des mécanismes biologiques, physiques et chimiques fondamentaux en général, et en particulier des caractéristiques biologiques, physiques et chimiques des produits biologiques, y compris des produits biotechnologiques. On en sait considérablement plus depuis 1998 sur l'interaction de gènes et l'expression génique. Les approches utilisées pour la caractérisation moléculaire sont différentes; elles sont surtout beaucoup plus efficaces et sensibles, et elles nous permettent une exploration plus efficace des données. Les informations rendues disponibles, par exemple en ce qui concerne les bases de données génomiques et de séquences protéiques ont permis d'assigner des fonctions aux nombreuses séquences caractérisées, par exemple dans des espèces végétales, par rapport aux séquences caractérisées d'espèces végétales apparentées. Un exemple en est fourni dans le présent rapport dans la pièce n° 63 de la chronologie des CE, pièce 63/pièce jointe n° 119.

770. Comme l'ont clairement montré d'autres observations, il y a eu également des progrès d'importances diverses en ce qui concerne le développement et la disponibilité de la détection de produits spécifiques (voir les observations sur la question n° 8), les méthodes de caractérisation des modifications génétiques (voir les observations sur la question n° 9) et l'identification de leurs effets non intentionnels (voir les observations sur la question n° 111).

Question n° 97

Sur la base des renseignements dont dispose le Groupe spécial, y a t-il eu, depuis 1998, de nouvelles preuves qui donneraient à penser que les risques potentiels pour la santé des personnes et des animaux, pour la préservation des végétaux, et pour l'environnement, liés à l'un quelconque des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend (y compris des produits faisant l'objet des mesures de sauvegarde des États membres) sont différents, par leur nature ou par leur ampleur, des risques liés à des produits biotechnologiques de ce type, tels que les connaissances scientifiques permettaient de les saisir avant 1998, compte tenu:

- *de l'usage auquel chaque produit est destiné (consommation directe par les personnes ou les animaux, transformation additionnelle aux fins de consommation, plantation ou tout autre usage spécifié);*

- *des risques potentiels qui peuvent naître de la combinaison ou de l'usage successif de produits biotechnologiques.*

[279] G. van den Eede, H. Aarts, H.-J. Buhk, G. Corthier, H.J. Flint, W. Hammes, B. Jacobsen, T. Midtvedt, J. van der Vossen, A. von Wright, W. Wackemagel, A. Wilcks. Food and Chemical Toxicology 42 (2004), pages 1127 à 1156. (Volume 42, issue 7, juillet 2004).

[280] König *et al*., 2004.

[281] Cellini *et al*., 2004.

Les renseignements dont dispose le Groupe spécial corroborent-ils le point de vue selon lequel les risques potentiels des produits en cause dans le présent différend devraient être évalués différemment des risques liés aux produits biotechnologiques approuvés avant 1998?

Commentaires d'ordre général

771. Les Communautés européennes notent que les experts indépendants s'accordent à penser que les risques potentiels pour la santé des personnes et des animaux, pour la préservation des végétaux et pour l'environnement, découlant de certains des produits biotechnologiques spécifiques en cause dans le présent différend (y compris de produits faisant l'objet des mesures de sauvegarde des États membres) sont différents, par leur nature ou par leur ampleur, des risques associés à de tels produits biotechnologiques, tels que les connaissances scientifiques permettaient de les comprendre avant 1998. Les informations présentées au Groupe spécial étayent le point de vue selon lequel les risques potentiels de certains des produits en cause dans le présent différend devraient être évalués différemment des risques des produits biotechnologiques approuvés avant 1998.

Observations détaillées

772. Le Groupe spécial a reçu des réponses de Mme Snow, de M. Andow, et de M. Squire, qui sont généralement cohérentes, et il a reçu de Mme Nutti une réponse qui adopte une approche différente. Mme Nutti exclut de nouveau de sa réponse toute considération sur les risques environnementaux. En ce qui concerne les autres questions, elle conclut ce qui suit:

> "À mon avis, selon la documentation et les connaissances actuelles sur le sujet, et d'un point de vue scientifique, **aucune** nouvelle preuve ne permet de penser que les risques potentiels pour la santé des personnes et des animaux, et pour la préservation des végétaux, liés à l'un des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend, se distinguent, par leur nature ou par leur ampleur, des risques liés aux produits issus de la biotechnologie approuvés par les Communautés européennes avant octobre 1998."

773. Mme Snow arrive à une conclusion différente en ce qui concerne les risques environnementaux:

> Je conclus par l'affirmative, à savoir que de nouvelles preuves sont devenues disponibles depuis 1998 en ce qui concerne le flux de gènes émanant des cultures tolérantes à des herbicides, compte tenu des préoccupations environnementales et des objectifs que se sont fixés les États membres des Communautés européennes en matière de gestion. De nouvelles études scientifiques publiées entre 1998 et 2003 ont démontré que la dissémination de transgènes conférant la résistance au glufosinate et au glyphosate se produit d'une façon plus généralisée et plus rapide que ce qui était prévu précédemment, comme je l'ai analysé à la partie I. Par ailleurs, des études récentes ont mis en évidence le fait que l'utilisation généralisée de colzas tolérants au glufosinate et de colzas tolérants au glyphosate peut entraîner l'établissement de populations de repousses et d'adventices qui sont plus difficiles à gérer que leurs devancières non transgéniques. L'adoption de ces cultures tolérantes à des herbicides pourrait amener une dépendance accrue vis-à-vis de ces herbicides et d'autres (voir la Partie I, et Friesen *et al.* 2003). Ces problèmes ne se poseraient pas en l'absence de cultures transgéniques, car les gènes qui confèrent la résistance au glufosinate et au glyphosate n'existent pas naturellement dans le fonds génétique de l'espèce cultivée." Elle conclut comme suit: "En résumé, les informations scientifiques nouvelles du type de celles que j'ai analysées dans la première partie de mes réponses peuvent

> servir à corroborer le point de vue selon lequel les risques liés aux produits en cause dans le présent différend pouvaient être évalués différemment des risques représentés par les produits biotechnologiques approuvés avant 1998."

M. Squire conclut ce qui suit:

> les connaissances concernant l'impact écologique des produits biotechnologiques, la dissémination et la concentration de ceux-ci dans l'environnement agricole ont changé, en particulier dans la mesure où des propriétés nouvelles à l'échelle du champ et du paysage sont à présent beaucoup mieux connues, même si elles sont encore loin d'être parfaitement comprises.

774. Il fournit plusieurs exemples à l'appui de cette conclusion.

775. M. Andow donne une réponse détaillée où il conclut que "les méthodes d'évaluation des risques et les normes relatives aux éléments probatoires nécessaires à une évaluation objective des risques pour l'environnement ont considérablement évolué entre 1998 et 2005". Ces modifications sont "le résultat de l'avancement des connaissances scientifiques relatives aux cultures transgéniques. Elles ont surtout une incidence sur l'évaluation des risques liés aux cultures transgéniques destinées à être plantées dans l'environnement. La recherche scientifique concernant les risques liés aux produits biotechnologiques issus de combinaisons a pris du retard". Selon M. Andow, les bases de l'évaluation des risques liés aux cultures transgéniques ont changé

> à la suite de plusieurs découvertes scientifiques notables. 1) Une vaste majorité des chercheurs ont reconnu que la base moléculaire de la transformation est plus complexe que ce que l'on pensait à l'origine, et les implications de ces découvertes sur l'évaluation des risques ont fait l'objet de publications. 2) L'évaluation des risques pour les organismes non cibles, qui se limitait auparavant à une estimation des indicateurs de risques environnementaux, consiste en une évaluation des risques environnementaux potentiels réels et identifiés. À l'heure actuelle, cette évaluation est réalisée sur une base *ad hoc* dans la mesure où aucune méthode systématique ne s'est encore imposée de façon généralisée. 3) L'évaluation des risques liés au flux de gènes, qui auparavant se fondait essentiellement sur une évaluation de la probabilité du flux de gènes, se fonde sur une évaluation non seulement de la probabilité du flux de gènes mais aussi de la probabilité d'un danger conditionnel. 4) Le risque de résistance est considéré comme un risque pour l'environnement, et des mesures de gestion de la résistance fondées sur des bases scientifiques sont exigées.

776. Les Communautés européennes notent que les réponses de Mme Snow, de M. Squire et de M. Andow sont cohérentes avec les préoccupations des Communautés européennes concernant les risques environnementaux, et qu'elles justifient l'approche au cas par cas que les Communautés européennes se sont engagées à poursuivre. Le consensus qui les unit est qu'il s'agit d'un domaine très complexe dans son ensemble, que nous ne le comprenons pas entièrement, et que certains des dangers prévus avant 1998 commencent à apparaître. Ces effets incluent la base moléculaire de la transformation, le flux de gènes horizontal, la résistance et les problèmes liés aux espèces non cibles.

777. Pour ce qui concerne les risques non liés à l'environnement, les Communautés européennes ne partagent pas le point de vue de Mme Nutti. En particulier, sur la base de la recherche existante (et en l'absence de toutes données sur l'exposition sur lesquelles Mme Nutti ou toute autre personne pourrait s'appuyer), il est impossible de savoir si l'introduction de produits alimentaires GM a eu des effets sur la santé des personnes, autres que des réactions toxiques aiguës. En conclusion, il est impossible de formuler des observations sur les changements qui auraient pu s'être produits depuis 1998.

778. Pour ce qui est de la recherche effectuée, il semble que l'on ait à présent une meilleure compréhension des lacunes des évaluations des risques effectuées sur les aliments GM, en raison des incertitudes préalablement mentionnées: voir Freese et Schubert.[282]. Les préoccupations scientifiques notées par Freese et Schubert (et partagées par de nombreux scientifiques pendant plusieurs années) concernent:

- l'usage de toxines BT de substitution pour tester les effets allergiques, toxiques et environnementaux non recherchés;

- les effets non intentionnels ne sont pas pris en compte ou sont considérés comme négligeables par les évaluateurs des États-Unis[283] alors qu'il existe plusieurs publications évaluées par les pairs qui traient de ces effets sur les cultures GM;

- les protocoles de test utilisés pour l'évaluation des risques potentiels des cultures GM pour la santé des personnes ne sont pas considérés comme rigoureux par ces auteurs;

- les comparaisons avec les pulvérisations de toxine Bt sont considérées comme non valables en raison de différences importantes avec les cultures Bt pour ce qui est des types de toxines Bt, des voies d'exposition, des durées d'exposition, de la thermostabilité, de la stabilité digestive, etc.;

- les méthodes de profilage métabolique utilisées à ce jour sont en grande partie seulement semi-quantitatives et parviennent rarement à mesurer de manière précise les métabolites secondaires plus petits et actifs biologiquement dans les végétaux GM (qui peuvent évoluer par suite de la transformation);

- les réponses métaboliques au stress des cultures GM cultivées dans des environnements particuliers ont été largement ignorées par les évaluateurs des États-Unis;

- les tests chroniques (à long terme) sur les cultures GM et sur les produits GM sont souvent inexistants ou mal réalisés;

- les effets de différents contextes génétiques et conditions de culture (détermination du génotype végétal x interactions environnementales) des cultures GM ont été largement ignorés, bien que de nombreux scientifiques aient exprimé des préoccupations à propos du manque de données dans ce domaine; et

- les effets sur la santé des personnes contrôlés postérieurement à la dissémination requièrent des études épidémiologiques correctement menées, qui comparent un régime alimentaire constitué d'aliments GM avec un régime constitué d'aliments classiques non contaminés par des produits GM, ou avec des aliments biologiques non contaminés par des produits GM. De telles études épidémiologiques sur des populations humaines ne semblent pas avoir été publiées dans des revues évaluées par les pairs.

[282] Étude publiée en novembre 2004, couvrant des articles de 1991 à 2003 – Biotechnology and Genetic Engineering Reviews 21, pages 299 à 324

[283] Voir également Haslberger, A.G., 2003. Codex guidelines for GM foods include the analysis of unintended effects. Nature Biotechnology 21, 7, pages 739 à 741.

Question n° 98

D'un point de vue scientifique, y a-t-il une différence notable entre les risques que présente pour la santé des personnes et des animaux, pour la préservation des végétaux et pour l'environnement, l'utilisation d'un gène marqueur de résistance bactérienne à un antibiotique, ou d'une portion de ce gène, dans l'un quelconque des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend (par exemple, le coton Bt (531) de Monsanto, le coton Roundup Ready (RRC1445) de Monsanto, la pomme de terre féculière d'Amylogène), et les risques liés aux produits issus de la biotechnologie approuvés par les Communautés européennes avant octobre 1998?

Commentaires d'ordre général

779. Les Communautés européennes notent que les experts indépendants souscrivent au point de vue selon lequel il peut y avoir une différence notable entre les risques que présente pour la santé des personnes et des animaux, pour la préservation des végétaux ou pour l'environnement, l'utilisation d'un gène marqueur de résistance bactérienne à un antibiotique, ou d'une portion de ce gène, dans certains des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend et les risques liés aux produits issus de la biotechnologie approuvés par les Communautés européennes avant octobre 1998, eu égard à l'évolution de l'état des connaissances scientifiques.

Observations détaillées

780. Le Groupe spécial a reçu de Mme Nutti une réponse qui ne traite pas des risques environnementaux. Mme Nutti déclare que "[d]e nombreuses expériences ont été réalisées pour évaluer la possibilité d'un transfert d'ADN végétal vers des microbes et des cellules mammaliennes. À ce jour, aucun compte rendu ne signale de tels transferts d'ADN". Comme les Communautés européennes l'ont noté au titre de la question n° 1, cette déclaration qui est tirée de sa réponse à la question n° 1, est absolument erronée. Mme Nutti fait toutefois observer que "[m]algré tout, l'utilisation de méthodes de transformation n'utilisant pas de gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques est encouragée. Si d'autres gènes marqueurs sont utilisés, ceux-ci doivent également faire l'objet d'une évaluation de la sécurité sanitaire." Puis elle conclut comme suit:

> À mon avis, selon la documentation existante et les connaissances actuelles sur le sujet, et d'un point de vue scientifique, aucune nouvelle preuve ne permet de penser que les risques potentiels pour la santé des personnes et des animaux, et pour la préservation des végétaux, découlant de l'utilisation d'un gène marqueur de résistance bactérienne à un antibiotique, ou d'une portion d'un tel gène, dans l'un quelconque des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend (par exemple, le cotonnier Bt de Monsanto – 531, le cotonnier Roundup Ready de Monsanto – RRC1445, la pomme de terre féculière d'Amylogène) diffèrent, par leur nature ou par leur ampleur, des risques liés aux produits issus de la biotechnologie approuvés par les Communautés européennes avant octobre 1998.

781. Les Communautés européennes notent que Mme Nutti accepte que l'utilisation de gènes marqueurs autres que des gènes marqueurs de résistance à des antibiotiques soit "encouragée". Les Communautés européennes considèrent que les preuves indiquent que l'utilisation d'un gène marqueur de résistance bactérienne à un antibiotique, ou d'une portion d'un tel gène, est susceptible de contribuer à une différence notable dans les risques, y compris par la voie du transfert[284], et que des

[284] Voir: de Vries J, Wackernagel W. Integration of foreign DNA during natural transformation of Acinetobacter sp. by homology-facilitated illegitimate recombination. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002, 99:2094-9; Gebhard F, Smalla K. Transformation of Acinetobacter sp. strain BD413 by transgenic sugar beet

mesures de précaution sont donc justifiées. Les Communautés européennes notent que des preuves du risque de transfert ne sont apparues dans les ouvrages scientifiques qu'en 1998 et les années suivantes, et qu'aucune étude n'était disponible avant 1998. Nombre de recherches pertinentes sont mentionnées dans la publication ENTRANSFOOD.[285] Les Communautés européennes renvoient à leurs observations sur les questions n° 1 et 2 ci-dessus.

782. La présence de gènes résistants aux antibiotiques dans certains des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend (le coton Bt de Monsanto, le coton Roundup Ready de Monsanto, la pomme de terre féculière d'Amylogène, le maïs T25, le maïs MON810, le maïs Bt-176, le Topas 19/2), fait une réelle différence par rapport aux produits plus anciens, et cette différence a été étudiée du point de vue de son impact médical. Les preuves sont toujours controversées.

783. En ce qui concerne l'analyse des risques, le risque ne doit pas être examiné d'une manière générale, mais analysé au cas par cas. On doit prendre en compte deux paramètres: l'expansion réelle du marqueur de résistance à un antibiotique sur des bactéries isolées chez les personnes et les animaux et dans l'environnement, et la pertinence du ou des antibiotiques concernés pour la thérapie humaine. Sur la base de ces paramètres, le plus bas degré de risque (plus bas mais non nul) est représenté par le gène *npt*II (résistance à la *kanamycine*), et le plus haut degré de risque par les gènes *bla* et *aad*A. Le fait de qualifier le risque de "plus haut" dans la dernière catégorie est justifié car ces gènes confèrent une résistance à des antibiotiques importants. Ces gènes se sont déjà répandus, mais jusqu'à présent, aucune expérience n'a fourni de données permettant de quantifier la contribution de ces gènes de résistance à l'augmentation des gènes de résistance dans les bactéries pathogènes. L'affirmation selon laquelle le transfert est nul ou très faible n'est pas documentée et cette question reste entière. Le Topas 19/2 et la pomme de terre féculière (Amylogène) contiennent le gène *npt*II, et le maïs MON810, le maïs T25 et le maïs Bt-176 contiennent le gène *bla* (résistance à l'ampicilline).

784. Les Communautés européennes considèrent, conformément aux directives pertinentes du Codex, – et Mme Nutti semble être du même avis, quoique moins catégoriquement – que rien ne justifie le maintien de ces gènes de résistance inutiles, alors que d'autre solutions existent, et que des séquences codantes de gènes marqueurs de résistance à des antibiotiques pour les antibiotiques d'usage clinique ne devraient pas être présentes dans les produits GM.

785. Enfin, les Communautés européennes tiennent à indiquer que des nouveaux gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques devaient se trouver dans les produits GM évalués depuis 1998, certains étant considérés comme des menaces importants pour la santé humaine, tels que le *npt*III, codant pour la résistance à l'amykacine, un antibiotique d'une importance cruciale pour certains états pathologiques.

Question n° 99

S'agissant des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend, à propos desquels il n'a été détecté aucune différence notable quant à la nature ou au niveau du risque par rapport aux produits issus de la biotechnologie approuvés par les Communautés européennes avant

---

DNA. Appl Environ Microbiol. 1998, 64:1550-4; Jain R, Danziger LH. Multidrug-resistant Acinetobacter infections: an emerging challenge to clinicians. Ann Pharmacother. 2004, 38:1449-59; Nielsen KM, Bones AM, Smalla K, van Elsas JD. Horizontal gene transfer from transgenic plants to terrestrial bacteria--a rare event? FEMS Microbiol Rev. 1998, 22:79-103; Nielsen KM, van Elsas JD, Smalla K. Transformation of Acinetobacter sp. strain BD413(pFG4DeltanptII) with transgenic plant DNA in soil microcosms and effects of kanamycin on selection of transformants. Appl Environ Microbiol. 2000, 66:1237-42.

[285] G. van den Eede, H. Aarts, H.-J. Buhk, G. Corthier, H.J. Flint, W. Hammes, B. Jacobsen, T. Midtvedt, J. van der Vossen, A. von Wright, W. Wackernagel, A. Wilcks. Food and Chemical Toxicology 42 (2004), pages 1127 à 1156.

octobre 1998, les renseignements dont dispose le Groupe spécial fournissent-ils des raisons scientifiques ou techniques justifiant de surveiller l'apparition d'éventuels effets négatifs ou non intentionnels qui découleraient de la consommation ou de l'utilisation de ces produits?

Commentaires d'ordre général

786. Les Communautés européennes notent que les experts indépendants appuient généralement la raison d'être de la surveillance, et que certains se rallient au point de vue selon lequel il peut être approprié de surveiller les risques non anticipés eu égard à l'état des connaissances scientifiques (il convient en particulier de noter que ces connaissances ont grandement progressé depuis 1998).

Observations détaillées

787. Le Groupe spécial a reçu des réponses à cette question de Mme Nutti, de Mme Snow et de M. Andow.

788. Mme Nutti considère que

> "les produits biotechnologiques en cause dans le présent différend devraient être traités de la même manière que les produits biotechnologiques approuvés par les Communautés européennes avant 1998. Les produits approuvés avant 1998 constituent ce qu'il est convenu d'appeler les produits de "première génération". La plupart d'entre eux ont fait l'objet de l'introduction d'une nouvelle caractéristique visant à les rendre résistants à des insectes ou tolérants à des herbicides, et ils ont été évalués comme étant équivalents à leurs équivalents classiques. Les produits approuvés avant octobre 1998 ont été consommés dans diverses régions du globe (États-Unis, Canada, Argentine, Australie, Nouvelle-Zélande) et aucun effet négatif lié à cette consommation n'a été signalé dans ces pays. Mme Nutti ne semble pas s'objecter à la surveillance, ni considérer qu'il n'existe pas de justification scientifique ou technique dans certaines circonstances: "L'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments transgéniques doit reposer sur le recours permanent aux évaluations des risques basées sur les principes du Codex et, le cas échéant, la surveillance après commercialisation."

789. Mme Snow note que cette question se rapporte à des produits pour lesquels aucun risque appréciable n'a été identifié, alors qu'un grand nombre des questions précédentes concernent des produits pour lesquels un ou plusieurs États membres ont identifié des risques potentiels. Elle déclare ce qui suit:

> "les bases scientifiques permettant de définir les conséquences environnementales à surveiller et la manière de mener cette surveillance de façon scientifiquement rigoureuse ne sont pas bien développées (voir par exemple NRC 2002). Pour certains types d'effets sur l'environnement, une surveillance peut être justifiée pour des raisons scientifiques ou techniques. Avant d'allouer du temps et de l'argent à des mesures de ce type, il conviendrait de répertorier les dommages environnementaux spécifiques qui sont susceptibles de se produire."

790. Dans sa réponse, M. Andow commence par noter que "[c]ertains États membres ne partagent pas l'évaluation du comité scientifique pertinent (par exemple le Comité scientifique des plantes) concernant le fait qu'aucun risque notable n'aurait été identifié pour les produits en cause dans le présent différend. Ce désaccord est parfois lié aux différences qui existent entre les normes appliquées par les parties en matière de risque acceptable." Il considère que ce désaccord constitue

"l'unique raison de surveiller l'apparition d'éventuels effets négatifs" et que "[s]i toutes les parties s'entendaient sur le fait qu'aucun risque notable n'a été détecté, il ne serait pas nécessaire d'envisager une surveillance des effets négatifs potentiels". Il identifie les différents mécanismes par lesquels un risque non anticipé pourrait survenir, et déclare que "La probabilité que survienne l'une de ces causes éventuelles d'effets non anticipés est la même pour tous les produits issus de la biotechnologie végétale, qu'ils soient antérieurs ou postérieurs à 1998."

791. Les Communautés européennes remarquent qu'aucune des réponses n'indique une objection *a priori* au principe de la surveillance. Il y a cependant une divergence d'opinion pour ce qui est des circonstances dans lesquelles la surveillance pourrait être justifiée. Les observations de M. Andow portent essentiellement sur les risques non anticipés d'une manière qui confirme la pertinence de l'approche des Communautés européennes. Compte tenu de ses autres réponses, Mme Snow semble accepter qu'une surveillance postérieure à la dissémination sera particulièrement justifiée dans le cas où les évaluations des risques antérieures à la dissémination n'ont pas été effectuées aussi rigoureusement ou complètement qu'il était souhaitable.

792. Les Communautés européennes considèrent que ces réponses sont compatibles avec l'approche qu'elles ont choisie, c'est-à-dire que la surveillance environnementale est nécessaire lorsque les évaluations des risques identifient des risques potentiels associés à des facteurs tels que le temps et l'échelle de la dissémination (par exemple, à grande échelle et des impacts différés) et les modifications des pratiques de gestion associées à la culture d'OGM. La surveillance sera également justifiée si l'évaluation des risques environnementaux identifie des lacunes dans les connaissances qui pourraient être comblées par des études des cultures commerciales. La surveillance est également utilisée pour observer les effets non anticipés causés par des cultures GM, tels que des modifications significatives de la production ou des pratiques de gestion qui peuvent avoir un impact environnemental.

793. Avant 1998, la connaissance et la compréhension des impacts potentiels étaient moins étendues qu'aujourd'hui, de sorte que les évaluations des risques pour l'environnement avaient une portée plutôt étroite. Ces premières approches ont été critiquées par certains États membres et par Mme Snow et M. Andow. L'expérience des méthodes et des approches de l'évaluation des risques pour l'environnement s'est accrue et l'on a maintenant une meilleure compréhension des interactions écologiques complexes, ce qui permet de prendre en compte des questions environnementales plus vastes, même si des incertitudes considérables persistent. C'est cette logique qui justifie la surveillance, eu égard à l'évolution des connaissances scientifiques, en particulier en ce qui concerne les risques environnementaux. Cette justification technique et scientifique est reflétée dans les nombreux textes internationaux qui appuient l'utilisation de la surveillance.

Question n° 100

S'agissant des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend, à propos desquels une demande d'approbation de dissémination dans l'environnement a été déposée (notifications présentées en vertu des Directives 90/220 ou 2001/18) et aucune différence notable quant à la nature ou au niveau du risque n'a été détectée, les renseignements dont dispose le Groupe spécial fournissent-ils des raisons scientifiques ou techniques justifiant d'exiger des pratiques de gestion agricole spécifiques différentes de celles qui sont appliquées aux produits issus de la biotechnologie approuvés par les Communautés européennes avant octobre 1998?

Commentaires d'ordre général

794. Les Communautés européennes notent que les experts indépendants appuient généralement les raisons justifiant d'exiger des pratiques de gestion agricole spécifiques, et que certains se rallient

au point de vue selon lequel ces pratiques peuvent être appropriées pour faire face aux risques non anticipés, eu égard à l'état des connaissances scientifiques (il convient en particulier de noter que ces connaissances ont grandement progressé depuis 1998).

Observations détaillées

795. Le Groupe spécial a reçu des observations de Mme Snow, de M. Andow et de M. Squire. Mme Nutti considère que cette question concerne les risques environnementaux et en conséquence elle n'y répond pas.

796. Mme Snow et M. Andow renvoient à leurs réponses à la question n° 99. M. Squire donne une réponse qui est compatible avec l'approche choisie par les Communautés européennes. Il déclare ce qui suit:

> même si le comportement et les caractéristiques biologiques intrinsèques du produit n'ont pas varié, il est très possible que le contexte dans lequel ce produit est exploité ait changé, de deux manières. A) L'environnement physique ou agronomique est différent. Les conditions agronomiques entourant ces cultures changent rapidement: parmi les exemples de facteurs qui ont sensiblement varié en Europe ces derniers temps, il faut signaler la proportion des cultures d'hiver, la superficie des semis de colza, et le type et l'efficacité des pesticides employés. L'augmentation de l'utilisation du glyphosate en tant qu'herbicide agricole dans certains pays au cours des années récentes est un exemple, déjà mentionné, des changements en matière de pesticides. B) La perception du rôle du produit génétiquement modifié dans l'écosystème a changé. Il a déjà été signalé précédemment que certains effets importants de l'intensification sur les écosystèmes cultivés ont été confirmés scientifiquement au cours des dernières années. La manière dont les plantes des terres arables et leurs réseaux trophiques sont considérés actuellement est différente de la manière dont ils étaient généralement perçus au début des années 90. La question est parfois comparée à celle qui se posait avant le début des années 90: pourquoi l'implantation à grande échelle des semis d'hiver dans certaines régions d'Europe n'a-t-elle pas fait l'objet d'un examen aussi rigoureux que l'adoption éventuelle de cultures génétiquement modifiées? La réponse est que l'on ne pensait pas que cela était important, alors que l'on connaît à présent la très grande importance de ces facteurs pour les réseaux trophiques des terres agricoles.

797. Les Communautés européennes souscrivent à cette approche. Depuis 1998, on a davantage conscience des impacts que peut avoir la gestion de cultures GM – et en particulier des cultures résistantes à des herbicides – sur l'environnement. Il y a également eu une plus grande volonté de s'assurer la viabilité à long terme des innovations agricoles. Il y a donc eu un changement dans les attitudes vis-à-vis de ce qui est acceptable pour l'environnement en matière agricole, dès la fin des années 90, et ce changement a influé sur l'évaluation des OGM en Europe et ailleurs.

798. Outre les exemples donnés par M. Squire, les Communautés européennes notent qu'il existe d'autres exemples de modifications de la production qui peuvent être importants dans le cas présent, y compris le développement de surfaces sans façons culturales ou à façons culturales simplifiées (en raison de l'augmentation de la surface agricole utile par agriculteur), ainsi que le développement important de l'agriculture biologique (qui reçoit des aides aux niveaux national et communautaire, au motif que ces pratiques agricoles sont bénéfiques pour l'environnement). Ce qui est plus significatif, c'est l'augmentation de la surface sous culture génétiquement modifiée, qui crée des conditions dans lesquelles les résultats des évaluations des risques précédentes ne sont peut-être plus valides.

L'ampleur d'utilisation a un effet important sur le risque.[286] Les superficies occupées par certaines cultures GMTH ont augmenté dans des proportions qui éclipsent les cultures non GMTH. Par exemple, le soja RoundUp Ready® occupe à présent plus de 60 pour cent de la superficie plantée en soja aux États-Unis (plus de 20 millions d'hectares), pourcentage dont aucun caractère non GMTH n'est proche. Lorsque l'ampleur d'utilisation augmente, les petits effets sont susceptibles de se renforcer les uns les autres et de devenir plus apparents. Cela est vrai notamment dans le cas des effets non recherchés, tels que ceux qui ont été observés dans les évaluations à l'échelle de l'exploitation menées au Royaume-Uni. Dans le même ordre d'idée entre 1998 et 2001, de nouveaux résultats de recherches ont été publiés sur des modèles explicites du point de vue spatial dont le but était de simuler l'impact des cultures GM dans les systèmes culturaux.[287] Ce type de modèle permet de classer les systèmes culturaux en fonction du risque de flux de gènes (diagnostic); de tester l'effet de différentes pratiques; et de déterminer la meilleure méthode de gestion des cultures qui permettra de le contrôler.[288] Il est ainsi possible d'adapter les pratiques à l'intensité des risques, aux contraintes techniques et à la distribution spatiale des champs dans le paysage agricole, par exemple, d'adapter les pratiques à la diversité des situations.

Question n° 101

Les renseignements dont dispose le Groupe spécial viennent-ils à l'appui de l'argument selon lequel les risques potentiels découlant de l'un quelconque des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend devraient être atténués différemment des risques liés aux produits biotechnologiques approuvés par les Communautés européennes avant octobre 1998? Dans l'affirmative, quels moyens d'atténuation du risque pourraient être envisagés?

Commentaires d'ordre général

799. Les Communautés européennes notent que les experts indépendants souscrivent au point de vue selon lequel les risques potentiels découlant de certains des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend peuvent et devraient être atténués différemment de ceux découlant des produits biotechnologiques approuvés par les Communautés européennes avant octobre 1998.

Observations détaillées

800. Le Groupe spécial a reçu des réponses de M. Squire, de Mme Snow et de M. Andow. Ces réponses sont compatibles avec le point de vue des Communautés européennes selon lequel l'évolution des connaissances scientifiques et des techniques d'évaluation et d'atténuation des risques signifient que des approches nouvelles et différentes de l'atténuation des risques sont requises, par rapport à la situation qui existait en 1998.

801. La réponse de M. Squire indique qu'il y a eu un changement d'approche depuis 1998: "S'il est vrai que des produits peuvent avoir des caractéristiques très similaires, les mesures d'atténuation des risques peuvent changer en raison de nouvelles informations concernant certains risques, ou d'une nouvelle perception de l'importance d'un risque particulier. Parmi les thèmes écologiques, la perception de l'atténuation de la "sévérité" d'un risque pour la biodiversité et le fonctionnement de l'écosystème a changé du fait que l'on comprend mieux l'effet de l'agriculture intensive sur les systèmes culturaux. Il est peu probable que les mesures d'atténuation restent les mêmes. Ainsi, certaines mesures en vigueur, qui consistent à préserver des marges autour de la zone cultivée, sont

[286] NRC (Conseil national de la recherche) (1987). *Introduction of recombinant DNA-engineered organisms into the environment: key issues*. National Academies Press, Washington, D.C.
[287] Colbach *et al*, 2001 a et b.
[288] Voir Bock *et al*. 2002, Angevin *et al*. 2003, Colbach *et al*. 2004.

insuffisantes, car on sait à présent que la biodiversité à l'intérieur des zones cultivées est nécessaire à la préservation des principales fonctions écologiques de ces zones." Il ajoute que les nouvelles recherches ont généré de nouvelles connaissances: "Le fait que les risques ne soient pas restés les mêmes avec le temps est une conséquence inévitable de l'augmentation de l'échelle à laquelle sont recueillies les données scientifiques concernant les systèmes culturaux depuis le milieu des années 90."

802. Dans sa réponse, Mme Snow admet que, bien que plusieurs des produits approuvés avant 1998 soient les mêmes que les produits en cause dans le présent différend (ou qu'ils soient similaires à ces produits), on ne saurait exclure la possibilité que les connaissances scientifiques postérieures à 1998 puissent résulter en une approche différente:

> "Pour répondre à cette question, il est nécessaire de savoir quels sont les risques environnementaux susceptibles d'exiger une atténuation, et si de nouvelles connaissances scientifiques, à présent disponibles, justifient de modifier les plans d'atténuation qui étaient exigés avant octobre 1998. En résumé, je ne connais pas avec certitude les plans d'atténuation qui étaient exigés à cette époque, mais il est certain que les connaissances scientifiques acquises après 1998 peuvent être pertinentes pour les risques liés au flux de gènes (voir ci-dessus) et à l'évolution de la résistance des parasites cibles des cultures Bt (voir par exemple NRC 2000)."

803. Dans le même ordre d'idée, M. Andow confirme que "de nouvelles méthodes et de nouvelles normes d'évaluation des risques, entrées en vigueur après 1998, sont appliquées actuellement aux produits biotechnologiques. Il est donc possible que certains risques, qui ne faisaient même pas l'objet d'un examen sur les produits anciens, soient détectés sur les produits nouveaux. Dans ces conditions, des différences pourraient être justifiées."

Question n° 102

Les renseignements dont dispose le Groupe spécial corroborent-ils le point de vue selon lequel les produits biotechnologiques en cause dans le présent différend (y compris les produits soumis aux mesures de sauvegarde de l'État membre) provoquent les mêmes types de risques potentiels pour la santé des personnes et des animaux, pour la préservation des végétaux et pour l'environnement que des produits nouveaux non biotechnologiques, tels que les produits végétaux obtenus par multiplication sélective, croisement ou mutagenèse induite? Dans l'affirmative, les risques potentiels liés à l'un quelconque des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend diffèrent-ils sensiblement, d'un point de vue scientifique, par leur nature ou par leur ampleur, des risques liés à des produits nouveaux comparables non biotechnologiques, compte tenu:

- *de la modification génétique spécifique introduite et du produit obtenu;*
- *de l'usage auquel chaque produit est destiné (consommation directe par les personnes ou les animaux, transformation additionnelle aux fins de consommation, plantation ou tout autre usage);*
- *des risques éventuels qui peuvent naître de la combinaison ou de l'usage successif de produits biotechnologiques ou de produits nouveaux non biotechnologiques comparables.*

Veuillez fournir des explications en ce qui concerne les produits spécifiques en cause dans le présent différend.

Commentaires d'ordre général

804. Les Communautés européennes notent que les experts indépendants souscrivent au point de vue selon lequel les produits biotechnologiques en cause dans le présent différend (y compris les produits soumis aux mesures de sauvegarde des États membres) donnent lieu à des types de risques potentiels pour la santé des personnes et des animaux, pour la préservation des végétaux et pour l'environnement qui sont nouveaux et différents par rapport à ceux des produits nouveaux non biotechnologiques.

Observations détaillées

805. Le Groupe spécial a reçu des réponses de M. Andow, de Mme Snow et de Mme Nutti. Les réponses des deux premiers experts indiquent que les produits biotechnologiques donnent lieu à de nouveaux risques par rapport aux produits non biotechnologiques. Ces réponses sont compatibles avec l'approche adoptée par les Communautés européennes dans la présente procédure.

806. M. Andow a fourni une réponse détaillée sur les différences entre la sélection classique et la "sélection moléculaire", et il fait référence aux différences entre les espèces clonales (par exemple, la pomme de terre et le bananier) et les espèces sexuées (telles que le colza, le maïs et le soja) et, en ce qui concerne les espèces sexuées, entre les espèces allogames (par exemple, le maïs et le colza) et endogames (par exemple, le soja et le blé). Pour ce qui est du type de risque, M. Andow déclare que "les types ou les genres de risques posés par les cultures biotechnologiques ne diffèrent en rien de ceux que génèrent leurs équivalents non biotechnologiques. Ces types de risques comprennent notamment la toxicité pour les personnes et les animaux, l'allergénicité, les risques dans le domaine de la nutrition, le potentiel pathogène, les risques dus aux flux de gènes, les risques pour les organismes non cibles et la biodiversité, et les risques de résistance". Il conclut cependant que "[p]armi ces types de risques, il en existe de nouveaux, liés aux végétaux biotechnologiques". M. Andow déclare clairement que "[p]resque tous les risques associés aux nouvelles toxines (par exemple, toutes les cultures Bt) introduites dans des végétaux cultivés sont des risques nouveaux", et il renvoie à "[d]'autres risques d'un nouveau genre" identifiés dans des réponses à d'autres questions. Il confirme que les Communautés européennes ont raison de considérer que de nouveaux cadres ouverts de lecture pourraient "produire une nouvelle protéine, laquelle serait susceptible de causer ou de favoriser l'apparition d'un nouveau risque" et que la mutagenèse insertionnelle est "une autre conséquence de la transgenèse qui constitue une nouveauté en matière de sélection et pourrait causer ou favoriser l'apparition d'un nouveau risque". Il rejette clairement l'allégation du Canada selon laquelle la transgenèse permet un contrôle plus précis que la multiplication sélective. Et il conclut que bien que les États-Unis, le Canada et l'Argentine puissent avoir raison de dire qu'il peut se produire des translocations et d'autres disruptions géniques au cours de la sélection classique, "ces disruptions sont cependant rares". M. Andow mentionne les recherches actuelles en cours, qui pourraient conduire à des progrès techniques qui pourraient faire "évoluer" ces préoccupations.

807. À propos des risques pour l'environnement, Mme Snow adopte une approche similaire:

> "À mon avis, … les produits biotechnologiques en cause dans le présent différend pourraient être considérés comme différents des produits non biotechnologiques dans certains cas." Sa réponse se rapporte en particulier aux végétaux cultivés générateurs de pesticides et aux végétaux cultivés tolérants à des herbicides, présents dans des populations (repousses) sauvages ou apparentées sauvages susceptibles d'hybridation avec la culture.

808. À propos des risques non environnementaux, Mme Nutti déclare ce qui suit: "À mon avis, les produits nouveaux, qu'ils soient ou non issus de la biotechnologie, devraient être évalués au cas par

cas, de façon exhaustive et scientifique, et suivant une procédure par étapes, et les mêmes principes d'évaluation de la sécurité sanitaire devraient être appliqués dans tous les cas." Dans la mesure où cette réponse laisse entrevoir l'équivalence du risque, elle n'est pas compatible avec les points de vue de M. Andow et de Mme Snow.

809. Les Communautés européennes tiennent toutefois à faire remarquer au Groupe spécial qu'il existe un vaste consensus international selon lequel chaque produit GM doit être évalué en fonction de ses caractéristiques propres, en prenant en compte l'événement de transformation particulier et les gènes spécifiques qui y ont été introduits. À ce sujet, les risques potentiels, en particulier les effets non intentionnels ou non recherchés, sont certainement spécifiques à chacun des produits biotechnologiques. Les Communautés européennes renvoient aux observations qu'elles ont formulées sur l'évolution et les grandes questions de l'analyse des risques des produits GM à la section III sur les questions générales et méthodologiques.

810. Mais encore plus frappant, si l'on prend en compte ce qui précède, il est intéressant de constater que la plupart des produits en cause dans le présent différend contiennent des caractères et des gènes qui sont spécifiques aux produits GM, car ils n'ont pas été découverts ni obtenus sans recourir à des techniques de génie génétique (glyphosate, résistance au glufosinate, résistance à la toxine Bt). En conséquence, ils présentent des risques potentiels uniques, qui ne peuvent pas être comparés à ceux des produits non GM.

Question n° 103

Les renseignements dont dispose le Groupe spécial corroborent-ils le point de vue selon lequel l'un quelconque des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend pose, pour ce qui concerne les conséquences directes ou indirectes de la "contamination" non intentionnelle d'autres variétés végétales, un risque beaucoup plus grand que celui d'un produit nouveau comparable non biotechnologique, tel que l'une des 2 300 obtentions végétales qui ont été créées grâce à la méthode de la mutagenèse induite?[289] *Dans l'affirmative, quels moyens d'atténuation du risque pourraient être envisagés?*

Commentaires d'ordre général

811. Les Communautés européennes notent que les experts indépendants souscrivent au point de vue selon lequel les produits biotechnologiques en cause dans le présent différend peuvent poser des risques substantiellement supérieurs, en particulier pour ce qui concerne les conséquences indirectes de la contamination "non intentionnelle".

Observations détaillées

812. Le Groupe spécial a reçu des réponses de Mme Snow, de M. Squire, de M. Andow et de Mme Nutti. Ces réponses indiquent que les connaissances scientifiques étayent le point de vue selon lequel certains des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend peuvent poser un risque substantiellement supérieur par la contamination indirecte. L'ampleur de ce risque dépendra des définitions du dommage (y compris du dommage économique) et de la nature et de l'étendue de l'activité. Ces réponses confirment l'approche adoptée par les Communautés européennes.

[289] FAO/AIEA (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture/Agence internationale de l'énergie atomique). 2001 *FAO/IAEA Mutant Varieties Database*. Disponible à l'adresse suivante: http://www-infocris.iaea.org/MVD/.

813. Mme Snow indique que "Le présent différend concerne uniquement quelques espèces cultivées comportant un nombre réduit de caractères transgéniques, et la question est de savoir si la dissémination de ces caractères vers d'autres végétaux, par la voie des déplacements de pollen et de graines, est susceptible de poser des risques beaucoup plus grands que ceux que posent les caractères non génétiquement modifiés." Elle déclare que certains des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend posent des " risques qui, pour certaines cultures génétiquement modifiées, dépassent les risques liés à leurs devancières non génétiquement modifiées" (elle renvoie à ses réponses à la partie I, à la question n° 6 et à d'autres questions).

814. M. Andow considère que le risque et la "contamination" "dépend[ent] de l'ampleur de la dissémination et de la nature de l'effet négatif". Le risque dépend de l'exposition et de l'effet négatif. Il déclare qu'"[i]l existe peu d'éléments de preuve qui donnent à penser que, toutes choses étant égales par ailleurs, le flux de gènes provenant d'une variété transgénique serait plus important que celui d'une variété classique", mais qu'[i]l n'y a pas eu beaucoup de débats, et encore moins d'accords, concernant la nature des effets négatifs de la contamination". Compte tenu de la définition du dommage, "le risque associé aux cultures biotechnologiques est beaucoup plus grand que celui qui est posé par l'une quelconque des variétés obtenues par des moyens classiques". Il donne à entendre que "la probabilité de contamination croisée croît lentement à mesure que la superficie augmente lorsque la production est réalisée à très petite échelle, mais que, dès que celle-ci atteint le seuil de la grande production, la probabilité augmente beaucoup plus rapidement".

815. M. Squire conclut qu'en ce qui concerne les relations entre certaines cultures

> "Étant donné les connaissances actuelles concernant le cycle végétatif et le comportement reproducteur des cultures, il n'y a aucune raison de supposer que les cultures biotechnologiques confèrent des niveaux d'impureté génétique différents de ceux que confèrent les cultures obtenues, par exemple, par mutagenèse induite."

816. La réponse de Mme Nutti laisse supposer qu'il n'y a pas de différence au niveau du risque entre certaines plantes obtenues par mutagenèse induite et celles obtenues par la technologie de l'ADN recombinant. Contrairement aux autres réponses, cependant, et en particulier à celle de M. Andow, elle ne fournit pas d'indication sur le raisonnement qui pourrait aider le lecteur à se former une opinion sur les éléments sur lesquels elle s'appuie pour parvenir à un telle conclusion implicite.

Question n° 104

D'un point de vue scientifique, y a-t-il une différence notable entre les risques que présente pour la santé des personnes et des animaux, pour la préservation des végétaux et pour l'environnement, l'utilisation d'un gène marqueur de résistance bactérienne à un antibiotique, ou d'une portion de ce gène, dans l'un quelconque des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend (par exemple, le coton Bt (531) de Monsanto, le coton Roundup Ready (RRC1445) de Monsanto, la pomme de terre féculière d'Amylogène), et les risques liés aux produits nouveaux non issus de la biotechnologie, tels que les produits végétaux comparables obtenus par multiplication sélective, croisement et mutagenèse induite?

Commentaires d'ordre général

817. Conformément à l'approche exposée ci-dessus, les Communautés européennes notent que les experts indépendants souscrivent au point de vue selon lequel il existe une différence notable entre les risques pour la santé des personnes et des animaux, pour la préservation des végétaux et pour l'environnement découlant de l'utilisation d'un gène marqueur de résistance bactérienne à un

antibiotique dans l'un quelconque des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend, y compris en ce qui concerne d'autres produits non biotechnologiques.

Observations détaillées

818. Le Groupe spécial n'a reçu qu'une seule réponse, celle de Mme Nutti.

819. Mme Nutti déclare ce qui suit:

> "il est admis que l'utilisation de gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques est un outil qui ne présente pas de danger et que l'emploi de cette technique devrait être évalué au cas par cas. La même règle devrait s'appliquer aux produits non biotechnologiques, tels que les produits végétaux comparables obtenus par multiplication sélective, croisement et mutagenèse induite. Je veux dire que ces produits devraient être évalués au cas par cas, de telle sorte que les mêmes principes d'évaluation de la sécurité sanitaire soient appliqués dans tous les cas."

820. Dans d'autres réponses, Mme Nutti a indiqué qu'elle n'avait pas d'expérience en matière de risques environnementaux, de sorte qu'il faut considérer que sa réponse se rapporte uniquement aux risques non environnementaux. Même si, comme dans d'autres réponses, elle ne fournit aucune indication sur le raisonnement qui pourrait aider le lecteur à se former une opinion sur les éléments sur lesquels elle s'appuie pour parvenir à une telle conclusion implicite, les Communautés européennes sont en profond désaccord avec les points de vue de Mme Nutti selon lesquels les gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques ont été reconnus comme "un outil qui ne présente pas de danger" pour les raisons exposées dans ses observations sur les questions n° 1, 2 et 98, et conformément aux dernières directives pertinentes du Codex qui recommandent de ne pas utiliser de gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques. De plus, les Communautés européennes notent la contradiction apparente entre la réponse de Mme Nutti à cette question et celle qu'elle a donnée à la question n° 98, où elle reconnaît que "l'utilisation de méthodes de transformation n'utilisant pas de gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques est encouragée".

821. Les Communautés européennes renvoient à leurs observations sur les questions n° 1 et 2 pour plus de détails sur l'utilisation des gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques, donc certains peuvent présenter un risque important de dommage.

822. De plus, les Communautés européennes tiennent à noter la contradiction possible de la réponse de Mme Nutti, lorsqu'elle déclare que la même règle (à savoir qu'il a été reconnu que l'utilisation de gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques est un outil sûr et que son emploi devrait être évalué au cas par cas) devrait s'appliquer aux produits nouveaux non biotechnologiques, tels que des produits végétaux comparables obtenus par multiplication sélective, par croisement et par mutagenèse induite. En fait, les gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques sont des gènes bactériens, et bien qu'il ne puisse pas être exclu que de tels gènes puissent être occasionnellement présents dans des génomes végétaux, étant donné que personne ne les a systématiquement recherchés, ils ne peuvent être présents dans les produits végétaux biotechnologiques en cause dans le présent différend que par la technique de modification génétique. On n'a encore jamais trouvé de produit nouveau non biotechnologique obtenu par multiplication sélective, par croisement ou par mutagenèse induite contenant un gène marqueur de résistance aux antibiotiques, et la comparaison de Mme Nutti ne tient donc pas.

Question n° 105

S'agissant des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend, à propos desquels il n'a été détecté aucune différence notable quant à la nature ou au niveau du risque par rapport à des produits nouveaux non biotechnologiques, tels que ceux qui sont obtenus par multiplication sélective, croisement et mutagenèse induite, existe-t-il des raisons scientifiques ou techniques justifiant de surveiller l'apparition d'éventuels effets négatifs ou non intentionnels qui découlerait de la consommation ou de l'utilisation de ces produits? Dans l'affirmative, cette surveillance devrait-elle se rapporter aux gènes ou aux caractères spécifiques introduits dans le produit biotechnologique, et comment pourrait-on la comparer avec la surveillance de modifications induites dans des produits nouveaux non biotechnologiques?

Commentaires d'ordre général

823. Les Communautés européennes remarquent que les experts indépendants souscrivent au point de vue selon lequel il peut exister des raisons scientifiques ou techniques justifiant de surveiller l'apparition d'éventuels effets négatifs ou non intentionnels qui découleraient de la consommation ou de l'utilisation de produits biotechnologiques (par rapport à des produits nouveaux non biotechnologiques) même lorsqu'il n'a été détecté aucune différence notable quant à la nature ou au niveau du risque, eu égard à la possibilité de conséquences non anticipées.

Observations détaillées

824. Le Groupe spécial a reçu des réponses de Mme Snow, de Mme Nutti et de M. Andow. Dans l'ensemble, leurs réponses vont dans le sens de l'appui croissant à présent évident dans les instruments internationaux et dans le monde entier pour la surveillance des effets non anticipés des produits biotechnologiques, y compris au moyen de programmes généraux de surveillance, sans préjudice de toute surveillance qui pourrait être requise pour les produits non biotechnologiques. Ces réponses appuient l'évolution qui se dessine dans les Communautés européennes en faveur d'une surveillance accrue eu égard aux incertitudes.[290]

825. Dans sa réponse, Mme Snow prend la question au pied de la lettre et dit que "[s]a conclusion est qu'il ne semble pas logique d'exiger une surveillance si aucun risque n'a été décelé (voir la question n° 99)". (non souligné dans l'original) Inversement, il semble que Mme Snow accepte que si un risque a été identifié, il serait logique d'exiger une surveillance. On ne peut pas considérer que la réponse de Mme Snow est une indication de son point de vue selon lequel les produits en cause dans le présent différend font partie de la catégorie de produits pour lesquels il n'a été détecté aucune différence notable quant à la nature ou au niveau du risque. De plus, sa réponse ne prend pas en compte tous les effets potentiels non anticipés et non recherchés qui ont été examinés ailleurs par les experts et dans les observations des CE, et qui pourraient en fait nécessiter une surveillance et des programmes généraux de surveillance, même si, par définition, ces effets potentiels sont passés inaperçus à l'étape de l'évaluation des risques en raison du niveau limité des connaissances scientifiques.

826. Mme Nutti déclare ce qui suit

> "Je suis d'avis que la surveillance de l'apparition d'éventuels effets négatifs ou non intentionnels devrait être mise en œuvre, sur la base de paramètres scientifiques, dans

[290] Voir Wilson, Latham and Steinbrecher, 'Genome Scrambling – Myth or Reality? Transformation-Induced Mutations in Transgenic Crop Plants', EcoNexus technical Summary Report, octobre 2004.

> les deux cas, c'est-à-dire pour les produits biotechnologiques en cause dans le présent différend pour lesquels il n'a été détecté aucune différence notable quant à la nature ou au niveau du risque, et pour les produits nouveaux non biotechnologiques tels que des produits végétaux obtenus par multiplication sélective, croisement et mutagenèse induite. Dans les deux cas, je considère que les produits ont été évalués comme étant sans danger."

Elle reconnaît qu'il est difficile de "surveiller des effets dont nous ne sommes pas conscients" et propose que le point soit proposé "pour l'ordre du jour du Groupe spécial du Codex Alimentarius sur les aliments dérivés des biotechnologies dont le travail débutera en septembre 2005".

827. M. Andow considère que "la surveillance peut servir à rechercher des effets non anticipés" et que "la surveillance peut remplacer en partie la caractérisation moléculaire et biochimique". Il considère que "la surveillance peut également remplacer la détection de l'ensemble des effets possibles, si elle s'étend à diverses catégories d'effets non anticipés". Au sujet des objectifs de la surveillance, il déclare qu'une surveillance concernant un effet négatif potentiel spécifique "doit porter sur les gènes/les caractères spécifiques de la variété transgénique" alors qu'une surveillance visant à détecter des effets imprévus "demande une approche plus générale ".

Question n° 106

S'agissant des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend, à propos desquels une demande d'approbation de dissémination dans l'environnement a été déposée (notifications présentées en vertu des Directives 90/220 ou 2001/18) et aucune différence notable quant à la nature ou au niveau du risque n'a été détectée, les renseignements dont dispose le Groupe spécial fournissent-ils des raisons scientifiques ou techniques justifiant que soient exigées des pratiques de gestion agricole spécifiques différentes de celles qui sont appliquées à des produits nouveaux non biotechnologiques tels que des produits végétaux obtenus par multiplication sélective, croisement et mutagenèse induite?

Commentaires d'ordre général

828. Les Communautés européennes notent que les experts indépendants souscrivent au point de vue selon lequel il existe des raisons scientifiques ou techniques justifiant que soient exigées des pratiques de gestion agricole spécifiques pour les produits biotechnologiques (par rapport aux produits nouveaux non biotechnologiques) même lorsque aucune différence notable quant à la nature ou au niveau du risque n'a encore été détectée, eu égard à la possibilité de conséquences non anticipées.

Observations détaillées

829. Le Groupe spécial a reçu des réponses de M. Squire et de M. Andow.

830. M. Squire déclare que pour autant que l'on n'ait pas détecté un niveau de risque élevé, il ne devrait pas être nécessaire d'exiger des modifications particulières des pratiques agricoles. Cependant, il reconnaît que si des seuils étaient exigés (par exemple 0,9 pour cent de variétés GM au sein des variétés non GM), alors "il serait nécessaire d'adopter des pratiques agricoles différentes pour les variétés GM qui sont à l'origine de repousses ou qui, par leur pollen, disséminent des gènes vers les cultures sexuellement compatibles du voisinage". Il conclut également ce qui suit:

> "Dans le cadre d'un système de coexistence imposant un seuil (de végétaux GM au sein de végétaux non GM), il est très possible que les pratiques culturales doivent être modifiées pour une culture comme le colza, afin de faire en sorte que le seuil soit

> respecté. La prolongation des intervalles jugés normaux entre les semis de colza, une certaine ségrégation régionale des types de cultures GM et non GM, et la suppression de l'usage généralisé d'associations de variétés (80 pour cent de mâles-stériles et 20 pour cent d'autogames) seront sans doute nécessaires. Compte tenu des connaissances actuelles, ces modifications résulteraient de l'imposition d'un seuil de produit GM au sein d'un produit non GM, et non d'un risque intrinsèque concernant la sécurité sanitaire du produit GM proprement dit."

831. M. Andow conclut que le désaccord quant aux différentes normes en matière de risque acceptable appliquées par les parties "constitue l'unique raison de mettre en place une gestion du risque. Si toutes les parties s'entendaient sur le fait qu'aucun risque notable n'a été détecté, il ne serait pas nécessaire d'envisager une surveillance des effets négatifs potentiels. Si le risque était admis uniquement par quelques-unes des parties, il pourrait être justifié d'adopter une certaine forme de gestion conditionnelle du risque. Par exemple, l'une des conditions régissant les mesures de gestion pourrait être le pays d'utilisation."

832. Les Communautés européennes sont généralement d'accord avec ces réponses, encore qu'elles considèrent que la réponse de M. Squire repose sur une hypothèse voulant que les évaluations des risques initiales étaient correctes pour ce qui était de leur méthodologie et de leurs résultats (point que réfutent M. Andow, Mme Snow et M. Squire dans certaines de leurs réponses précédentes). Les Communautés européennes reconnaissent que les cultures classiques et les cultures GM ont produit des effets non intentionnels et indésirables après leur dissémination (par exemple, une efficacité réduite de la résistance aux parasites, des chutes de capsules, une diminution des rendements, un besoin accru en engrais, etc.), ce qui signifie que les systèmes de criblage ne sont manifestement pas toujours capables de détecter les effets non intentionnels avant la dissémination à grande échelle. Cependant, étant donné l'échelle grandement accrue de la production de cultures GM par rapport à la plupart de leurs équivalents classiques, les Communautés européennes considèrent donc que la surveillance postérieure à la dissémination est encore plus importante pour la production à grande échelle de cultures GM que pour les cultures classiques produites à plus petite échelle (parce que l'ampleur de tout dommage serait beaucoup plus grande en raison des effets d'échelle). Cette approche est corroborée par les réponses aux questions du Groupe spécial.

Question n° 107

Les renseignements dont dispose le Groupe spécial corroborent-ils le point de vue selon lequel les produits biotechnologiques en cause dans le présent différend (y compris les produits soumis aux mesures de sauvegarde des États membres) provoquent les mêmes types de risques potentiels pour la santé des personnes et des animaux, pour la préservation des végétaux et pour l'environnement que des aliments produits à l'aide d'auxiliaires biotechnologiques, notamment de levures, de bactéries ou d'enzymes modifiées grâce à la technique de l'ADN recombinant? Dans l'affirmative, les risques potentiels liés à l'un quelconque des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend diffèrent-ils sensiblement, d'un point de vue scientifique, par leur nature ou par leur ampleur, des risques liés à des aliments produits à l'aide d'auxiliaires biotechnologiques, compte tenu de l'usage auquel chaque produit est destiné (consommation directe par les personnes ou les animaux, transformation additionnelle aux fins de consommation, dissémination dans l'environnement, ou tout autre usage)?

Commentaires d'ordre général

833. Les Communautés européennes notent que les experts indépendants souscrivent au point de vue selon lequel les produits biotechnologiques en cause dans le présent différend (y compris les produits soumis aux mesures de sauvegarde des États membres) peuvent poser des risques potentiels

pour la santé des personnes et des animaux, pour la préservation des végétaux et pour l'environnement, si le produit alimentaire est rendu disponible dans l'environnement, bien que la nature et l'ampleur de ce risque puissent être moindres.

Observations détaillées

834. Le Groupe spécial a reçu des réponses de M. Andow et de Mme Nutti.

835. M. Andow est d'avis que puisque les aliments produits à l'aide d'auxiliaires biotechnologiques, en général, "ne sont pas censés s'autoreproduire dans l'environnement", les types de risques associés à ces aliments "ne comprennent aucun des risques environnementaux liés aux végétaux transgéniques". Cependant, il croit également que les aliments produits à l'aide d'auxiliaires biotechnologiques "peuvent avoir certains effets non recherchés si ces aliments sont disponibles dans l'environnement" et que ces effets "se rapprochent plus de ceux des produits chimiques que des effets générés par des organismes biologiques vivants". Pour ce qui concerne ces produits, un transgène est susceptible d'entraîner des effets non anticipés par un certain nombre de mécanismes, encore que dans chaque cas "la probabilité pour que ceux-ci surviennent dans une bactérie ou une levure (organismes généralement utilisés en tant qu'auxiliaires technologiques dans la production des aliments) transgénique est beaucoup moins élevée que dans le cas d'un végétal transgénique".

836. Mme Nutti traite uniquement des risques non environnementaux. Selon elle, "la sécurité sanitaire des nouveaux micro-organismes et des produits qui en sont issus devrait être évaluée conformément à la *Directive du Codex FAO/OMS régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments produits à l'aide de micro-organismes à ADN recombiné*".

837. Les Communautés européennes sont généralement d'accord avec l'approche de M. Andow. En ce qui concerne les questions environnementales, le produit alimentaire modifié est non viable et les impacts des transgènes sur l'environnement seraient limités à la faune et à des environnements exposés à ces produits alimentaires ou aux auxiliaires biotechnologiques. Les risques associés à ces produits varieraient au cas par cas, en fonction des caractères produits par l'auxiliaire biotechnologique, de l'interaction avec les matériels bruts de la culture et des niveaux d'exposition à l'environnement, aux personnes et aux animaux. Comme le traitement est surtout réalisé dans des installations d'utilisation confiée (fermenteurs, etc.), le risque d'exposition à l'environnement sera généralement faible. Cependant, les produits géniques peuvent passer directement dans l'environnement par l'activité confinée humaine ou les rejets d'usine, ou ils peuvent passer indirectement dans l'environnement après leur consommation par des personnes ou des animaux. La dissémination des bactéries ou des levures GM qui sont à l'origine de l'auxiliaire biotechnologique pourrait avoir certains impacts sur l'environnement, compte tenu des espèces de l'organisme et du caractère. S'ils peuvent survivre en tant qu'organismes vivants libres, dans la terre ou l'eau, et/ou se reproduire avec d'autres organismes vivants libres, il pourrait y avoir certains impacts écologiques qui devraient être évalués.

Question n° 108

Y a-t-il une différence notable entre les risques que présente pour la santé des personnes et des animaux, pour la préservation des végétaux et pour l'environnement, l'utilisation d'un gène marqueur de résistance bactérienne à un antibiotique, ou d'une portion de ce gène, dans l'un quelconque des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend (par exemple, le coton Bt (531) de Monsanto, le coton Roundup Ready (RRC1445) de Monsanto, la pomme de terre féculière d'Amylogène), et les risques liés aux aliments produits à l'aide d'auxiliaires biotechnologiques, notamment de levures, de bactéries ou d'enzymes modifiées grâce à la technique de l'ADN recombinant?

Commentaires d'ordre général

838. Le Groupe spécial a reçu une réponse de Mme Nutti. Cette dernière soulève les mêmes points que pour les questions n° 1, 2, 98 et 104, et les Communautés européennes renvoient à leurs observations correspondantes.

Question n° 109

S'agissant des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend, à propos desquels il n'a été détecté aucune différence notable quant à la nature ou au niveau du risque par rapport à des aliments élaborés à l'aide d'auxiliaires biotechnologiques, les renseignements dont dispose le Groupe spécial fournissent-ils des raisons scientifiques ou techniques justifiant de surveiller l'apparition d'éventuels effets négatifs ou non intentionnels qui découleraient de la consommation ou de l'utilisation de ces produits? Les renseignements dont dispose le Groupe spécial fournissent-ils des raisons scientifiques ou techniques pour atténuer les risques potentiels découlant des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend d'une autre façon que les risques liés aux produits obtenus à l'aide d'auxiliaires biotechnologiques?

Commentaires d'ordre général

839. Les Communautés européennes notent que les experts indépendants souscrivent au point de vue selon lequel il existe des raisons scientifiques ou techniques justifiant de surveiller l'apparition d'éventuels effets négatifs ou non intentionnels qui découleraient de la consommation ou de l'utilisation de produits biotechnologiques par rapport à des produits obtenus à l'aide d'auxiliaires biotechnologiques, même lorsqu'il n'a été détecté aucune différence notable quant à la nature ou au niveau du risque, eu égard, entre autres, aux effets non anticipés, et que la surveillance peut être justifiée.

Observations détaillées

840. Le Groupe spécial a reçu des réponses de M. Andow et de Mme Nutti.

841. M. Andow déclare, en ce qui concerne des causes d'effets non anticipés, que:

> [l]a probabilité qu['elles] survienn[ent] est plus grande dans le cas des produits végétaux biotechnologiques que dans celui des aliments produits à l'aide d'auxiliaires biotechnologiques. Cela fournit des raisons à la surveillance, mais pas à l'atténuation, dès lors qu'il n'existe aucun effet concret qui pourrait faire l'objet de cette atténuation.

842. Mme Nutti déclare ce qui suit:

> S'agissant des produits biotechnologiques en cause dans le présent différend, pour lesquels il n'a été détecté aucune différence notable quant à la nature ou au niveau du risque, et des aliments produits à l'aide d'auxiliaires biotechnologiques, je suis d'avis que, lorsque l'auxiliaire biotechnologique et le micro-organisme à ADN recombinant ont été considérés comme sûrs, la surveillance de l'apparition d'effets négatifs potentiels ou non intentionnels devrait être mise en œuvre, dans les deux cas, sur la base de paramètres scientifiques.

843. Les Communautés européennes notent qu'aucun des deux experts n'exprime d'objection de principe à la surveillance, même lorsqu'il n'existe pas de différence notable quant à la nature ou au niveau du risque, et que M. Andow a identifié une raison positive d'effectuer cette surveillance sur la base des effets non anticipés. En ce qui concerne l'approche de Mme Nutti, qui est fondée sur une symétrie entre les deux types de produits, les Communautés européennes considèrent que cela peut s'appliquer aux levures et aux bactéries GM sur la base des directives du Codex pour l'évaluation de la sécurité sanitaire mais pas aux auxiliaires biotechnologiques composés d'enzymes GM, étant donné les différences au niveau de la nature, la fonction, la dissémination, la viabilité, l'activité, la complexité et l'exposition du consommateur des produits GM en cause.

VIII. QUESTIONS ADDITIONNELLES DU GROUPE DE TRAVAIL

Question n° 111

Veuillez fournir une évaluation des déclarations des États-Unis concernant l'évaluation de la sécurité sanitaire des produits biotechnologiques figurant aux paragraphes 128 à 133 de la communication supplémentaire des États-Unis présentée à titre de réfutation, et en particulier de la déclaration de la dernière phrase du paragraphe 133, selon laquelle: "… lorsque, de façon systématique, aucune des données ne fournit d'élément signalant des effets négatifs et qu'aucune indication spécifique ne permet d'affirmer que les données présentées sont inadéquates, il n'existe généralement aucune raison de supposer qu'un risque résiduel pourrait être passé inaperçu et que de nouvelles études sont justifiées." Quelle est la pertinence de l'utilisation (des utilisations) envisagée(s) du produit final dans le contexte d'une évaluation de la sécurité sanitaire de ce produit?

Commentaires d'ordre général

844. À la question n° 111, le Groupe spécial demande des avis sur les déclarations figurant aux paragraphes 128 à 133 de la communication complémentaire présentée à titre de réfutation par les États-Unis, dans laquelle ces derniers décrivent leur approche de l'évaluation des risques des produits biotechnologiques et, en particulier, sur la déclaration péremptoire des États-Unis, au paragraphe 133, qui cherche à minimiser la quantité d'informations que doit fournir un demandeur, tout en passant sous silence les difficultés et les problèmes de sécurité sanitaire qui pourraient se présenter si l'on suivait leur approche.

845. Mmes Nutti et Snow ont toutes deux répondu à la question de manière succincte, mais avec une approche différente et en mettant l'accent sur des points différents. Mme Snow traite de certaines préoccupations environnementales et des lacunes de l'approche proposée par les États-Unis, alors que Mme Nutti présente sa propre approche de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments. Toutes les deux, en mettant de nouveau l'accent sur des points différents, non seulement conviennent de la pertinence de l'utilisation de produits finals dans l'évaluation des risques, mais elles considèrent aussi qu'elle est nécessaire à l'évaluation.

846. Les Communautés européennes sont d'accord avec Mme Snow lorsqu'elle conclut ce qui suit:

> "La dernière phrase du paragraphe 133 ne reconnaît pas qu'il pourrait manquer des renseignements scientifiques importants concernant des conséquences environnementales dans des cas spécifiques, et que des études scientifiques plus poussées seraient alors justifiées."

847. Les Communautés européennes pensent que cette affirmation s'applique également à d'autres aspects de l'évaluation des risques, tels que la sécurité sanitaire des aliments destinés à l'alimentation humaine ou animale; et, comme le note Mme Snow elle-même, les problèmes et expédients, inhérents de l'approche proposée par les États-Unis s'appliquent d'une manière générale aux produits faisant l'objet du différend, pour lesquels des informations complémentaires ont été demandées par une autorité ou par une autre pour achever son évaluation des risques en raison de l'absence d'informations importantes sur la sécurité sanitaire.

848. Bien que de nature générale, les points soulevés par la question du Groupe spécial sont très importants car ce sont des questions de principe pour procéder à une évaluation des risques qui s'appliquent à tous les produits faisant l'objet du différend et à leurs demandes respectives, lorsqu'il est question de déterminer s'il y a eu un retard et, dans l'affirmative, si celui-ci était injustifié.

849. En conséquence, en raison du caractère succinct des deux réponses, qui ne traitent pas de tous les aspects nécessaires du caractère inapproprié de l'approche des États-Unis, et en raison du caractère généralement inadéquat de la réponse de Mme Nutti en ce qui concerne la sécurité sanitaire, les Communautés européennes formulent ci-dessous des observations détaillées présentant leur propre analyse. Les CE ont établi ces informations avec l'aide de scientifiques indépendants, experts dans ce domaine, et elles les présentent aussi objectivement que possible, de manière à compléter les informations mises à la disposition du Groupe spécial.

850. Les CE expliqueront pourquoi les prescriptions précises *et* les principes à observer pour procéder à une évaluation des risques spécifique d'un OGM doivent être décidés au cas par cas, à la lumière des informations spécifiques fournies (tant leur contenu que leur qualité), mais également en prenant en compte la probabilité d'effets non intentionnels et les conditions géographiques et environnementales particulières des utilisations intentionnelles ou non intentionnelles envisagées.

851. Comme l'ont longuement expliqué les experts dans leurs réponses et que l'ont dit les Communautés européennes dans leurs observations, un grand nombre de questions étaient et restent entières et non résolues au sujet de l'évaluation des produits biotechnologiques faisant l'objet du différend. Ces incertitudes justifient qu'il soit demandé d'effectuer certainement plus d'études que ne le préconisent les États-Unis, afin de procéder à une évaluation des risques appropriée et fondée sur la science, et de parvenir à une conclusion rigoureuse, avec un niveau de certitude raisonnable, en ce qui concerne la sécurité sanitaire des produits biotechnologiques faisant l'objet du différend.

852. Les Communautés européennes tiennent, dans ce contexte, à renvoyer le Groupe spécial à leurs commentaires d'ordre général de la section III de la présente communication, sur les questions méthodologiques et générales, qui sont très pertinentes en l'espèce, en particulier en ce qui concerne les évaluations au cas par cas, les questions systémiques, l'évolution de la science, les preuves scientifiques des risques ou de l'absence de risques, l'absence de critères scientifiques convenus, la question de déterminer si les informations scientifiques sont suffisantes, l'interprétation des informations scientifiques, la surveillance et la sécurité sanitaire, et l'évolution des concepts plus larges d'évaluation des risques des produits génétiquement modifiés.

Observations détaillées

853. Les déclarations des États-Unis décrivent essentiellement leurs points de vue en ce qui concerne, non pas la conduite d'une évaluation des risques, mais les effets cibles des besoins en informations et en données qui sont nécessaires pour chaque composante isolée et indépendante de l'évaluation des risques qu'ils décrivent (la sécurité sanitaire de la nouvelle substance, les comparaisons faites avec des produits classiques, la caractérisation moléculaire, la stabilité de la modification, l'analyse des essais en plein champ et les impacts environnementaux). La difficulté

n'est pas tant le paradigme de l'évaluation des risques lui-même, tel qu'il est décrit, mais plutôt les études dont les États-Unis allèguent qu'elles sont justifiées pour mettre en œuvre chaque étape de ce paradigme.

854. L'approche présentée par les États-Unis semble être essentiellement inspirée par des considérations relatives à la sécurité sanitaire des aliments, étant donné le peu d'importance qui est accordé aux effets environnementaux et non recherchés. Le paradigme de l'évaluation des risques des États-Unis est plus ou moins similaire à celui utilisé de par le monde en ce qui concerne la sécurité sanitaire des aliments, même s'il se tient un débat animé au niveau mondial sur la manière de tester chacune des étapes individuelles, et sur les autres composants et méthodes qui peuvent être nécessaires pour l'améliorer, par exemple pour mieux intégrer les différentes étapes de l'évaluation des risques, ou pour évaluer le végétal GM ou l'aliment GM dans son ensemble, dans son environnement réel ou dans son utilisation réelle.

855. L'approche des États-Unis repose sur l'hypothèse voulant qu'il soit nécessaire de prendre pour point de référence de l'évaluation des produits biotechnologiques les approches de l'évaluation des produits et techniques "classiques", y compris les techniques de sélection végétale les plus imprévisibles, à l'aide d'anciennes techniques d'évaluation des risques, surtout développées pour tester la sécurité sanitaire et l'écotoxicologie des composants individuels dans l'industrie chimique.

856. Cette hypothèse était celle que préconisait la branche de production à l'origine, et elle est devenue le fondement de la réglementation des cultures transgéniques aux États-Unis (voir par exemple, pour la FDA[291]). Elle n'a pas changé depuis, en dépit du grand nombre de nouvelles questions et des nombreuses faiblesses de l'approche des États-Unis, comme l'ont abondamment expliqué les experts. Nous examinons chacune de ces questions et faiblesses ci-dessous.

857. Il est intéressant de constater que les expédients et limitations inhérents à l'approche des États-Unis concernant l'évaluation des risques des produits modifiés par génie génétique ont obligé les autorités fédérales des États-Unis elles-mêmes à revoir fréquemment leur approche ces dernières années, et parfois à améliorer ou modifier la coordination, encore que rarement et sans enthousiasme, à la lumière des nombreuses lacunes identifiées et des nombreuses recommandations de leurs propres instances consultatives[292], même les moins progressistes.

858. Malgré cela, le dernier paragraphe de la déclaration des États-Unis est nuancé (pas d'ilatique dans l'original):

---

[291] Kessler DA, Taylor MR, Maryanski JH, Flamm EL, Kahl LS (1992) The safety of foods developed by biotechnology. Science 256: 1747-1832.

[292] Voir, par exemple, les nombreuses constatations et recommandations concernant l'analyse de la politique et de l'évaluation de l'APHIS aux États-Unis, de la surveillance des OGM, et des approches futures, énoncées par le Committee on Environmental Impacts Associated with Commercialization of Transgenic Plants des États-Unis (Environmental Effects of Transgenic Plants – the scope and adequacy of regulation; 2002; Conseil national de la recherche; National Academy Press, Washington, D.C.; 320 pp.), ou les recommandations faites à l'EPA des États-Unis par un groupe d'experts de la FIFRA, afin d'étudier en particulier dans son approche de l'évaluation du coton Bt, les effets non intentionnels des OGM (Rapport SAP No. 2004-05. MINUTES of Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA) Scientific Advisory Panel (SAP) Meeting, 8-10 Juin, 2004, Arlington, Virginie. *A Set of Scientific Issues Being Considered by the Environmental Protection Agency Regarding*: Product Characterization, Human Health Risk, Ecological Risk, And Insect Resistance Management For *Bacillus thuringiensis (Bt)* Cotton Products. 84 pages), ou les conseils présentés récemment par la FDA des États-Unis en vue de modifier en profondeur son approche de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments transgéniques.

> "... lorsque, *de façon systématique*, aucune des données ne fournit d'élément signalant des effets négatifs et qu'aucune *indication spécifique ne permet d'affirmer que les données présentées sont inadéquates*, il n'existe *généralement* aucune raison de supposer qu'un risque résiduel pourrait être passé inaperçu et que de nouvelles études sont justifiées."

859. Tel qu'indiqué dans les observations formulées au titre du point 1, il y avait presque systématiquement, dans les demandes concernant les produits biotechnologiques en cause, des données manquantes, des incohérences dans les données fournies, des inexactitudes ou une mauvaise qualité des informations soumises, ou des spécificités du produit ou de ses utilisations intentionnelles ou non intentionnelles, ces manquements justifiaient tous, selon la déclaration même des États-Unis, les demandes relatives à la réalisation d'études supplémentaires.

860. Mme Snow mentionne dans ses observations le manque de pertinence des tests proposés par les États-Unis pour évaluer certains risques environnementaux, tels que les impacts de l'allofécondation. Les Communautés européennes tiennent à ajouter que cela s'applique en particulier aux effets non intentionnels et aux organismes non cibles. De plus, outre le fait que les États-Unis n'identifient pas les méthodes qui pourraient être utilisées en ce qui concerne "les effets sur d'autres organismes dans l'écosystème", qui pourraient inclure les "impacts indirects", il est peu probable, au vu des méthodes succinctes proposées pour l'évaluation de la sécurité sanitaire, qu'elles permettraient aux États-Unis d'examiner les effets multitrophiques (c'est-à-dire dont participe une chaîne d'organismes dans des réseaux trophiques complexes), sous-chroniques ou différés des organismes dans leur environnement naturel. Bien qu'il ne réponde pas à cette question, M. Andow a fourni amplement de preuves pour appuyer ce point de vue.

861. Mme Nutti ne traite que des aspects toxicologiques et allergisants de l'évaluation de la sécurité sanitaire, pas même de la plante entière, mais du caractère nouvellement exprimé (principalement la protéine). Ce faisant, et en citant le paragraphe pertinent des récentes directives du Codex (CAC/GL 45-2003), elle présente les tests qui, selon elle, répondraient à ces directives. Elle conclut en termes généraux que si ces quelques tests sont satisfaisants, il ne faut s'attendre à aucun risque, ce qui, tout bien considéré, corrobore les déclarations en question des États-Unis. Elle ne traite pas de la sécurité sanitaire des aliments pour animaux, de la santé des animaux, de la préservation des végétaux, de la sécurité de l'environnement ou des impacts agro-environnementaux, alors que ces points font de toute évidence, tous partie d'une évaluation des risques nécessaire.

862. Alors que, de toute évidence, elle devrait être rejetée au motif qu'il manque des éléments essentiels sur d'autres aspects que la sécurité sanitaire, son analyse des risques est également substantiellement trompeuse sur la sécurité sanitaire.

863. Premièrement, Mme Nutti ne traite pas des autres aspects importants de la sécurité sanitaire, figurant dans les directives du Codex susmentionnées, à savoir l'évaluation des métabolites, la transformation des aliments, la sécurité sanitaire des aliments, l'accumulation d'autres substances potentiellement dangereuses (telles que les pesticides), ou les gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques. Tous ces aspects influent sur la sécurité sanitaire des aliments et peuvent nécessiter des tests complémentaires, tel qu'indiqué ci-dessous.

864. Deuxièmement, elle ne tient pas du tout compte du fait que l'évaluation de la substance nouvellement exprimée nécessite, par définition, l'identification de ladite substance. Pour cela, il est impératif de disposer au préalable d'une caractérisation moléculaire parfaite afin de pouvoir réaliser le test initial de l'évaluation de la toxicité. Comme on l'a montré précédemment, Mme Nutti a souvent, pour des demandes concernant des produits spécifiques, rejeté des demandes d'informations complémentaires sur la sécurité sanitaire des aliments, alors que, dans la plupart des cas, la

caractérisation moléculaire de l'OGM avait laissé des doutes substantiels sur sa construction intégrée et/ou sur les gènes exprimés, et donc sur la ou les substance(s) nouvellement exprimée(s), sans parler des modifications génétiques non intentionnelles sur le site d'intégration de la modification ou à sa proximité. Selon ses propres mots, ces doutes sur la sécurité sanitaire des nouvelles substances restantes auraient justifié le recours à la toxicologie ou à d'autres études.

865. Les points de vue des États-Unis et de Mme Nutti ne sont pas pleinement exhaustifs, car en ne tenant pas compte du fait que nos connaissances en biotechnologie et en sécurité sanitaire sont toujours en évolution, ils laissent croire que l'évaluation de la sécurité sanitaire est statique. Par exemple, l'étude du séquençage de l'ADN a révélé en 2000 que l'insert dans le soja GM résistant à des herbicides, dont la commercialisation avait déjà été approuvée, contenait des fragments complémentaires d'"ADN étranger". Aux fins, entre autres, de l'évaluation de la sécurité sanitaire des insertions supplémentaires, le demandeur (Monsanto[293]) a déclaré que ces fragments supplémentaires ne pouvaient pas poser un risque étant donné qu'aucun effet négatif n'avait été observé dans des études précédemment publiées sur l'alimentation animale par aliments entiers dérivés du soja Roundup ready. Si le demandeur avait effectué les études de la composition et de la toxicité mentionnées par les États-Unis et par Mme Nutti (et non pas les études mentionnées ci-dessus sur les animaux), aucune donnée n'aurait été disponible pour juger de la sécurité sanitaire de ces modifications supplémentaires, auparavant non soupçonnées.

866. Dans leurs déclarations, les États-Unis demandent une évaluation de la "stabilité du matériel génétique transféré et la preuve de l'hérédité mendélienne du matériel génétique introduit" en tant que considérations importantes en matière de sécurité sanitaire. Une fois effectuée, cette évaluation serait statique, ainsi que le présentent les États-Unis. Cependant, il est de plus en plus souvent évident que de nombreuses cultures GM ayant été précédemment évaluées aux fins de déterminer la stabilité de leur modification génétique, semblent avoir subi des modifications significatives de leur structure génétique. Cela n'est pas surprenant, étant donné que le génome végétal n'est pas un objet statique, et que la plante doit s'adapter à la présence de la construction nouvellement insérée, mais soulève cependant des questions de sécurité sanitaire importantes si l'évaluation initiale n'est pas correctement revue.

867. Troisièmement, en ce qui concerne les études de la toxicité et de l'allergénicité qu'elle préconise, Mme Nutti n'est favorable qu'au test de toxicité aiguë chez la souris (dans le but uniquement d'évaluer la toxicité aiguë de la protéine nouvellement exprimée), ainsi qu'à des recherches très limitées sur le potentiel d'allergénicité. Pour ce qui concerne le potentiel d'allergénicité, qui ne peut pas être évalué avec certitude, non seulement cela ne correspond pas aux points de vue et méthodes d'évaluation de l'allergénicité les plus récents (voir aussi l'annexe des directives du Codex qu'elle cite), mais de plus, Mme Nutti ne mentionne pas le recours à des tests chroniques et autres, qui peuvent souvent être nécessaires pour évaluer la toxicité aiguë *et chronique et sous-chronique* des nouvelles substances n'ayant aucun historique d'innocuité en matière d'utilisation comme aliment. Des exemples de tests pertinents sont mentionnés au paragraphe 39 des directives du Codex précitées.

868. Un autre exemple de l'évolution des connaissances qui est pertinent pour l'évaluation de la sécurité sanitaire est l'évaluation de l'allergénicité potentielle sur la base d'une comparaison assistée par ordinateur des structures des protéines "étrangères" transgéniques avec les structures des allergènes. La connaissance des structures des allergènes est en constante progression et de nouveaux

[293] Monsanto (2000) Updated Molecular Characterization and Safety Assessment of Roundup Ready Soybean Event 40-3-2. Monsanto Co. St. Louis, 20 pp.
http://archive.food.gov.uk/pdf_files/acnfp/summary.pdf

allergènes sont identifiés. Il n'est donc pas improbable qu'une protéine qui, actuellement, ne montre pas de similarité pertinente à des allergènes connus, en montre à l'avenir.

869. Il existe une différence évidente entre l'évaluation de l'allergénicité proposée par les États-Unis et par Mme Nutti, et d'autres points de vue pertinents. Les États-Unis et Mme Nutti évaluent l'allergénicité potentielle d'un produit en se concentrant sur les protéines nouvellement insérées, conformément au principe de l'équivalence substantielle auquel ils souscrivent, sans se préoccuper des effets non intentionnels possibles et de la nécessité d'une caractérisation moléculaire. Depuis 1996, il est devenu de plus en plus évident que l'insertion de constructions dans les génomes des végétaux cause souvent des effets non intentionnels, surtout au niveau des bordures de recombinaison/de la région flanquante de l'insertion. Ces modifications du cadre ouvert de lecture (le segment d'ADN codant pour une protéine) rendent possible l'expression de protéines nouvelles ou modifiées. Ces conséquences d'événements moléculaires doivent être évaluées par la caractérisation moléculaire avec le test d'allergénicité des protéines pouvant être nouvellement exprimées/modifiées ou, lorsque cela n'est pas assez clairement défini, par l'évaluation du produit complet. Mme Nutti ne semble pas adhérer à cette approche.

870. Il y a également eu des divergences entre les experts en général à propos des programmes des tests d'allergénicité. Même la présente stratégie, basée sur un modèle de prédiction séquentielle établi par la FAO/l'OMS a été contredite par des groupes importants.[294] Les difficultés soulevées par l'approche actuelle sont résumées dans Jank and Haslberger, 2003.[295] Alors qu'un arbre décisionnel général est généralement accepté, de nombreux experts considèrent qu'il suffit souvent d'effectuer une recherche d'homologies séquentielles et des tests de stabilité tandis que certains experts, dans certains de ces cas, demandent plus de tests. De plus, les méthodes d'exécution de la recherche d'homologies séquentielles sont contestées. Cette idée n'est pas expliquée dans le détail dans le CODEX mais il s'y trouve certains éléments et les dernières consultations d'experts de la FAO/de l'OMS en traitent plus clairement (CAC/GL 45-2003 et son annexe; Rapport d'une Consultation conjointe d'experts FAO/OMS sur l'évaluation de l'allergénicité des aliments génétiquement modifiés, 2001).

871. La dernière consultation FAO/OMS sur les aliments génétiquement modifiés (2003) reconnaît qu'"[i]l est admis qu'il n'existe pas un paramètre unique capable de prédire le pouvoir allergène d'une substance. Récemment, une stratégie a été mise au point pour évaluer l'allergénicité des produits issus de la biotechnologie (FAO/OMS, 2001; Commission du Codex Alimentarius, 2003) sur la base des paramètres suivants: source du gène, homologie de séquences, analyse du sérum de patients connus pour être allergiques à l'organisme source ou à des sources apparentées éloignées, résistance à la pepsine, prévalence du caractère et évaluation à l'aide de modèles animaux". La Consultation recommandait de poursuivre les efforts pour développer et valider ces modèles et d'améliorer l'accès et l'interconnexion des bases de données existantes ou de constituer une base de données centralisée concernant les épitopes linéaires et structurels et de créer des instruments utiles pour rechercher le pouvoir allergène des transgènes.

872. Quatrièmement, Mme Nutti ne mentionne pas le fait que la toxicologie des protéines nouvellement exprimées dans les produits GM en cause était souvent testée avec des protéines de substitution (c'est-à-dire isolées de systèmes hétérologues, différents de la plante GM, voir l'examen de Freese et Schubert (2004))[296], sans preuve réelle de l'équivalence biochimique, structurelle ou fonctionnelle de la protéine de substitution avec son équivalent (par exemple en ce qui concerne les

[294] Stadler and Stadler, Allergenicity prediction by protein sequence, FASEB, J 2003, 17, 9, 1141-3

[295] Jank and Haslberger, 2003. Improved evaluation of potential allergens in GM food, Trends Biotechnol., 2003, 21, 6, 249-250.

[296] Freeze W & Schubert D (2004). Safety testing and regulation of genetically engineered foods. *Biotechnology and Genetic Reviews*. 21: 299-324.

modifications mutationnelles, post-traductionnelles, ou autres), tel que recommandé au paragraphe 40 des directives du Codex.

873. Cinquièmement, Mme Nutti déclare que l'exposition à l'alimentation humaine, qui ne révèle aucun effet négatif, serait un critère à prendre en compte. Nonobstant la question d'éthique que pose l'exécution sur des personnes de tests de toxicité préalables à la commercialisation, cette déclaration n'est pas scientifiquement valable sauf pour ce qui concerne le risque toxicologique aigu, ainsi que l'expliquent les Communautés européennes dans la section sur les questions générales et méthodologiques concernant la sécurité sanitaire des aliments et la surveillance. L'épidémiologie classique reconnaît qu'en l'absence de données d'exposition sur les conditions chroniques, il n'existe tout simplement aucun moyen de déterminer la présence – ou l'absence – de tout effet sur la santé humaine.

874. Sixièmement, Mme Nutti mentionne des tests de l'équivalence substantielle dûment menés, alors qu'il ressort clairement des méthodes proposées par les États-Unis, que ces tests seraient limités aux composants clés, tels que les carbohydrates, les protéines, les acides gras, le contenu en acides aminés et en vitamines, ainsi que les substances toxiques d'origine naturelle, les facteurs antinutritionnels et les allergènes. Appliquée ainsi, l'équivalence substantielle a fait l'objet de vives critiques[297], y compris dans les travaux pertinents du Codex, car elle négligerait manifestement certaines modifications importantes affectant la sécurité sanitaire du produit.

875. L'évaluation de la sécurité sanitaire des composés sélectionnés et l'analyse de la composition "ciblée", également effectuée sur des composés sélectionnés (par exemple, le paragraphe 16 du Codex Alimentarius), n'empêche pas l'expression d'effets non intentionnels "imprévisibles", dont la probabilité sera plus forte dans les cultures GM dont les modifications sont complexes ou importantes (par exemple, paragraphe 15 du Codex Alimentarius).

876. Les difficultés soulevées par la méthode de l'équivalence substantielle sont de trois ordres: i) de nombreuses différences significatives de composition peuvent en grande partie passer inaperçues, ii) cette méthode est souvent utilisée comme point final plutôt que comme point de départ de l'évaluation des risques, et iii) elle se ramène essentiellement à une série de tests chimiques, qui établissent les grandes différences ou similarités (dans la vaste fourchette de valeurs de l'espèce étudiée, y compris les moins sûres en ce qui concerne les substances toxiques ou les facteurs antinutritionnels), et n'est en aucun cas capable de tester ou de démontrer des effets biologiques[298], ce qui serait le critère le plus pertinent.

877. Un très grand nombre de modifications de métabolites endogènes peuvent se produire par suite de la modification génétique. De telles modifications non intentionnelles des cultures GM pourraient être détectées par le profilage métabolique[299] mais passeraient inaperçues avec un test standard de l'équivalence substantielle, ainsi que le proposent les États-Unis. Par exemple, grâce au profilage métabolique, Roessner *et al*. (2001)[300] ont détecté un très grand nombre de modifications non intentionnelles significatives dans la pomme de terre GM, qui étaient beaucoup plus nombreuses qu'on ne le supposait auparavant. On a détecté dans les tubercules de pommes de terre GM neuf

[297] Voir les références pertinentes dans les observations sur l'équivalence substantielle à la section III sur les questions générales et méthodologiques.

[298] Le cerveau d'une vache folle à l'état d'encéphalopathie spongiforme avancée passerait le test de l'équivalence substantielle sans être détecté!

[299] Une technique relativement nouvelle qui analyse une plus grande variété de produits phytochimiques qu'avant.

[300] Metabolic Profiling Allows Comprehensive Phenotyping of Genetically or Environmentally Modified Plant Systems, Ute Roessner, Alexander Luedemann, Doreen Brust, Oliver Fiehn, Thomas Linke, Lothar Willmitzer, and Alisdair R. Fernie; The Plant Cell, Vol. 13, 11–29, janvier 2001.

nouveaux composés qui n'avaient pas été décelés dans les végétaux témoins, et plus de la moitié des 88 produits phytochimiques mesurés avaient été modifiés (quant à leur niveau), par suite de la modification génétique.

878. Nous ne connaissons pas l'importance de ces résultats, mais il semble qu'ils soient une indication évidente de la manière dont certaines modifications génétiques peuvent provoquer des altérations généralisées du métabolisme cellulaire. Si Roessner *et al*. avaient mesuré un échantillon représentatif de tous les composés de la pomme de terre, la proportion de tous les composés non mesurés dont le niveau pourrait être modifié pourrait être un nombre "supérieur à la moitié" comme le montre le chiffre obtenu dans cette étude. Si le nombre type de molécules différentes pour une espèce est estimé à 5 000, on pourrait parler de modifications significatives des niveaux d'expression de centaines de gènes, plus des douzaines ou des centaines de composés nouveaux. On peut considérer que la plupart de ces modifications n'auraient probablement pas d'effets négatifs, mais il y aurait tout de même un très grand nombre d'altérations qui, semble-t-il, eu égard à la nouveauté du caractère introduit dans le génome de la plante, pourraient poser des préoccupations en matière de sécurité sanitaire, et donc requérir des méthodes de test complémentaires.

879. La documentation scientifique décrit d'autres méthodes de détection des effets non intentionnels que les études d'alimentarité sur animaux par aliments entiers, telles que les technologies analytiques avancées appelées "profilage" ou "métabolomique". Ces techniques sont en cours de développement mais elles n'ont pas encore été validées à des fins d'application de routine dans l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments GM (examinée par Chassy *et al*., 2004[301]). Ces nouvelles techniques (de profilage métabolique) tendent à confirmer les anciens points de vue de nombreux scientifiques selon lesquels la modification génétique n'entraîne pas uniquement l'addition d'un gène (le paradigme de la "technologie propre") mais risque de provoquer d'autres modifications susceptibles d'entraîner des risques potentiels. Ce type de recherche a des conséquences générales pour la sécurité sanitaire des denrées alimentaires et des aliments pour animaux, mais également pour l'environnement (les organismes cibles et non cibles pourraient être affectés de manière imprévisible); il va aussi dans le sens des évaluations au cas par cas, étant donné que chaque événement GM peut être différent de manière unique de la ligne parentale ou isogénique (la ligne non GM la plus proche que le Codex recommande d'utiliser comme témoin). Ce type de nouvelles connaissances remet aussi sérieusement en question l'approche de la sécurité sanitaire préconisée par les États-Unis en matière de sécurité sanitaire.

880. Septièmement, Mme Nutti n'aborde pas les préoccupations en matière de sécurité sanitaire des aliments pour animaux. Tel qu'indiqué à la section III sur les questions générales et méthodologiques, il y a très peu d'indications sur les tests de sécurité sanitaire des aliments pour animaux. Le fait qu'il n'est pas identifié de préoccupations en matière de sécurité sanitaire pour les personnes n'a pas forcement de corrélation avec l'absence de préoccupations relatives à la sécurité sanitaire pour l'animal cible des aliments dérivés de végétaux GM (et encore moins pour l'animal non cible), car la physiologie, le métabolisme, les parties végétales consommées, le traitement et l'exposition peuvent tous être différents, en particulier pour les espèces cibles non mammifères. Étant donné la prescription selon laquelle il faut prendre en considération l'utilisation finale du produit GM, il serait fortement recommandé d'effectuer des études d'alimentarité sur animaux cibles, dans le cas de l'utilisation d'aliments pour animaux, mais de telles études ont rarement été fournies.

[301] Chassy, B., Hlywka, J.J., Kleter, G.A., Kok, E.J., Kuiper, H.A., McGloughlin, M., Munro, I.C., Phipps, R.H., Re, E.B., Reid, J.E. (2004) Nutritional and Safety Assessments of Foods and Feeds Nutritionally Improved through Biotechnology, établi par un groupe de travail du International Food Biotechnology Committee de l'ILSI. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety 3: 35-104. http://www.ift.org/pdfs/crfsfs/crfsfsv3n2p0035-0104ms20040106.pdf

881. Par exemple, il y a eu des rapports[302] montrant des modifications importantes du contenu en lignine de certains maïs Bt; cela pourrait n'avoir que des conséquences négligeables ou nulles pour la sécurité sanitaire du produit traité présent dans l'aliment (et pourrait aussi ne pas avoir été détecté selon l'approche de la sécurité sanitaire proposée par les États-Unis et par Mme Nutti), mais il est aussi possible que cela ait un impact nutritionnel, voire même toxicologique, important, sur les animaux cibles et sur les animaux sauvages exposés au maïs en plein champ, y compris les organismes telluriques, ce qui justifierait la conduite de tests complémentaires.

882. Finalement, Mme Nutti, tout comme les États-Unis, rejette par son approche la probabilité d'impacts significatifs découlant de modifications génomiques ou physiologiques non intentionnelles. Cependant, plusieurs rapports font état de telles modifications génomiques. Un rapport technique récent d'EcoNexus[303], bien que n'ayant pas paru comme publication évaluée par les pairs, présente très sérieusement et de manière impartiale, l'identification de mutations au site d'insertion et sur l'ensemble du génome, créées par des procédures de transformation végétale, comme des sources de danger "potentiellement importantes, mais mal comprises" associées à la production et à l'utilisation de cultures GM.

883. Le potentiel significatif d'effets non intentionnels spécifiques à la transformation et à l'ensemble du génome a été reconnu[304] dans une récente consultation d'experts de la FAO/de l'OMS (2003) sur la sécurité sanitaire des animaux GM, et dans un récent rapport d'un groupe d'experts de la FIFRA (voir ci-joint[305]).

884. La dernière consultation d'experts de la FAO/de l'OMS sur les animaux GM a complètement modifié le paysage de l'évaluation de la sécurité sanitaire des OGM (les consultations d'expert de la FAO/de l'OMS sont généralement à la base des recommandations du CODEX) et en conclu qu'"[i]l sera généralement demandé d'effectuer une caractérisation moléculaire générale de la construction

[302] Voir par exemple Saxena D. and Stotzky G. (2001). Bt corn has a higher lignin content than non-Bt corn. American Journal of Botany. 88(9): 1704-1706.

[303] Voir par exemple: A. Wilson *et al.* 2004. Genome scrambling – myth or reality; transgenic-induced mutations in transgenic crop plants. Rapport technique d'Econexus (octobre 2004), disponible à l'adresse suivante: www.econexus.info.

[304] L'introduction d'un transgène dans un animal n'est pas une procédure qui est contrôlée avec précision, et elle peut produire un certain nombre de résultats affectant l'intégration, l'expression et la stabilité du transgène dans l'hôte. Le résultat souhaité est généralement une intégration stable d'une copie unique du transgène à un emplacement unique dans le génome, et pas dans un gène fonctionnel ni dans un élément régulateur. Cependant, d'autres résultats sont fréquemment observés, y compris l'intégration de copies multiples du transgène sur un emplacement, ou l'insertion du transgène sur des emplacements multiples du génome. L'insertion du transgène dans un gène hôte peut désactiver le gène, ce qui affecte parfois la viabilité ou la santé de l'hôte. L'insertion d'un transgène peut parfois affecter l'expression d'un ou de plusieurs autres gènes. Un transgène peut être réarrangé avant son intégration, devenant ainsi non fonctionnel. Au cours du processus de transgénèse, des séquences d'ADN indésirables peuvent être insérées dans le génome, telles que des gènes marqueurs ou des marqueurs de sélection provenant du vecteur d'expression ou de l'ADN bactérien contaminant laissé lors de la production du vecteur. Les dangers liés aux événements d'insertion ou à l'instabilité génétique peuvent être identifiés par le criblage et gérés par l'élimination des individus possédant des événements non souhaités au cours du développement de la lignée transgénique. L'expression du transgène devrait, idéalement, n'avoir aucun effet non souhaité sur l'expression d'autres gènes hôtes, ou sur la santé de l'hôte. D'autres résultats ont toutefois été observés. L'expression du transgène peut être réprimée par la méthylation ou par d'autres mécanismes.

[305] SAP Report No. 2004-05. MINUTES of Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA) Scientific Advisory Panel (SAP) Meeting, 8-10 juin, 2004, Arlington, Virginie, États-Unis. *A Set of Scientific Issues Being Considered by the Environmental Protection Agency Regarding*: Product Characterization, Human Health Risk, Ecological Risk, And Insect Resistance Management For *Bacillus thuringiensis (Bt)* Cotton Products. 84 pages

génétique insérée, à la fois avant et après l'insertion. La caractérisation moléculaire devrait en outre comprendre une analyse du nombre de copies et une analyse des séquences des régions contiguës du site d'insertion afin de repérer tout effet non intentionnel. Il est recommandé de poursuivre l'uniformisation de la caractérisation moléculaire pour l'étendre aux régions contiguës".

885. Ce rapport EcoNexus et l'autre avis d'expert disponible recommandent clairement des changements radicaux dans l'approche de la sécurité sanitaire proposée par les États-Unis. Il existe trois raisons fondamentales pour lesquelles il est possible de parvenir à la conclusion qu'il n'existe "pas de preuve" d'un quelconque risque résiduel: i) la question n'a pas été examinée; ii) la question a été examinée mais les investigations étaient conçues de telle sorte qu'elles ne permettaient pas de trouver la réponse; iii) la question a été examinée en recourant à des expériences opportunes et bien conçues, et les résultats obtenus étaient négatifs. Malheureusement, avec toutes les difficultés inhérentes à la nécessité de vérifier la sécurité sanitaire d'organismes complets "en situation réelle", à cause de la nouveauté des caractères introduits, la majorité des problèmes potentiels concernant la santé humaine relève de la catégorie i): la question n'a pas été examinée. Et la plupart des connaissances scientifiques dont disposent les instances de réglementation pour évaluer ces produits, étant donné le manque de critères adéquats, de méthodologies normalisées et scientifiquement sérieuses pour effectuer ces nouveaux tests de la sécurité sanitaire, relèvent de la catégorie ii): les investigations sont souvent mal conçues et non concluantes, et très peu relèvent de la catégorie iii).

886. L'approche préconisée par les États-Unis est essentiellement conçue pour étudier la seule nouvelle substance, enzyme ou protéine. Mais le Groupe spécial devrait maintenant savoir que les végétaux, tissus et produits dérivés de cultures GM sont souvent plus complexes que les enzymes ou les protéines purifiés. Par conséquent, des questions additionnelles, telles que l'apparition de modifications non intentionnelles de la culture GM, doivent probablement recevoir une plus grande attention que la seule nouvelle protéine.

887. Les difficultés méthodologiques découlant de tests manquants, en développement ou nouveaux pour évaluer une aussi grande diversité de risques potentiels complexes et incertains au niveau de l'organisme, obligent l'évaluateur et le scientifique à décider, de manière subjective, de l'objectif final des besoins en données et de l'évaluation des risques, et de ce qui constitue une preuve raisonnable, fondée sur la science, de l'absence de risques.

888. Une dernière question, bien qu'elle ne ressorte pas explicitement des déclarations des États-Unis sur les méthodes d'évaluation de la sécurité sanitaire, mérite d'être examinée: il s'agit de la question de savoir si et comment on doit évaluer l'empilage de modifications génétiques (un hybride de deux individus parents génétiquement modifiés portant la double modification). Selon l'approche des États-Unis et de Mme Nutti, il ne serait pas nécessaire d'évaluer tout nouvel hybride, étant donné que tous les composants individuels auraient été évalués séparément (chaque produit de nouveau gène et chaque parent). Ainsi, de fait, les États-Unis déréglementent les cultures GM, qui peuvent alors être produites sans autre évaluation.

889. Dans son rapport, le groupe d'experts de la FIFRA de l'Agence américaine pour la protection de l'environnement (EPA) traite de cette question et conclut ce qui suit:

> En principe, les lignées transformées produites de manière classique devraient avoir les mêmes caractéristiques que les organismes parents. Cependant, des analyses d'événements ont mis en évidence des résultats potentiellement différents dans certains cas où la cause n'est pas pleinement comprise à l'heure actuelle. Deux questions spécifiques sont à considérer:

> 1) Une caractérisation moléculaire du nouveau produit devrait montrer que les caractères/séquences recombinants du nouveau produit sont identiques à l'insertion/aux caractères des lignes parentales. En principe, la méthode de multiplication des deux lignes parentales peut affecter les caractéristiques génétiques des caractères insérés. Il est donc nécessaire d'obtenir une preuve qu'il n'y a pas eu un tel effet. Pour les produits concernés, il faudrait demander une évaluation des risques associant la preuve des lignées parentales et du produit.
>
> 2) La stabilité est une autre préoccupation. Pour d'autres produits similaires, on ne sait pas combien de générations doivent être étudiées pour établir la stabilité des caractères insérés.

890. Des résultats similaires ont été obtenus par le Comité sur les impacts environnementaux associés à la commercialisation des végétaux transgéniques (Committee on Environmental Impacts Associated with Commercialisation of Transgenic Plants), des États-Unis dans son rapport sur la suffisance de la réglementation des plantes transgéniques du [service APHIS (Service d'inspection zoosanitaire et phytosanitaire) des États-Unis], publié par le Conseil national de la recherche (NRC) et mentionné précédemment:

> Constatation 7.5: L'approche actuelle de l'APHIS en matière de déréglementation ne permet pas d'évaluer les effets environnementaux des gènes empilés pour ce qui est de leurs effets non additifs ou synergiques sur l'expression des gènes individuels, et elle ne permet pas non plus d'évaluer les gènes empilés en ce qui concerne les effets environnementaux cumulatifs en plein champ.
>
> Constatation 7.6: Il existe au moins deux niveaux auxquels les scientifiques et les instances de réglementation doivent rechercher des interactions entre les gènes insérés pour ce qui est des effets environnementaux: 1) le phénotype individuel du végétal et 2) le système d'exploitation ou de culture du végétal.

891. Enfin, il y a beaucoup à débattre pour ce qui est de l'utilisation et de la validité des résultats des tests en plein champ, car la validité et les conditions d'exécution de ces tests, ainsi que leur pertinence pour d'autres régions et dans des conditions agro-environnementales différentes, peuvent donner lieu à des besoins considérables en informations supplémentaires sur l'évaluation des risques. Ces informations peuvent aussi être liées à des questions importantes en matière de sécurité sanitaire, telles que, par exemple, la valeur différente des données recueillies sur des cultures GMTH ayant ou non été soumises à des pulvérisations de l'herbicide.

892. La question controversée du danger relatif que posent les produits classiques et les produits génétiquement modifiés restera certainement entière après la présente affaire; cependant, il est clair que de plus en plus de scientifiques dans un nombre croissant de pays croient que les anciennes approches réductionnistes d'évaluation des risques ne sont pas appropriées pour évaluer les cultures GM, et en particulier pour évaluer leurs effets agro-environnementaux directs et indirects, leurs impacts sur les organismes non cibles et leurs caractéristiques non intentionnelles, y compris les modifications potentielles sur l'ensemble du génome et leurs effets associés possibles sur la santé et l'environnement.

893. Compte tenu des avis des experts et de ce qui précède, il ressort que, selon les meilleures connaissances scientifiques actuelles, l'approche proposée par les États-Unis est erronée et incomplète et qu'elle constitue sans contredit une norme inacceptable pour évaluer de manière satisfaisante les risques des OGM.

Question n° 112

Veuillez fournir une évaluation des déclarations concernant les essais de toxicité chronique contenues au paragraphe 43 de la troisième communication du Canada et aux paragraphes 134 à 138 de la communication supplémentaire des États-Unis présentée à titre de réfutation. Quelle est la pertinence de l'utilisation (des utilisations) envisagée(s) du produit final dans le contexte d'une évaluation de la toxicité de ce produit?

Commentaires d'ordre général

894. Le Groupe spécial a cherché à obtenir des avis sur la pertinence des affirmations du Canada et des États-Unis auxquelles il est fait référence dans la question. Le texte du Canada ne se rapporte pas à une argumentation scientifique particulière et est essentiellement un argument juridique permettant de justifier que les procédures d'approbation des CE sont des mesures SPS, et il ne fait donc pas l'objet d'observations dans la présente soumission. Le texte des États-Unis est essentiellement une illustration des approches de l'évaluation des risques sans rapport avec le sujet, qui s'applique respectivement à la nouvelle protéine et à l'équivalence substantielle de la culture GM, telle que décrite dans la méthodologie des États-Unis présentée dans la question précédente.

895. Seule Mme Nutti a répondu, en répétant simplement et plus brièvement son argumentation de la réponse à la question précédente, et en rejetant la nécessité d'effectuer de tels tests. Les Communautés européennes ne sont pas d'accord avec cette déclaration.

Observations détaillées

896. Les Communautés européennes renvoient le Groupe spécial à leurs observations détaillées formulées sur la question précédente et à la section III sur les questions générales et méthodologiques où elles fournissent d'amples explications scientifiques des raisons pour lesquelles de telles études peuvent être justifiées. Elles souhaitent simplement ajouter qu'il existe de nombreuses raisons pour lesquelles des études chroniques ou sous-chroniques peuvent être requises, y compris par exemple lorsque la construction insérée n'a pas été correctement caractérisée et qu'il peut y avoir un doute sur l'identité/la modification exacte de la protéine exprimée, ou si les tests antérieurs de toxicité aiguë ont été effectués avec des protéines de substitution et que l'équivalence des protéines n'est pas suffisamment prouvée, ainsi que l'exigent les Directives du Codex (CAC/GL 45-2003).

897. Au paragraphe 37 des directives du Codex, il est clairement indiqué que des études toxicologiques classiques appropriées ou d'autres études de la nouvelle substance peuvent être nécessaires si, en tenant compte de la fonction et de l'exposition de la nouvelle substance, des doutes persistent sur la sécurité sanitaire. Cela est certainement le cas lorsque la construction est mal caractérisée, qu'il existe des effets non intentionnels potentiels de la modification génétique, ou lorsqu'il y a des doutes sur les études de toxicité aiguë par gavage (protéine utilisée, méthodologie, interprétation, …).

898. Il n'existe généralement pas de différence claire acceptée entre les études toxicologiques classiques (études toxicologiques chroniques à long ou court terme telles qu'elles on tété développées pour des essais sur des protéines pures ou des produits pharmaceutiques ou chimiques), et les études toxicologiques sur les aliments entiers (qui sont nouvelles et souvent confuses), et les études d'alimentarité sur animaux (souvent développées pour des essais sur les aliments pour animaux). De plus, une étude de la toxicité aiguë pour les mammifères n'évaluerait pas la toxicité pour d'autres animaux, qui peuvent réagir très différemment et être très importants pour l'évaluation de l'impact environnemental (par exemple les oiseaux, les poissons, les insectes, …)

899. En raison de leur manque de sensibilité, les essais de toxicité aiguë peuvent être très inappropriés pour déterminer l'existence d'effets non intentionnels. Les essais de toxicité chronique ont été proposés dans de nombreux rapports, en tant qu'outils (associés à d'autres méthodes de profilage, telles que la technologie des microréseaux d'expression génique (puces à ADN), le dépistage biochimique ou protéomique). Cependant, les limites des études sur les aliments entiers ont été identifiées et amplement débattues.

900. En fait, de nombreuses autorités compétentes ont commencé à demander de telles études, en raison des incertitudes de la caractérisation moléculaire. Le projet européen de recherche d'Entransfood a étudié la question, et l'on convient de l'utilité des études sur la toxicité chronique, bien qu'il existe certains désaccords quant à leur durée.

901. Finalement, le groupe d'experts de la FIFRA de l'Agence américaine pour la protection de l'environnement (EPA) précédemment mentionné recommande d'effectuer des études pluriannuelles sur des non-vertébrés à des fins d'évaluation des risques environnementaux. Il déclare ce qui suit:

> "Le groupe d'experts a constaté que les essais portant sur les effets pluriannuels en plein champ sur les vertébrés non cibles sont généralement essentiels. Il ressort clairement dans les nombreuses publications de Brewer *et al*. (1989, 1989a, 1990, 1992; Tank *et al*. 1992, 1992a) que des différences annuelles significatives sont visibles avec les mêmes traitements pesticides par les mêmes applicateurs dans les mêmes champs."

902. Malgré leurs limites, les études toxicologiques chroniques sont nécessaires, surtout pour le dépistage des effets non intentionnels des OGM, parce qu'il n'existe actuellement pas de meilleure méthode suffisamment développée.

Question n° 113

Veuillez fournir une évaluation des déclarations concernant le but et l'utilisation des études sur l'aliment entier contenues aux paragraphes 142 à 144 de la communication supplémentaire des États-Unis présentée à titre de réfutation. Quelle est la pertinence de l'utilisation (des utilisations) envisagée(s) du produit final dans le contexte d'une utilisation des études sur l'aliment entier aux fins de l'évaluation de la sécurité sanitaire de ce produit?

Commentaires d'ordre général

903. Le Groupe spécial a cherché à obtenir des avis d'experts sur la pertinence de l'affirmation des États-Unis à laquelle il est fait référence dans la question. Les États-Unis ont dit que les études sur des aliments entiers n'étaient par principe pas justifiées, et ils ont rejeté à la fois une approche au cas par cas et la prise en compte de l'utilisation finale du produit et de l'animal cible avec lequel de telles études ont pu être demandées.

904. Seule Mme Nutti répond à cette question, en reprenant essentiellement les arguments des États-Unis, selon lesquels les demandes d'études sur des aliments entiers effectuées avec différentes espèces ne sont pas étayées sur le plan scientifique. Les Communautés européennes notent que la réponse de Mme Nutti à cette question contredit sa réponse à la question n° 112, car elle déclare que la demande d'études sur des aliments entiers ne repose pas sur une base scientifique, étant donné la disponibilité d'études de 90 jours par voie orale et d'au moins une autre étude d'alimentarité (habituellement à 48 jours pour le poulet d'élevage). Cela semble indiquer que si de telles études n'étaient *pas* disponibles, elle appuierait la demande d'études sur des aliments entiers pour animaux,

ce qui contredit sa réponse à la question n° 112, dans laquelle elle rejette *toutes* les études chroniques ou autres à l'exception d'une étude sur la toxicité aiguë chez la souris.

905. De plus, elle ne traite pas de la qualité et de la fiabilité des informations fournies dans chaque demande, et en particulier des données de la caractérisation moléculaire, ni de l'utilisation finale de la culture GM, lorsque des animaux cibles différents peuvent devoir être testés avant que le produit puisse être utilisé en toute sécurité comme aliment pour ces animaux.

Observations détaillées

906. Les Communautés européennes renvoient le Groupe spécial aux observations détaillées qu'elles ont formulées sur la question précédente et à la section III sur les questions générales et méthodologiques, où elles fournissent de nouveau d'amples explications scientifiques des raisons pour lesquelles de telles études peuvent être justifiées.

907. Les études sur des aliments entiers sont nécessaires pour achever l'évaluation de la sécurité sanitaire des nouveaux aliments destinés à la consommation animale ou humaine et ce, pour les raisons suivantes:

> la détermination des nutriments-substances toxiques (équivalence substantielle) ne peut pas détecter tous les effets non intentionnels (produits);
>
> le niveau des protéines peut s'accroître de manière significative dans des produits successifs (voir les niveaux comparatifs du niveau de protéines CRY IA (b) dans le maïs Bt MON810 par rapport à celui relevé dans le maïs Bt-176);
>
> il est bien connu que le gavage avec des protéines recombinantes et la dégradation *in vitro* de protéines purifiées n'ont qu'une utilité limitée;
>
> par ailleurs, des protocoles bien établis pour des études de tolérance aux produits pharmaceutiques sont disponibles mais parfois difficiles à suivre;
>
> des études sur des aliments entiers peuvent et doivent être utilisées pour compléter d'autres approches des tests de la sécurité sanitaire.[306]

908. De nombreuses questions méthodologiques restent à clarifier pour mener des études sur des aliments entiers. La durée des tests sur les effets non intentionnels doit être normalisée (42 jours pour la volaille et les vaches laitières; 100 à 120 jours pour les ovins et les bovins). Il n'est pas possible d'administrer le produit à des doses qui sont des multiples de l'exposition humaine prévue. Des études cliniques et histo-pathologiques étendues ne sont peut-être pas possibles ni appropriées pour de telles études.

909. Pour obtenir un niveau raisonnable de certitude dans l'évaluation de la sécurité sanitaire, il est nécessaire de combiner plusieurs méthodes. Tel qu'indiqué dans le rapport de la consultation d'experts FAO/OMS (Genève, 2000), qui complète les travaux de l'OCDE (1993): "il est recommandé d'encourager et de faciliter l'association de l'expertise nutritionnelle et de l'expertise toxicologique nécessaires à l'évaluation des aliments".

> Des études sur des aliments entiers doivent être effectuées sur des espèces cibles spécifiques: monogastriques pour les graines, herbivores ou ruminantes pour les

[306] Voir König *et al*., 2004. Food Chem. Tox. 42-1047.

> fourrages; les protéines recombinantes s'expriment plus dans les feuilles (dix fois plus que dans les graines); des rongeurs pourraient être utilisés mais ils sont plus résistants à des substances toxiques spécifiques.
>
> De nombreux résultats ont été publiés dans les ouvrages scientifiques mentionnés sur l'équivalence nutritionnelle: aussi sûr que ... pas de matériel recombinant détecté dans les produits animaux (lait, œufs, viande …).
>
> Des approches successives des études sur des aliments entiers ont été réalisées sur le soja RR[307] aux États-Unis aussi récemment qu'en 2003.

910. Des tests de dégradation *in vitro* et de toxicité aiguë ont été effectués sur la protéine CP4EPSPS afin de pouvoir affirmer que le soja RR était sûr.[308] Mais des résultats complémentaires d'études sur des aliments entiers ont été fournis à partir d'expériences menées sur des porcs nourris au tourteau de soja entier jusqu'à leur abattage.[309] Des données toxicologiques additionnelles provenant de données sur le développement testiculaire de souris nourries au tourteau de soja ont récemment été publiées.[310]

911. Cela démontre clairement que même pour une culture GM déjà disséminée dix ans plus tôt, en fait le premier OGM à avoir été mis sur le marché, une sorte de "surveillance" basée sur des études sur des aliments entiers a été réalisée.

912. Les États-Unis allèguent (résumé de la troisième communication présentée à titre de réfutation) que, dans le cas du NK 603, lorsque des études de toxicité aiguë ne montrent aucun effet, la demande d'essais de toxicité chronique n'est pas justifiée (page 8). Cependant, pour ne prendre qu'un seul exemple, dans le cas du maïs NK603, deux protéines étaient exprimées (CP4EPSPS et CP4EPSPS L 214 P) et ces tests de toxicité aiguë étaient particulièrement insuffisants (voir la question n° 54).

913. De plus, il est clair que les différentes parties de la culture génétiquement modifiée peuvent avoir des propriétés différentes, et exprimer les gènes individuels intégrés dans la modification génétique à différents niveaux. Ceci justifie la conduite d'études sur différents animaux cibles suivant différents régimes alimentaires à base de parties de la plante, afin d'évaluer les effets non intentionnels découlant de la partie consommée.

---

[307] Safety tested by acute gavage with purified CP4EPSPS and by semi chronic studies on rats and chickens, catfish and dairy cows dans B.G. Hammond *et al*., 1996 J. Nutr. 126:717; Safety tested again in pigs (Performance, meat quality) G.L. Cromwell *et al.*, 2002. J. Anim. Sci. 80:708; Absence of protein in muscle of pigs J.C. Jennings *et al.*, 2003.J. Anim. Sci. 81:1447; Safety tested on mouse in long term studies (Foetal, postnatal and testicular development D. Brake *et al*., 2004. Food.Chem. Tox. 42:29.

[308] Harrisson *et al*., 1996. J. Nutr. 126:728

[309] Cromwell *et al*., 2002. J. Anim. Sci. 80:708

[310] Brake and Everson, 2004. Food Chem. Tox. 42:29.