

## II

(Actes non législatifs)

## RÈGLEMENTS

## RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) N° 503/2013 DE LA COMMISSION

du 3 avril 2013

**relatif aux demandes d'autorisation de denrées alimentaires et d'aliments pour animaux génétiquement modifiés introduites en application du règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil et modifiant les règlements de la Commission (CE) n° 641/2004 et (CE) n° 1981/2006**

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux génétiquement modifiés <sup>(1)</sup>, et notamment son article 5, paragraphe 7, son article 11, paragraphe 5, son article 17, paragraphe 7, et son article 23, paragraphe 5,

après consultation de l'Autorité européenne de sécurité des aliments,

considérant ce qui suit:

- (1) Le règlement (CE) n° 1829/2003 énonce les procédures de l'Union applicables à l'autorisation et à la surveillance des denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés, ainsi que les règles applicables en matière d'étiquetage des denrées et aliments de ce type. Ledit règlement prévoit la réalisation d'une évaluation scientifique des risques que la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux génétiquement modifiés peuvent faire peser sur la santé humaine et la santé animale et, le cas échéant, sur l'environnement. Il prévoit aussi qu'une denrée alimentaire ou un aliment pour animaux génétiquement modifiés ne peuvent induire le consommateur ou l'utilisateur en erreur et ne peuvent différer de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux qu'ils sont destinés à remplacer, à un point tel que leur consommation normale serait, du point de vue nutritionnel, désavantageuse pour les êtres humains ou les animaux.
- (2) Le règlement (CE) n° 1829/2003 prévoit, notamment, que les demandes d'autorisation démontrent d'une manière adéquate et suffisante que la denrée alimentaire

ou l'aliment pour animaux génétiquement modifiés satisfait aux exigences qu'il prescrit en ce qui concerne les usages proposés.

- (3) L'uniformité de la législation de l'Union commande que certaines définitions figurant dans le règlement (CE) n° 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires <sup>(2)</sup> s'appliquent aussi aux fins du présent règlement.
- (4) Le règlement (CE) n° 641/2004 de la Commission <sup>(3)</sup> fixant les modalités d'application du règlement (CE) n° 1829/2003 prévoit des modalités détaillées concernant les demandes d'autorisation introduites en application du règlement (CE) n° 1829/2003. Il y a lieu, pour faciliter l'élaboration des demandes d'autorisation et s'assurer qu'elles contiennent toutes les informations nécessaires à leur évaluation, de prévoir des modalités plus complètes et systématiques les concernant, qui soient par ailleurs propres à chacun des types d'organisme génétiquement modifié (OGM) que constituent les plantes, les animaux et les micro-organismes.
- (5) Il convient que les modalités énoncées dans le présent règlement ne concernent que les demandes relatives à des plantes génétiquement modifiées destinées à l'alimentation humaine ou animale, à des denrées alimentaires ou aliments pour animaux consistant en plantes génétiquement modifiées ou en contenant et à des denrées alimentaires ou aliments pour animaux produits à partir de plantes de ce type. La grande majorité des demandes actuelles concerne des plantes génétiquement modifiées, pour lesquelles l'expérience acquise à ce jour est suffisante.

<sup>(1)</sup> JO L 268 du 18.10.2003, p. 1.

<sup>(2)</sup> JO L 31 du 1.2.2002, p. 1.

<sup>(3)</sup> JO L 102 du 7.4.2004, p. 14.

- (6) Il y a lieu que les modalités énoncées dans le présent règlement précisent les exigences générales de présentation et d'élaboration des demandes, à savoir les informations générales et scientifiques à fournir, parmi lesquelles les méthodes de détection et d'identification, ainsi que le matériel de référence, de manière que les demandes soient conformes aux conditions énoncées aux articles 5, 17 et 30 du règlement (CE) n° 1829/2003.
- (7) Il convient également que le demandeur tienne compte des informations scientifiques que la demande doit contenir sur l'évaluation des risques pour l'environnement présentés par les OGM ou les denrées alimentaires ou aliments pour animaux consistant en OGM ou en contenant – informations énoncées à l'annexe II (principes applicables à l'évaluation des risques pour l'environnement) de la 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 <sup>(1)</sup> –, ainsi que du document d'orientation applicable publié par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) à cet égard.
- (8) Outre les exigences générales de présentation et d'élaboration des demandes, il convient de prévoir des modalités particulières pour s'assurer que les informations scientifiques devant figurer dans la demande démontrent d'une manière adéquate et suffisante que la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux génétiquement modifiés satisfait aux exigences énoncées dans le règlement (CE) n° 1829/2003, en ce qui concerne les usages proposés.
- (9) Il convient donc que ces modalités prévoient l'indication, dans toutes les demandes, d'un ensemble d'études et des méthodes d'essai à appliquer pour réaliser ces études, compte tenu des normes internationales applicables, notamment la directive du Codex Alimentarius régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné <sup>(2)</sup>.
- (10) Conformément au document d'orientation de l'EFSA sur le sujet <sup>(3)</sup>, il convient que l'évaluation de la sécurité de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés comporte des études relatives aux nouveaux composés résultant de la modification génétique, à la caractérisation moléculaire de la plante génétiquement modifiée et à l'analyse comparative de la composition et du phénotype de ladite plante par rapport au produit de référence, l'équivalent non transgénique. Le document d'orientation de l'EFSA indique les études complémentaires éventuellement nécessaires en fonction des caractéristiques de la plante génétiquement modifiée et des résultats du premier ensemble d'études. À cet égard, l'EFSA considère qu'indépendamment des limitations inhérentes à une étude de ce type, la première étude complémentaire à réaliser pour lever les incertitudes constatées durant l'évaluation de la sécurité est celle qui consiste à administrer oralement l'aliment entier (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) à des rongeurs pendant 90 jours, lorsqu'elle se justifie.
- (11) Il n'a toutefois pas été possible de définir avec la précision nécessaire le degré d'incertitude à partir duquel s'imposerait la présentation d'études de 90 jours de ce type.
- En outre, certains organismes nationaux compétents en matière d'évaluation des denrées alimentaires et aliments pour animaux estiment qu'une étude de ce type devrait être réalisée pour toutes les demandes d'autorisation de plantes génétiquement modifiées contenant des événements de transformation simples. Compte tenu de ces divergences de vues, et pour améliorer la confiance des consommateurs, il convient, dans l'état actuel des choses, de demander l'indication d'études de ce type dans toutes les demandes relatives à des plantes génétiquement modifiées contenant des événements de transformation simples et, le cas échéant, à des plantes génétiquement modifiées contenant des événements de transformation empilés.
- (12) Il convient que les études visant à démontrer qu'une denrée alimentaire ou un aliment pour animaux génétiquement modifiés satisfont aux exigences du règlement (CE) n° 1829/2003 et faisant intervenir des animaux de laboratoire soient menées conformément à la directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques <sup>(4)</sup> et soient limitées au strict minimum tout en garantissant la démonstration adéquate de l'innocuité de la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux génétiquement modifiés. Les incertitudes actuelles quant à la nécessité et aux modalités des études par administration de la denrée ou de l'aliment à des animaux pendant 90 jours feront l'objet d'un vaste projet de recherche au titre du programme de travail pour 2012 relatif au thème 2 «Alimentation, agriculture et pêche, et biotechnologie» du septième programme-cadre de recherche et développement (PC7). Il convient que les prescriptions relatives aux essais par alimentation d'animaux dans le contexte des évaluations des risques présentés par les OGM soient revues à la lumière des résultats dudit projet, qui sont attendus pour la fin de 2015 au plus tard. Les autres connaissances scientifiques crédibles qui auront été acquises d'ici là doivent également être prises en compte.
- (13) Bien que les modalités énoncées dans le présent règlement doivent valoir pour toutes les demandes d'autorisation de plantes génétiquement modifiées, le type et la nécessité des études d'évaluation des caractéristiques et de la sécurité de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés faisant l'objet d'une demande peuvent varier selon la nature de la modification génétique ou du produit. Ainsi, les modifications génétiques dont les effets sur la composition d'une denrée alimentaire ou d'un aliment pour animaux génétiquement modifiés sont négligeables ou les produits très élaborés qui peuvent se révéler identiques aux produits issus de l'équivalent non transgénique requièrent des études différentes de celles requises en cas de produit résultant d'une modification génétique complexe visant à en modifier les caractéristiques nutritionnelles.
- (14) Il convient que les prescriptions énoncées dans le présent règlement relatives aux études devant être prévues dans une demande d'autorisation en application du règlement (CE) n° 1829/2003 n'empêchent pas l'EFSA d'inviter, le cas échéant, le demandeur à compléter les renseignements accompagnant sa demande conformément à l'article 6, paragraphe 2, et à l'article 18, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1829/2003.

<sup>(1)</sup> JO L 106 du 17.4.2001, p. 1.

<sup>(2)</sup> Commission du Codex Alimentarius, GL 45-2003.

<sup>(3)</sup> EFSA Journal (2011); 9(5):2150.

<sup>(4)</sup> JO L 276 du 20.10.2010, p. 33.

- (15) La garantie d'études de qualité étayées de manière transparente impose que celles-ci soient réalisées sur la base de systèmes d'assurance de la qualité appropriés et que les données brutes soient fournies dans tous les cas et sous une forme électronique adéquate. Il convient que des études toxicologiques soient réalisées selon les principes d'assurance de la qualité définis par la directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques<sup>(1)</sup>. Il y a lieu que les études de ce type réalisées en dehors de l'Union le soient conformément aux principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) en vigueur de l'OCDE. Quant aux études autres que toxicologiques, il convient qu'elles soient menées dans le respect des normes ISO ou BPL.
- (16) Il est également nécessaire de fixer les exigences de fourniture d'informations complémentaires sur l'innocuité des OGM et sur les ouvrages scientifiques validés par les pairs relatifs aux effets potentiels des produits faisant l'objet de la demande sur la santé et sur l'environnement.
- (17) La modification génétique de plantes et autres organismes se fait souvent à l'aide de gènes marqueurs, destinés à faciliter la sélection et l'identification des cellules génétiquement modifiées – qui contiennent le gène d'intérêt inséré dans le génome de l'organisme hôte – parmi la grande majorité de cellules non transformées. Il convient que ces gènes marqueurs soient sélectionnés avec soin. En outre, il est désormais possible de mettre au point des OGM sans recours à des gènes marqueurs de la résistance aux antibiotiques. Dans cette situation et conformément à l'article 4, paragraphe 2, de la directive 2001/18/CE, il convient donc que le demandeur tende à mettre au point des OGM sans recourir à des gènes marqueurs de la résistance aux antibiotiques.
- (18) La récolte de plantes génétiquement modifiées avec ségrégation (cultures avec ségrégation) contenant des événements de transformation empilés contient plusieurs sous-combinaisons d'événements de transformation. En outre, les procédures de contrôle actuelles ne permettent pas la détermination de l'origine des combinaisons d'événements de transformation. Aussi, la concordance des autorisations et des produits dont la mise sur le marché est inévitable et la faisabilité des contrôles commandent que les demandes relatives à des denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés issus de cultures avec ségrégation portent sur chaque sous-combinaison, quelle qu'en soit l'origine, qui n'est pas encore autorisée.
- (19) Le règlement (CE) n° 1829/2003 dispose que le demandeur ne doit transmettre de proposition de surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés consécutive à leur mise sur le marché que le cas échéant. Il est donc nécessaire de prévoir les circonstances dans lesquelles une proposition de ce type doit, en fonction des résultats de l'évaluation des risques, accompagner la demande. La surveillance consécutive à la mise sur le marché ne devrait être envisagée que lorsqu'il y a lieu, indépendamment de l'innocuité avérée ou non de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés, de confirmer la consommation attendue, l'application de conditions d'utilisation ou les effets constatés. C'est le cas, par exemple, quand la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux génétiquement modifiés altèrent la composition nutritionnelle, quand leur valeur nutritionnelle diffère de celle de l'équivalent non transgénique qu'ils sont destinés à remplacer ou quand la modification génétique est susceptible d'accroître l'allergénicité.
- (20) Il convient que le présent règlement tienne compte des obligations commerciales internationales de l'Union et des prescriptions du protocole de Carthagène sur la prévention des risques biotechnologiques relatif à la convention sur la diversité biologique (le protocole de Carthagène), approuvé par la décision 2002/628/CE du Conseil du 25 juin 2002 concernant la conclusion, au nom de la Communauté européenne, du protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques<sup>(2)</sup>, ainsi que des dispositions du règlement (CE) n° 1946/2003 du Parlement européen et du Conseil du 15 juillet 2003 relatif aux mouvements transfrontières des organismes génétiquement modifiés<sup>(3)</sup>.
- (21) Pour s'assurer que les méthodes d'essai précisées dans la demande sont aptes à démontrer que la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux sont conformes aux conditions d'autorisation énoncées dans le règlement (CE) n° 1829/2003, il convient qu'elles soient appliquées conformément au présent règlement ou à des orientations internationales telles que celles de l'OCDE, lorsqu'il en existe. Il y a lieu, pour que les demandes de renouvellement respectent les mêmes normes en ce qui concerne les méthodes d'essai, que ces conditions s'appliquent également aux demandes de renouvellement de l'autorisation de denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés.
- (22) Afin de désigner de manière précise la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux génétiquement modifiés faisant l'objet d'une demande en application du règlement (CE) n° 1829/2003, les demandes devraient contenir une proposition d'identificateur unique pour chaque OGM concerné en application du règlement (CE) n° 65/2004 de la Commission du 14 janvier 2004 instaurant un système pour l'élaboration et l'attribution d'identificateurs uniques pour les organismes génétiquement modifiés<sup>(4)</sup>.
- (23) Le présent règlement remplace certaines dispositions du règlement (CE) n° 641/2004 en ce qui concerne les plantes génétiquement modifiées destinées à l'alimentation humaine ou animale, les denrées alimentaires ou aliments pour animaux consistant en plantes génétiquement modifiées ou en contenant et les denrées alimentaires ou aliments pour animaux produits à partir de plantes de ce type. Il convient toutefois que le règlement (CE) n° 641/2004 continue de s'appliquer en ce qui concerne les autres types de produits génétiquement modifiés que constituent les animaux et micro-organismes génétiquement modifiés. Par ailleurs, certaines dispositions dudit règlement sont caduques. Il convient dès lors de modifier le règlement (CE) n° 641/2004 en conséquence.

(1) JO L 50 du 20.2.2004, p. 44.

(2) JO L 201 du 31.7.2002, p. 48.

(3) JO L 287 du 5.11.2003, p. 1.

(4) JO L 10 du 14.1.2004, p. 5.

- (24) Il y a lieu de modifier le règlement (CE) n° 1981/2006 de la Commission du 22 décembre 2006 fixant les modalités d'application de l'article 32 du règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne le laboratoire communautaire de référence pour les organismes génétiquement modifiés <sup>(1)</sup>, de manière qu'il renvoie au présent règlement.
- (25) Le règlement (CE) n° 1829/2003 dispose que la Commission doit consulter l'EFSA avant d'arrêter les modalités d'application relatives aux demandes d'autorisation en application dudit règlement. En conséquence, l'EFSA a été consultée au sujet de ces modalités.
- (26) Le présent règlement a été élaboré sur la base de l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques. Aussi la Commission devrait-elle suivre l'évolution des connaissances dans ce domaine et se tenir informée des documents d'orientation, nouveaux ou supplémentaires, publiés par l'EFSA.
- (27) Le présent règlement s'applique aux demandes introduites après son entrée en vigueur. Il est nécessaire de prévoir des mesures transitoires afin de permettre aux demandeurs de se conformer aux présentes règles et de permettre le traitement des demandes actuelles ou des demandes sur le point d'être introduites sans retards inutiles.
- (28) Les mesures prévues au présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale,

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

#### CHAPITRE I

### DISPOSITIONS GÉNÉRALES

#### Article premier

#### Champ d'application

Le présent règlement s'applique aux demandes introduites en vertu des articles 5, 11, 17 et 23 du règlement (CE) n° 1829/2003 et visant à faire autoriser:

- a) des plantes génétiquement modifiées destinées à l'alimentation humaine ou animale;
- b) des denrées alimentaires ou aliments pour animaux consistant en plantes génétiquement modifiées ou en contenant;
- c) des denrées alimentaires produites à partir d'ingrédients ou contenant des ingrédients produits à partir de plantes génétiquement modifiées ou des aliments pour animaux produits à partir de plantes de ce type.

#### Article 2

#### Définitions

Aux fins du présent règlement, les définitions énoncées dans le règlement (CE) n° 1829/2003 sont applicables.

Les définitions du «risque», de l'«évaluation des risques» et du «danger» applicables aux fins du présent règlement sont celles figurant à l'article 3 du règlement (CE) n° 178/2002.

#### CHAPITRE II

### PRESCRIPTIONS GÉNÉRALES

#### Article 3

#### Élaboration et présentation des demandes introduites en vertu de l'article 5, paragraphe 1, et de l'article 17, paragraphe 1

1. La demande introduite en vertu de l'article 5, paragraphe 1, et de l'article 17, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1829/2003:

- a) est conforme aux modalités d'élaboration et de présentation des demandes énoncées à l'annexe I;
- b) contient toutes les informations requises par l'annexe I, conformément aux prescriptions particulières des articles 4, 5 et 6.

2. Pour chacune des prescriptions particulières énoncées aux articles 4, 5 et 6, la demande comprend:

- a) le résumé et les résultats des études visées dans la demande;
- b) des annexes fournissant des informations circonstanciées sur ces études.

3. La demande contient une liste de contrôle permettant d'attester que les informations requises aux articles 4, 5 et 6 sont complètes.

4. Lorsque le produit faisant l'objet d'une demande est destiné exclusivement à l'alimentation humaine ou animale, la demande contient une justification vérifiable des raisons pour lesquelles l'autorisation ne concerne pas les deux types d'utilisation conformément à l'article 27 du règlement (CE) n° 1829/2003.

5. Lorsqu'elle est introduite, la demande précise clairement les parties pour lesquelles le bénéfice de la confidentialité est demandé et est assortie d'une justification vérifiable conformément à l'article 30 du règlement (CE) n° 1829/2003.

Les informations complémentaires fournies au cours de la procédure d'autorisation sont assorties, au moment de leur transmission, d'une indication claire des parties pour lesquelles le bénéfice de la confidentialité est demandé et d'une justification vérifiable conformément à l'article 30 du règlement (CE) n° 1829/2003.

<sup>(1)</sup> JO L 368 du 23.12.2006, p. 99.

6. Si des études ont déjà été transmises à l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) aux fins d'une demande et, le cas échéant, dans la mesure où elles peuvent être utilisées par le demandeur conformément à l'article 31 du règlement (CE) n° 1829/2003, il peut être fait référence à ces études et aux résultats de l'évaluation de l'EFSA, avec l'accord de celle-ci, dans le cadre d'une autre demande.

### CHAPITRE III

#### PRESCRIPTIONS PARTICULIÈRES

##### Article 4

#### **Prescriptions applicables à la réalisation d'études concernant des demandes introduites en application de l'article 5, paragraphe 3, et de l'article 17, paragraphe 3**

1. Les études toxicologiques sont réalisées dans des installations conformes:

- a) aux dispositions de la directive 2004/10/CE; ou
- b) aux «principes de bonnes pratiques de laboratoire» (BPL) de l'OCDE, si elles sont réalisées hors de l'Union.

Le demandeur fournit des preuves de cette conformité.

2. Les études autres que les études toxicologiques:

- a) sont conformes aux principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) énoncés dans la directive 2004/10/CE; ou
- b) sont réalisées par des organismes accrédités selon la norme ISO applicable.

3. Les informations sur les protocoles et les résultats des études visées aux paragraphes 1 et 2 sont exhaustives et contiennent les données brutes sous une forme électronique adaptée à la réalisation d'une analyse statistique ou autre.

##### Article 5

#### **Exigences scientifiques relatives à l'évaluation des risques présentés par les denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés concernant des demandes introduites en application de l'article 5, paragraphe 3, et de l'article 17, paragraphe 3**

1. Les informations, études comprises, devant accompagner la demande telles qu'elles sont visées à l'article 5, paragraphe 3, points a) à f) et h), et à l'article 17, paragraphe 3, points a) à f) et h), du règlement (CE) n° 1829/2003 sont fournies conformément aux exigences scientifiques relatives à l'évaluation des risques présentés par les denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés énoncées à l'annexe II du présent règlement.

2. Par dérogation au paragraphe 1, une demande peut ne pas satisfaire à toutes les exigences dudit paragraphe:

- a) si des informations données ne sont pas nécessaires compte tenu de la nature de la modification génétique ou du produit; ou
- b) si ces informations ne sont pas nécessaires d'un point de vue scientifique ou si leur fourniture est techniquement impossible.

Le demandeur motive dûment l'application de cette dérogation.

3. Les paragraphes 1 et 2 n'empêchent pas l'EFSA d'inviter, le cas échéant, le demandeur à compléter les renseignements accompagnant sa demande comme le prévoient l'article 6, paragraphe 2, et l'article 18, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1829/2003.

##### Article 6

#### **Informations complémentaires relatives à l'évaluation des risques présentés par les denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés concernant des demandes introduites en application de l'article 5, paragraphe 3, et de l'article 17, paragraphe 3**

1. Outre les informations requises conformément à l'article 5 et à l'annexe II, la demande contient un examen systématique des études publiées dans la littérature scientifique et des études réalisées par le demandeur dans les dix ans qui précèdent la date de dépôt du dossier et relatives aux effets potentiels de la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux génétiquement modifiés faisant l'objet de la demande sur la santé humaine et animale.

2. Au cours de la procédure d'autorisation, le demandeur transmet sans délai à l'EFSA les informations complémentaires susceptibles d'influencer l'évaluation des risques présentés par la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux génétiquement modifiés, évaluation qui sera effectuée à la suite du dépôt de la demande. Le demandeur transmet, notamment, à l'EFSA des informations sur toute interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente d'un pays tiers quelconque sur la base d'une évaluation des risques présentés par la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux génétiquement modifiés.

##### Article 7

#### **Prescriptions applicables à la surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés consécutive à leur mise sur le marché concernant des demandes introduites en application de l'article 5, paragraphe 3, et de l'article 17, paragraphe 3**

1. Le demandeur transmet une proposition de surveillance de l'utilisation de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux consécutive à leur mise sur le marché visée à l'article 5, paragraphe 3, point k), et à l'article 17, paragraphe 3, point k), du règlement (CE) n° 1829/2003 lorsque les informations fournies en application des articles 4, 5 et 6 démontrent que la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux génétiquement modifiés sont conformes à l'article 4, paragraphe 1, et à l'article 16, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1829/2003 et lorsque, en fonction des résultats de l'évaluation des risques, il y a lieu de confirmer:

- a) le respect de recommandations d'utilisation particulières par le consommateur ou le propriétaire de l'animal;
- b) la consommation prévue de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés; ou

- c) la pertinence et l'ampleur des effets, dont les effets non recherchés constatés au cours de l'évaluation des risques préalable à la mise sur le marché, pertinence et ampleur que seule une surveillance consécutive à la mise sur le marché permet de caractériser davantage.
2. Le demandeur veille à ce que la surveillance consécutive à la mise sur le marché:
- a) soit conçue de manière que des informations fiables sur un ou plusieurs des aspects énoncés au paragraphe 1 puissent être recueillies. Ces informations doivent permettre de déceler des indices quant à l'existence d'éventuels effets (néfastes) sur la santé liés à la consommation de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés;
- b) repose sur des stratégies visant à recueillir des informations pertinentes auprès d'intéressés donnés, dont les consommateurs, ainsi que sur un flux d'informations fiable et validé entre les différents intéressés. Des stratégies plus spécifiques sont incluses lorsque des données sur la quantité d'une denrée alimentaire donnée consommée par chaque individu ou consommée dans des tranches d'âge données doivent être collectées;
- c) soit assortie d'une justification adéquate et d'une description circonstanciée des méthodes retenues pour la surveillance consécutive à la mise sur le marché proposée, avec indication d'informations sur l'analyse des informations collectées.

#### Article 8

**Prescriptions relatives aux méthodes de détection, d'identification et de quantification ainsi qu'aux échantillons de contrôle et au matériel de référence relatifs à une denrée alimentaire ou à un aliment pour animaux génétiquement modifiés concernant des demandes introduites en application de l'article 5, paragraphe 3, de l'article 11, paragraphe 2, de l'article 17, paragraphe 3, et de l'article 23, paragraphe 2**

1. Les demandes introduites en vertu de l'article 5, paragraphe 1, et de l'article 17, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1829/2003 sont conformes aux prescriptions ci-après, énoncées à l'article 5, paragraphe 3, points i) et j), et à l'article 17, paragraphe 3, points i) et j), dudit règlement, ainsi qu'à l'annexe III du présent règlement:
- a) elles indiquent les méthodes de détection et d'identification de l'événement de transformation;
- b) elles contiennent des informations sur les échantillons de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux et leurs échantillons de contrôle, et mentionnent le lieu où le matériel de référence est disponible.
2. Quant aux demandes introduites en vertu de l'article 11, paragraphe 1, et de l'article 23, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1829/2003, les prescriptions énoncées à l'annexe III du présent règlement en ce qui concerne:
- a) les méthodes de détection et d'identification de l'événement de transformation; et
- b) les échantillons de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux et leurs échantillons de contrôle et la mention du lieu où le matériel de référence est disponible

ne s'appliquent qu'aux fins de l'application de l'article 11, paragraphe 2, point d), et de l'article 23, paragraphe 2, point d).

#### CHAPITRE IV

#### DISPOSITIONS TRANSITOIRES ET DISPOSITIONS FINALES

##### Article 9

#### Dispositions transitoires

1. Jusqu'au 8 décembre 2013, les demandes relevant du champ d'application du présent règlement peuvent être introduites en application du règlement (CE) n° 641/2004 dans sa version en vigueur le 8 juin 2013.
2. Par dérogation à l'article 4, paragraphe 2, dans le cas d'études entamées avant la date d'entrée en vigueur du présent règlement et menées sur la base de systèmes d'assurance de la qualité autres que les BPL et les normes ISO, le demandeur fournit:
- a) une description circonstanciée du système d'assurance de la qualité utilisé pour les études en question; et
- b) des informations exhaustives sur les protocoles et les résultats des études, données brutes comprises.

##### Article 10

#### Modifications du règlement (CE) n° 641/2004

Le règlement (CE) n° 641/2004 est modifié comme suit:

- 1) L'article 1<sup>er</sup> est remplacé par le texte suivant:

«Article premier

Le présent chapitre contient des modalités détaillées concernant les demandes d'autorisation introduites conformément aux articles 5 et 17 du règlement (CE) n° 1829/2003 autres que celles relevant du règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 de la Commission (\*).

(\*) JO L 157, du 8.6.2013, p. 1.»

- 2) Les articles 5 à 19 sont supprimés.

##### Article 11

#### Modifications du règlement (CE) n° 1981/2006

Le règlement (CE) n° 1981/2006 est modifié comme suit:

- 1) À l'article 2, le point a) est remplacé par le texte suivant:
- «a) "procédure de validation complète":

i) l'évaluation, dans le cadre d'une étude circulaire associant des laboratoires nationaux de référence, des critères de performance d'une méthode que le demandeur estime conforme aux dispositions du document intitulé "Definition of minimum performance requirements for analytical methods of GMO testing" visé:

— à l'annexe III, point 3.1 C.4, du règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 de la Commission (\*) dans le cas de plantes génétiquement modifiées destinées à l'alimentation humaine ou animale, de denrées alimentaires ou d'aliments pour animaux consistant en plantes génétiquement modifiées ou en contenant et de denrées alimentaires produites à partir d'ingrédients ou contenant des ingrédients produits à partir de plantes génétiquement modifiées ou d'aliments pour animaux produits à partir de plantes de ce type,

— à l'annexe I, point 1 B, du règlement (CE) n° 641/2004 dans tous les autres cas;

et

ii) l'évaluation de la fidélité et de la justesse de la méthode indiquée par le demandeur.

(\*) JO L 157, du 8.6.2013, p. 1.»

2) À l'article 3, paragraphe 2, les premier et second alinéas sont remplacés par le texte suivant:

«2. Le LCR requiert le versement d'une contribution additionnelle de 60 000 EUR par le demandeur lorsqu'une méthode de détection et d'identification qui concerne un événement OGM simple doit faire l'objet d'une procédure de validation complète conformément aux exigences fixées dans les dispositions ci-après:

a) l'annexe III du règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 lorsque la demande porte sur:

i) des plantes génétiquement modifiées destinées à l'alimentation humaine ou animale;

ii) des denrées alimentaires ou aliments pour animaux consistant en plantes génétiquement modifiées ou en contenant;

iii) des denrées alimentaires produites à partir d'ingrédients ou contenant des ingrédients produits à partir de plantes génétiquement modifiées ou des aliments pour animaux produits à partir de plantes de ce type; ou

b) l'annexe I, point 1 B, du règlement (CE) n° 641/2004 dans tous les autres cas.

Ce montant est multiplié par le nombre d'événements OGM dont la validation complète est demandée.»

#### Article 12

##### Réexamen

1. La Commission suit l'application du présent règlement, l'évolution des connaissances scientifiques sur les solutions permettant d'éviter, de réduire ou d'améliorer l'expérimentation animale dans les procédures scientifiques et se tient informée de tout nouveau document d'orientation publié par l'EFSA. La Commission se tient informée, notamment, des résultats du projet de recherche appelé GRACE (acronyme désignant l'évaluation des risques présentés par les OGM et la communication d'éléments probants), qui relève du programme de travail de 2012 du septième programme-cadre de recherche (PC7).

2. La Commission réexamine l'obligation de réalisation d'études par administration orale de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié à des rongeurs pendant 90 jours (annexe II, point 1.4.4.1) sur la base des nouvelles données scientifiques. Les résultats de ce réexamen sont publiés pour le 30 juin 2016.

#### Article 13

##### Entrée en vigueur

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 3 avril 2013.

Par la Commission

Le président

José Manuel BARROSO

## ANNEXE I

## ÉLABORATION ET PRÉSENTATION DES DEMANDES

La demande doit comporter les indications suivantes.

## PARTIE I

## INFORMATIONS GÉNÉRALES

1. Nom et adresse du demandeur (société ou institut)
2. Nom, titre et expérience du ou des scientifiques responsables et coordonnées de la personne chargée des relations avec l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA)
3. Désignation et spécification de la plante génétiquement modifiée et de ses produits
4. Objet de la demande:
  - a) denrée alimentaire génétiquement modifiée
    - Denrée alimentaire consistant en plantes génétiquement modifiées ou en contenant
    - Denrée alimentaire produite à partir de plantes génétiquement modifiées ou contenant des ingrédients produits à partir de plantes de ce type;
  - b) aliment pour animaux génétiquement modifié
    - Aliment pour animaux consistant en plantes génétiquement modifiées ou en contenant
    - Aliment pour animaux produit à partir de plantes génétiquement modifiées;
  - c) plantes génétiquement modifiées destinées à l'alimentation humaine ou animale
    - Produits autres que des denrées alimentaires et aliments pour animaux consistant en plantes génétiquement modifiées ou en contenant non destinés à être cultivés
    - Semences et autre matériel de multiplication de plantes destinés à être cultivés dans l'Union.
5. Identificateur unique

Proposition d'identificateur unique de la plante génétiquement modifiée élaborée conformément au règlement (CE) n° 65/2004
6. Description détaillée du mode de production et de fabrication, le cas échéant

Il s'agit, par exemple, de décrire en détail les modes spécifiques de production de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux qui seraient propres à la nature de la modification génétique ou qui confèreraient à la denrée alimentaire ou à l'aliment pour animaux des caractéristiques spécifiques.
7. Conditions de la mise sur le marché de la ou des denrées alimentaires ou du ou des aliments pour animaux génétiquement modifiés, le cas échéant, dont les conditions particulières d'utilisation et de manutention
8. Statut de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux ou des substances apparentées en vertu d'autres dispositions de la législation de l'Union, le cas échéant

Autres conditions d'autorisation prévues par la législation de l'Union en rapport avec la mise sur le marché de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux ou «limite maximale de résidus» (LMR) applicable lorsque la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux est susceptible de contenir des résidus de produits phytopharmaceutiques.

## PARTIE II

## INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

Toutes les informations de la partie II doivent figurer dans la demande, sauf lorsqu'elles ne sont pas justifiées par l'objet de la demande (lorsque la demande est limitée à une denrée alimentaire ou à un aliment pour animaux produits à partir d'OGM, par exemple).

## 1. IDENTIFICATION ET CARACTÉRISATION DES DANGERS

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

## a) Dénomination complète:

- i) nom de la famille;
- ii) genre;
- iii) espèce;
- iv) sous-espèce;
- v) cultivar, lignée;
- vi) nom usuel.

## b) Aires de répartition et de culture de la plante dans l'Union

## c) Informations sur leur innocuité pour les plantes réceptrices ou parentales, y compris toute toxicité ou allergénicité connues

## d) Données sur l'utilisation antérieure et actuelle de la plante réceptrice, dont l'historique d'utilisation sûre en tant que denrée alimentaire ou aliment pour animaux, informations sur la façon dont la plante est généralement cultivée, transportée et stockée, sur l'obligation éventuelle d'une transformation particulière de celle-ci afin de la rendre propre à la consommation et sur le rôle habituel de la plante dans le régime alimentaire (par exemple, partie de la plante utilisée comme source de denrées alimentaires, importance de la consommation de la plante dans certaines sous-catégories de la population, macronutriments ou micronutriments importants qu'elle apporte au régime alimentaire)

## e) Informations complémentaires sur les plantes réceptrices ou parentales requises aux fins de l'évaluation de la sécurité pour l'environnement:

## i) informations concernant la reproduction:

- mode(s) de reproduction,
- facteurs spécifiques influant sur la reproduction (le cas échéant),
- temps de génération;

## ii) compatibilité sexuelle avec d'autres espèces végétales cultivées ou sauvages;

## iii) capacité de survie:

- capacité de former des structures de survie ou de dormance,
- le cas échéant, facteurs spécifiques influant sur la capacité de survie;

## iv) dissémination:

- modes de dissémination et portée de celle-ci (par exemple, estimation de la diminution du volume de pollen viable et/ou de graines au fur et à mesure de l'éloignement),
- facteurs spécifiques influant sur la dissémination, le cas échéant;

## v) répartition géographique dans l'Union des espèces sexuellement compatibles;

- vi) pour les espèces végétales non cultivées dans l'Union, description de l'habitat naturel de la plante et informations sur ses prédateurs naturels, ses parasites, les plantes avec lesquelles elle est en concurrence et ses symbiotes;
- vii) autres interactions potentielles de la plante génétiquement modifiée avec des organismes présents dans l'écosystème où elle est habituellement cultivée, ou utilisée ailleurs, et informations sur sa toxicité pour les êtres humains, les animaux et les autres organismes.

## 1.2. **Caractérisation moléculaire**

### 1.2.1. *Informations concernant la modification génétique*

#### 1.2.1.1. Description des méthodes utilisées pour la modification génétique

#### 1.2.1.2. Nature et source du vecteur utilisé

#### 1.2.1.3. Source du ou des acides nucléiques du donneur utilisés pour la transformation, taille et fonction recherchée de chaque fragment constitutif de la région destinée à être insérée

### 1.2.2. *Informations concernant la plante génétiquement modifiée*

#### 1.2.2.1. Description générale du ou des caractères et des caractéristiques introduits ou modifiés

#### 1.2.2.2. Informations sur les séquences effectivement insérées ou supprimées

#### 1.2.2.3. Informations sur l'expression du ou des inserts

#### 1.2.2.4. Stabilité génétique de l'insert et stabilité phénotypique de la plante génétiquement modifiée

#### 1.2.2.5. Risques potentiels associés au transfert horizontal de gènes

### 1.2.3. *Informations complémentaires sur la plante génétiquement modifiée requises aux fins de l'évaluation de la sécurité pour l'environnement*

#### 1.2.3.1. Informations sur les différences entre la plante génétiquement modifiée et la plante réceptrice en ce qui concerne la reproduction, la dissémination, la capacité de survie et d'autres aspects

#### 1.2.3.2. Tout changement de la capacité de la plante génétiquement modifiée de transférer du matériel génétique à d'autres organismes:

- a) transfert génétique de la plante à des bactéries;
- b) transfert génétique entre plantes.

### 1.2.4. *Conclusions de la caractérisation moléculaire*

## 1.3. **Analyse comparative**

### 1.3.1. *Choix de l'équivalent non transgénique et de comparateurs supplémentaires*

### 1.3.2. *Dispositif expérimental et analyse statistique des données issues des essais au champ pour analyse comparative*

#### 1.3.2.1. Description des protocoles pour le dispositif expérimental

#### 1.3.2.2. Analyse statistique

### 1.3.3. *Sélection du matériel et des composés pour analyse*

### 1.3.4. *Analyse comparative de la composition*

### 1.3.5. *Analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques*

### 1.3.6. *Effets de la transformation*

### 1.3.7. *Conclusions*

**1.4. Toxicologie**

- 1.4.1. *Analyse des protéines nouvellement exprimées*
- 1.4.2. *Analyse des nouveaux constituants autres que les protéines*
- 1.4.3. *Informations sur les constituants naturels de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux*
- 1.4.4. *Analyse de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier*
  - 1.4.4.1. *Étude par administration orale de l'aliment à des rongeurs (90 jours)*
  - 1.4.4.2. *Études sur des animaux relatives à la toxicité pour la reproduction, à la toxicité pour le développement ou à la toxicité chronique*
  - 1.4.4.3. *Autres études sur des animaux visant à évaluer la sécurité et les caractéristiques de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés*
- 1.4.5. *Conclusions de l'évaluation toxicologique*

**1.5. Allergénicité**

- 1.5.1. *Évaluation de l'allergénicité de la protéine nouvellement exprimée*
- 1.5.2. *Évaluation de l'allergénicité de la plante génétiquement modifiée entière*
- 1.5.3. *Conclusions de l'évaluation de l'allergénicité*

**1.6. Évaluation nutritionnelle**

- 1.6.1. *Évaluation nutritionnelle des denrées alimentaires génétiquement modifiées*
- 1.6.2. *Évaluation nutritionnelle des aliments pour animaux génétiquement modifiés*
- 1.6.3. *Conclusions de l'évaluation nutritionnelle*

- 2. ÉVALUATION DE L'EXPOSITION – PRÉVISION DE LA QUANTITÉ CONSOMMÉE OU DE L'ÉTENDUE DE L'UTILISATION
- 3. CARACTÉRISATION DES RISQUES
- 4. SURVEILLANCE DE LA DENRÉE ALIMENTAIRE OU DE L'ALIMENT POUR ANIMAUX GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS CONSÉCUTIVE À LEUR MISE SUR LE MARCHÉ
- 5. ÉVALUATION DES EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT
- 6. PLAN DE SURVEILLANCE DES EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT
- 7. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES SUR L'INNOCUITÉ DE LA DENRÉE ALIMENTAIRE OU DE L'ALIMENT POUR ANIMAUX GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS

La demande doit contenir un examen systématique des études publiées dans la littérature scientifique et des études réalisées par le demandeur dans les dix ans qui précèdent la date de dépôt du dossier et relatives aux effets potentiels de la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux génétiquement modifiés faisant l'objet de la demande sur la santé humaine et animale. Cet examen systématique doit être réalisé sur la base des orientations de l'EFSA relatives à la méthode d'examen systématique à appliquer aux évaluations de la sécurité de denrées alimentaires et d'aliments pour animaux à l'appui de la prise de décision<sup>(1)</sup>.

Lorsque les informations issues de ces études ne concordent pas avec celles issues des études réalisées conformément aux prescriptions de l'annexe II, le demandeur doit fournir une analyse exhaustive des études en question et indiquer les raisons plausibles qui pourraient expliquer les divergences observées.

Le demandeur doit fournir les renseignements complémentaires susceptibles d'influencer l'évaluation de la sécurité de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés qui sera effectuée à la suite du dépôt de la demande, ainsi que des informations sur toute interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente d'un pays tiers quelconque sur la base d'une évaluation de la sécurité.

**PARTIE III****PROTOCOLE DE CARTHAGÈNE**

La demande doit comprendre les informations visées à l'article 5, paragraphe 3, point c), et à l'article 17, paragraphe 3, point c), du règlement (CE) n° 1829/2003 à fournir pour assurer la conformité avec l'annexe II du protocole de Carthagène sur la prévention des risques biotechnologiques relatif à la convention sur la diversité biologique.

<sup>(1)</sup> EFSA Journal (2010); 8(6):1637.

Parmi les informations à fournir doivent figurer au moins les informations énumérées à l'annexe II du règlement (CE) n° 1946/2003 du Parlement européen et du Conseil <sup>(1)</sup>:

- a) nom, adresse et coordonnées de la personne demandant une autorisation en vue d'une utilisation sur le territoire de l'Union ou sur le territoire national;
- b) nom, adresse et coordonnées de l'autorité habilitée à statuer sur la demande;
- c) dénomination et identité de l'OGM;
- d) description de la modification génétique, de la technique employée et des caractéristiques de l'OGM qui en résulte;
- e) toute identification unique de l'OGM;
- f) taxinomie, nom usuel, point de collecte ou d'acquisition, et caractéristiques de l'organisme récepteur ou des organismes parentaux, pertinentes pour la prévention des risques biotechnologiques;
- g) centres d'origine et centres de diversité génétique, lorsqu'ils sont connus, de l'organisme récepteur ou des organismes parentaux, et description des habitats où les organismes peuvent persister ou proliférer;
- h) taxinomie, nom usuel, point de collecte ou d'acquisition et caractéristiques de l'organisme ou des organismes donneurs, pertinentes pour la prévention des risques biotechnologiques;
- i) usages pour lesquels l'OGM est autorisé;
- j) rapport d'évaluation des risques conforme aux prescriptions de l'annexe II de la directive 2001/18/CE;
- k) méthodes proposées pour assurer la manutention, le stockage, le transport et l'utilisation sûrs, y compris l'emballage, l'étiquetage, la documentation, les méthodes d'élimination et les procédures à suivre en cas d'urgence, le cas échéant.

#### PARTIE IV

#### ÉTIQUETAGE

La demande doit comprendre:

- a) une proposition d'étiquetage dans toutes les langues officielles de l'Union, lorsqu'une proposition d'étiquetage spécifique est requise conformément à l'article 5, paragraphe 3, point f), ou à l'article 17, paragraphe 3, point f), du règlement (CE) n° 1829/2003;
- b) soit une déclaration motivée indiquant que la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux ne suscite pas de préoccupations d'ordre éthique ou religieux, soit une proposition d'étiquetage dans toutes les langues officielles de l'Union, conformément à l'article 5, paragraphe 3, point g), ou à l'article 17, paragraphe 3, point g), du règlement (CE) n° 1829/2003;
- c) le cas échéant, une proposition d'étiquetage conforme aux prescriptions de l'annexe IV, point A 8, de la directive 2001/18/CE.

#### PARTIE V

#### MÉTHODES DE DÉTECTION, D'ÉCHANTILLONNAGE ET D'IDENTIFICATION ET MATÉRIEL DE RÉFÉRENCE

Le demandeur doit fournir les méthodes de détection, d'échantillonnage et d'identification et des échantillons de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux, accompagnés de leurs échantillons de contrôle, au laboratoire de référence de l'Union européenne (LRUE) visé à l'article 32 du règlement (CE) n° 1829/2003.

La demande doit contenir un exemplaire du formulaire de transmission de ces échantillons au LRUE dûment complété et une preuve d'envoi au LRUE.

La demande doit mentionner le lieu où le matériel de référence est disponible.

Le demandeur doit suivre les instructions en matière de préparation et d'envoi d'échantillons rédigées par le LRUE visé à l'article 32 du règlement (CE) n° 1829/2003. Ces instructions figurent à l'adresse suivante (<http://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/guidancedocs.htm>).

<sup>(1)</sup> JO L 287 du 5.11.2003, p. 1.

## PARTIE VI

**INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES À FOURNIR POUR LES PLANTES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉES ET/OU LES DENRÉES ALIMENTAIRES OU ALIMENTS POUR ANIMAUX CONSISTANT EN PLANTES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉES OU EN CONTENANT**

Les informations devant figurer dans la notification et énumérées à l'annexe III de la directive 2001/18/CE doivent être fournies dès lors qu'elles ne font pas partie des informations à fournir dans d'autres parties de la demande.

## PARTIE VII

**RÉSUMÉ DE LA DEMANDE**

La présente partie contient le formulaire type de résumé de la demande.

En fonction de l'objet de la demande, il se peut que certaines des informations ne doivent pas être indiquées.

Le résumé ne peut contenir les parties réputées confidentielles en application de l'article 30 du règlement (CE) n° 1829/2003.

## 1. INFORMATIONS GÉNÉRALES

1.1. **Informations sur la demande**

- a) État membre dans lequel la demande est introduite
- b) Numéro de la demande
- c) Dénomination du produit (dénomination commerciale et tout autre nom)
- d) Date de l'accusé de réception d'une demande valable

1.2. **Demandeur**

- a) Nom du demandeur
- b) Adresse du demandeur
- c) Nom et adresse du représentant du demandeur établi sur le territoire de l'Union (si le demandeur n'est pas établi sur le territoire de l'Union)

1.3. **Objet de la demande**

- a) Denrée alimentaire génétiquement modifiée
  - Denrée alimentaire consistant en plantes génétiquement modifiées ou en contenant
  - Denrée alimentaire produite à partir de plantes génétiquement modifiées ou contenant des ingrédients produits à partir de plantes de ce type
- b) Aliment pour animaux génétiquement modifié
  - Aliment pour animaux consistant en plantes génétiquement modifiées ou en contenant
  - Aliment pour animaux produit à partir de plantes génétiquement modifiées
- c) Plantes génétiquement modifiées destinées à l'alimentation humaine ou animale
  - Produits autres que des denrées alimentaires et aliments pour animaux consistant en plantes génétiquement modifiées ou en contenant non destinés à être cultivés
  - Semences et matériel de multiplication de plantes destinés à être cultivés dans l'Union

- 1.4. **Le produit ou les usages du ou des produits phytopharmaceutiques propres à celui-ci sont-ils déjà autorisés ou font-ils l'objet d'une autre procédure d'autorisation dans l'Union?**
- Non
- Oui  (dans ce cas, précisez)
- 1.5. **La plante génétiquement modifiée a-t-elle été notifiée en application de la partie B de la directive 2001/18/CE?**
- Oui
- Non  (dans ce cas, fournissez des données sur l'analyse des risques sur la base des éléments de la partie B de la directive 2001/18/CE)
- 1.6. **La plante génétiquement modifiée ou les produits dérivés ont-ils fait l'objet d'une notification antérieure en vue d'une mise sur le marché dans l'Union en application de la partie C de la directive 2001/18/CE?**
- Non
- Oui  (dans ce cas, précisez)
- 1.7. **Le produit a-t-il précédemment fait l'objet ou fait-il simultanément l'objet d'une demande et/ou d'une autorisation dans un pays tiers?**
- Non
- Oui  (dans ce cas, précisez le pays tiers, la date de la demande – et fournissez, le cas échéant, une copie des conclusions de l'évaluation des risques –, la date de l'autorisation et l'objet de la demande)
- 1.8. **Description générale du produit**
- a) Nom de la plante réceptrice ou parentale et fonction recherchée de la modification génétique.
- b) Types de produits dont la mise sur le marché est prévue au titre de l'autorisation demandée et formes particulières éventuelles sous lesquelles le produit ne peut être mis sur le marché (semences, fleurs coupées, parties végétatives, etc.) que le demandeur propose d'imposer comme conditions de l'autorisation.
- c) Usage auquel le produit est destiné et types d'utilisateurs.
- d) Toute instruction ou recommandation particulière en matière d'utilisation, de stockage et de manutention, y compris les restrictions obligatoires que le demandeur propose d'imposer comme conditions de l'autorisation.
- e) Zones géographiques de l'Union dans lesquelles le produit est destiné à être confiné en vertu de l'autorisation demandée, le cas échéant.
- f) Tout type d'environnement auquel le produit est inadapté.
- g) Prescriptions éventuelles proposées en matière d'emballage.
- h) Prescriptions éventuelles proposées en matière d'étiquetage en plus de celles prévues dans les actes législatifs de l'Union applicables autres que le règlement (CE) n° 1829/2003 et, si nécessaire, proposition d'étiquetage spécifique conformément à l'article 13, paragraphes 2 et 3, et à l'article 25, paragraphe 2, points c) et d), et paragraphe 3, du règlement (CE) n° 1829/2003.
- Dans le cas de produits autres que des denrées alimentaires et aliments pour animaux consistant en plantes génétiquement modifiées ou en contenant, la demande doit contenir une proposition d'étiquetage conforme aux prescriptions de l'annexe IV, point A 8, de la directive 2001/18/CE.
- i) Estimation de la demande potentielle:
- i) dans l'Union;
- ii) sur les marchés d'exportation de l'Union.
- j) Identificateur unique conformément au règlement (CE) n° 65/2004.

- 1.9. **Mesures que le demandeur se propose de prendre en cas de dissémination involontaire ou d'utilisation erronée du produit, et mesures d'élimination et de traitement prévues**
2. **INFORMATIONS CONCERNANT LES PLANTES RÉCEPTRICES OU (LE CAS ÉCHÉANT) PARENTALES**
- 2.1. **Dénomination complète**
  - a) Nom de la famille
  - b) Genre
  - c) Espèce
  - d) Sous-espèce
  - e) Cultivar/Lignée
  - f) Nom usuel
- 2.2. **Aires de répartition et de culture de la plante (y compris dans l'Union)**
- 2.3. **Informations sur la reproduction (aux fins de l'évaluation de la sécurité pour l'environnement)**
  - a) Mode(s) de reproduction
  - b) Facteurs spécifiques influant sur la reproduction
  - c) Temps de génération
- 2.4. **Compatibilité sexuelle avec d'autres espèces végétales cultivées ou sauvages (aux fins de l'évaluation de la sécurité pour l'environnement)**
- 2.5. **Capacité de survie (aux fins de l'évaluation de la sécurité pour l'environnement)**
  - a) Capacité de former des structures de survie ou de dormance
  - b) Facteurs spécifiques influant sur la capacité de survie
- 2.6. **Dissémination (aux fins de l'évaluation de la sécurité pour l'environnement)**
  - a) Modes de dissémination et portée de celle-ci
  - b) Facteurs spécifiques influant sur la dissémination
- 2.7. **Répartition géographique dans l'Union des espèces sexuellement compatibles (aux fins de l'évaluation de la sécurité pour l'environnement)**
- 2.8. **Pour les espèces végétales habituellement non cultivées dans l'Union, description de l'habitat naturel de la plante et informations sur ses prédateurs naturels, ses parasites, les espèces végétales avec lesquelles elle est en concurrence et ses symbiotes (aux fins de l'évaluation de la sécurité pour l'environnement)**
- 2.9. **Autres interactions potentielles de la plante, pertinentes pour la plante génétiquement modifiée, avec des organismes présents dans l'écosystème où elle est habituellement cultivée, ou utilisée ailleurs, et informations sur sa toxicité pour les êtres humains, les animaux et les autres organismes (aux fins de l'évaluation de la sécurité pour l'environnement)**
3. **CARACTÉRISATION MOLÉCULAIRE**
- 3.1. **Informations concernant la modification génétique**
  - a) Description des méthodes utilisées pour la modification génétique
  - b) Nature et source du vecteur utilisé
  - c) Source du ou des acides nucléiques du donneur utilisés pour la transformation, taille et fonction recherchée de chaque fragment constitutif de la région destinée à être insérée
- 3.2. **Informations concernant la plante génétiquement modifiée**
  - 3.2.1. *Description du ou des caractères et des caractéristiques introduits ou modifiés*

- 3.2.2. *Informations sur les séquences d'acide(s) nucléique(s) effectivement insérées ou supprimées*
- Nombre de copies de tous les inserts détectables, qu'ils soient complets ou partiels
  - En cas de suppression(s), taille et fonction de la ou des régions supprimées
  - Emplacement(s) intracellulaire(s) du ou des inserts (noyau, chloroplastes, mitochondrie, ou maintien sous une forme non intégrée), et méthodes de détermination de celui-ci ou de ceux-ci
  - Organisation du matériel génétique inséré au site d'insertion
  - En cas de modifications autres qu'une insertion ou une suppression, décrivez la fonction du matériel génétiquement modifié avant et après la modification et les changements dans l'expression des gènes directement dus à la modification.
- 3.2.3. *Informations sur l'expression de l'insert*
- Informations sur l'expression évolutive de l'insert durant le cycle de vie de la plante
  - Parties de la plante où l'insert est exprimé
- 3.2.4. *Stabilité génétique de l'insert et stabilité phénotypique de la plante génétiquement modifiée*
- 3.2.5. *Informations (aux fins de l'évaluation de la sécurité pour l'environnement) sur les différences entre la plante génétiquement modifiée et la plante réceptrice en ce qui concerne:*
- le ou les modes et/ou la vitesse de reproduction;
  - la dissémination;
  - la capacité de survie;
  - d'autres aspects.
- 3.2.6. *Tout changement de la capacité de la plante génétiquement modifiée de transférer du matériel génétique à d'autres organismes (aux fins de l'évaluation de la sécurité pour l'environnement)*
- Transfert génétique de la plante à des bactéries
  - Transfert génétique entre plantes
4. ANALYSE COMPARATIVE
- 4.1. **Choix de l'équivalent non transgénique et de comparateurs supplémentaires**
- 4.2. **Dispositif expérimental et analyse statistique des données issues des essais au champ pour analyse comparative**
- Description du dispositif expérimental (nombre de sites, périodes de végétation, étendue géographique, réplifications et nombre de variétés commerciales à chaque site) et de l'analyse statistique
- 4.3. **Sélection du matériel et des composés pour analyse**
- 4.4. **Analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques**
- 4.5. **Effets de la transformation**
5. TOXICOLOGIE
- Analyse toxicologique des protéines nouvellement exprimées
  - Analyse des nouveaux constituants autres que les protéines
  - Informations sur les constituants naturels de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux
  - Analyse de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier

6. ALLERGÉNICITÉ
  - a) Évaluation de l'allergénicité de la protéine nouvellement exprimée
  - b) Évaluation de l'allergénicité de la plante génétiquement modifiée entière
7. ÉVALUATION NUTRITIONNELLE
  - a) Évaluation nutritionnelle de la denrée alimentaire génétiquement modifiée
  - b) Évaluation nutritionnelle de l'aliment pour animaux génétiquement modifié
8. ÉVALUATION DE L'EXPOSITION – PRÉVISION DE LA QUANTITÉ CONSOMMÉE OU DE L'ÉTENDUE DE L'UTILISATION
9. CARACTÉRISATION DES RISQUES
10. SURVEILLANCE DE LA DENRÉE ALIMENTAIRE OU DE L'ALIMENT POUR ANIMAUX GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS CONSÉCUTIVE À LEUR MISE SUR LE MARCHÉ
11. ÉVALUATION DES EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT
  - 11.1. **Mécanisme d'interaction entre la plante génétiquement modifiée et les organismes cibles**
  - 11.2. **Changements potentiels dans les interactions de la plante génétiquement modifiée avec l'environnement biotique résultant de la modification génétique**
    - a) Persistance et caractère envahissant
    - b) Avantage ou inconvénient sélectif
    - c) Possibilité de transfert de gènes
    - d) Interactions de la plante génétiquement modifiée avec les organismes cibles
    - e) Interactions de la plante génétiquement modifiée avec des organismes non-cibles
    - f) Effets sur la santé humaine
    - g) Effets sur la santé animale
    - h) Effets sur les processus biogéochimiques
    - i) Incidence des techniques spécifiques de culture, de gestion et de récolte
  - 11.3. **Interactions potentielles avec l'environnement abiotique**
  - 11.4. **Caractérisation des risques**
12. PLAN DE SURVEILLANCE DES EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT
  - a) Informations générales (évaluation des risques et renseignements d'ordre général)
  - b) Interrelation entre l'évaluation des risques pour l'environnement et la surveillance des effets sur celui-ci
  - c) Surveillance propre à la plante génétiquement modifiée (démarche, stratégie, méthode et analyse)
  - d) Surveillance générale de l'incidence de la plante génétiquement modifiée (démarche, stratégie, méthode et analyse)
  - e) Signalement des résultats de la surveillance
13. TECHNIQUES DE DÉTECTION ET D'IDENTIFICATION DE LA PLANTE GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉE
14. INFORMATIONS SUR LES DISSÉMINATIONS ANTÉRIEURES DE LA PLANTE GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉE (AUX FINS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES POUR L'ENVIRONNEMENT)

**14.1. Historique des disséminations antérieures de la plante génétiquement modifiée notifiées en vertu de la partie B de la directive 2001/18/CE ou de la partie B de la directive 90/220/CEE du Conseil <sup>(1)</sup> par le même notifiant**

- a) Numéro de notification
- b) Conclusions de la surveillance consécutive à la dissémination
- c) Résultats de la dissémination quant aux risques éventuels pour la santé humaine et pour l'environnement, transmis à l'autorité compétente en application de l'article 10 de la directive 2001/18/CE

**14.2. Historique des disséminations antérieures de la plante génétiquement modifiée réalisées hors de l'Union par le même notifiant**

- a) Pays de dissémination
- b) Autorité supervisant la dissémination
- c) Site de dissémination
- d) But de la dissémination
- e) Durée de la dissémination
- f) But de la surveillance consécutive à la dissémination
- g) Durée de la surveillance consécutive à la dissémination
- h) Conclusions de la surveillance consécutive à la dissémination
- i) Résultats de la dissémination quant aux risques éventuels pour la santé humaine et pour l'environnement

---

<sup>(1)</sup> JO L 117 du 8.5.1990, p. 15.

## ANNEXE II

**EXIGENCES SCIENTIFIQUES RELATIVES À L'ÉVALUATION DES RISQUES PRÉSENTÉS PAR LES DENRÉES ALIMENTAIRES ET ALIMENTS POUR ANIMAUX GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS**

## I. INTRODUCTION

## 1. DÉFINITIONS

Aux fins de la présente annexe, les définitions ci-après s'appliquent:

1. on entend par «identification des dangers»: l'identification des agents biologiques, chimiques ou physiques capables de provoquer des effets néfastes sur la santé et qui peuvent être présents dans une denrée alimentaire ou un aliment pour animaux donné, ou un groupe de denrées ou d'aliments;
2. on entend par «caractérisation des dangers»: l'évaluation qualitative et/ou quantitative de la nature des effets néfastes sur la santé associés aux agents biologiques, chimiques ou physiques qui peuvent être présents dans des denrées alimentaires ou des aliments pour animaux;
3. on entend par «caractérisation des risques»: l'estimation qualitative et/ou quantitative, compte tenu des incertitudes inhérentes à cette estimation, de la probabilité de l'apparition et de la gravité d'effets néfastes potentiels ou connus sur la santé dans une population donnée, sur la base de l'identification des dangers, de la caractérisation de ceux-ci et de l'évaluation de l'exposition.

## 2. CONSIDÉRATIONS SPÉCIFIQUES

2.1. **Insertion de gènes marqueurs et d'autres séquences d'acide(s) nucléique(s) non essentielles à l'obtention du caractère recherché**

Pour faciliter l'évaluation des risques, le demandeur doit s'efforcer de limiter autant que possible la présence de séquences d'acide(s) nucléique(s) insérées non essentielles à l'obtention du caractère recherché.

La modification génétique de plantes et d'autres organismes se fait souvent à l'aide de gènes marqueurs, destinés à faciliter la sélection et l'identification des cellules génétiquement modifiées – qui contiennent le gène d'intérêt inséré dans le génome de l'organisme hôte – parmi la grande majorité de cellules non transformées. Le demandeur doit sélectionner ces gènes marqueurs avec soin, et l'article 4, paragraphe 2, de la directive 2001/18/CE doit être respecté. Dans ce contexte, le demandeur doit donc tendre à la mise au point d'OGM sans recourir à des gènes marqueurs de la résistance aux antibiotiques.

2.2. **Évaluation des risques présentés par des denrées alimentaires ou aliments pour animaux génétiquement modifiés contenant des événements de transformation empilés**

Pour l'évaluation des risques présentés par des denrées alimentaires ou aliments pour animaux génétiquement modifiés contenant des événements de transformation empilés obtenus par croisement classique de plantes génétiquement modifiées contenant un ou plusieurs événements de transformation, le demandeur doit fournir une évaluation des risques présentés par chaque événement de transformation simple ou, conformément à l'article 3, paragraphe 6, du présent règlement, faire référence à la ou aux demandes déjà introduites. L'évaluation des risques présentés par des denrées alimentaires ou aliments pour animaux génétiquement modifiés contenant des événements de transformation empilés doit également comporter une évaluation des aspects suivants:

- a) la stabilité des événements de transformation;
- b) l'expression des événements de transformation;
- c) les effets potentiels (synergies ou antagonismes) résultant de la combinaison des événements de transformation, ces effets faisant l'objet d'une évaluation conforme aux points 1.4 (toxicologie), 1.5 (allergénicité) et 1.6 (évaluation nutritionnelle).

Pour les denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés qui consistent en plantes génétiquement modifiées, en contiennent ou sont produits à partir de plantes de ce type et dont la culture est associée à la production de matériel génétiquement modifié contenant plusieurs sous-combinaisons d'événements de transformation (cultures avec ségrégation), la demande doit porter sur chaque sous-combinaison qui n'a pas encore été autorisée, quelle qu'en soit l'origine. En pareil cas, le demandeur doit étayer par une motivation scientifique l'inutilité de fournir des données expérimentales à propos des sous-combinaisons concernées ou, en l'absence de motivation scientifiquement étayée, fournir ces données expérimentales.

Pour les denrées alimentaires ou aliments pour animaux génétiquement modifiés qui consistent en plantes génétiquement modifiées, en contiennent ou sont produits à partir de plantes de ce type et dont la culture n'aboutit pas à la production de matériel génétiquement modifié contenant plusieurs combinaisons d'événements de transformation (cultures sans ségrégation), la demande doit porter uniquement sur la combinaison destinée à être mise sur le marché.

Les règles fixées au présent point s'appliquent mutatis mutandis aux événements de transformation combinés par d'autres moyens, dont la cotransformation et la retransformation.

## II. EXIGENCES SCIENTIFIQUES

1. IDENTIFICATION ET CARACTÉRISATION DES DANGERS
  - 1.1. **Informations concernant les plantes réceptrices ou (le cas échéant) parentales**
    - 1.1.1. Le demandeur doit fournir des informations exhaustives relatives aux plantes réceptrices ou (le cas échéant) parentales permettant:
      - a) d'évaluer toute source de préoccupation éventuelle telle que la présence de toxines ou d'allergènes naturels;
      - b) de déterminer la nécessité d'analyses spécifiques.
    - 1.1.2. Aux fins visées au point 1.1.1, le demandeur doit fournir les renseignements suivants:
      - a) la dénomination complète:
        - i) nom de la famille;
        - ii) genre;
        - iii) espèce;
        - iv) sous-espèce;
        - v) cultivar/lignée ou souche;
        - vi) nom usuel;
      - b) les aires de répartition et de culture de la plante, y compris dans l'Union;
      - c) des informations sur leur innocuité pour les plantes réceptrices ou parentales, y compris toute toxicité ou allergénicité connues;
      - d) des données sur l'utilisation antérieure et actuelle de la plante réceptrice, dont l'historique d'utilisation sûre en tant que denrée alimentaire ou aliment pour animaux, des informations sur la façon dont la plante est généralement cultivée, transportée et stockée, sur l'obligation éventuelle d'une transformation particulière de celle-ci afin de la rendre propre à la consommation et sur le rôle habituel de la plante dans le régime alimentaire (par exemple, la partie de la plante utilisée comme source alimentaire, l'importance de la consommation de la plante dans certaines sous-catégories de la population, les macronutriments ou micronutriments importants qu'elle apporte au régime alimentaire).
  - 1.2. **Caractérisation moléculaire**
    - 1.2.1. *Informations concernant la modification génétique*

Le demandeur doit fournir suffisamment d'informations sur la modification génétique pour permettre:

      - a) l'identification du ou des acides nucléiques destinés à être utilisés pour la transformation ainsi que celle des séquences de vecteurs connexes qui pourraient être apportées à la plante réceptrice;
      - b) la caractérisation du ou des acides nucléiques effectivement insérés dans la plante.
    - 1.2.1.1. Description des méthodes utilisées pour la modification génétique

Le demandeur doit fournir des informations sur les éléments suivants:

      - a) la méthode de transformation génétique assortie de références pertinentes;
      - b) le matériel végétal récepteur;
      - c) l'espèce et la souche d'*Agrobacterium* et d'autres microbes utilisés durant le processus de transformation génétique, le cas échéant;
      - d) les plasmides assistants (*helper*) utilisés durant le processus de transformation génétique, le cas échéant;
      - e) la source du ou des acides nucléiques entraîneurs (*carrier*) utilisés durant le processus de transformation génétique, le cas échéant.

#### 1.2.1.2. Nature et source du vecteur utilisé

Le demandeur doit fournir les informations suivantes:

- a) une carte physique des éléments fonctionnels et autres composants des plasmides/vecteurs, assortie des informations pertinentes nécessaires à l'interprétation des analyses moléculaires [telles que les sites de restriction, la position des amorces utilisées dans la réaction en chaîne par polymérase (PCR) et l'emplacement des sondes utilisées lors des analyses de transfert d'ADN (technique de Southern)]. La région destinée à être insérée doit être clairement indiquée;
- b) un tableau identifiant chaque composant du plasmide/vecteur (dont la région destinée à être insérée), sa taille, son origine et la fonction recherchée.

#### 1.2.1.3. Source du ou des acides nucléiques utilisés pour la transformation, taille et fonction recherchée de chaque fragment constitutif de la région destinée à être insérée

Le demandeur doit fournir des renseignements sur le ou les organismes donneurs et sur la ou les séquences d'acide(s) nucléique(s) dont l'insertion est prévue permettant de vérifier si ces organismes ou séquences pourraient, par leur nature, poser un problème de sécurité.

Les informations relatives à la fonction de la ou des régions d'acide nucléique destinées à être insérées doivent comprendre les éléments suivants:

- a) la totalité de la séquence d'acide(s) nucléique(s) dont l'insertion est prévue, accompagnée d'informations sur toute altération délibérée de la ou des séquences correspondantes dans le ou les organismes donneurs;
- b) l'historique d'utilisation sûre du ou des produits géniques issus des régions destinées à être insérées;
- c) des données relatives au lien éventuel entre les produits géniques et des toxines, facteurs antinutritionnels et allergènes connus.

Les informations décrivant chaque organisme donneur doivent comprendre:

- la classification taxinomique,
- un historique d'utilisation sûre des denrées alimentaires et des aliments pour animaux.

#### 1.2.2. Informations concernant la plante génétiquement modifiée

##### 1.2.2.1. Description générale du ou des caractères et des caractéristiques introduits ou modifiés

Les informations fournies à ce titre peuvent être limitées à une description générale du ou des caractères introduits et des changements phénotypiques et métaboliques induits dans la plante concernée.

Ainsi, si le caractère introduit est la tolérance à un herbicide, le demandeur doit fournir des informations sur le mode d'action de la substance active et son métabolisme dans la plante.

##### 1.2.2.2. Informations sur les séquences effectivement insérées ou supprimées

Le demandeur doit fournir les informations suivantes:

- a) la taille et le nombre de copies de tous les inserts détectables, qu'ils soient complets ou partiels; ces paramètres découlent généralement d'une analyse selon la technique de Southern.

Les combinaisons de sondes/d'enzymes de restriction utilisées à cet effet doivent porter sur la gamme complète des séquences qui pourraient être insérées dans la plante génétiquement modifiée, telles que toute partie du plasmide/vecteur ou tout acide nucléique entraîneur ou étranger restant dans la plante génétiquement modifiée.

L'analyse selon la technique de Southern doit être appliquée à la totalité du locus ou des loci transgéniques ainsi qu'aux séquences flanquantes, et tous les contrôles appropriés doivent être prévus.

Des méthodes complémentaires (la PCR en temps réel, par exemple) peuvent être utilisées pour déterminer le nombre de copies de l'insert;

- b) l'organisation et la séquence du matériel génétique inséré à chaque site d'insertion sous une forme électronique standard, pour permettre la mise en évidence des changements dans les séquences insérées par rapport à la séquence destinée à être insérée;
- c) en cas de suppression(s), la taille et la fonction de la ou des régions supprimées, si possible;
- d) le ou les emplacements intracellulaires du ou des inserts (noyau, chloroplastes, mitochondrie, ou maintien sous une forme non intégrée), et les méthodes de détermination de ces emplacements;
- e) les séquences aux deux régions flanquantes (tant à l'extrémité 5' qu'en 3') de chaque site d'insertion, sous une forme électronique standard, pour permettre l'identification d'interruptions de gènes connus.

Des analyses bio-informatiques doivent être pratiquées à partir de bases de données à jour pour rechercher des similarités au sein de l'espèce et avec d'autres espèces.

En cas de plantes génétiquement modifiées contenant des événements de transformation empilés, la sécurité des interactions éventuelles entre toute modification non recherchée à chaque site d'insertion doit être évaluée;

- f) les cadres ouverts de lecture (ci-après les «ORF», par lesquels on entend toute séquence de nucléotide contenant une série de codons non interrompue par un codon stop dans le même cadre de lecture) créés par la modification génétique soit aux sites de jonction avec l'ADN génomique, soit en raison de réarrangements internes du ou des inserts.

Les ORF doivent être analysés entre deux codons stop, sans limitation quant à leur longueur. Des analyses bio-informatiques doivent être pratiquées à partir de bases de données à jour pour déceler d'éventuelles similarités avec des toxines ou allergènes connus.

Les caractéristiques et les références des versions des bases de données doivent être fournies.

En fonction des informations recueillies, il pourrait être nécessaire de procéder à des analyses supplémentaires (une analyse de transcription, par exemple) pour compléter l'évaluation des risques.

#### 1.2.2.3. Informations sur l'expression du ou des inserts

Le demandeur doit fournir des informations permettant:

- de démontrer que la séquence insérée/modifiée induit les modifications recherchées au niveau des protéines, des ARN et/ou des métabolites,
- de caractériser l'expression potentielle non recherchée de nouveaux ORF dont les analyses menées au titre du point 1.2.2.2 f) ont révélé qu'ils posaient un problème de sécurité.

À cet effet, le demandeur doit fournir les informations suivantes:

- a) la ou les méthodes appliquées pour analyser l'expression du transgène, assorties de leurs critères de performance;
- b) l'expression évolutive de l'insert tout au long du développement de la plante.

La fourniture d'informations relatives à l'expression évolutive doit être déterminée cas par cas, compte tenu du promoteur utilisé, de l'effet ou des effets recherchés de la modification et de l'objet de la demande;

- c) les parties de la plante où l'insert/les séquences modifiées sont exprimés;
- d) toute expression non recherchée de nouveaux ORF décelés au titre du point 1.2.2.2 f) qui posent un problème de sécurité;
- e) des données sur l'expression de protéines, données brutes comprises, obtenues à partir des essais au champ et mises en relation avec les conditions de culture.

Dans tous les cas, des données relatives aux niveaux d'expression dans les parties de la plante destinées à l'alimentation humaine ou animale doivent être fournies.

Des informations doivent en outre être fournies sur l'expression de gènes cibles dans d'autres parties de la plante en cas d'utilisation de promoteurs spécifiques à certains tissus, lorsque ces informations présentent un intérêt pour l'évaluation de la sécurité. Les données à fournir pour l'expression de protéines doivent provenir d'au moins trois sites de culture, ou d'un seul, mais alors sur trois périodes de végétation au moins. Il est permis de permuter sites et périodes de végétation, pour autant qu'il soit satisfait à l'exigence minimale ci-dessus. Lorsque la nature de l'insert le justifie (par exemple, si l'objectif est une extinction ou en cas de modification intentionnelle des voies biochimiques), le ou les ARN ou métabolites spécifiques doivent être analysés.

En cas d'extinctions par expression de l'ARNi, il y a lieu de rechercher tout gène «non ciblé» par une analyse *in silico* afin de déterminer si la modification génétique peut avoir une incidence sur l'expression d'autres gènes posant un problème de sécurité;

- f) des données sur l'expression concernant l'empilement d'événements de transformation par croisement classique afin d'évaluer les interactions éventuelles entre les événements qui peuvent poser davantage de problèmes de sécurité concernant l'expression des protéines et des caractères que les différents événements de transformation simples. Cette évaluation doit se fonder sur les données obtenues à partir de plantes cultivées dans les mêmes essais au champ. Des informations complémentaires pourraient être nécessaires cas par cas lorsque des problèmes sont décelés.

#### 1.2.2.4. Stabilité génétique de l'insert et stabilité phénotypique de la plante génétiquement modifiée

Le demandeur doit fournir des informations permettant:

- a) de démontrer la stabilité génétique du locus ou des loci transgéniques ainsi que la stabilité phénotypique et le ou les schémas de transmission héréditaire du ou des caractères introduits;
- b) d'établir, dans le cas d'événements de transformation empilés, que chacun des événements de transformation empilés dans la plante présente des propriétés et caractéristiques moléculaires identiques à celles des plantes à événement de transformation simple.

À cet effet, le demandeur doit fournir des données attestant un caractère stable sur plusieurs générations ou cycles végétatifs (cinq, en principe) pour les plantes contenant un événement de transformation simple. Les données de la première et de la dernière génération ou du premier et du dernier cycle végétatif suffisent. La provenance du matériel utilisé pour l'analyse doit être précisée. Les résultats doivent être évalués au moyen de méthodes statistiques appropriées.

Pour les événements de transformation empilés, les événements de transformation originaux doivent être comparés avec les événements de transformation empilés à l'aide de matériels végétaux représentatifs des matériels destinés à la production commerciale. Le demandeur doit dûment motiver le choix des matériels végétaux utilisés. Les comparaisons doivent porter notamment sur les séquences des inserts et des régions flanquantes obtenues à partir de plantes génétiquement modifiées contenant des événements simples et de plantes contenant des événements de transformation empilés.

Pour évaluer la stabilité génétique du ou des événements de transformation, le demandeur doit s'appuyer sur les informations à l'échelle moléculaire appropriées visées au point 1.2.2.2.

#### 1.2.2.5. Risques potentiels associés au transfert horizontal de gènes

Le demandeur doit évaluer la probabilité d'un transfert horizontal de gènes du produit aux êtres humains, aux animaux ou aux micro-organismes et tout risque potentiel associé lorsque du ou des acides nucléiques intacts et fonctionnels restent dans la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux génétiquement modifiés.

#### 1.2.3. Conclusions de la caractérisation moléculaire

La caractérisation moléculaire doit fournir des données sur la structure et l'expression du ou des inserts ainsi que sur la stabilité du ou des caractères recherchés, y compris en cas d'événements de transformation empilés par sélection classique.

Une mention spécifique doit être ajoutée lorsque la caractérisation moléculaire de la ou des modifications génétiques pose des problèmes de sécurité liés à l'interruption de gènes endogènes ou de séquences régulatrices.

La caractérisation moléculaire doit également avoir pour objectif de vérifier si la ou les modifications génétiques posent un quelconque problème lié au potentiel de production de protéines ou de substances non recherchées, notamment de nouvelles toxines ou de nouveaux allergènes.

Les éventuels changements non recherchés décelés au titre du présent point doivent faire l'objet de la ou des parties complémentaires correspondantes de l'évaluation de la sécurité.

### 1.3. Analyse comparative

Avec la caractérisation moléculaire, l'analyse comparative de la composition et des caractéristiques agronomiques et phénotypiques doit constituer le point de départ permettant de structurer et d'exécuter l'évaluation des risques d'un nouvel aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié.

Elle doit avoir pour objet l'inventaire des similarités et des différences:

- a) de composition, de qualité agronomique et de caractéristiques phénotypiques (altérations recherchées ou non) entre la plante génétiquement modifiée et son équivalent non transgénique;
- b) de composition entre l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié et son équivalent non transgénique.

S'il n'est pas possible de déterminer d'équivalent non transgénique approprié, l'évaluation comparative de la sécurité est impossible, auquel cas l'évaluation de la sécurité et l'évaluation nutritionnelle de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié doivent être menées conformément aux dispositions du règlement (CE) n° 258/97 du Parlement européen et du Conseil <sup>(1)</sup> applicables aux nouveaux aliments n'ayant pas d'équivalent non transgénique [ce sera le cas, par exemple, lorsque l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié n'est pas étroitement lié à une denrée alimentaire ou à un aliment pour animaux possédant un historique d'utilisation sûre, ou lorsqu'un ou des caractères spécifiques sont introduits en vue d'induire des changements complexes dans la composition de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié].

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

Pour les cultures à multiplication végétative, l'équivalent non transgénique doit en principe être la variété quasi isogénique utilisée pour générer la lignée transgénique.

Pour les cultures à reproduction sexuée, l'équivalent non transgénique doit présenter un patrimoine génétique comparable à celui de la plante génétiquement modifiée. Dès lors que la plante génétiquement modifiée a été mise au point par rétrocroisement, un équivalent non transgénique à patrimoine génétique aussi proche que possible de celui de la plante génétiquement modifiée doit être sélectionné.

Le demandeur peut en outre prévoir un comparateur présentant un patrimoine génétique encore plus proche de celui de la plante génétiquement modifiée que l'est celui de l'équivalent non transgénique (le produit d'une ségrégation négative, par exemple).

Pour les plantes génétiquement modifiées tolérantes à un herbicide, l'influence éventuelle des pratiques agricoles attendues sur l'expression des critères étudiés doit être évaluée par la comparaison de trois matériels d'essai: la plante génétiquement modifiée exposée à l'herbicide d'intérêt, d'une part, l'équivalent non transgénique et la plante génétiquement modifiée traités tous deux à l'herbicide classique, d'autre part.

Dans le cas d'événements de transformation empilés, il n'est pas toujours possible d'utiliser un équivalent non transgénique au patrimoine génétique aussi proche de celui de la plante génétiquement modifiée que l'est celui de l'équivalent non transgénique utilisé d'ordinaire pour un événement de transformation simple. En pareil cas, le demandeur doit motiver dûment le choix de l'équivalent non transgénique et en évaluer les limites aux fins de l'évaluation des risques. Le demandeur peut en outre prévoir des comparateurs supplémentaires, tels que des lignées génétiquement modifiées parentales simples ou des lignées génétiquement modifiées contenant une sous-combinaison d'événements de transformation empilés ayant fait l'objet d'une demande, ou encore des produits de ségrégation négative dérivés de ces lignées génétiquement modifiées. Le demandeur doit fournir des informations détaillées pour étayer la sélection de comparateurs supplémentaires.

Dans tous les cas, le demandeur doit fournir des informations relatives au schéma de sélection (pedigree) appliqué à la plante génétiquement modifiée, à l'équivalent non transgénique et, le cas échéant, aux comparateurs supplémentaires retenus, et motiver dûment ses choix. L'historique d'utilisation sûre de l'équivalent non transgénique doit être dûment étayé par des données tant qualitatives que quantitatives.

De plus amples orientations relatives à l'application des exigences du présent point figurent dans l'avis scientifique de l'EFSA intitulé «Guidance on selection of comparators for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed» (Orientations relatives à la sélection de comparateurs pour l'évaluation des risques présentés par les plantes génétiquement modifiées et les denrées alimentaires et aliments pour animaux dérivés) <sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> JO L 43 du 14.2.1997, p. 1.

<sup>(2)</sup> EFSA Journal (2011); 9(5):2149.

### 1.3.2. Dispositif expérimental et analyse statistique des données issues des essais au champ pour analyse comparative

#### 1.3.2.1. Description des protocoles pour le dispositif expérimental

##### a) Principes du dispositif expérimental

Des essais au champ destinés à la production de matériel pour l'analyse comparative doivent être pratiqués afin de déterminer si la plante génétiquement modifiée et/ou les denrées alimentaires ou aliments pour animaux génétiquement modifiés diffèrent de l'équivalent non transgénique et/ou sont équivalents aux variétés de référence non génétiquement modifiées possédant un historique d'utilisation sûre.

Pour chaque critère évalué, l'analyse comparative doit prévoir les deux démarches suivantes:

- i) la recherche de différences, afin de déceler toute différence entre la plante génétiquement modifiée et son équivalent non transgénique, différence qui pourrait être considérée comme un danger en fonction de sa nature ainsi que de l'ampleur et de la nature de l'exposition;
- ii) la recherche de l'équivalence, afin d'établir l'éventuelle équivalence entre la plante génétiquement modifiée et les variétés de référence non génétiquement modifiées, à l'exception du ou des caractères introduits.

Lors de la recherche de différences, l'hypothèse nulle doit être celle de l'absence de différence entre l'OGM et son équivalent non transgénique, l'hypothèse non nulle étant celle de l'existence d'une différence.

Si l'évaluation des risques se fait à l'aide d'un ou de comparateurs supplémentaires, il s'agit de rechercher des différences entre la plante génétiquement modifiée et chacun des comparateurs supplémentaires conformément aux prescriptions du point 1.3.2.2 applicable à la recherche de différences entre la plante génétiquement modifiée et son équivalent non transgénique.

Pour la recherche de l'équivalence, l'hypothèse nulle doit être que la différence entre l'OGM et l'ensemble des variétés de référence est d'une taille au moins égale à la différence minimale définie (voir point 1.3.2.2), l'hypothèse non nulle étant celle de l'absence de différence ou l'existence d'une différence entre l'OGM et l'ensemble des variétés de référence d'une taille inférieure au minimum défini.

L'équivalence univoque entre l'OGM et l'ensemble des variétés de référence pour le critère évalué est établie si l'hypothèse nulle est rejetée. Les limites d'équivalence utilisées pour la vérification de l'équivalence doivent représenter de façon adéquate l'ampleur de la variation naturelle attendue pour les variétés de référence possédant un historique d'utilisation sûre.

##### b) Protocoles spécifiques du dispositif expérimental

Les causes de la variation naturelle sont multiples: la variation au sein d'une variété est due à des facteurs environnementaux, tandis que la variation entre variétés est due à une combinaison de facteurs tant génétiques qu'environnementaux. Pour détecter et estimer les différences imputables uniquement aux génotypes, il est essentiel de tenir compte de la variabilité liée à l'environnement. Les variétés de référence non génétiquement modifiées doivent dès lors être intégrées dans le dispositif expérimental des essais au champ, en nombre suffisant pour une estimation adéquate de la variabilité nécessaire à la fixation des limites d'équivalence. Tout matériel faisant l'objet des essais (plantes génétiquement modifiées, équivalents non transgéniques, variétés de référence et, le cas échéant, tout comparateur supplémentaire) doit être réparti de manière aléatoire dans les parcelles d'un seul champ sur chaque site, en principe en vue d'un dispositif expérimental totalement aléatoire ou en blocs avec répartition au hasard. Les différents sites retenus pour les essais au champ doivent être représentatifs des différentes conditions météorologiques et agronomiques de culture, ce choix devant être expressément motivé. Les variétés de référence non génétiquement modifiées doivent être appropriées aux sites retenus et leur choix doit être dûment motivé. Si la diversité des conditions de culture est limitée, le demandeur doit reproduire les essais au champ sur plus d'une année.

Pour chaque site, les matériels faisant l'objet des essais, comprenant des plantes génétiquement modifiées, leur équivalent non transgénique et, au besoin, un ou des comparateurs supplémentaires, doivent être identiques pour toutes les répétitions. En outre, sauf circonstances dûment motivées, au moins trois variétés de référence non génétiquement modifiées possédant un historique connu d'utilisation sûre doivent être cultivées sur chaque site et doivent, elles aussi, être identiques d'une répétition à l'autre. La répétition sur chaque site constitue le nombre de résultats obtenus pour chaque matériel d'essai: le nombre de répétitions ne peut en aucun cas être inférieur à quatre, quel que soit le site. Toutefois, s'il n'existe que deux variétés de référence appropriées sur un site donné, le nombre de répétitions doit être de six sur ce site; s'il n'en existe qu'une, ce nombre doit être de huit.

Chaque essai au champ doit être répliqué en au moins huit sites choisis pour leur représentativité de différents environnements récepteurs supposés dans lesquels la plante est destinée à être cultivée. Les essais au champ peuvent être menés sur une seule année ou répartis sur plusieurs années. Les variétés de référence non génétiquement modifiées peuvent différer d'un site à l'autre, au moins six variétés de référence différentes devant être utilisées pour l'ensemble des essais au champ.

Lorsque la plante génétiquement modifiée fait l'objet d'essais en même temps que d'autres plantes génétiquement modifiées de la même espèce cultivée (*Zea mays*, par exemple), le matériel destiné à l'évaluation comparative de ces différentes plantes génétiquement modifiées peut être produit simultanément sur le même site et dans le cadre d'un même essai au champ, les différentes plantes génétiquement modifiées et le ou les comparateurs correspondants étant dans ce cas placés dans le même bloc avec répartition au hasard. En pareil cas, les deux conditions ci-après sont d'application stricte:

- i) l'équivalent non transgénique et, le cas échéant, le ou les comparateurs supplémentaires doivent toujours se trouver dans le même bloc que la plante génétiquement modifiée;
- ii) les différentes plantes génétiquement modifiées, le ou les comparateurs correspondants et toutes les variétés de référence non génétiquement modifiées utilisées pour déterminer l'équivalence entre celles-ci et ces plantes génétiquement modifiées doivent être répartis de manière aléatoire dans chaque bloc.

Si le nombre de parcelles par bloc requis pour un essai au champ de ce type est supérieur à seize, il est permis d'utiliser une répartition par blocs incomplets partiellement équilibrés, pour réduire le nombre de parcelles par bloc, et ce par l'exclusion de certaines des plantes génétiquement modifiées et du ou des comparateurs correspondants de chaque bloc. En pareil cas, les deux conditions ci-après sont d'application stricte:

- i) l'équivalent non transgénique doit toujours se trouver dans le même bloc que la plante génétiquement modifiée correspondante;
- ii) toutes les variétés de référence non génétiquement modifiées doivent se trouver dans chacun des blocs incomplets et être réparties de manière aléatoire avec les plantes et leur(s) comparateur(s).

Les essais au champ doivent être correctement décrits et doivent fournir des renseignements sur les paramètres importants tels que la gestion du champ avant le semis, la date de semis, la nature du sol, l'utilisation d'herbicides, les conditions – climatiques, environnementales ou autres – pendant la culture et lors de la récolte, ainsi que les conditions de stockage du matériel récolté.

De plus amples orientations relatives à l'application des exigences du présent point figurent dans l'avis de l'EFSA intitulé «Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs» (Considérations statistiques relatives à l'évaluation de la sécurité des OGM) <sup>(1)</sup>.

#### 1.3.2.2. Analyse statistique

L'analyse des données doit être présentée sous une forme claire, à l'aide d'unités scientifiques normalisées. Les données brutes et le code de programmation utilisés pour l'analyse statistique doivent être communiqués sous une forme modifiable.

Une transformation des données peut être nécessaire pour garantir la normalité et fournir une échelle appropriée sur laquelle les effets statistiques sont additifs. Pour de nombreuses variables dépendantes (les critères évalués), une transformation logarithmique devrait être la solution indiquée. En pareil cas, toute différence entre le matériel génétiquement modifié et tout autre matériel faisant l'objet des essais doit être interprétée sous la forme d'un ratio sur l'échelle naturelle. Toutefois, lorsqu'une transformation logarithmique ne donne pas de résultats adéquats, il convient d'utiliser l'échelle naturelle ou une autre échelle.

La variabilité totale de chaque critère évalué observé dans les essais au champ doit être estimée et faire l'objet d'une partition au moyen de modèles statistiques adéquats afin de déduire deux ensembles de limites de confiance et de fixer des limites d'équivalence inférieure et supérieure à partir de la variabilité observée dans les variétés de référence. Un ensemble de limites de confiance doit être utilisé pour la recherche de différences, l'autre devant être utilisé avec les limites d'équivalence pour la recherche de l'équivalence.

Un modèle statistique mixte linéaire doit être utilisé pour le calcul des limites de confiance dans les deux cas (c'est-à-dire tant pour la recherche de différences que pour celle de l'équivalence); un modèle légèrement différent doit être utilisé pour estimer les limites d'équivalence requises pour la recherche de l'équivalence.

<sup>(1)</sup> EFSA Journal (2010); 8(1):1250.

Une variable indicatrice doit être désignée par la lettre *I* (décentrée dans le modèle mixte), *I* valant 1 pour une parcelle comptant l'une des variétés de référence non génétiquement modifiées et 0 dans les autres cas. Les facteurs aléatoires pour le modèle 1 doivent être – notamment, mais il peut y en avoir d'autres – ceux qui représentent la variation, primo, entre les matériels d'essai (soit la plante génétiquement modifiée, son équivalent non transgénique, toutes les variétés de référence non génétiquement modifiées et tout comparateur supplémentaire), secundo, dans l'interaction entre les matériels d'essai et *I*, tertio, entre les sites, et quarto, entre les blocs d'un même site. Le modèle 2 doit être identique au modèle 1, si ce n'est qu'il doit omettre le facteur aléatoire représentant l'interaction entre les matériels d'essai et *I*.

Le facteur fixe pour les deux modèles doit comporter autant de niveaux qu'il existe de matériels d'essai et représenter les contrastes entre les moyennes des matériels d'essai. Les matériels d'essai sont ceux cités ci-dessus: la plante génétiquement modifiée, son équivalent non transgénique, l'ensemble des variétés de référence non génétiquement modifiées, ainsi que tout matériel d'essai supplémentaire. L'ensemble des variétés de référence non génétiquement modifiées est considéré comme un seul niveau du facteur fixe. Pour la recherche de différences, la composante du facteur fixe à analyser est le contraste à un seul degré de liberté entre la plante génétiquement modifiée et son équivalent non transgénique. Pour la recherche de l'équivalence, cette composante est le contraste à un seul degré de liberté entre la plante génétiquement modifiée et l'ensemble des variétés de référence non génétiquement modifiées.

Les deux recherches (de différences et de l'équivalence) doivent être menées en s'appuyant sur la correspondance entre la vérification des hypothèses et la construction des limites de confiance. Dans le cas de la recherche de l'équivalence, la démarche suivie doit s'appuyer sur la méthode du double test unilatéral (TOST), l'hypothèse nulle de la non-équivalence devant être rejetée lorsque les deux limites de confiance se situent entre les limites d'équivalence. Le choix de limites de confiance à 90 % correspond au niveau habituel de 95 % pour la recherche statistique de l'équivalence.

Les résultats des recherches de différences et de l'équivalence doivent être représentés visuellement pour tous les critères évalués simultanément, sur un seul diagramme ou sur plusieurs.

Le ou les diagrammes utilisés doivent présenter, pour chaque critère évalué, la ligne d'absence de différence entre le matériel génétiquement modifié et son équivalent non transgénique ainsi que les limites d'équivalence inférieure et supérieure ajustées, la différence moyenne entre le matériel génétiquement modifié et son équivalent non transgénique, de même que les limites de confiance de cette différence (l'ensemble des résultats possibles pour un critère donné est illustré par le diagramme de l'illustration 1).

Lorsque du matériel fait l'objet des essais en tant que comparateur en sus de l'équivalent non transgénique, le ou les diagrammes doivent indiquer la différence moyenne entre le matériel génétiquement modifié et ce comparateur ainsi que les limites de confiance et limites d'équivalence ajustées de celle-ci, pour tout comparateur supplémentaire, par référence à la même base, en l'occurrence celle définie par l'équivalent non transgénique. La ligne d'absence de différence sur l'échelle logarithmique correspond à un facteur multiplicateur de l'unité sur l'échelle naturelle. Les valeurs désignant le changement sur l'échelle naturelle doivent être reportées sur l'axe des abscisses. Dans le cas d'une transformation logarithmique, les facteurs de changement «2x» et «½x» doivent figurer à égale distance de part et d'autre de la ligne d'absence de différence.

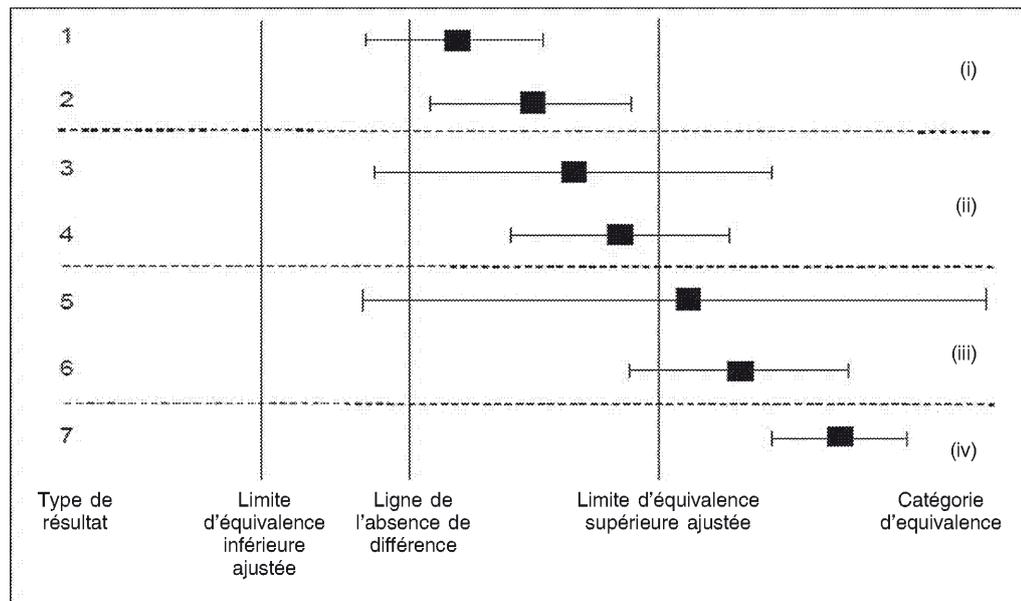
En dépit de la proportion attendue de différences faussement significatives, le demandeur doit signaler et analyser toute différence significative observée entre la culture génétiquement modifiée, son équivalent non transgénique et, le cas échéant, tout autre matériel faisant l'objet des essais, en mettant l'accent sur leur pertinence biologique (voir point 3, «Caractérisation des risques»).

Chaque cas signalé doit faire l'objet d'une description détaillée pour chaque critère analysé, comprenant:

- a) les hypothèses sous-tendant l'analyse;
- b) la spécification exhaustive des modèles mixtes retenus, assortie d'une mention des effets fixes et aléatoires;
- c) les résultats de toute recherche d'interaction entre les matériels faisant l'objet des essais et les sites d'essai;
- d) les effets fixes, assortis de la variation résiduelle estimée correspondante avec laquelle ils sont comparés, ainsi que les composantes de variance pour les facteurs aléatoires;
- e) une estimation du nombre de degrés de liberté;
- f) toute autre information statistique pertinente.

Un examen de l'incidence probable d'autres conditions de culture non testées lors de l'essai au champ doit être fourni.

*Illustration 1.* Version simplifiée d'un diagramme illustrant une évaluation comparative et présentant les sept types de résultats possibles pour chaque critère évalué pris séparément. Après ajustement des limites d'équivalence, une seule limite de confiance (pour la différence) sert pour l'évaluation visuelle du résultat des deux démarches (recherches de différences et de l'équivalence). Dans l'exemple illustré, seule la limite d'équivalence supérieure ajustée a été prise en compte. Sont représentées: la moyenne de la culture génétiquement modifiée sur une échelle adéquate (le carré), les limites de confiance (les «moustaches») de la différence entre la culture génétiquement modifiée et son équivalent non transgénique (la droite illustrant l'intervalle de confiance), une ligne verticale indiquant l'absence de différence (pour la recherche de différences), ainsi que des lignes verticales indiquant les limites d'équivalence ajustées (pour la recherche de l'équivalence). Pour les résultats des types 1, 3 et 5, l'hypothèse nulle (absence de différence) ne peut être rejetée; pour les résultats des types 2, 4, 6 et 7, la culture génétiquement modifiée diffère de son équivalent transgénique. Pour interpréter l'équivalence, quatre catégories ont été créées, de i) à iv): pour la catégorie i), l'hypothèse nulle de la non-équivalence est rejetée au profit de l'équivalence, tandis que pour les trois autres catégories, l'hypothèse de la non-équivalence ne peut être rejetée.



A. En ce qui concerne la recherche de différences, chaque résultat illustré sur le diagramme doit être classé dans une des catégories ci-après et faire l'objet de la conclusion correspondante.

- i) Types de résultats 1, 3 et 5: intersection de la droite de l'intervalle de confiance et de la ligne d'absence de différence. L'hypothèse nulle – l'absence de différence – ne peut être rejetée; conclusion: les éléments probants ne permettent pas de conclure à une différence entre la culture génétiquement modifiée et son équivalent non transgénique.
- ii) Types de résultats 2, 4, 6 et 7: absence d'intersection de la droite de l'intervalle de confiance et de la ligne d'absence de différence. L'hypothèse nulle – l'absence de différence – doit être rejetée; conclusion: la culture génétiquement modifiée diffère significativement de son équivalent non transgénique.

B. En ce qui concerne la recherche de l'équivalence, chaque résultat illustré sur le diagramme doit être classé dans une des catégories ci-après et faire l'objet de la conclusion correspondante.

- i) Types de résultats 1 et 2 [catégorie i), illustration 1]: les deux limites de confiance se situent entre les limites d'équivalence ajustées, et l'hypothèse nulle – l'absence d'équivalence – est rejetée; conclusion: l'équivalence entre la culture génétiquement modifiée et l'ensemble des variétés de référence non génétiquement modifiées.
- ii) Types de résultats 3 et 4 [catégorie ii), illustration 1]: la moyenne de la culture génétiquement modifiée se situe entre les limites d'équivalence ajustées, mais il y a intersection de la droite de l'intervalle de confiance et d'au moins une des limites d'équivalence ajustées sur le diagramme. L'hypothèse de l'absence d'équivalence ne peut être rejetée; conclusion: l'équivalence entre la culture génétiquement modifiée et l'ensemble des variétés de référence non génétiquement modifiées est plus probable que l'absence d'équivalence.
- iii) Types de résultats 5 et 6 [catégorie iii), illustration 1]: la moyenne de la culture génétiquement modifiée se situe au-delà des limites d'équivalence ajustées, mais il y a intersection de la droite de l'intervalle de confiance et d'au moins une des limites d'équivalence ajustées sur le diagramme. L'hypothèse de l'absence d'équivalence ne peut être rejetée; conclusion: l'absence d'équivalence entre la culture génétiquement modifiée et l'ensemble des variétés de référence non génétiquement modifiées est plus probable que l'équivalence.

- iv) Type de résultats 7 [catégorie iv), illustration 1]: les deux limites de confiance se situent au-delà des limites d'équivalence ajustées; conclusion: absence d'équivalence entre la culture génétiquement modifiée et l'ensemble des variétés de référence non génétiquement modifiées.

Si une différence ou une absence d'équivalence significatives sont décelées pour un critère quelconque, l'analyse statistique doit être approfondie pour déterminer l'existence d'éventuelles interactions entre le matériel faisant l'objet des essais et les sites des essais, par exemple au moyen d'une simple analyse de la variance. Quelle que soit la méthode adoptée, une description détaillée doit être donnée pour chaque critère analysé, comprenant: a) les hypothèses sous-tendant l'analyse; et, le cas échéant, b) le nombre de degrés de liberté; c) l'estimation et de la variation résiduelle pour chaque source de variation (assortie des composantes de variance); d) ainsi que toute autre variable statistique pertinente. Ces analyses complémentaires ont pour objet de faciliter l'interprétation de toute différence significative décelée et d'étudier les éventuelles interactions entre les matériels faisant l'objet des essais et d'autres facteurs.

De plus amples orientations relatives à l'application des exigences du présent point figurent dans l'avis de l'EFSA intitulé «Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs» (Considérations statistiques relatives à l'évaluation de la sécurité des OGM) <sup>(1)</sup>.

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

L'analyse de la composition du matériel végétal est cruciale lors de la comparaison des denrées alimentaires ou aliments pour animaux génétiquement modifiés avec leur équivalent non transgénique. Le matériel à utiliser pour l'évaluation comparative doit être sélectionné, compte tenu des utilisations qui seront faites de la plante génétiquement modifiée et de la nature de la modification génétique. Dans le cas de plantes génétiquement modifiées tolérantes à un herbicide, trois matériels d'essai doivent être utilisés: la plante génétiquement modifiée exposée à l'herbicide d'intérêt, d'une part, et l'équivalent non transgénique et la plante génétiquement modifiée traités tous deux à l'herbicide classique, d'autre part. Sauf justification expresse, l'analyse doit être effectuée sur la matière première agricole brute, celle-ci étant généralement le point d'entrée principal du matériel dans la chaîne de production et de transformation des denrées alimentaires et aliments pour animaux. Au besoin, et cas par cas (voir aussi point 1.3.6), une analyse complémentaire doit être menée sur les produits transformés (denrées alimentaires ou aliments pour animaux, ingrédients qui les composent, additifs ou arômes qui y sont ajoutés, par exemple). L'échantillonnage, l'analyse et la préparation du matériel faisant l'objet des essais doivent être pratiqués conformément à des normes de qualité appropriées.

#### 1.3.4. Analyse comparative de la composition

Outre l'analyse destinée à mesurer la teneur en protéines nouvellement exprimées (voir point 1.2.2.3), l'analyse de la composition doit être effectuée sur une série adéquate de composés. Pour chaque cas, le demandeur doit fournir au minimum une analyse des macromolécules (dont la teneur en eau et en cendres totales), des principaux macronutriments et micronutriments, des facteurs antinutritionnels, des toxines naturelles et des allergènes déjà recensés, ainsi que d'autres métabolites végétaux secondaires caractéristiques de l'espèce cultivée concernée, tels que visés dans les documents de consensus de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) traitant de la composition de nouvelles variétés végétales (ci-après les «documents de consensus de l'OCDE») <sup>(2)</sup>. Les vitamines et minéraux retenus pour analyse doivent être ceux qui sont présents en teneurs significatives du point de vue nutritionnel et/ou dont la contribution au régime alimentaire est significative de ce point de vue, compte tenu des quantités consommées de la plante. Si les analyses particulières requises doivent dépendre de l'espèce végétale examinée, il convient de prévoir une évaluation détaillée adaptée à l'effet recherché de la modification génétique, à la valeur nutritionnelle considérée et à l'utilisation de la plante en question. Le demandeur doit accorder une attention particulière aux nutriments essentiels que sont notamment les protéines, les glucides, les lipides/matières grasses, les fibres, les vitamines et les minéraux. Ainsi, un profil des acides gras (les principaux acides gras saturés, mono-insaturés et poly-insaturés présentés séparément) doit être dressé pour les plantes riches en huile, et un profil des acides aminés (les acides aminés protéiques présentés séparément et les principaux acides aminés non protéiques) pour les plantes utilisées comme source importante de protéines. Les composants de la membrane des cellules végétales des parties végétatives des plantes destinées à l'alimentation animale doivent faire l'objet d'analyses.

Le demandeur doit également fournir une analyse des principales toxines naturellement présentes dans la plante réceptrice et susceptibles d'avoir des effets néfastes sur la santé humaine ou animale en fonction de leur pouvoir toxique et de leur concentration. Les concentrations de ces composés doivent être évaluées en fonction de l'espèce végétale considérée et de l'utilisation envisagée de l'aliment. De même, les facteurs antinutritionnels (les inhibiteurs des enzymes digestives, par exemple) et les allergènes déjà recensés doivent être étudiés.

En fonction des caractéristiques mêmes du caractère introduit, d'autres analyses pourraient devoir être pratiquées sur des composés spécifiques, dont les métabolites des voies métaboliques éventuellement modifiées. Lorsque cela est indiqué, le demandeur doit envisager des analyses d'autres composés que les principaux nutriments, les principales toxines, les facteurs antinutritionnels et les allergènes visés dans les documents de consensus de l'OCDE, et motiver le choix de ces composés.

<sup>(1)</sup> EFSA Journal (2010); 8(1):1250.

<sup>(2)</sup> [http://www.oecd.org/document/15/0,3746,en\\_2649\\_34385\\_46726799\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/document/15/0,3746,en_2649_34385_46726799_1_1_1_1,00.html)

### 1.3.5. *Analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques*

Le demandeur doit fournir une comparaison de la plante génétiquement modifiée avec son équivalent non transgénique. Cette comparaison, qui doit lui permettre de détecter des effets non recherchés résultant de la modification génétique et doit également porter sur la biologie et les caractères agronomiques de la plante, dont les paramètres de sélection habituels (rendement, morphologie de la plante, époque de floraison, nombre de degrés-jours jusqu'à la maturité, durée de viabilité du pollen, réponse aux agents pathogènes et aux ravageurs de la plante, sensibilité aux agressions abiotiques, par exemple). Les protocoles de ces essais au champ doivent être conformes aux spécifications du point 1.3.2.

Lorsque des événements de transformation sont empilés par croisement classique, les caractéristiques agronomiques et phénotypiques peuvent aussi subir des modifications. Les éventuelles différences de caractéristiques phénotypiques et de propriétés agronomiques des événements de transformation empilés doivent être évaluées lors des essais au champ. Le cas échéant, le demandeur doit fournir des informations complémentaires sur les caractères agronomiques des événements de transformation empilés recueillies à partir d'essais au champ complémentaires.

### 1.3.6. *Effets de la transformation*

Le demandeur doit déterminer si les technologies de transformation et/ou de conservation appliquées sont susceptibles de modifier les caractéristiques des produits finaux génétiquement modifiés par comparaison avec leur équivalent non transgénique. Le demandeur doit fournir une description suffisamment détaillée des différentes technologies de transformation et accorder une attention particulière aux étapes susceptibles d'avoir pour effet de modifier de manière significative la teneur, la qualité ou la pureté du produit.

Une modification génétique peut cibler des voies métaboliques et, ce faisant, avoir pour effet de modifier la teneur en substances non protéiques ou en nouveaux métabolites (comme c'est le cas dans les denrées alimentaires enrichies). L'évaluation des produits transformés peut être pratiquée à l'occasion de l'évaluation de la sécurité de la modification génétique de la plante génétiquement modifiée, ou séparément. Le demandeur doit étayer scientifiquement l'évaluation des risques présentés par ces produits. Il doit envisager, cas par cas, de soumettre des données expérimentales complémentaires.

Il peut être nécessaire, en fonction du produit, de fournir des informations sur la composition, la teneur en substances indésirables, la valeur nutritionnelle et le métabolisme, ainsi que l'utilisation envisagée.

Il peut être nécessaire, selon la nature de la ou des protéines nouvellement exprimées, d'évaluer dans quelle mesure les stades de transformation entraînent la concentration ou l'élimination, la dénaturation et/ou la dégradation de ces protéines dans le produit final.

### 1.3.7. *Conclusions*

Les conclusions de l'analyse comparative doivent indiquer clairement:

- a) si les caractéristiques agronomiques et phénotypiques de la plante génétiquement modifiée diffèrent de celles de l'équivalent non transgénique et/ou sont équivalentes à celles des variétés de référence, à l'exception du ou des caractères introduits et compte tenu de la variation naturelle;
- b) si les caractéristiques de la composition de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés diffèrent de celles de l'équivalent non transgénique et/ou sont équivalentes à celles des variétés de référence, compte tenu de la variation naturelle et à l'exception du ou des caractères introduits;
- c) les caractéristiques de la plante génétiquement modifiée ou de la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux génétiquement modifiés qui diffèrent de celles de leur équivalent non transgénique et/ou ne sont pas équivalentes à celles des variétés de référence, compte tenu de la variation naturelle, et qui requièrent dès lors un examen approfondi;
- d) si, dans le cas d'événements de transformation empilés par croisement classique, il y a des indications d'interactions entre les événements de transformation empilés.

## 1.4. **Toxicologie**

Il y a lieu d'évaluer l'incidence toxicologique de tout changement découlant de la modification génétique sur l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier, tels que l'introduction de nouveaux gènes, l'extinction de gènes ou la surexpression d'un gène endogène.

L'évaluation toxicologique doit avoir pour objectifs:

- a) de démontrer que le ou les effets recherchés de la modification génétique n'ont pas d'effets néfastes sur la santé humaine ou animale;

- b) de démontrer que le ou les effets non recherchés de la ou des modifications génétiques détectés ou dont l'apparition est présumée sur la base des analyses comparatives moléculaires, phénotypiques ou de la composition antérieures n'ont pas d'effets néfastes sur la santé humaine ou animale;
- c) de déceler les effets néfastes éventuels des nouveaux constituants et de déterminer la dose sans effets néfastes la plus élevée. Il est possible de déduire la dose journalière admissible (DJA) des différents composés pour l'être humain sur la base des données tirées d'une étude appropriée sur des animaux, à l'aide de facteurs d'incertitude ou de sécurité tenant compte des différences entre les espèces animales faisant l'objet des essais et l'être humain, ainsi que des variations d'un être humain à l'autre;
- d) de déceler les effets néfastes éventuels pour l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier ou de dissiper les incertitudes restantes grâce à la réalisation d'études par administration orale à des animaux pendant 90 jours.

Le demandeur doit juger de la nature des études toxicologiques à mener sur les nouveaux constituants et l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier sur la base des résultats des analyses moléculaire et comparative visées aux points 1.2 et 1.3, autrement dit en fonction des différences décelées entre le produit génétiquement modifié et son équivalent non transgénique et des changements, recherchés ou non. Il doit également évaluer les résultats des études toxicologiques effectuées afin de juger de la nécessité de soumettre les nouveaux constituants ou l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier à des études complémentaires visées aux points 1.4.4.2 et 1.4.4.3.

Le demandeur doit tenir compte de la présence de protéines nouvellement exprimées, de la présence éventuelle d'autres nouveaux constituants et/ou d'éventuels changements de la teneur en constituants naturels au-delà de la variation normale. Les informations et stratégies d'essai spécifiques requises sont détaillées aux points 1.4.1 à 1.4.4.

Si la demande a notamment pour objet ou a pour seul objet des denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés produits à partir de plantes génétiquement modifiées, le demandeur est tenu de fournir des études toxicologiques sur les produits transformés, sauf s'il fournit une évaluation des risques présentés par la plante génétiquement modifiée (ou des parties pertinentes de celle-ci) qui en atteste l'innocuité et si rien n'indique l'existence de différences entre la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux génétiquement modifiés transformés et leur équivalent non transgénique. Le demandeur doit fournir une justification adéquate à ce sujet.

Les études toxicologiques ayant pour objet d'évaluer les risques pour la santé humaine et/ou animale doivent se compléter mutuellement. La plupart des études requises pour l'évaluation de la sécurité de denrées alimentaires génétiquement modifiées sont également valables pour l'évaluation de la sécurité d'aliments pour animaux génétiquement modifiés.

Outre l'exposition des consommateurs et des animaux résultant d'une consommation des denrées alimentaires ou des aliments pour animaux, le demandeur doit signaler tout effet néfaste sur les personnes susceptible d'être dû à l'exposition de ces dernières au matériel des denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés dans le contexte de leurs activités professionnelles (exploitation agricole, transformation de semences, etc.). Les études appropriées doivent être menées pour caractériser davantage ces indications d'effets néfastes éventuels.

Le demandeur doit recourir à des protocoles et méthodes de recherche de toxicité internationaux (voir point 1.7, tableaux 1 et 2). Il doit motiver toute adaptation de ces protocoles ou tout recours à une méthode qui ne relève pas desdits protocoles.

#### 1.4.1. *Analyse des protéines nouvellement exprimées*

Le demandeur doit fournir une évaluation pour toute protéine nouvellement exprimée. Les études requises pour vérifier la toxicité éventuelle d'une protéine nouvellement exprimée doivent être choisies cas par cas, en fonction de l'état des connaissances scientifiques sur la source, la fonction ou l'activité de la protéine et des antécédents de consommation par l'homme ou les animaux. S'agissant des protéines exprimées dans la plante génétiquement modifiée, les études de toxicité spécifiques prévues par le présent point ne sont pas requises lorsque l'utilisation sûre à des fins de consommation sous la forme de denrées alimentaires et/ou d'aliments pour animaux est dûment établie tant pour la plante que pour les protéines nouvellement exprimées. Dans ce cas, le demandeur doit fournir les informations utiles relatives aux antécédents d'utilisation sûre des protéines.

Lorsque des études spécifiques sont requises, la protéine considérée doit être équivalente à la protéine nouvellement exprimée telle qu'elle est exprimée dans la plante génétiquement modifiée. En cas de recours à une protéine produite par des micro-organismes, faute de matériels d'essai issus de la plante en quantité suffisante, il y a lieu de démontrer l'équivalence entre ce substitut microbien et la protéine nouvellement exprimée dans la plante sur les plans structural, biochimique et fonctionnel. Concrètement, pour prouver l'équivalence, il est nécessaire de fournir des comparaisons des masses moléculaires, des séquences d'acides aminés, des modifications post-traductionnelles, des réactivités immunologiques et, dans le cas d'enzymes, des activités enzymatiques. Lorsque la protéine exprimée dans la plante et son substitut microbien présentent des différences, il convient d'évaluer en quoi ces différences sont significatives pour les études de la sécurité.

Pour établir l'innocuité des protéines nouvellement exprimées, le demandeur doit fournir:

- a) une caractérisation moléculaire et biochimique de la protéine nouvellement exprimée – avec détermination de la structure primaire et de la masse moléculaire (au moyen d'une spectrométrie de masse, par exemple) –, des études des modifications post-traductionnelles et une description de la fonction de la protéine. Pour les enzymes nouvellement exprimées, il doit également fournir des informations sur l'activité enzymatique, dont la température et la plage de pH de l'activité optimale, sur la spécificité du substrat et sur les éventuels produits de réaction. Il doit par ailleurs évaluer les interactions éventuelles avec d'autres constituants de la plante;
- b) une recherche actualisée de l'homologie avec des protéines dont on sait qu'elles ont des effets néfastes, les protéines toxiques, par exemple. Une recherche de l'homologie avec des protéines exerçant une fonction métabolique ou structurale normale peut également apporter des informations précieuses. La ou les bases de données et la méthode utilisées pour mener la recherche en question doivent être précisées;
- c) une description de la stabilité de la protéine dans des conditions de transformation et de stockage pertinentes, ainsi que du traitement dont les denrées alimentaires et aliments pour animaux devraient faire l'objet. L'influence des variations de température et de pH doit être examinée, et toute modification potentielle des protéines (une dénaturation, par exemple) ou production de fragments protéiniques stables découlant desdits traitements doivent être caractérisés;
- d) des données relatives à la résistance de la protéine nouvellement exprimée aux enzymes protéolytiques (comme la pepsine), obtenues notamment par des études *in vitro* menées au moyen de tests appropriés et normalisés. Les produits de dégradation stables doivent être caractérisés et évalués au regard des effets néfastes sur la santé que leur activité biologique est susceptible de provoquer;
- e) une étude de toxicité par administration orale répétée (vingt-huit jours) d'aliments contenant la protéine nouvellement exprimée à des rongeurs. Au besoin, en fonction du résultat de cette étude, d'autres examens plus ciblés doivent être prévus, dont une analyse d'immunotoxicité.

Étant donné que la vérification de la toxicité aiguë des protéines nouvellement exprimées de plantes génétiquement modifiées ne permet guère d'étayer l'évaluation des risques liés à la consommation répétée de denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés par l'homme et les animaux, elle ne fait pas partie des études à réaliser au titre du présent point.

Le demandeur doit pratiquer des études d'administration combinée de protéines lorsque la modification génétique entraîne l'expression d'au moins deux protéines dans la plante génétiquement modifiée et lorsqu'il est constaté, dans l'état actuel des connaissances scientifiques, que des interactions (synergies ou antagonismes) pourraient poser des problèmes de sécurité.

#### 1.4.2. *Analyse des nouveaux constituants autres que les protéines*

Le demandeur doit fournir une évaluation des risques présentés par les nouveaux constituants décelés autres que les protéines. Pour cela, il doit évaluer cas par cas le potentiel toxique de ces constituants et déterminer la nécessité d'études toxicologiques et la teneur en constituants des denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés. Pour valider l'innocuité de nouveaux constituants pour lesquels il n'existe aucun historique de consommation sûre dans des denrées alimentaires ou des aliments pour animaux, le demandeur doit fournir des informations analogues à celles prévues dans le document intitulé «Guidance for submissions for food additive evaluations» (consignes pour la présentation de données aux fins de l'évaluation des additifs alimentaires) établi le 16 août 2012 par le groupe de l'EFSA sur les additifs alimentaires et les sources de nutriments ajoutés aux aliments <sup>(1)</sup> et dans le règlement (CE) n° 429/2008 de la Commission du 25 avril 2008 relatif aux modalités d'application du règlement (CE) n° 1831/2003 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne l'établissement et la présentation des demandes ainsi que l'évaluation et l'autorisation des additifs pour l'alimentation animale <sup>(2)</sup>. Ces informations devront avoir trait, notamment, à un ensemble d'études de base portant, par exemple, sur le métabolisme ou la toxicocinétique, la toxicité chronique et sub-chronique, la génotoxicité, la cancérogénèse et la toxicité pour la reproduction et le développement, assorties de tout autre type d'étude approprié. La référence des lignes directrices applicables aux épreuves sur animaux figure au point 1.7, tableau 1, de la présente annexe. Les protocoles des études de génotoxicité figurent au point 1.7, tableau 2, de la présente annexe.

#### 1.4.3. *Informations sur l'altération des teneurs en constituants de la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux*

Le présent point s'applique uniquement lorsque l'effet recherché ou non de la modification génétique entraîne une altération des teneurs en constituants de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux supérieure à la variation naturelle.

<sup>(1)</sup> <http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/2760.htm>

<sup>(2)</sup> JO L 133 du 22.5.2008, p. 1.

Pour établir l'innocuité de l'altération des teneurs en constituants de la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux (macronutriments, micronutriments, facteurs antinutritionnels et toxines naturelles, ainsi que les autres métabolites végétaux secondaires), le demandeur doit soumettre une évaluation détaillée des risques fondée sur l'état des connaissances scientifiques sur la fonction physiologique et/ou les propriétés toxiques de ces constituants.

Le résultat de cette évaluation des risques doit permettre de déterminer si le demandeur doit prévoir des études toxicologiques en plus de l'étude par administration orale de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier à des rongeurs pendant 90 jours pour certains constituants de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux, et l'ampleur de ces études.

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

Le demandeur doit fonder son évaluation des risques présentés par les denrées alimentaires ou aliments pour animaux génétiquement modifiés avant tout sur la caractérisation moléculaire, l'analyse comparative des caractéristiques agronomiques et phénotypiques ainsi que l'analyse complète de la composition, et sur l'évaluation toxicologique des effets, recherchés ou non, qui auront été détectés, notamment sur une étude par administration orale de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier à des rongeurs pendant 90 jours visée au point 1.4.4.1. Dans les circonstances précisées aux points 1.4.4.2 et 1.4.4.3, l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier doit faire l'objet d'études toxicologiques spécifiques supplémentaires.

##### 1.4.4.1. Étude par administration orale de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier à des rongeurs pendant 90 jours

Pour l'évaluation des denrées alimentaires et aliments pour animaux contenant des plantes génétiquement modifiées à événement de transformation simple ou à événements empilés non obtenus par croisement classique de plantes génétiquement modifiées à événement simple, consistant en de telles plantes ou produits à partir de celles-ci, le demandeur doit prévoir une étude par administration orale de l'aliment entier à des rongeurs pendant 90 jours.

En cas d'événements de transformation empilés obtenus par croisement classique de plantes génétiquement modifiées contenant un ou plusieurs événements de transformation, chacune des plantes génétiquement modifiées à événement de transformation simple utilisées doit faire l'objet d'une étude de ce type. Pour les plantes génétiquement modifiées à événements de transformation empilés, une étude complémentaire de ce type doit être réalisée lorsque l'évaluation, primo, de la stabilité des inserts, secundo, de l'expression de ceux-ci, et tertio, des effets (synergies ou antagonismes) potentiels découlant de la combinaison des événements de transformation indique la possibilité d'effets néfastes.

Les modalités de l'étude de la toxicité des denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés doivent être conformes à celles de l'«essai de toxicité subchronique par voie orale – toxicité orale à doses répétées – rongeurs: 90 jours» (voir tableau 1) et respecter un protocole adapté. Il y a lieu d'utiliser, en principe, au moins deux doses d'essai et un échantillon de contrôle négatif. La dose la plus élevée doit être la dose maximale qu'il est possible d'atteindre sans entraîner de déséquilibre nutritionnel; la dose la plus faible doit toujours contenir une quantité de la denrée alimentaire et/ou de l'aliment pour animaux étudiés supérieure à l'apport attendu chez l'homme ou l'animal cible. L'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié analysé doit être en rapport avec le produit destiné à être consommé. Dans le cas de plantes génétiquement modifiées tolérantes à un herbicide, le matériel d'essai doit provenir de la plante génétiquement modifiée exposée à l'herbicide d'intérêt. Dans la mesure du possible, les informations sur la variation naturelle des paramètres d'essai doivent être déduites des données sur les antécédents d'utilisation sûre plutôt que de l'inclusion, dans les expérimentations, de variétés de référence, consistant en aliments (denrées alimentaires et aliments pour animaux) disponibles dans le commerce et issus de plantes non génétiquement modifiées possédant un historique d'utilisation sûre. L'analyse statistique doit viser avant tout à la détection de toute différence entre le matériel d'essai et son échantillon de contrôle. Il y a lieu de recourir à une analyse de la puissance afin d'estimer la taille d'échantillon qui permettra de détecter une ampleur des effets biologiquement pertinente précisée au préalable avec un seuil de puissance et de signification donné. De plus amples informations sur la réalisation de cette étude figurent dans les orientations de l'EFSA relatives à l'étude de toxicité par administration orale à doses répétées de l'aliment entier à des rongeurs pendant 90 jours («Guidance on repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed») (1).

##### 1.4.4.2. Études sur des animaux relatives à la toxicité pour la reproduction ou pour le développement

Si les informations relatives à l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié qui doivent être fournies au titre des points 1.4.1 à 1.4.3 révèlent un potentiel de toxicité chronique ou de toxicité pour la reproduction ou le développement, ou si l'étude par administration orale de l'aliment concerné à des rongeurs pendant 90 jours donne des indications d'effets néfastes (des modifications fonctionnelles ou histologiques de tissus ou organes nerveux, endocriniens, reproducteurs ou immunologiques, par exemple), les épreuves appropriées doivent être pratiquées. Les protocoles applicables à la vérification de la toxicité pour la reproduction ou le développement et de la toxicité chronique (voir point 1.7, tableau 1) peuvent être adaptés aux fins des épreuves dont doivent faire l'objet les aliments (denrées alimentaires ou aliments pour animaux) génétiquement modifiés entiers.

Comme l'étude de 90 jours susvisée est uniquement destinée à mettre en évidence des effets sur le poids et l'histopathologie des organes reproducteurs des adultes et non à déceler les autres effets sur la reproduction ou le développement, les aliments (denrées alimentaires ou aliments pour animaux) entiers doivent faire l'objet d'autres études que celle-là lorsque des dangers sont mis en lumière à ce propos.

(1) EFSA Journal (2011); 9(12):2438.

1.4.4.3. Autres études sur des animaux visant à évaluer la sécurité et les caractéristiques de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés (voir aussi points 1.6.1 et 1.6.2)

Des études par administration orale de la denrée ou de l'aliment à des espèces animales ciblées doivent être communiquées lorsque les informations relatives aux denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés fournies au titre des points 1.4.1 à 1.4.3 ou lorsque les résultats de l'étude de 90 jours susvisée indiquent l'existence d'effets néfastes. Ces études doivent mettre l'accent sur l'innocuité des nouveaux constituants (protéines nouvellement exprimées et tout autre nouveau constituant), sur la détection et la caractérisation des effets non recherchés et sur l'incidence nutritionnelle de toute modification intentionnelle et substantielle de la composition de la plante génétiquement modifiée (voir aussi point 1.6).

Les études de ce type doivent être limitées aux matériels végétaux adaptés au régime alimentaire des animaux considérés et s'inscrivant, d'un point de vue nutritionnel, dans un régime témoin adéquat.

1.4.4.4. Interprétation de la pertinence des études sur les animaux

Les effets pertinents observés lors des études sur les animaux doivent être évalués de manière à déterminer les conséquences potentielles pour la santé humaine et animale et à en évaluer la pertinence pour la sécurité des denrées alimentaires ou aliments pour animaux génétiquement modifiés. Des informations et considérations complémentaires peuvent être fournies à l'appui de cette évaluation. Il convient d'observer que certains effets peuvent être spécifiques pour l'animal étudié et ne pas l'être pour les humains en raison de différences entre espèces.

Le demandeur doit, notamment, prendre en compte les relations dose-effet dans les paramètres qui ont changé (en d'autres termes, vérifier si l'ampleur des changements est bien proportionnelle à l'accroissement des doses), ces relations étant un indicateur fiable d'effets induits par le composé considéré. Lorsqu'une différence n'apparaît qu'à la dose la plus élevée, d'autres facteurs doivent être pris en compte pour vérifier l'existence d'un lien avec le traitement. Le demandeur peut obtenir des informations sur la variabilité de base d'un paramètre donné en s'appuyant sur les données relatives à d'autres animaux de la même espèce ou souche soumis à la même expérimentation ou à d'autres expérimentations ou sur des bases de données internationales harmonisées.

Lorsque les études portent sur des animaux des deux sexes, les changements qui ne concernent qu'un des sexes peuvent indiquer l'existence d'un effet – tout dépend du paramètre qui a changé et du mécanisme qui pourrait être à l'origine du changement en question. Il se peut, par exemple, qu'un seul des sexes soit sujet à des changements sous l'effet d'un constituant donné ou y soit davantage sujet que l'autre, comme dans le cas des effets endocriniens, par exemple.

Le demandeur doit également recenser les relations entre les changements subis par les différents paramètres, susceptibles de conforter la présomption de la survenance d'un effet. Il est possible de repérer des lésions hépatiques, par exemple, soit directement grâce aux altérations histologiques du foie, à des signes évidents de pathologie ou à une altération de la masse de l'organe, soit sur la base d'une altération de la teneur en certains composés dérivés du foie comme des enzymes ou la bilirubine sérique.

S'agissant de la cause possible d'un effet observé, la probabilité d'une causalité doit être prise en compte non seulement pour le composé considéré, mais aussi pour d'autres facteurs susceptibles d'avoir également influencé les résultats (une perte de poids due à une prise alimentaire amoindrie en raison d'aliments moins appétissants, par exemple). Parmi les données pouvant être soumises pour étayer une hypothèse de causalité entre le composé considéré et les effets chez les animaux étudiés peuvent figurer des données permettant de prévoir les effets plausibles à partir de tests *in vitro* et *in silico*, ou les relations dose-effet observées dans les études sur les animaux.

1.4.5. *Conclusions de l'évaluation toxicologique*

Dans les conclusions de l'évaluation toxicologique, le demandeur doit indiquer:

- a) si les éventuels effets néfastes détectés à l'occasion d'autres parties de l'évaluation de la sécurité sont confirmés ou écartés;
- b) si les renseignements disponibles sur la ou les protéines nouvellement exprimées et tout autre nouveau constituant découlant de la modification génétique indiquent la possibilité d'effets néfastes et, en particulier, si des études spécifiques ont permis de déceler des effets néfastes (auquel cas le niveau des doses auxquelles ces effets ont été détectés doit être indiqué);
- c) si les renseignements sur les constituants naturels dont la teneur diffère de leur teneur dans l'équivalent non transgénique indiquent la possibilité d'effets néfastes et, en particulier, si des études spécifiques ont permis de déceler des effets néfastes (auquel cas le niveau des doses auxquelles ces effets ont été détectés doit être indiqué);
- d) si les études pratiquées sur l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier ont permis de constater des effets néfastes et, le cas échéant, le niveau des doses auxquelles ces effets ont été détectés.

Le demandeur doit apprécier le résultat de l'évaluation toxicologique au regard de la consommation attendue de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié concerné (voir point 2).

### 1.5. Allergénicité

L'allergie alimentaire – réaction indésirable à une denrée alimentaire – constitue un important problème de santé publique. Elle doit être distinguée des réactions toxiques et de l'intolérance. L'allergie, perturbation pathologique de la réaction immunitaire à une substance donnée, ne touche que certains individus et se caractérise par une sensibilisation allergique sous l'effet combiné de variations de l'environnement et d'une prédisposition génétique.

Chez les personnes allergiques, des quantités parfois infimes d'une denrée alimentaire bien tolérée par l'immense majorité de la population peuvent provoquer des symptômes graves, voire entraîner la mort. L'effet néfaste sur la santé n'est pas provoqué par l'allergène proprement dit, mais par la réaction anormale de l'organisme à l'allergène.

Plusieurs mécanismes immunitaires peuvent provoquer des allergies alimentaires. Les allergies alimentaires dont les immunoglobulines de type E sont le médiateur (les allergies «IgE-dépendantes») constituent toutefois la principale forme d'allergie alimentaire, provoquant les réactions les plus graves, et la seule qui entraîne des réactions potentiellement létales. L'évaluation des risques d'allergénicité présentés par les OGM est concentrée sur les allergies alimentaires IgE-dépendantes. Il convient de préciser que l'allergie alimentaire se produit en deux phases distinctes: la *sensibilisation*, caractérisée par l'absence de symptômes et par l'accroissement spectaculaire de la capacité du système immunitaire à réagir, à laquelle succède le *déclenchement (activation)*, et ses manifestations cliniques.

Après ingestion, l'allergène – la denrée alimentaire ou le constituant d'une denrée qui provoque la sensibilisation – est dégradé dans une certaine mesure par les enzymes digestives, absorbé par la muqueuse intestinale (voire, en petites quantités, par la muqueuse buccale) et transformé dans des cellules spécialisées du système immunitaire, puis il atteint les cellules immunitaires réactives, qui produisent une réaction immunitaire. La sensibilisation peut également survenir en cas de contact cutané avec l'allergène alimentaire ou d'inhalation de celui-ci.

La majorité des constituants responsables de l'allergénicité des denrées alimentaires sont, comme pour les pollens, des protéines. Certains produits de dégradation des protéines – des fragments peptidiques – peuvent conserver une partie de l'allergénicité de la protéine originelle, et peuvent dès lors aussi être considérés comme des allergènes.

Le risque spécifique d'allergies présenté par les OGM est lié, d'une part, à l'exposition à une ou des protéines nouvellement exprimées qui peuvent être présentes dans des parties comestibles des plantes ou dans le pollen (lien avec la source biologique du transgène) et, d'autre part, à des modifications de l'allergénicité de la plante entière et de ses produits, par exemple, en raison d'une surexpression des allergènes endogènes naturels non recherchée par la modification génétique (lien avec la biologie de la plante réceptrice elle-même).

De plus amples orientations relatives à l'application des exigences du présent point figurent dans l'avis scientifique de l'EFSA sur l'évaluation de l'allergénicité des plantes et des micro-organismes génétiquement modifiés et des denrées alimentaires et aliments pour animaux dérivés), adopté le 30 juin 2010 <sup>(1)</sup>.

#### 1.5.1. Évaluation de l'allergénicité de la protéine nouvellement exprimée

L'allergénicité n'est pas une propriété intrinsèque et totalement prévisible d'une protéine donnée, mais une activité biologique nécessitant une interaction avec des individus prédisposés du fait de leur profil génétique. Elle dépend donc de la diversité génétique et de la variabilité chez les êtres humains atopiques. La fréquence, la gravité et la spécificité des réactions allergiques dépendent en outre de facteurs géographiques et environnementaux. À défaut d'une prévisibilité complète, il est nécessaire de tenir compte de plusieurs aspects lors de l'évaluation de l'allergénicité afin de parvenir à un ensemble de preuves par accumulation de façon à réduire autant que possible toute incertitude relative à la ou aux protéines en question.

Pour l'étude des caractéristiques structurales et des propriétés biologiques et physicochimiques d'une protéine nouvellement exprimée, il est essentiel que la structure et l'activité de la protéine étudiée soient équivalentes à celles de la protéine nouvellement exprimée dans la plante génétiquement modifiée. Des études menées au moyen de protéines cibles purifiées à partir d'organismes tels qu'*Escherichia coli* exprimant la protéine peuvent être admises sous réserve que les propriétés de la protéine de substitution microbienne soient identiques à celles de la protéine exprimée dans la plante, compte tenu donc de toutes modifications post-traductionnelles se produisant spécifiquement dans la plante.

Le demandeur doit vérifier si la source du transgène est allergénique. Lorsque le matériel génétique introduit est obtenu à partir de blé, de seigle, d'orge, d'avoine ou de graines de céréales apparentées, le demandeur doit également évaluer la possibilité que les protéines nouvellement exprimées jouent un rôle dans le déclenchement d'une entéropathie par sensibilité au gluten ou d'autres entéropathies non IgE-dépendantes. En présence d'événements de transformation empilés, le demandeur doit, cas par cas, fournir une évaluation de tout potentiel d'allergénicité accrue pour les êtres humains et les animaux. Ces effets potentiels peuvent résulter d'effets additifs, de synergies ou d'antagonismes des produits géniques.

<sup>(1)</sup> EFSA Journal (2010); 8(7):1700.

Pour évaluer l'éventuelle allergénicité de protéines nouvellement exprimées, le demandeur doit suivre une procédure intégrée, cas par cas, fondée sur le poids de l'évidence des éléments considérés. Cette procédure doit prévoir les éléments suivants:

- a) Comparaison de l'homologie de séquence des acides aminés entre la protéine nouvellement exprimée et des allergènes connus

Dans tous les cas, une recherche des homologies de séquence et/ou des similarités structurales entre la protéine exprimée et des allergènes connus doit être pratiquée afin de déceler tout risque de réactivité croisée aux IgE entre la protéine nouvellement exprimée et les allergènes connus considérés. Le demandeur doit s'assurer que la qualité et l'exhaustivité des bases de données correspondent aux normes les plus récentes. Il doit respecter au minimum le critère fondé sur un alignement présentant une identité de séquence d'au moins 35 % avec un allergène connu dans un bloc d'au moins 80 acides aminés. Tous les paramètres d'alignement de séquences utilisés dans l'analyse doivent être fournis, dont le calcul du pourcentage d'identité (PID), lequel doit être effectué sur un bloc d'au moins 80 acides aminés présentant des interruptions, de sorte que les interruptions insérées soient traitées comme des mésappariements. Dans certains cas, pour évaluer des fragments peptidiques courts tels que les ORF, une recherche de séquences d'acides aminés identiques ou chimiquement similaires contigus peut être menée. En raison de la mauvaise sensibilité ou spécificité de cette recherche, elle ne peut toutefois être pratiquée de manière routinière pour déceler des épitopes potentiels linéaires de liaison aux IgE.

- b) Dépistage sérique spécifique

S'il existe des présomptions d'homologie de séquence ou de similarités structurales, une procédure très utile pour évaluer le risque qu'une exposition aux protéines nouvellement exprimées déclenche une réaction allergique chez les individus déjà sensibilisés à des protéines entraînant des réactions croisées est celle qui repose sur des tests *in vitro* de mesure de la capacité des IgE spécifiques provenant du sérum de patients allergiques de se lier à la ou aux protéines étudiées. La spécificité et l'affinité de la réaction humaine aux IgE varient d'un individu à l'autre. En particulier, la spécificité des anticorps IgE vis-à-vis des différents allergènes présents dans une denrée alimentaire ou source donnée et/ou des différents épitopes d'une protéine donnée varie d'un individu allergique à l'autre. Pour optimiser la sensibilité du test, des sérums individuels provenant d'individus allergiques bien caractérisés doivent être utilisés. Le demandeur doit procéder à un dépistage sérique spécifique dans les cas suivants:

- i) la source du gène introduit est connue pour être allergénique, même si aucune homologie de séquence entre la protéine nouvellement exprimée et un allergène connu n'a été démontrée; ou
- ii) la source n'est pas réputée allergénique, mais il y a des indications qu'il existerait un lien entre la protéine nouvellement exprimée et un allergène connu fondé sur une homologie de séquence ou une similarité structurale.

Un dépistage sérique spécifique doit être pratiqué sur des sérums individuels provenant d'individus dont l'allergie à la source ou à l'allergène présentant un potentiel de réaction croisée est avérée et bien caractérisée, au moyen d'épreuves immunochimiques pertinentes comme le sont, par exemple, les dosages de la liaison aux IgE [RAST, épreuves d'allergo-absorption enzymatique (EAST) ou d'immuno-absorption enzymatique (ELISA), électrophorèse suivie d'une immunoempreinte de sérums spécifiques contenant des IgE, etc.].

- c) Résistance à la pepsine et tests de digestibilité *in vitro*

La stabilité à la digestion par les enzymes protéolytiques est considérée depuis longtemps comme une caractéristique des protéines allergéniques. Si l'absence d'une corrélation absolue a été établie, la résistance des protéines à la digestion par la pepsine constitue un critère supplémentaire dont il y a lieu de tenir compte dans une procédure d'évaluation de l'allergénicité fondée sur le poids de l'évidence. L'épreuve de résistance à la pepsine est généralement pratiquée dans des conditions relativement normalisées, à des valeurs de pH faibles et avec des rapports pepsine/protéine élevés. Il est admis que cette épreuve ne reflète pas les conditions physiologiques de la digestion. La digestibilité des protéines nouvellement exprimées dans des catégories particulières de la population – les nourrissons et les personnes présentant une altération des fonctions digestives – peut être évaluée au moyen d'épreuves de digestibilité *in vitro* conduites dans plusieurs types de conditions. Par ailleurs, comme la protéine codée par les gènes nouvellement introduits sera présente dans le produit sous la forme d'une matrice complexe, les effets des interactions potentielles entre la protéine et d'autres composants de la matrice, ainsi que les effets de la transformation, doivent faire l'objet d'épreuves de digestibilité *in vitro* complémentaires. En fonction du résultat de l'épreuve de digestibilité *in vitro*, une évaluation s'impose afin de comparer la liaison des IgE aux protéines intactes, à celles qui ont été dénaturées par la chaleur et à celles qui ont été digérées par la pepsine, car une altération de la digestibilité pourrait avoir des répercussions sur l'allergénicité de la protéine nouvellement exprimée.

- d) Épreuves complémentaires

Si, à ce jour, aucune épreuve complémentaire (dosages cellulaires *in vitro* ou essais *in vivo* sur des modèles animaux, par exemple) n'a été validée à des fins de réglementation, pareilles épreuves pourraient apporter des informations complémentaires utiles, notamment sur le potentiel de la protéine nouvellement exprimée pour une sensibilisation *de novo*.

### 1.5.2. *Évaluation de l'allergénicité de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés*

Si l'allergénicité de la plante réceptrice est avérée, le demandeur doit évaluer tout changement potentiel de l'allergénicité de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés par comparaison du répertoire d'allergènes de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux avec celui de l'équivalent non transgénique. Les analyses doivent en particulier porter sur l'éventuelle surexpression du ou des allergènes endogènes naturels dans la plante génétiquement modifiée.

Le demandeur doit déterminer la marche à suivre cas par cas en fonction des informations disponibles concernant le potentiel allergénique de la plante réceptrice. En règle générale, les méthodes suivies sont des méthodes analytiques, telles que la protéomique, combinées à l'utilisation de sondes constituées de sérums humains allergiques. Les sérums provenant d'individus allergiques bien caractérisés sur le plan clinique qui constituent le matériel de référence des études de la liaison aux IgE pourraient n'être disponibles qu'en quantité limitée ou provenir d'un nombre limité d'individus. Pour réduire autant que possible le recours à des sérums humains, il est possible d'obtenir les informations préliminaires importantes sur la probabilité d'une modification non recherchée de l'allergénicité globale de la plante génétiquement modifiée en ayant recours à des sérums d'animaux sensibilisés en laboratoire dans des conditions bien définies et en faisant porter l'analyse comparative de la composition sur les allergènes endogènes identifiés comme pertinents.

En outre, le demandeur doit fournir, lorsqu'elles sont disponibles, des informations sur la prévalence de l'allergie chez les personnes intervenant dans les cultures de la plante génétiquement modifiée, entrant en contact avec ces cultures ou se trouvant à proximité de celles-ci.

### 1.5.3. *Propriété d'adjuvant*

Les adjuvants sont des substances qui, lorsqu'elles sont administrées avec un antigène, accroissent la réaction immunitaire à l'antigène et pourraient dès lors accroître également la réaction allergique. Lorsque des aspects fonctionnels connus de la protéine nouvellement exprimée ou une similarité structurale à des adjuvants puissants connus peuvent être le signe d'une éventuelle activité adjuvante, le demandeur doit évaluer l'éventuel rôle de ces protéines en tant qu'adjuvants. Comme pour les allergènes, des interactions avec d'autres constituants de la matrice de l'aliment et/ou la transformation subie pourraient altérer la structure et la biodisponibilité d'un adjuvant et modifier ainsi l'activité biologique de celui-ci.

### 1.5.4. *Conclusions de l'évaluation de l'allergénicité*

Dans les conclusions de l'évaluation de l'allergénicité, le demandeur doit indiquer:

- a) si la ou les protéines nouvelles sont susceptibles d'être allergéniques;
- b) si l'allergénicité de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié est susceptible d'être supérieure à celle de son équivalent non transgénique.

Si la modification génétique est susceptible d'accroître l'allergénicité, la caractérisation de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié doit être approfondie en fonction de la consommation attendue (voir point 2). Le demandeur doit proposer des conditions de mise sur le marché appropriées (une surveillance consécutive à la mise sur le marché, un étiquetage, etc.).

## 1.6. **Évaluation nutritionnelle**

### 1.6.1. *Objectifs de l'évaluation nutritionnelle*

Le demandeur doit fournir une évaluation nutritionnelle permettant de démontrer:

- a) que l'introduction sur le marché des denrées alimentaires ou aliments pour animaux génétiquement modifiés concernés n'est pas, d'un point de vue nutritionnel, désavantageuse pour les êtres humains ou les animaux. Cette évaluation doit porter notamment sur l'intérêt nutritionnel des protéines nouvellement exprimées, des autres nouveaux constituants et des changements des teneurs en constituants des denrées alimentaires ou aliments pour animaux, ainsi que sur les éventuelles altérations du régime alimentaire global du consommateur ou de l'animal;
- b) que les effets non recherchés de la modification génétique, qui ont été décelés ou dont des analyses moléculaires, phénotypiques ou de composition antérieures menées conformément aux points 1.2 et 1.3 permettent de présumer qu'ils se sont produits, n'ont pas eu d'influence indésirable sur la valeur nutritionnelle des denrées alimentaires ou aliments pour animaux génétiquement modifiés.

Pour les événements de transformation empilés combinés par croisement classique, le demandeur doit fournir une évaluation des changements potentiels de la valeur nutritionnelle susceptibles d'être dus à des effets (synergies ou antagonismes) des produits géniques, dont les changements de la composition. Cette évaluation pourrait être particulièrement utile lorsque l'expression combinée des gènes nouvellement exprimés entraîne des effets inattendus sur les voies biochimiques.

#### 1.6.2. *Éléments à prendre en compte pour l'évaluation nutritionnelle des denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés*

L'évaluation nutritionnelle des denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés doit tenir compte:

- a) de la composition des denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés s'agissant des teneurs en nutriments et en facteurs antinutritionnels (voir études de composition décrites au point 1.3);
- b) de la biodisponibilité et de l'efficacité biologique des nutriments présents dans les denrées alimentaires et aliments pour animaux, compte tenu de l'incidence éventuelle du transport, du stockage et du traitement de la denrée alimentaire et de l'aliment pour animaux;
- c) de la consommation attendue de l'aliment concerné (voir point 2), et des conséquences nutritionnelles de celle-ci.

Lorsque l'analyse comparative révèle des caractéristiques de composition des denrées alimentaires ou aliments pour animaux génétiquement modifiés différentes de celles de leur équivalent non transgénique ou non équivalentes aux caractéristiques des variétés de référence, la pertinence de ces caractéristiques sur le plan nutritionnel doit être évaluée sur la base de l'état des connaissances scientifiques. Si cette évaluation permet de conclure à l'équivalence entre les denrées alimentaires ou aliments pour animaux génétiquement modifiés et leur équivalent non transgénique sur le plan nutritionnel, aucune étude supplémentaire ne doit être réalisée. En revanche, si elle ne permet pas, sur la base des informations obtenues à partir de l'analyse comparative, de conclure à l'équivalence sur le plan nutritionnel, des études nutritionnelles complémentaires doivent être réalisées. Des études de croissance comparative doivent être menées sur des animaux juvéniles à croissance rapide (tels que des poussins de poulet de chair en tant qu'animaux types pour les non-ruminants, des agneaux pour les ruminants ou d'autres animaux à croissance rapide).

#### 1.6.3. *Études nutritionnelles des denrées alimentaires génétiquement modifiées*

Le demandeur doit déterminer la nécessité et les modalités des études nutritionnelles sur la base du ou des caractères introduits, du résultat de l'analyse comparative et de l'étude par administration orale des denrées à des rongeurs pendant 90 jours lorsqu'elle est disponible. Des informations complémentaires ayant trait à la valeur nutritionnelle peuvent être obtenues à partir d'études de la performance de croissance comparative menées sur d'autres espèces animales, telles que les poussins de poulets de chair, et consacrées notamment à l'évaluation nutritionnelle des aliments pour animaux génétiquement modifiés. Lorsque des études nutritionnelles sont réalisées, le ou les régimes témoins doivent comprendre l'équivalent non transgénique et, au besoin, tout comparateur supplémentaire. Dans le cas de plantes génétiquement modifiées tolérantes à un herbicide, le matériel d'essai doit provenir de la plante génétiquement modifiée exposée à l'herbicide d'intérêt.

Une denrée alimentaire génétiquement modifiée de manière qu'elle soit davantage bénéfique pour la santé du consommateur que la denrée non transgénique peut apporter des avantages à certaines populations ou sous-populations tout en présentant un risque pour d'autres. Lorsqu'il est nécessaire de vérifier une altération éventuelle de la biodisponibilité qui pourrait être source d'un problème pour une ou plusieurs sous-populations, la teneur en nutriment de la denrée doit être déterminée, compte tenu de toutes les formes que le composé considéré peut revêtir. Les méthodes de détermination de la biodisponibilité doivent être choisies cas par cas, en fonction du nutriment ou du constituant concernés, de la denrée qui en contient, ainsi que du statut sanitaire et nutritionnel et des pratiques alimentaires de la ou des populations spécifiques qui devraient consommer la denrée en question.

#### 1.6.4. *Études nutritionnelles des aliments pour animaux génétiquement modifiés*

Le demandeur doit déterminer la nécessité et les modalités d'études nutritionnelles supplémentaires sur la base du ou des caractères introduits, du résultat de l'analyse comparative et de l'étude par administration orale des aliments à des rongeurs pendant 90 jours lorsqu'elle est disponible. Des informations complémentaires ayant trait à la valeur nutritionnelle peuvent être obtenues à partir d'études de la performance de croissance comparative menées sur d'autres espèces animales, telles que les poussins de poulets de chair, et consacrées notamment à l'évaluation nutritionnelle des aliments pour animaux génétiquement modifiés. Lorsque des études nutritionnelles sont réalisées, le ou les régimes témoins doivent comprendre l'équivalent non transgénique et, au besoin, tout comparateur supplémentaire.

Pour les aliments pour animaux génétiquement modifiés présentant des caractéristiques nutritionnelles améliorées, des études par administration des aliments à l'animal ciblé de l'espèce productrice de denrées alimentaires doivent être menées afin d'évaluer l'incidence sur les aliments concernés. Pour les plantes génétiquement modifiées de manière à en améliorer la teneur en nutriments et la biodisponibilité de ceux-ci, des études sur l'espèce animale ciblée productrice de denrées alimentaires doivent être menées pour déterminer la biodisponibilité des différents nutriments dans la plante génétiquement modifiée et la comparer avec celle de l'équivalent non transgénique. Pour les plantes génétiquement modifiées dont les caractères ont été modifiés de manière à améliorer la performance des animaux par une densité accrue en nutriments (une plus forte teneur en huiles, par exemple) ou par un accroissement de la teneur en un nutriment donné (un acide aminé essentiel ou une vitamine, par exemple), il y a lieu de mettre au point un régime témoin adéquat comprenant l'équivalent non transgénique et de le compléter par le nutriment concerné jusqu'à concurrence du changement obtenu dans la plante génétiquement modifiée. Les coproduits (tels que les tourteaux de graines oléagineuses, par exemple) à partir desquels l'ingrédient ciblé par la modification génétique a été extrait peuvent être comparés avec les coproduits produits à partir de l'équivalent non transgénique.

Les études par administration des aliments aux animaux ciblés doivent courir du début de la période de croissance et/ou de finition à l'abattage (pour les poulets, les porcs et les bovins à l'engraissement) ou couvrir la majeure partie d'un cycle de lactation (pour les vaches laitières) ou de ponte (pour les poules ou cailles pondeuses). Pour les aliments destinés à l'aquaculture uniquement, les études de croissance retenues doivent porter sur des espèces aquatiques telles que la carpe, les siluriformes, les salmonidés ou les herbivores typiques.

Lorsque cela est indiqué, des études fondées sur différents dispositifs expérimentaux doivent être fournies pour démontrer que la valeur nutritionnelle accrue de la plante génétiquement modifiée est bien celle qui était attendue. Le dispositif expérimental précis et les méthodes statistiques appliquées dans les expériences consistant à alimenter des animaux producteurs de denrées alimentaires pour vérifier la valeur nutritionnelle d'aliments pour animaux génétiquement modifiés de manière à en améliorer les caractéristiques nutritionnelles doivent dépendre de l'espèce animale ciblée, de la nature du ou des caractères végétaux étudiés et de l'ampleur de l'effet attendu. Les régimes alimentaires utilisés pour ces études doivent être formulés de façon que les principaux critères mesurés réagissent à une différence de quantité et/ou de disponibilité du nutriment en question. Les paramètres mesurés au titre des critères évalués dépendent de l'espèce animale étudiée, mais ils doivent inclure au moins la ration alimentaire, le poids corporel, la performance de l'animal et la biodisponibilité des nutriments.

De plus amples orientations relatives à l'application des exigences du présent point figurent dans le rapport du groupe de travail constitué par le groupe scientifique sur les OGM de l'EFSA et consacré aux études par administration des aliments concernés à des animaux <sup>(1)</sup>.

#### 1.6.5. Conclusions de l'évaluation nutritionnelle

Les conclusions de l'évaluation nutritionnelle des denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés doivent indiquer si ceux-ci sont équivalents, sur le plan nutritionnel, à l'équivalent non transgénique, compte tenu des variations naturelles.

Le demandeur doit apprécier le résultat de l'évaluation nutritionnelle au regard de la consommation attendue de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié concerné (voir point 2).

#### 1.7. Lignes directrices normalisées applicables aux épreuves de toxicité

Pour les études de toxicité, le demandeur doit utiliser les lignes directrices et méthodes d'essai internationales décrites dans le règlement (CE) n° 440/2008 de la Commission du 30 mai 2008 établissant des méthodes d'essai conformément au règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH) <sup>(2)</sup> (voir tableaux 1 et 2). Une liste non exhaustive de méthodes d'essai validées qui doivent au besoin être utilisées, le cas échéant dans une forme adaptée aux études toxicologiques sur les OGM, figure dans les tableaux 1 et 2.

La qualité des méthodes d'essai dépend de la nature des denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés, de celle de la modification génétique et des altérations, recherchées ou non, qu'elle entraîne, de l'utilisation et de l'exposition/la consommation prévues, ainsi que de l'état des connaissances. Certaines des épreuves ont été mises au point pour l'évaluation des risques sur le lieu de travail (voir points 1.4 et 1.5).

Tableau 1

**Liste non exhaustive de méthodes d'essai validées applicables aux substances chimiques prévues par le règlement (CE) n° 440/2008 pouvant être utilisées, le cas échéant dans une forme adaptée aux études toxicologiques sur les OGM**

Intitulé	Référence de la méthode dans l'annexe, partie B, du règlement (CE) n° 440/2008
TOXICITÉ AIGUË (CUTANÉE)	B.3.
SENSIBILISATION CUTANÉE	B.6.
TOXICITÉ (ORALE) PAR ADMINISTRATION RÉPÉTÉE (28 JOURS)	B.7.
TOXICITÉ À DOSES RÉPÉTÉES (28 JOURS) (ADMINISTRATION CUTANÉE)	B.9.
ESSAI DE TOXICITÉ SUBCHRONIQUE PAR VOIE ORALE – TOXICITÉ ORALE À DOSES RÉPÉTÉES – RONGEURS: 90 JOURS	B.26.
ÉTUDE DE LA TOXICITÉ CHRONIQUE	B.30.

<sup>(1)</sup> EFSA, rapport de 2008 du groupe de travail constitué par le groupe scientifique sur les OGM et consacré aux études par administration des aliments concernés à des animaux intitulé «Safety and nutritional assessment of GM plants and derived food and feed. The role of animal feeding trials», *Food and Chemical Toxicology*, 2008, n° 46, p. S2-S70.

<sup>(2)</sup> JO L 142 du 31.5.2008, p. 1.

Intitulé	Référence de la méthode dans l'annexe, partie B, du règlement (CE) n° 440/2008
ÉTUDE DE CANCÉROGÉNÈSE	B.32.
ÉTUDE COMBINÉE DE CANCÉROGÉNÈSE ET DE TOXICITÉ CHRONIQUE	B.33.
TEST DE REPRODUCTION SUR UNE GÉNÉRATION	B.34.
ÉTUDE DE TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION SUR DEUX GÉNÉRATIONS	B.35.
TOXICOCINÉTIQUE	B.36.
ÉTUDE DE NEUROTOXICITÉ CHEZ LES RONGEURS	B.43.

Tableau 2

**Études de génotoxicité prévues par le règlement (CE) n° 440/2008**

Intitulé	Référence de la méthode dans l'annexe, partie B, du règlement (CE) n° 440/2008
MUTAGÉNÉCITÉ – ESSAI IN VIVO D'ABERRATION CHROMOSOMIQUE SUR MOËLLE OSSEUSE DE MAMMIFÈRE	B.11.
MUTAGÉNÉCITÉ – ESSAI IN VIVO DU MICRONOYAU SUR ÉRYTHROCYTES DE MAMMIFÈRE	B.12.
MUTAGÉNÉCITÉ – ESSAI DE MUTATION RÉVERSE SUR BACTÉRIES	B.13/14.
TESTS DE MUTAGENÈSE ET DE DÉPISTAGE DE CANCÉROGÉNÈSE MUTATION GÉNIQUE – SACCHAROMYCES CEREVISIAE	B.15.
RECOMBINAISON MITOTIQUE – SACCHAROMYCES CEREVISIAE	B.16.
LÉSION ET RÉPARATION D'ADN – SYNTHÈSE NON PROGRAMMÉE DE L'ADN (UDS) – CELLULES DE MAMMIFÈRE IN VITRO	B.18.
MUTAGÉNÉCITÉ – ESSAI IN VITRO DE MUTATION GÉNIQUE SUR CELLULES DE MAMMIFÈRE	B.17.
ESSAI IN VITRO D'ÉCHANGE DE CHROMATIDES-SŒURS	B.19.
TESTS DE TRANSFORMATION SUR CELLULES DE MAMMIFÈRE IN VITRO	B.21.
ESSAI D'ABERRATION CHROMOSOMIQUE SUR SPERMATOGONIES DE MAMMIFÈRE	B.23.

2. ÉVALUATION DE L'EXPOSITION – PRÉVISION DE LA QUANTITÉ CONSOMMÉE OU DE L'ÉTENDUE DE L'UTILISATION

L'estimation de la quantité qui devrait être consommée doit être un élément essentiel de l'évaluation des risques présentés par les denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés et est requise pour l'évaluation nutritionnelle. Le demandeur doit fournir des informations sur la fonction recherchée et sur le rôle dans le régime alimentaire de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés, ainsi que sur la dose de celle-ci ou de celui-ci qui devrait être consommée dans l'Union européenne. En outre, il y a lieu d'indiquer la plage de concentrations attendue des protéines nouvellement produites ou des protéines végétales existantes modifiées délibérément dans l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié destiné à être mis sur le marché.

Sur la base de données représentatives sur la consommation de produits obtenus à partir des équivalents non transgéniques des plantes concernées, le demandeur doit estimer la quantité moyenne et la quantité maximale de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés qui seront consommées. Des méthodes probabilistes peuvent être utilisées pour déterminer des fourchettes de valeurs plausibles plutôt que des valeurs uniques ou des estimations ponctuelles. Le demandeur doit déterminer des catégories données de la population de l'Union européenne susceptibles d'être davantage exposées et tenir compte de cette exposition plus élevée dans l'évaluation des risques. Il devra décrire toutes les hypothèses émises dans l'évaluation de l'exposition. Il devra recourir aux dernières méthodes et aux données appropriées sur la consommation. Les données sur les quantités importées et produites peuvent aussi être utiles à l'évaluation de la consommation.

Le demandeur doit déterminer, par des méthodes appropriées, la concentration des protéines nouvellement exprimées, des autres nouveaux constituants et des constituants endogènes de l'aliment dont la teneur a été altérée sous l'effet de la modification génétique (en raison de changements dans les voies métaboliques, par exemple) dans les parties de la plante génétiquement modifiée destinées à l'alimentation humaine ou animale. L'estimation de la quantité de ces constituants qui sera consommée devra tenir compte de l'incidence de la transformation, du stockage et du traitement prévu de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux en question, et préciser, par exemple, les possibilités d'accumulation ou de réduction. Lorsque la modification génétique altère la teneur en un constituant naturel ou lorsqu'un nouveau constituant est naturellement présent dans d'autres aliments, l'évolution attendue de la quantité totale de ce constituant qui sera consommée doit être évaluée sur la base d'hypothèses de consommation réalistes et d'hypothèses de consommation les plus défavorables.

Le demandeur doit fournir des informations sur la quantité connue ou attendue de denrées alimentaires ou aliments pour animaux génétiquement modifiés analogues que les êtres humains ou les animaux consommeront, ainsi que sur d'autres voies d'exposition aux nouveaux constituants et aux constituants naturels, dont la quantité, la fréquence et d'autres facteurs influençant l'exposition.

### 3. CARACTÉRISATION DES RISQUES

#### 3.1. Introduction

Le demandeur doit fonder sa caractérisation des risques présentés par les plantes, denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés sur les données issues de l'identification et de la caractérisation des dangers et sur les données relatives à l'exposition/la consommation. Il doit veiller à l'exhaustivité de la caractérisation des risques en tenant compte de l'ensemble des éléments probants issus de plusieurs analyses, dont l'analyse moléculaire, l'analyse phénotypique, agronomique et de la composition ainsi que les études de toxicité et d'allergénicité. Le demandeur doit tenir compte des indications résultant de la caractérisation des risques susceptibles de requérir des mesures particulières de surveillance de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés consécutive à leur mise sur le marché.

Durant la caractérisation des risques, le demandeur doit démontrer l'exhaustivité de l'identification et de la caractérisation des dangers. Il doit examiner la qualité des données et informations existantes. À cet effet, il doit clairement indiquer de quelle manière l'ensemble de ces informations a été pris en compte dans la détermination de la caractérisation des risques définitive.

Le demandeur doit fournir des estimations des incertitudes associées à chaque étude et aux différents stades de l'évaluation des risques. Il doit les quantifier dans la mesure du possible. Il doit distinguer les incertitudes dues aux variations naturelles des paramètres biologiques (dont les variations de la sensibilité des populations) de celles qui résultent de la variation des réactions d'une espèce à l'autre.

Selon les éléments à considérer et les données disponibles, le demandeur doit procéder à une caractérisation des risques qualitative et, si possible, quantitative. La description de l'ampleur des risques estimés et des incertitudes afférentes doit être aussi précise que possible.

#### 3.2. Éléments à prendre en compte dans la caractérisation des risques

Le cas échéant et en fonction du type de modification génétique, le demandeur doit procéder à une évaluation intégrée des risques présentés par les plantes génétiquement modifiées conformément au point 3.1. Cette évaluation des risques, réalisée cas par cas, est fonction de la plante modifiée et du type de modification génétique, des pratiques de culture de ladite plante et des utilisations de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux génétiquement modifiés. Le demandeur doit tenir compte des différents éléments considérés aux stades de l'identification des dangers, de la caractérisation des dangers et de l'exposition. Il doit tenir compte des conclusions de tous ces éléments au stade de la caractérisation des risques. La liste d'éléments figurant ci-après n'est pas exhaustive.

##### 3.2.1. Caractérisation moléculaire

L'évaluation des caractéristiques et de l'usage antérieur de la plante donneuse et de la plante réceptrice est un élément important à prendre en compte pour déterminer la nécessité d'analyses particulières, visant, notamment, à déceler la présence de toxines ou d'allergènes donnés dans la plante réceptrice non modifiée, présence que la modification génétique est susceptible d'accroître involontairement.

Le demandeur doit expliquer les protocoles de transformation génétique, les stratégies de caractérisation moléculaire et la spécificité et la sensibilité des méthodes utilisées en rapport avec l'insertion et l'expression, volontaires et éventuellement involontaires, de séquences de gènes.

Lorsque l'analyse des séquences révèle l'existence d'un danger potentiel, le demandeur doit démontrer en quoi les méthodes telles que l'analyse bio-informatique, l'analyse de la composition/agronomique et les éventuelles études par administration orale de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier à des animaux contribuent à l'évaluation de la sécurité. La valeur des résultats obtenus doit être évaluée à la lumière de l'état des connaissances sur la structure et la fonction des bases de données génomiques de la ou des espèces cultivées en question ou des espèces apparentées.

En cas de plantes génétiquement modifiées contenant des événements de transformation empilés, les risques supplémentaires que les effets combinés des gènes empilés sont susceptibles d'entraîner doivent être évalués.

### 3.2.2. *Analyse comparative*

Le premier objectif de l'analyse comparative est de révéler les différences éventuelles entre la plante génétiquement modifiée et son équivalent non transgénique et, le cas échéant, les comparateurs supplémentaires. Son second objectif est de révéler l'absence éventuelle d'équivalence entre la plante génétiquement modifiée et ses variétés de référence. Ces différences et/ou l'absence d'équivalence doivent être évaluées à l'aune de l'incidence qu'elles pourraient avoir sur l'innocuité et les propriétés nutritionnelles de la denrée alimentaire et l'aliment pour animaux, compte tenu de la variation naturelle. Les risques estimés et les incertitudes afférentes doivent être aussi précis que possible et être pris en compte.

Le demandeur doit démontrer que l'analyse comparative des caractéristiques agronomiques, morphologiques et de la composition de la plante génétiquement modifiée et de son équivalent non transgénique a été réalisée conformément aux prescriptions du présent règlement. La sélection de l'équivalent non transgénique et, le cas échéant, de comparateurs supplémentaires doit être motivée.

### 3.2.3. *Consommation sûre de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux*

Le demandeur doit évaluer les données produites de manière à estimer les risques éventuels à court et à long terme pour la santé humaine ou animale associés à la consommation de denrées alimentaires ou d'aliments pour animaux génétiquement modifiés compte tenu de l'expression de nouvelles protéines/nouveaux métabolites et de l'altération significative de la teneur en protéines/métabolites de la plante d'origine dans les denrées alimentaires/aliments pour animaux génétiquement modifiés. Cette évaluation doit inclure une analyse exhaustive de la pertinence et des limites de chaque étude, ainsi que de l'ensemble des informations.

Le demandeur doit tenir compte de la plage de concentration observée des composés dont la présence dans l'équivalent non transgénique et dans les variétés de référence est avérée. Cette variabilité peut être due à des différences d'un génotype ou d'un environnement à l'autre, ou à des interactions entre le génotype et l'environnement. En outre, la plage de concentration observée dans un large éventail de denrées alimentaires et aliments pour animaux représentatifs du régime alimentaire humain et animal peut être prise en compte, dès lors qu'elle indique les quantités du composé donné auxquelles les consommateurs pourraient être exposés.

Si des études données révèlent que des constituants et/ou l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux) génétiquement modifié entier ont des effets néfastes, le demandeur doit fournir des informations sur les relations dose-effet, sur les seuils, sur l'apparition différée des effets néfastes, sur les risques pour certaines catégories de la population et sur l'utilisation de facteurs d'incertitude dans l'extrapolation aux êtres humains de données sur les animaux.

Le demandeur doit tenir compte des données sur les caractéristiques des nouveaux composés présents dans la plante génétiquement modifiée, notamment des effets biologiques potentiels chez l'être humain et les animaux. Si les composés ont des effets néfastes sur la santé avérés et si la législation fixe une limite maximale à leur présence dans la plante ou ses produits, cette limite maximale doit être prise en compte. Si ce n'est pas le cas, les quantités admissibles ou tolérables, telles que la dose journalière admissible (DJA) ou l'apport maximal tolérable (AMT), doivent être prises en compte dans la prévision de la quantité qui sera consommée. En cas de consommation sûre dans des denrées alimentaires, les quantités consommées dans le cadre d'un régime sans produit transgénique doivent être réputées sûres.

Le demandeur doit évaluer les informations sur les effets de la transformation sur les nouveaux composés. L'accumulation ou la diminution éventuelle dans les denrées alimentaires et aliments pour animaux faisant partie du régime de l'être humain ou de celui des animaux doit être prise en considération. Le demandeur doit également évaluer la pertinence des différences résultant des réactions chimiques avérées dans les conditions de transformation.

En cas de modifications génétiques plus complexes, par exemple par transfert de gènes multiples dans une construction unique, retransformation de lignées génétiquement modifiées existantes et empilement d'événements de transformation par sélection classique de parents génétiquement modifiés, le demandeur doit expliquer les stratégies d'évaluation des risques potentiels associés aux interactions possibles entre les protéines nouvellement exprimées, les nouveaux métabolites et les constituants de la plante d'origine. L'évaluation doit tenir compte de l'ensemble des informations, notamment du mode d'action des protéines nouvellement exprimées, des caractéristiques moléculaires et de la composition/agronomiques de la plante génétiquement modifiée, et des résultats d'études de la toxicité sur des animaux et d'études par administration orale de l'aliment à des animaux.

Le demandeur doit évaluer les données obtenues pour apprécier le potentiel allergénique des protéines nouvellement exprimées dans les plantes génétiquement modifiées lié, d'une part, à l'introduction de nouvelles protéines allergéniques dans les plantes destinées à l'alimentation humaine ou animale et, d'autre part, à la possibilité de provocation de réactions allergiques chez des individus sensibles, ainsi que les informations permettant de démontrer que la modification génétique n'entraîne pas de changement non recherché des caractéristiques et/ou des niveaux d'expression de protéines allergéniques endogènes dans la denrée alimentaire génétiquement modifiée. Le choix des modèles d'essai, notamment, doit être motivé au regard de la spécificité, de la prévisibilité et du statut de la validation.

En ce qui concerne l'estimation de la quantité de denrées alimentaires génétiquement modifiées qui sera consommée, le demandeur doit évaluer les méthodes appliquées pour déterminer les incertitudes associées à la prévision de la consommation à long terme. Une attention particulière doit être accordée aux plantes génétiquement modifiées destinées à produire une modification des caractéristiques nutritionnelles de l'aliment (denrée alimentaire ou aliment pour animaux). Pour ces produits génétiquement modifiés, il y a lieu d'examiner si l'obligation d'une surveillance consécutive à la mise sur le marché est bien de nature à permettre de déterminer en quoi les tendances générales de consommation de la denrée alimentaire génétiquement modifiée dans le régime alimentaire ont réellement changé, l'ampleur de ces changements et les éventuels effets (secondaires) avérés du produit ou ses éventuels effets secondaires imprévus. S'il est jugé nécessaire de recourir à une surveillance consécutive à la mise sur le marché, la fiabilité, la sensibilité et la spécificité des méthodes proposées doivent être indiquées.

### 3.3. Résultat de la caractérisation des risques

Conformément aux prescriptions des articles 4 et 16 du règlement (CE) n° 1829/2003, le demandeur doit veiller à ce que la caractérisation des risques définitive démontre clairement:

- a) que la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux génétiquement modifiés n'ont pas d'effets néfastes sur la santé humaine ou animale;
- b) que la denrée alimentaire génétiquement modifiée ne diffère pas de la denrée alimentaire qu'elle est destinée à remplacer à un point tel que sa consommation normale serait, du point de vue nutritionnel, désavantageuse pour le consommateur;
- c) que la denrée alimentaire génétiquement modifiée n'induit pas le consommateur en erreur;
- d) que l'aliment pour animaux génétiquement modifié ne nuit pas au consommateur et ne l'induit pas en erreur par l'altération des caractéristiques spécifiques des produits d'origine animale;
- e) que l'aliment pour animaux génétiquement modifié ne diffère pas de l'aliment pour animaux qu'il est destiné à remplacer à un point tel que sa consommation normale serait, du point de vue nutritionnel, désavantageuse pour les animaux ou les êtres humains.

Le demandeur doit indiquer clairement les hypothèses émises durant l'évaluation des risques en vue de prédire la probabilité de la survenance et de la gravité des effets néfastes dans une population donnée, ainsi que la nature et le degré des incertitudes associées à l'établissement de ces risques.

Le demandeur doit également motiver en détail l'inclusion ou non d'une proposition d'étiquetage dans la demande, en application de l'article 13, paragraphe 2, point a), et paragraphe 3, et de l'article 25, paragraphe 2, point c), et paragraphe 3, du règlement (CE) n° 1829/2003.

---

## ANNEXE III

**VALIDATION DES MÉTHODES DE DÉTECTION, D'IDENTIFICATION ET DE QUANTIFICATION DE L'ÉVÉNEMENT DE TRANSFORMATION, ET PRESCRIPTIONS APPLICABLES AUX ÉCHANTILLONS DE CONTRÔLE ET AU MATÉRIEL DE RÉFÉRENCE CERTIFIÉ**

## 1. INTRODUCTION

1. Aux fins de l'application de l'article 5, paragraphe 3, points i) et j), et de l'article 17, paragraphe 3, points i) et j), du règlement (CE) n° 1829/2003, la présente annexe énonce les informations à fournir sur:
  - a) les critères de performance de la ou des méthodes proposées;
  - b) les prescriptions techniques relatives au type d'informations que le demandeur doit fournir de manière à vérifier que ces prescriptions sont respectées;
  - c) les échantillons de la denrée alimentaire et de l'aliment pour animaux et leurs échantillons de contrôle;
  - d) le matériel de référence certifié.
2. Le demandeur doit fournir des informations sur la méthode proprement dite et sur la mise à l'épreuve de celle-ci.
3. Le demandeur doit également tenir compte des autres orientations et informations sur les modalités de la procédure de validation qui sont mises à disposition par le laboratoire de référence de l'Union (LRUE) visé à l'article 32 du règlement (CE) n° 1829/2003, assisté par le réseau européen des laboratoires de référence pour les OGM <sup>(1)</sup>.

## 2. DÉFINITIONS

Aux fins de la présente annexe, les définitions ci-après s'appliquent:

- a) on entend, par «matériel de référence certifié», le matériel de référence visé à l'article 5, paragraphe 3, point j), et à l'article 17, paragraphe 3, point j), du règlement (CE) n° 1829/2003, qui désigne tout matériel ou toute substance dont une ou plusieurs des valeurs des propriétés sont certifiées aux fins de l'étalonnage ou du contrôle de la qualité des méthodes. Il est accompagné d'un certificat qui indique la valeur de la propriété en question, l'incertitude y afférente et une déclaration sur la traçabilité métrologique;
- b) on entend, par «critères de performance de la méthode», les critères de performance minimaux que la méthode doit remplir à l'issue de l'essai de validation réalisé par le LRUE, selon des dispositions techniques internationales.

## 3. VALIDATION DE LA MÉTHODE

## 3.1. Informations sur la méthode

- A. La ou les méthodes doivent mentionner toutes les étapes méthodologiques nécessaires à l'analyse du matériel pertinent des denrées alimentaires et aliments pour animaux conformément à l'article 5, paragraphe 3, point i), et à l'article 17, paragraphe 3, point i), du règlement (CE) n° 1829/2003.

Les étapes méthodologiques doivent comprendre, pour un type de matériel donné, les méthodes d'extraction d'ADN et la quantification ultérieure dans un système de réaction en chaîne par polymérase en temps réel (PCR). Dans un tel cas, l'ensemble de la procédure – de l'extraction à la technique PCR – constitue une seule et même méthode. Le demandeur doit fournir des informations sur la méthode dans son ensemble.

- B. Le demandeur doit être autorisé à s'appuyer sur des protocoles validés, en fonction de leur disponibilité et de leur pertinence, pour les modules méthodologiques utilisés dans la procédure d'analyse, tels qu'un protocole d'extraction d'ADN à partir d'une matrice donnée.

Dans ce cas, le demandeur doit fournir des données expérimentales d'une procédure de validation interne au cours de laquelle l'application du module méthodologique dans le contexte de la demande d'autorisation s'est révélée probante.

<sup>(1)</sup> <http://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/guidancedocs.htm>

C. Le demandeur doit démontrer que la ou les méthodes répondent aux prescriptions suivantes.

1. La ou les méthodes doivent être spécifiques à l'événement de transformation [ci-après «spécifique(s) à l'événement»]; elles ne fonctionnent donc qu'avec l'organisme génétiquement modifié ou le produit génétiquement modifié considéré et ne sauraient être applicables à d'autres événements de transformation déjà autorisés, sous peine de ne pouvoir être appliquées aux fins d'une détection/identification/quantification univoque. Cette propriété doit être démontrée au moyen de la sélection d'événements de transformation transgéniques non ciblés autorisés et d'équivalents non transgéniques. Cette démonstration doit porter sur des événements de transformation étroitement liés.
2. La ou les méthodes doivent être applicables aux échantillons de la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux, aux échantillons de contrôle et au matériel de référence certifié.
3. Le demandeur doit élaborer la méthode de détection en tenant compte des documents suivants:
  - a) produits alimentaires – méthodes d'analyse pour la détection des organismes génétiquement modifiés et des produits dérivés – exigences générales et définitions (ISO 24276);
  - b) produits alimentaires – méthodes d'analyse pour la détection des organismes génétiquement modifiés et des produits dérivés – extraction des acides nucléiques (ISO 21571);
  - c) produits alimentaires – méthodes d'analyse pour la détection des organismes génétiquement modifiés et des produits dérivés – méthodes quantitatives fondées sur l'utilisation des acides nucléiques (ISO 21570);
  - d) produits alimentaires – méthodes d'analyse pour la détection des organismes génétiquement modifiés et des produits dérivés – méthodes quantitatives fondées sur l'utilisation des acides nucléiques (projet de norme européenne ISO 21569).
4. La méthode doit aussi tenir compte des prescriptions plus détaillées énoncées dans les critères communs définis par le LRUE et le réseau européen des laboratoires de référence pour les OGM et décrivant les exigences minimales en matière de performance des méthodes d'analyse des essais d'OGM. Ces critères font partie des orientations fournies par le LRUE.

D. Aux fins de l'application de l'article 5, paragraphe 3, point i), et de l'article 17, paragraphe 3, point i), du règlement (CE) n° 1829/2003, le demandeur doit indiquer la ou les méthodes de détection quantitative du matériel génétiquement modifié. Il doit examiner la validité et les limites des méthodes de détection dans les différents types de denrées alimentaires et aliments pour animaux (les différentes matrices) dont la mise sur le marché est prévue.

E. Le demandeur doit fournir une description complète et détaillée de la méthode.

Il doit fournir des informations précises sur les points suivants:

1. la base scientifique: le demandeur doit énumérer les principes sur lesquels est fondée la méthode, énumération qui doit contenir les références des ouvrages scientifiques pertinents;
2. la portée de la méthode: le demandeur doit indiquer la ou les matrices (denrée alimentaire transformée, matières premières, par exemple), le type d'échantillons et la gamme de pourcentage dans laquelle la méthode peut être appliquée;
3. les caractéristiques opératoires de la méthode: le demandeur doit détailler l'équipement requis pour l'application de la méthode aux fins de l'analyse proprement dite et de la préparation des échantillons, ainsi que des informations complémentaires sur tous les aspects particuliers essentiels à l'application de la méthode;
4. le protocole: le demandeur doit fournir un protocole optimisé complet de la méthode, lequel doit contenir toutes les données nécessaires à la transposition et à l'application de la méthode en toute indépendance dans d'autres laboratoires;
5. un modèle de prévision: le demandeur doit décrire en détail le modèle de prévision (ou un outil similaire) requis pour interpréter les résultats et réaliser des déductions, et indiquer les instructions nécessaires à la bonne application du modèle;
6. les schémas de sélection: le demandeur doit indiquer les schémas de sélection qui seront appliqués aux fins de la production de denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés et leur incidence sur l'interprétation des résultats.

### 3.2. Informations sur la mise à l'épreuve de la méthode réalisée par le demandeur

- A. Le demandeur doit fournir toutes les données disponibles et pertinentes relatives à l'optimisation et à la mise à l'épreuve de la méthode. Ces données et résultats doivent être présentés, le cas échéant et si possible, à l'aide des critères de performance visés au point 3.1. C. 4). Le demandeur doit également fournir un résumé de la mise à l'épreuve réalisée et des principaux résultats, ainsi que toutes les données, y compris les valeurs aberrantes.
- B. Le demandeur doit veiller à ce que les informations indiquées attestent la robustesse de la méthode aux fins de la transférabilité interlaboratoire. À cet effet, il doit indiquer les résultats de la mise à l'épreuve de la méthode par au moins un autre laboratoire que le laboratoire qui a élaboré celle-ci.
- C. À propos de l'élaboration et de l'optimisation de la méthode, le demandeur doit préciser:
1. les paires d'amorces testées et la sonde, le cas échéant, ainsi que les raisons du choix et du mode de sélection de la paire d'amorces proposée;
  2. la vérification de la stabilité, laquelle doit être démontrée par l'indication des résultats expérimentaux de la mise à l'épreuve de la méthode à l'aide de différentes variétés de plantes;
  3. la spécificité, qui doit être démontrée par l'indication de la séquence complète du ou des inserts sous une forme électronique standard et des paires de base des séquences flanquantes de l'ADN de l'hôte, de manière à permettre au LRUE d'apprécier la spécificité de la méthode proposée par une recherche d'homologie dans une base de données moléculaires;
  4. la fidélité, soit l'écart-type relatif de répétabilité, qui doit être inférieure ou égale à 25 % en fraction massique sur toute l'amplitude de fluctuation de la méthode.
- D. Outre les informations requises aux points A, B et C, le demandeur doit indiquer les informations ci-après sur la mise à l'épreuve:
1. laboratoires participants, date de l'analyse et descriptif du dispositif expérimental, y compris les informations relatives au nombre de séries, d'échantillons, de répliques, etc.;
  2. description des échantillons de laboratoire (taille, qualité, date d'échantillonnage, etc.), échantillons de contrôle positifs et négatifs et matériel de référence certifié, plasmides et similaires utilisés;
  3. description des solutions utilisées pour l'analyse des résultats de la mise à l'épreuve et des valeurs aberrantes;
  4. tout point particulier relevé lors de la mise à l'épreuve;
  5. références à la littérature pertinente ou aux dispositions techniques suivies lors de la mise à l'épreuve.

### 3.3. Échantillons de la denrée alimentaire ou l'aliment pour animaux et leurs échantillons de contrôle

Aux fins de l'application de l'article 5, paragraphe 3, point j), et de l'article 17, paragraphe 3, point j), du règlement (CE) n° 1829/2003, le demandeur doit fournir, outre les informations visées aux points 1, 2 et 3 de la présente annexe, des échantillons de la denrée alimentaire ou de l'aliment pour animaux et leurs échantillons de contrôle, dont la nature et les quantités doivent être précisées par le LRUE pour la demande d'autorisation en question.

Les informations accompagnant les échantillons de contrôle doivent porter, notamment, sur la sélection de la plante utilisée pour la production des échantillons de contrôle et sur la zygote du ou des inserts.

Le demandeur peut utiliser les mêmes matières premières pour la production du matériel de référence certifié et pour la production des échantillons de contrôle.

## 4. MATÉRIEL DE RÉFÉRENCE CERTIFIÉ

Le matériel de référence certifié doit être produit selon le guide ISO 34 («Exigences générales pour la compétence des producteurs de matériaux de référence») par un producteur accrédité selon celui-ci.

Le demandeur doit mentionner le lieu où le matériel de référence certifié est disponible et indiquer des informations démontrant que le matériel de référence certifié restera disponible pendant toute la durée de validité de l'autorisation. Une méthode dûment validée (voir ISO/CEI 17025: exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais) doit être utilisée pour la vérification et l'attribution de valeurs.

Les incertitudes doivent être estimées conformément au *Guide ISO pour l'expression de l'incertitude de mesure* (GUM).

Les principales caractéristiques de ces dispositions techniques internationales sont les suivantes:

1. contenants de matériel de référence génétiquement modifié:

- a) le contenant du matériel de référence génétiquement modifié (flacons, fioles, ampoules, etc.) doit être fermé hermétiquement et ne peut contenir moins que la quantité de matériel déclarée;
- b) le caractère interchangeable du matériel de référence génétiquement modifié doit être garanti;
- c) l'emballage doit être adapté à l'utilisation;
- d) l'étiquetage doit être bien présenté et de bonne qualité;

2. vérification de l'homogénéité:

- a) les échantillons doivent être suffisamment homogènes;
- b) l'homogénéité des contenants doit être vérifiée;
- c) toute hétérogénéité des contenants doit être prise en compte dans l'estimation de l'incertitude globale du matériel de référence, et ce, même en l'absence de variation statistiquement significative d'un contenant à l'autre. Dans ce cas, l'incertitude globale doit tenir compte de la variation due à la méthode, ou de la variation effective entre les contenants telle qu'elle a été calculée si cette dernière est plus grande que la première;

3. vérification de la stabilité:

- a) les échantillons doivent être suffisamment stables;
- b) la stabilité ne peut être démontrée par défaut mais par une extrapolation statistique adéquate pour la durée de conservation du matériel de référence génétiquement modifié, et doit se situer dans les limites de l'incertitude déclarée; l'incertitude liée à cette démonstration est prise en compte dans l'estimation de l'incertitude du matériel de référence. Les valeurs attribuées ne sont valables que pour une durée limitée et doivent faire l'objet d'un contrôle de la stabilité;

4. caractérisation des lots:

1. les méthodes de vérification et de certification doivent:

- a) être appliquées dans des conditions valables du point de vue métrologique;
- b) avoir été dûment validées sur le plan technique avant utilisation;
- c) présenter une fidélité et une justesse compatibles avec l'incertitude ciblée;

2. chaque série de mesures doit:

- a) pouvoir être rapportée aux valeurs de référence déclarées;
- b) être accompagnée, si possible, d'une déclaration d'incertitude;

3. les laboratoires participants doivent:

- a) disposer de la compétence requise pour s'acquitter de la tâche;

- b) être capables de rapporter les résultats aux valeurs de référence déclarées requises;
- c) pouvoir évaluer l'incertitude de leurs mesures;
- d) disposer d'un système d'assurance de la qualité suffisant et adéquat;

5. stockage final:

1. pour éviter toute dégradation après la production de l'échantillon, les échantillons doivent tous être stockés dans les conditions de stockage final du matériel de référence certifié génétiquement modifié avant toute mesure;
2. en cas de déplacement, ils doivent être transportés de porte à porte en étant stockés à tout moment dans des conditions telles qu'elles garantissent l'absence d'influence sur les valeurs attribuées;

6. établissement d'un certificat pour le matériel de référence certifié:

Le certificat à établir, assorti d'un rapport de certification, doit contenir toutes les informations utiles et nécessaires à l'utilisateur.

Le certificat et le rapport doivent être mis à disposition au moment de la fourniture du matériel de référence génétiquement modifié.

Les informations qui accompagnent le matériel de référence certifié portent, notamment, sur le processus de sélection de la plante utilisée pour la production dudit matériel et sur la zygote du ou des inserts.

La teneur en OGM certifiée doit être indiquée en fraction massique et, si ces données sont disponibles, en nombre de copies par équivalent-génoème haploïde.

Les valeurs certifiées (telles que la quantité de matériel génétiquement modifié exprimée en fraction massique) doivent pouvoir être rapportées aux valeurs de référence établies et être accompagnées d'une déclaration d'incertitude étendue valable pour toute la durée de conservation du matériel de référence génétiquement modifié.

---