

Partie 1

Principes de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné

3	1. Introduction	
3	Portée de l'outil de formation	
3	Objectifs	
3	Public cible et qualifications des formateurs	
4	Contenu du programme de formation	
4	Résultats escomptés	
5	2. Concepts et principes de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné (dans les cadres de réglementation internationaux)	
5	Introduction	
5	Rôle de la Commission du Codex Alimentarius (CAC) dans la définition des normes de sécurité sanitaire des aliments	
6	Liste des consultations internationales sur la sécurité sanitaire des aliments	
8	3. L'approche comparative de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné	
8	Introduction	
8	Principes de l'approche comparative	
9	Identification des effets non intentionnels	
10	Quelques exemples de tests d'équivalence substantielle	
11	Équivalence Substantielle – problèmes d'application	
12	Remarques pour conclure	
12	Références	



14	4. Cadre de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné	41	8. Analyses de composition en constituants essentiels, évaluation des métabolites, procédés de transformation des aliments et modifications nutritionnelles
14	Introduction	41	Analyse de composition
14	Le cadre du Codex pour l'évaluation de la sécurité sanitaire	43	Procédés de transformation des aliments
15	Description de la plante à ADN recombiné	44	Modification nutritionnelle
16	Description de la plante hôte et de son utilisation comme aliment	45	Nouvelles méthodes analytiques
17	Description de l'organisme(s) donneur(s)	46	Références
18	Description de la ou des modification(s) génétique(s)	47	9. Perspectives pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de la prochaine génération de plantes à ADN recombiné
20	Références	47	Introduction
22	5. Caractérisation de la ou des modification(s) génétique(s)	48	Principes généraux régissant l'adjonction d'éléments nutritifs essentiels aux aliments
22	Analyse moléculaire de l'insert d'ADN recombiné	48	Biofortification
24	Événements de transformation des plantes générés de manière aléatoire	49	Références
25	Détection de transgènes à l'aide d'amorces spécifiques à un événement	51	10. Communication sur les risques entre les parties prenantes
25	Degré de finesse des technologies actuelles	51	Introduction
27	6. Évaluation de la toxicité éventuelle des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné	51	Caractéristiques essentielles de la communication sur les risques
27	Introduction	52	Communication réglementaire sur les risques
27	Approche conceptuelle des études de toxicité	54	La communication sur les risques: un processus de dialogue
28	Méthodes utilisées pour déterminer l'absence de toxicité	56	La communication des risques dans l'évaluation de la sécurité sanitaire
33	Études de toxicité chronique	57	Références
33	Assurance de qualité	59	11. Glossaire des termes, des liens et des ressources
33	Références	59	Glossaire
35	7. Évaluation de l'allergénicité potentielle (protéines) dans les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné	63	Liens et ressources
35	Allergies alimentaires	65	Annexes. Documents pertinents du Codex
37	Allergénicité potentielle des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné	66	Annexe 1. Principes pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes CAC/GL 44-2003
37	Stratégie d'évaluation de l'allergénicité	69	Annexe 2. Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné CAC/GL 45-2003
39	Références		



1. Introduction

Portée de l'outil de formation

Dans ce contexte, le présent outil a pour objet de présenter un cadre, fondé sur des principes et des directives internationalement reconnus, pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné. De plus, il introduit d'autres questions connexes, fournit des liens vers des ressources utiles et contient des informations pratiques sur l'organisation et la tenue d'un atelier de formation.

Plusieurs documents internationaux portant sur l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments génétiquement modifiés (AGM) autres que ceux dérivés de plantes à ADN recombiné sont en préparation et la FAO va aussi élaborer des matériels de formation complémentaires. Cet outil de formation spécifique ne traite pas la sécurité sanitaire des aliments dérivés d'autres organismes à ADN recombinés (tels que les micro-organismes et les animaux) ou des aliments pour animaux dérivés de plantes à ADN recombiné, et il ne prend pas non plus en considération les questions d'éthique, les aspects socio-économiques ou les risques environnementaux qui pourraient être associés à la mise en circulation de plantes à ADN recombiné.

Objectifs

Afin de promouvoir le renforcement des capacités d'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments, la FAO a appuyé, en collaboration avec de nombreux organismes internationaux, intergouvernementaux et gouvernementaux, l'élaboration d'un programme de formation normalisé pour aider les pays à appliquer des textes internationaux concernant l'analyse des risques associés aux produits qui contiennent des organismes génétiquement modifiés ou en sont dérivés. Plus spécifiquement, cet outil de formation devrait être utilisé pour mettre en pratique des programmes propres à:

- promouvoir une approche de réglementation internationale harmonisée, à la demande des pays, afin de garantir l'application cohérente et uniforme des normes internationales;
- fournir aux organismes de réglementation des pays bénéficiaires des informations sur les approches d'évaluation des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné, reconnues au niveau international;
- promouvoir une approche transparente, fondée sur des éléments scientifiques, pour l'introduction et l'utilisation sans danger des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné.

Public cible et qualifications des formateurs

La formation s'adresse aux autorités et aux responsables nationaux de la sécurité sanitaire des aliments et /ou aux scientifiques chargés de former d'autres personnes à l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné. Quoique conçu principalement à l'intention d'institutions gouvernementales des pays en développement, cet outil pourrait aussi être utile aux institutions des pays développés, ainsi qu'aux organisations

donatrices et aux institutions qui soutiennent des activités de renforcement des capacités dans le domaine de la sécurité sanitaire des aliments.

Un formateur qualifié devrait avoir un doctorat en sciences naturelles ou une combinaison équivalente d'études et d'expérience, ainsi qu'une vaste expérience en tant que responsable de la réglementation ou chercheur principal spécialisé dans une discipline scientifique en rapport avec l'évaluation de la sécurité sanitaire des AGM (biologie moléculaire, sélection végétale, biochimie, immunologie, toxicologie, santé et nutrition humaines ou animales, etc.). Une expérience de travail dans un cadre multidisciplinaire avec des personnes de nationalité, d'ethnie et de culture différentes serait appréciée. Une bonne maîtrise de l'informatique, des techniques de communication en ligne et de recherche documentaire est souhaitable. Le formateur devrait aussi avoir une connaissance approfondie des activités de recherche-développement dans les secteurs public et privé, et avoir d'excellentes aptitudes d'expression verbale, de communication et de présentation, en particulier avec des publics différents. Une publication dans une revue scientifique ou dans l'évaluation d'un dossier est exigée. Les formateurs devraient être sélectionnés sur la base de leurs capacités personnelles dans le cadre d'un processus transparent. Pour les stages de formation internationaux, il convient de veiller à une représentation équilibrée des membres des deux sexes et des régions géographiques.

Contenu du programme de formation

Le programme est constitué de trois parties et accompagné d'un CD-ROM contenant les supports visuels et les autres matériels de référence pertinents. La première partie, *Principes de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné*, donne des orientations pour la mise en œuvre d'un cadre efficace pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné. La deuxième partie, *Outils et techniques à l'intention des formateurs* est un guide pratique pour la préparation et la tenue d'un atelier sur le même thème. Elle contient plusieurs listes récapitulatives et fiches, un modèle d'ordre du jour et un modèle de fiche d'évaluation d'un atelier, et cinq modules de présentation utiles pour les formateurs. Toutes les fiches, présentations et copies des documents pertinents du Codex alimentarius sont incluses dans le CD-ROM d'accompagnement. La troisième partie consacrée aux *Études de cas* présente trois dossiers d'évaluation de la sécurité sanitaire qui ont été résumés pour les besoins de la formation³. Les trois dossiers ont été constitués sur la base des données et informations soumises pour les évaluations réglementaires de la sécurité sanitaire des aliments conduites par des institutions gouvernementales telles que Santé Canada, United States Food and Drug Administration (US FDA) et Normes alimentaires Australie Nouvelle-Zélande (FSANZ). Ces études représentent les contributions de Agbios, Inc., Ottawa, (Canada) et du Gouvernement canadien, représenté par Santé Canada⁴.

Résultats escomptés

À l'achèvement de la formation dispensée à l'aide de ce guide, les participants seront capables de planifier et de dispenser une formation à l'évaluation de la sécurité sanitaire des AGM que les autorités nationales compétentes, les responsables de la réglementation et/ou les scientifiques spécialisés dans ce domaine pourront intégrer dans leurs propres programmes de formation ●

³ Pour renforcer l'utilité des études de cas en tant qu'outils de formation, certains éléments d'information ont été résumés et les données présentées dans les études de cas ne sont qu'un condensé de celles qui ont été effectivement déposées. Les études de cas ne constituent en aucune manière un dossier de demande complet, ni même une évaluation complète de la sécurité.

⁴ Ces études de cas ont été incluses dans ce programme de formation telles quelles, sans aucune modification ni amélioration de la FAO. Les points de vue exprimés dans ces études ne reflètent pas nécessairement ceux de la FAO.

2. Concepts et principes de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné (dans les cadres de réglementation internationaux)

Introduction

Bien que la biotechnologie moderne élargisse le champ des modifications génétiques qui peuvent être introduites dans les organismes utilisés comme aliments, elle ne débouche pas automatiquement sur la production d'aliments moins sûrs que ceux obtenus à l'aide de techniques plus conventionnelles (OCDE, 1993; US NAS, 2004). Ce principe a des ramifications importantes pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des AGM. Il implique qu'il n'est pas nécessaire de fixer des normes de sécurité sanitaire nouvelles ou différentes et que les principes déjà établis de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments continuent de s'appliquer. De plus, l'introduction de modifications génétiques spécifiques devrait permettre d'évaluer l'innocuité de manière plus directe et mieux ciblée.

Si les pays adoptent des approches différentes, ancrées ou non dans la loi, pour réglementer les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné, tous utilisent à peu près les mêmes critères pour évaluer la sécurité sanitaire de ces produits (Banque Mondiale, 2003), grâce aux efforts concertés qui ont été déployés au niveau international pour harmoniser l'évaluation des risques associés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes (Tableau 1). Cette collaboration a grandement facilité l'élaboration d'approches internationalement reconnues de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments issus de biotechnologies, décrites dans deux documents importants publiés en 2003 par la Commission du Codex Alimentarius (CAC)⁵: *Principes pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes* (ci-après dénommés «Principes du Codex»; voir Annexe 1) et *Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné CAC GL 45-2003* (ci-après dénommée «Directive du Codex»; voir Annexe 2).

Bien qu'ils reconnaissent que les principes d'évaluation des risques déjà établis soient difficilement applicables aux aliments, qui sont par nature des composés complexes et non de simples substances chimiques que l'on peut examiner individuellement, les auteurs de ces documents décrivent l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné comme un processus qui s'inscrit dans le cadre établi de l'évaluation des risques. L'évaluation de la sécurité sanitaire est en substance la première étape consistant à identifier tous les dangers qui peuvent être associés aux aliments, pour ensuite évaluer les risques pour la santé humaine.

Rôle de la Commission du Codex alimentarius dans la définition des normes de sécurité sanitaire des aliments

La Commission du Codex alimentarius a été créée en 1963 par la FAO et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) afin d'élaborer des normes alimentaires, des lignes directrices et d'autres textes, tels que des Codes d'usages, dans le cadre du Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires. Les buts principaux de ce programme sont la protection de la santé des consommateurs, la promotion de pratiques loyales dans le commerce des aliments et la

⁵ Parallèlement, la Commission du Codex Alimentarius a également publié un troisième document intitulé *Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments produits à l'aide de microorganismes à ADN recombiné*.

Tableau 2.1. Principales consultations internationales sur l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné (1990-2006)

<i>Année</i>	<i>Organisation</i>	<i>Titre et lien (si disponible)</i>
1990	FAO/OMS	Consultation mixte FAO/OMS sur les stratégies visant à évaluer la sécurité sanitaire des aliments produits au moyen des biotechnologies. Genève, Suisse, 5–10 nov. 1990. (http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/1990/fr/index.html)
1990	IFBC	Biotechnologies and food: assuring the safety of foods produced by genetic modification. <i>Regulatory Toxicology and Pharmacology</i> , 12: S1–S196.
1993	OMS	Health aspects of marker genes in genetically modified plants. Report of a WHO Workshop. Copenhagen, Danemark, 21–24 sept. 1993.
1994	OMS	Application of the principles of substantial equivalence to the safety evaluation of foods or food components from plants derived by modern biotechnology. Rapport d'un atelier de l'OMS, Copenhagen, Danemark, 31 oct.–4 nov. 1994.
1996	FAO/OMS	Biotechnology and food safety. Report of a Joint FAO/OMS Consultation, Rome, Italie, 30 Sept.–4 Oct. 1996. FAO Food and Nutrition Paper No. 61.
1996	ILSI	ILSI Allergy and Immunology Institute (AII) guidance for assessing the allergenic potential of foods derived from biotechnology.
1997	OCDE	Évaluation de l'innocuité des nouveaux aliments: Résultats d'une enquête de l'OCDE sur les banques de sérum destinée à l'expérimentation du pouvoir allergisant et sur l'utilisation des banques de données. (http://www.olis.OCDE.org/olis/1997doc.nsf/LinkTo/sg-icgb(97)1-final)
1998	OCDE	Report of the OCDE workshop on the toxicological and nutritional testing of novel foods. (http://www.olis.OCDE.org/olis/1998doc.nsf/LinkTo/sg-icgb(98)1-final)
2000	FAO/OMS	Rapport d'une consultation conjointe d'experts FAO/OMS sur les aliments produits par biotechnologie – Aspects de la salubrité des aliments génétiquement modifiés d'origine végétale. Siège de l'OMS, Genève, Suisse, 29 mai–2 juin 2000. (http://www.fao.org/wairdocs/ae584f/ae584f09.htm)
2000	CA	Première session du Groupe spécial intergouvernemental du Codex sur les aliments dérivés des biotechnologies. Chiba, Japon, Mars 2000. (http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/ctf_march2000/en/index.html)
2001	FAO/OMS	Évaluation de l'allergénicité des aliments génétiquement modifiés, Consultation mixte FAO/OMS d'experts sur les aliments dérivés des biotechnologies. Rome, Italie, 22–25 janvier 2001.
2001	CAC	Seconde session du Groupe spécial intergouvernemental du Codex sur les aliments dérivés des biotechnologies. Chiba, Japon, Mars. 2001. (ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/meeting/005/Y0412F/Y0412f.pdf)
2002	OCDE	Report of the OCDE Workshop on the nutritional assessment of novel foods and feeds. (http://www.olis.OCDE.org/olis/2002doc.nsf/LinkTo/env-jm-mono(2002)6)
2002	CAC	Troisième Session du groupe spécial intergouvernemental du Codex sur les aliments dérivés des biotechnologies. Yokohama, Japon, Mars 2002. (ftp://ftp.fao.org/codex/Alinorm03/al03_34f.pdf)
2002	WHO	Réunion de parties prenantes sur le projet de document de l'OMS "Biotechnologie alimentaire moderne, santé et développement: étude à partir d'exemples concrets". OMS, Genève.
2003	CAC	Quatrième Session du groupe spécial intergouvernemental du Codex sur les aliments dérivés des biotechnologies. Yokohama, Japon, Mars 2003. (http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/july2003/en/index.html)
2003	OCDE	Report on the questionnaire on biomarkers, research on the safety of novel foods and feasibility of post-market monitoring. (http://www.olis.OCDE.org/olis/2003doc.nsf/LinkTo/env-jm-mono(2003)9)
2006	FAO	Consultation d'experts FAO sur la prévention des risques biotechnologiques dans le cadre de la biosécurité: Contribuer à une agriculture et à une production alimentaire durables. 28 février – 3 mars 2006, Rome, Italie. (http://www.fao.org/ag/agn/agns/meetings_consultations_2006_fr.asp)



coordination de tous les travaux de normalisation ayant trait aux aliments entrepris par des organisations aussi bien gouvernementales que non gouvernementales⁶. À sa 23^e session, la CAC est convenue d'établir le Groupe spécial intergouvernemental du Codex sur les aliments dérivés des biotechnologies dont les fonctions seraient les suivantes:

- élaborer des normes, des directives ou autres principes, selon qu'il convient, pour les aliments dérivés des biotechnologies modernes;
- coordonner et collaborer étroitement, autant que de besoin, avec les Comités compétents du Codex dans le cadre de leur mandat pour ce qui touche aux aliments dérivés des biotechnologies modernes;
- tenir pleinement compte des travaux réalisés par les autorités nationales, la FAO, l'OMS, les autres organisations internationales et les autres instances internationales concernées.

Dans le délai de quatre ans qui lui avait été imparti, le Groupe spécial a accompli sa mission qui a débouché sur la publication des Principes et de la Directive du Codex cités plus haut.

Liste des consultations internationales sur la sécurité sanitaire des aliments

Plusieurs organisations internationales ont souligné la nécessité de convoquer des experts pour examiner les questions, scientifiques ou non, qui se posent en matière de sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné ou analyser les conséquences de leur présence dans l'environnement, et de réduire le nombre de débats qui se tiennent sur ce thème dans les différents pays auxquels ces produits sont destinés. Des organisations comme la FAO, l'OMS, l'OCDE, l'ILSI et l'IFBC ont joué un rôle important dans les années 1990 en facilitant et soutenant plusieurs consultations d'experts sur le sujet, qui ont débouché sur l'établissement de la Commission du Codex Alimentarius en 2000. On trouvera ci-dessous une liste des principales références de ces consultations ●

⁶ http://www.codexalimentarius.net/web/index_fr.jsp

3. L'approche comparative de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné

Introduction

Jusqu'ici, l'évaluation de la sécurité des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné a reposé sur le principe selon lequel ces produits peuvent être comparés aux aliments traditionnels dont l'utilisation sans risque est prouvée. L'objectif est de déterminer si l'aliment génétiquement modifié présente des dangers nouveaux ou modifiés par rapport à l'aliment traditionnel de référence. Il ne s'agit pas d'établir un niveau de sécurité absolu, mais de déterminer si le nouveau produit est aussi sûr que son équivalent traditionnel, et offre une certitude raisonnable qu'aucun dommage ne résultera des utilisations envisagées dans les conditions de transformation et de consommation prévues.

Principes de l'approche comparative

Les modes de transformation et de consommation ont leur importance, même pour les aliments traditionnels. Un certain nombre de plantes consommées par les humains sont très toxiques à l'état brut, mais acceptées comme aliment parce que les méthodes de transformation modifient ou éliminent leur toxicité. Par exemple, la racine de manioc est relativement toxique, mais une transformation appropriée en fait un aliment nutritif et largement consommé. Il en va de même pour les fèves de soja et les fèves de Lima, qui contiennent des facteurs antinutritionnels (ex: inhibiteur de trypsine de soja et lectines). La pomme de terre et la tomate peuvent contenir des glyco-alcaloïdes, respectivement solanine et alpha tomatine, à des concentrations toxiques. La présence d'une substance toxique dans une variété de plante n'exclut donc pas nécessairement son utilisation comme aliment. Lorsque l'on étudie la sécurité sanitaire d'un aliment dérivé de plantes à ADN recombiné, il est par conséquent important d'examiner toute la gamme de substances toxiques, d'éléments nutritifs indispensables ou d'autres facteurs pertinents qu'il peut contenir, ainsi que le procédé de transformation, son utilisation et les niveaux d'exposition prévus. Le choix des composés à analyser est fonction de l'expérience acquise avec les plantes cultivées traditionnelles et le Groupe d'étude de l'OCDE sur la sécurité des nouveaux aliments destinés à la consommation humaine et animale a préparé un certain nombre de documents de consensus internationalement reconnus qui donnent des orientations sur les composés spécifiques qu'il convient d'analyser.

L'approche comparative a été intégrée dans le concept d'équivalence substantielle (ou équivalence en substance) élaboré avant que les AGM n'arrivent sur le marché. Le concept a été décrit pour la première fois dans une publication de l'OCDE en 1993. Ce document est le fruit des travaux de 60 experts de 19 pays membres de l'OCDE, qui ont étudié pendant plus de deux ans la manière d'évaluer la sécurité sanitaire des aliments issus des biotechnologies modernes. Le concept d'équivalence en substance a par la suite été approuvé par une consultation mixte d'experts FAO/OMS en 1996. Cette dernière a reconnu que, bien que la détermination de l'équivalence en substance ne constitue pas en soi une évaluation de la sécurité sanitaire, elle est utile pour structurer l'analyse de la sécurité sanitaire des caractéristiques et de la composition

des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné. Établir l'équivalence par rapport à un aliment traditionnel de référence ayant un historique d'utilisation sans risque signifie que le nouveau produit sera aussi sûr dans des conditions de consommation et de transformation similaires.

Le concept d'équivalence en substance présente un avantage important, qui est d'offrir une certaine souplesse qui peut être utile dans l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés des biotechnologies modernes. Il aide à identifier d'éventuelles différences, recherchées ou involontaires, sur lesquelles pourrait ensuite se focaliser l'analyse de l'innocuité. Étant donné qu'il repose sur un processus comparatif, le concept de l'équivalence en substance peut être appliqué en plusieurs points de la chaîne alimentaire (par exemple au niveau du produit alimentaire récolté ou non transformé, des différentes fractions transformées ou du produit ou ingrédient alimentaire final). L'évaluation de la sécurité sanitaire peut ainsi être ciblée sur le niveau le plus approprié selon le type de produit considéré.

La Consultation mixte FAO/OMS d'experts sur les aliments dérivés des biotechnologies – Aspects de la sécurité sanitaire des aliments génétiquement modifiés d'origine végétale (FAO/OMS, 2000) a réexaminé le concept d'équivalence substantielle et conclu que l'évaluation de la sécurité sanitaire nécessitait une approche au cas par cas, progressive et intégrée, qui peut être facilitée par une série structurée de questions. Les experts ont réaffirmé que le concept d'équivalence substantielle, centré sur la détermination des similitudes et des différences entre les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné et leurs équivalents traditionnels, facilitait l'identification d'éventuels problèmes de salubrité ou de nutrition et que cette approche comparative était la stratégie la plus appropriée à ce jour pour évaluer la sécurité sanitaire et la qualité nutritionnelle des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné. Les experts ont en outre précisé que la détermination de l'équivalence substantielle n'était pas l'aboutissement d'une évaluation de la sécurité sanitaire puisqu'elle ne caractérisait pas le danger et servait plutôt à structurer l'évaluation de la sécurité sanitaire d'un aliment dérivé d'une plante à ADN recombiné par rapport à son équivalent traditionnel de référence. Les participants étaient satisfaits de l'approche employée pour évaluer la salubrité des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné dont l'usage commercial a été approuvé et ils ont conclu que l'application du concept d'équivalence substantielle contribuait à créer un cadre solide pour l'évaluation de la salubrité. De fait, ils étaient d'avis qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas de stratégie capable de fournir une meilleure garantie de salubrité (FAO/OMS 2000).

La Directive du Codex contient la référence suivante à l'équivalence substantielle (paragraphe 13). Tous les passages de la Directive du Codex auquel se réfère le document figurent en encadré, avec l'indication des paragraphes correspondants (Annexe 2).

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 13. Le concept d'équivalence substantielle est une étape clé dans le processus d'évaluation de la sécurité sanitaire. Ce n'est pas en soi une évaluation de sécurité sanitaire, mais plutôt le point de départ utilisé pour structurer l'évaluation de la sécurité sanitaire d'un nouvel aliment par rapport au produit traditionnel de référence⁷. Ce concept est utilisé pour identifier les similarités et les différences entre le nouvel aliment et son produit traditionnel de référence. Il aide à l'identification de problèmes éventuels de sécurité ou de nutrition et est considéré comme la stratégie la plus appropriée à ce jour pour évaluer la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné. Effectuée de cette façon, l'évaluation des risques ne peut garantir la sécurité absolue du nouveau produit. Elle vise plutôt à évaluer la sécurité associée à tout écart observé afin de pouvoir comparer la sécurité offerte par le nouveau produit à celle du produit traditionnel de référence.

⁷ Concept d'équivalence substantielle décrit dans le rapport de la Consultation mixte FAO/OMS d'experts (2000) (Document WHO/SDE/PHE/FOS/00.6, OMS, Genève, 2000).

Identification des effets non intentionnels

L'applicabilité du concept d'équivalence substantielle dans l'évaluation de la sécurité sanitaire des plantes à ADN recombiné a été contestée (Millstone *et al.*, 1999). Toutefois, son utilité est bien établie, et plusieurs consultations d'experts (FAO/OMS, 1996, 2000) ont estimé que les évaluations fondées sur ce concept étaient à l'heure actuelle l'approche la plus pratique pour se prononcer sur la salubrité des aliments issus des biotechnologies modernes. L'équivalence peut être déterminée relativement facilement quand le nouveau produit génique est ciblé et peut être utilisé directement sans entraîner d'autres modifications des voies métaboliques existantes de la



DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 14. Lors de la réalisation de l'objectif consistant à conférer un caractère spécifique (effet souhaité) à une plante par l'insertion des séquences d'ADN définies, des caractères additionnels peuvent, dans certains cas, être acquis ou des caractères existants peuvent être perdus ou modifiés (effets involontaires). L'apparition éventuelle d'effets involontaires n'est pas limitée à l'usage des techniques de manipulation in vitro des acides nucléiques. C'est un phénomène inhérent et général qui peut aussi se produire au cours des sélections classiques. Les effets involontaires peuvent être nocifs, bénéfiques ou neutres en ce qui concerne la santé de la plante ou la sécurité sanitaire des aliments dérivés de celle-ci. Des effets involontaires se produisant dans les plantes à ADN recombiné pourraient aussi être dus à l'insertion de séquences d'ADN et/ou à des sélections classiques ultérieures des plantes à ADN recombiné. L'évaluation de la sécurité doit inclure des données et des informations pour réduire la possibilité qu'un aliment dérivé d'une plante à ADN recombiné ait un effet néfaste, involontaire sur la santé humaine.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 15. Des effets involontaires peuvent résulter de l'insertion aléatoire de séquences d'ADN dans le génome de la plante, cette insertion pouvant interrompre ou réprimer des gènes existants et activer des gènes silencieux, ou induire des modifications d'expression des gènes existants. Des effets involontaires peuvent également résulter de la formation de nouveaux ou modifiés profils de métabolites. Par exemple, de hauts niveaux d'expression d'enzymes peuvent induire des effets biochimiques secondaires ou des changements dans la régulation des voies métaboliques et/ou de niveaux modifiés de métabolites.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 16. Les effets involontaires dus à la modification génétique peuvent être subdivisés en deux groupes: ceux qui sont « prévisibles » et ceux qui sont « imprévus ». Beaucoup d'effets involontaires sont, dans la plupart des cas, prévisibles sur la base des connaissances que l'on a du gène introduit et de ses implications métaboliques ou du site d'insertion. Du fait de l'accroissement des informations sur le génome végétal et de l'accroissement de la spécificité en termes de matériel génétique introduit par les techniques de recombinaison d'ADN comparativement aux méthodes classiques de sélection végétale, il pourra être plus facile de prédire les effets involontaires d'une modification particulière. Des techniques de biologie et de biochimie moléculaires peuvent aussi être utilisées pour analyser les changements éventuels au niveau de la transcription des gènes et de la traduction des messagers, qui pourraient conduire à des effets involontaires.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 17. L'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de végétaux à ADN recombiné fait appel à des méthodes précises pour identifier et détecter de tels effets involontaires et des procédures pour évaluer leur explication biologique et leur impact éventuel sur la sécurité sanitaire des aliments. Diverses données et informations sont nécessaires pour évaluer des effets involontaires puisqu'un simple test n'est pas suffisant pour détecter tous les effets involontaires possibles ou identifier, avec certitude, ceux qui sont pertinents en matière d'impact sur la santé humaine. Ces données et informations, prises dans leur globalité, fournissent une garantie que l'aliment présente une faible probabilité d'avoir des effets néfastes sur la santé humaine. L'évaluation des effets involontaires prend en compte les caractéristiques agronomiques/phénotypiques de la plante qui sont communément observées par les sélectionneurs lors de la sélection de nouvelles variétés à commercialiser. Ces observations des sélectionneurs fournissent un premier crible des plantes qui révèlent des caractères indésirables. Les nouvelles variétés qui passent cette sélection sont soumises à une évaluation de la sécurité sanitaire comme décrit aux sections 4 et 5.

plante. Cependant, les modifications des plantes à ADN recombiné et des aliments qui en sont issus peuvent ne pas être reflétées dans les composés connus sélectionnés au préalable pour déterminer l'équivalence, en raison d'effets non intentionnels dus à l'insertion du nouveau gène. En pareils cas, des approches de profilage non ciblées sont essentielles pour détecter d'éventuels effets non recherchés imprévisibles. Les stratégies génomiques qui utilisent des outils bioinformatiques peuvent être efficaces pour analyser les changements non intentionnels survenant au niveau de la transcription de l'ARN, des acides aminés, des protéines ou du métabolisme (Stiekema et Nap, 2004). Les paragraphes 14 à 17 de la Directive du Codex traitent spécifiquement des effets involontaires.

Quelques exemples de tests d'équivalence substantielle

Comme le démontrent les exemples suivants, notre capacité à évaluer des conséquences involontaires est mise au défi par de nouveaux produits dont les profils nutritionnels ont été



modifiés intentionnellement. Le premier exemple est celui du riz génétiquement modifié à faible teneur en glutéline, créé par une technique antisens, en vue de la production commerciale de saké. La diminution du taux de glutéline s'est accompagnée d'une augmentation non intentionnelle du taux de prolamines. La modification des prolamines n'avait pas été détectée par les analyses nutritionnelles standards telles que le profil des protéines totales ou celui des acides aminés; elle ne l'a été que par électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de dodécylsulfate sodique (SDS-PAGE). La modification du taux de prolamines n'a pas affecté l'utilisation industrielle, mais affecterait peut-être la qualité nutritionnelle et le potentiel allergisant si le riz était utilisé comme aliment. Un autre exemple est celui du "riz doré", produit du génie génétique destiné à produire un niveau élevé de bêta-carotène, précurseur de la vitamine A. De façon inattendue, on a constaté que cette modification s'était accompagnée d'une accumulation des xanthophylles. Ce changement n'avait pas été mis en évidence par les analyses nutritionnelles standards, mais il a été détecté à la suite d'analyses des caroténoïdes par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Comme le montrent ces deux exemples, le fait de cibler un seul nutriment d'une voie métabolique complexe peut conduire à des altérations involontaires des niveaux d'autres constituants, et des méthodologies d'analyses spécialisées peuvent être nécessaires pour évaluer les altérations du profil global des nutriments.

En cas d'introduction d'une modification nutritionnelle significative dans un aliment, il peut être nécessaire d'organiser une surveillance après sa mise sur le marché, principalement pour déterminer si les schémas d'apport alimentaire ont changé.

Équivalence Substantielle – problèmes d'application

Le concept d'équivalence substantielle est utilisé pour structurer l'évaluation de la sécurité sanitaire et identifier les similitudes et les différences entre un nouvel aliment et son produit traditionnel de référence. Il est admis que l'équivalence substantielle n'est pas en soi une évaluation de la sécurité sanitaire, ni un aboutissement, mais qu'elle représente plutôt un point de départ pour l'évaluation de la sécurité sanitaire (FAO/OMS, 2000). Lorsque l'on adopte l'approche fondée sur le concept d'équivalence substantielle, les points suivants doivent être pris en considération.

Premièrement, le concept ne peut être utilisé que s'il existe un référentiel approprié et si des données sont disponibles ou peuvent être générées concernant cet élément. Le choix du référentiel est donc d'une importance cruciale pour l'application efficace du concept. Cet élément de référence doit avoir des antécédents d'utilisation sûre bien documentés. Si des effets néfastes ont été associés à ce type d'aliment particulier, les composants spécifiques qui sont considérés comme étant à l'origine de ces effets doivent être décrits et bien caractérisés pour permettre une comparaison efficace. Il peut être difficile d'établir une « ligne de base » pour des analyses comparatives si la plante à ADN recombiné est créée pour être cultivée dans des conditions de stress qui ne permettent pas la croissance du produit traditionnel de référence.

Deuxièmement, il convient d'identifier au cas par cas les paramètres pertinents et spécifiques de la plante qui doivent être comparés pour établir une équivalence substantielle, car il est possible que des changements involontaires de la composition soient négligés dans l'approche comparative.

Troisièmement, en raison de la variabilité naturelle de la plupart des paramètres mesurés dans les systèmes biologiques, il peut être difficile d'interpréter la signification des changements observés. Une approche comparative repose donc sur une compréhension exacte des variations de la ligne de base des paramètres à comparer. Le choix du référentiel aura une incidence sur l'amplitude des variations des données de la ligne de base et il doit être attentivement évalué par rapport à l'hypothèse de risque qui sous-tend la sélection des paramètres.

Remarques pour conclure

L'évaluation de la sécurité sanitaire d'un aliment entier nécessite une approche différente de celle qui a été utilisée pour évaluer l'innocuité de substances chimiques individuelles comme les additifs alimentaires et les pesticides. Contrairement aux substances chimiques individuelles, les aliments entiers sont constitués de divers composés qui contribuent à leur valeur nutritionnelle. Des aliments produits à partir de nombreuses plantes cultivées peuvent aussi contenir des produits toxiques naturels, des facteurs antinutritionnels et d'autres substances qui sont importants pour la plante mais qui, s'ils atteignent une concentration suffisante dans l'aliment, peuvent être nuisibles pour l'homme. La Directive du Codex sur les plantes à ADN recombiné recommande d'utiliser une approche comparative pour déterminer si un aliment dérivé d'une plante à ADN recombiné est aussi sûr qu'un aliment de référence approprié. Cette approche se fonde sur l'hypothèse que les plantes cultivées obtenues par des méthodes traditionnelles ont désormais acquis un historique d'utilisation sans risque pour les consommateurs, les animaux et l'environnement. A l'aide de techniques traditionnelles, les obtenteurs ont sélectionné des variétés de plantes cultivées qui contiennent individuellement des milliers de substances et qui sont considérées globalement comme sans risques pour la consommation humaine.

Références

- FAO/OMS. 1996. Biotechnology and food safety, FAO/WHO consultation 30 Sept–4 Oct 1996. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Genève.
<http://www.fao.org/ag/agn/food/pdf/biotechnology.pdf>
- FAO/OMS. 2000. Aspects de la salubrité des aliments génétiquement modifiés d'origine végétale, Consultation FAO/OMS 29 mai–2 juin 2000. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Geneva.
http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/ec_june2000/en/index.html
- Millstone, *et al.* 1999. Beyond substantial equivalence. *Nature*, 401: 525–526.
- OCDE. 1993. Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology, concepts and principles. Organisation pour la coopération et le développement économiques (OCDE), Paris.
- OCDE. 2000. Rapport du Groupe d'étude sur la sécurité des nouveaux aliments destinés à la consommation humaine et animale. C(2000)86/ADD1. Organisation pour la coopération et le développement économiques (OCDE), Paris.
- Stiekema W.J. & Nap P.J. 2004. Bioinformatics for biosafety: predicting the allergenicity in GM food. In P.J. Nap, A. Atanosov & W.J. Stiekema, eds. *Genomics for biosafety in plant biotechnology*, pp. 98–116. NATO Science Series, Series I – Life and behavioral sciences, Vol 359. Amsterdam, IOS Press.
- United States National Academy of Sciences. 2004. Safety of genetically engineered foods: approaches to assessing unintended health effects. Washington, DC, The National Academies Press.
- Banque mondiale. 2003. Biosafety regulation: a review of international approaches (Report No. 26028). The World Bank Agriculture and Rural Development Department, Washington, DC.

Autres ressources

- ILSI. 2004. Nutritional and safety assessment of foods and feeds nutritionally improved through biotechnology. *Comp. Rev. Food Sci. Food Safety*, 3: 38–104.

- OCDE. 2000. Genetically modified foods: widening the debate on health and safety. (updated document of "Substantial equivalence and the safety assessment of GM foods") Organisation pour la coopération et le développement économiques, Paris.
<http://www.OCDE.org/dataOCDE/34/30/2097312.pdf>
- OMS. 1995. Application of the principles of substantial equivalence to safety evaluation of foods or food components from plants derived by modern biotechnology. Rapport d'un atelier de l'OMS. Organisation Mondiale de la Santé, Genève. OMS/FNU/FOS/95.1.
- OMS. 2005. Biotechnologie alimentaire moderne, santé et développement: étude à partir d'exemples concrets. Organisation Mondiale de la Santé, Genève.
http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/biotech_fr.pdf ●



4. Cadre de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné

Introduction

Depuis le début des années 1990, les plantes à ADN recombiné destinées à un usage alimentaire sont soumises à des procédures d'évaluation de la sécurité sanitaire, conformément aux différents systèmes de réglementation nationaux. Les cadres utilisés pour structurer ces évaluations ont été continuellement améliorés par les organisations internationales et les organes normatifs internationaux afin de garantir l'innocuité des produits et de promouvoir le commerce dans le cadre de réglementations harmonisées. Le concept de l'équivalence substantielle a été introduit par l'OCDE en 1993 en tant qu'outil permettant de structurer l'évaluation de la sécurité sanitaire des plantes à ADN recombiné (OCDE, 1993). Par la suite adopté par l'OMS et la FAO, comme point de départ utile pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des plantes à ADN recombiné, le concept est aujourd'hui un élément essentiel de tous les cadres de réglementation adoptés dans le monde. Il trouve sa justification dans le fait que les plantes à ADN recombiné développées à des fins alimentaires sont considérées comme étant équivalentes en substance (sur le plan chimique) à leur produit traditionnel de référence, mises à part les quelques modifications bien définies qui ont été introduites.

Il n'est donc pas nécessaire de procéder à une caractérisation biologique générale et à des tests toxicologiques approfondis puisque l'approche comparative est censée révéler les différences biologiques significatives. L'évaluation de la sécurité sanitaire des plantes à ADN recombiné destinées à l'alimentation se fonde cependant souvent sur des données complémentaires à large spectre sur les propriétés immunologiques et toxicologiques de la nouvelle variété végétale. Le cadre actuel de l'évaluation de la sécurité sanitaire repose donc à la fois sur l'approche comparative structurée ancrée dans le concept d'équivalence substantielle et sur des analyses complémentaires des propriétés toxicologiques et immunologiques des effets recherchés et des effets non intentionnels potentiels des modifications génétiques introduites. L'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné a pour objet d'examiner les conséquences recherchées et inattendues de la modification considérée sur les composants de l'aliment et d'établir un niveau de sécurité comparatif par rapport au produit traditionnel de référence ayant un historique d'utilisation sans risque.

Le cadre du Codex pour l'évaluation de la sécurité sanitaire

La *Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné*, qui se fonde sur les *Principes pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes* (2003) du Codex a été introduite en 2003. Cet outil de formation présente de façon détaillée la conduite d'une évaluation de la sécurité sanitaire des AGM selon le cadre établi par le Codex (CAC/GL45-2003). L'approche par étape de l'évaluation de la sécurité sanitaire est décrite aux paragraphes 18 à 21 de la Directive du Codex.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 18. L'évaluation de la sécurité sanitaire d'un aliment dérivé d'une plante à ADN recombiné suit un processus par étape au cours duquel sont examinés les facteurs importants suivants:

- A) la description de la plante à ADN recombiné;
- B) la description de la plante hôte et de son utilisation comme aliment;
- C) la description du ou des organisme(s) donneur(s);
- D) la description de la ou des modification(s) génétique(s);
- E) la caractérisation de la ou des modification(s) génétique(s);
- F) l'évaluation de la sécurité sanitaire;
 - a) substances exprimées (substances autres qu'acides nucléiques);
 - b) analyses de composition en constituants essentiels;
 - c) évaluation des métabolites;
 - d) procédés de transformation de l'aliment;
 - e) modifications nutritionnelles; et
- G) les autres considérations.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 19. Dans certains cas, les caractéristiques du produit peuvent nécessiter la recherche de données et d'informations additionnelles pour aborder des questions particulières au produit en question.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 20. Les expériences destinées à l'obtention de données pour les évaluations de sécurité devraient être conçues et conduites en accord avec des concepts et principes scientifiques solides ainsi que, le cas échéant, de Bonnes pratiques de laboratoire. Les données primaires devraient être fournies aux autorités réglementaires sur demande. Les données devraient être obtenues avec des méthodes scientifiques solides, et analysées avec les méthodes statistiques appropriées. La sensibilité de chaque méthode d'analyse devrait être documentée.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 21. Le but de chaque évaluation de la sécurité sanitaire est de fournir la garantie, à la lumière des connaissances scientifiques les plus récentes, que l'aliment n'aura pas d'effets nocifs quand il est préparé, utilisé et/ou consommé selon son usage prévu. L'objectif souhaité de ce type d'évaluation devrait être de déterminer si le nouvel aliment est aussi sûr et nutritif que le produit traditionnel de référence en prenant en compte l'impact sur le régime alimentaire de tous les changements dans le contenu nutritionnel ou la valeur nutritionnelle. Par essence, l'objectif du processus d'évaluation de la sécurité est donc de définir le produit à l'étude de manière à ce que les gestionnaires des risques puissent déterminer si des mesures doivent être appliquées et, dans l'affirmative, prendre à cet égard des décisions éclairées et appropriées.

Les données spécifiques nécessaires pour décrire les caractéristiques des plantes à ADN recombiné sont précisées dans les paragraphes 22 et 23 de la Directive du Codex et expliquées plus en détail dans les passages qui suivent.

Description de la plante à ADN recombiné

La création d'une plante à ADN recombiné résulte d'un transfert de gène réussi (transformation) suivi d'une intégration stable de l'ADN recombiné (transgène) dans le ou les chromosome(s) nucléaire(s) ou dans le(s) génome(s) d'organelles de la plante. Les biotechnologistes utilisent des techniques de sélection végétale classiques comme l'auto-fécondation pour former cette plante homozygote initiale au(x) locus (loci) recombinants. L'ADN recombiné peut alors se transférer de manière stable de génération en génération sans ségrégation. Le nom de la descendance d'une telle plante à ADN recombiné est aussi défini par la plante à ADN recombiné initiale de référence. Chaque lignée végétale issue d'un transfert réussi, d'une régénération et d'une propagation de la plante est appelée «événement» ou «cas».

Il est important que l'évaluateur de la sécurité ait une bonne connaissance de la plante à ADN recombiné qu'il doit analyser. Ainsi, il est indispensable qu'il comprenne bien le terme "événement" pour appliquer une évaluation de la sécurité sanitaire "au cas par cas". Comme chaque "événement" représente un site (ou des sites) d'insertion unique de l'ADN recombiné (transgène), les propriétés phénotypiques des plantes recombinées régénérées qui en résultent peuvent être différentes. Ainsi, alors que les différents «événements» d'insertion ne modifieront pas les propriétés biologiques générales de la plante à ADN recombiné, les effets involontaires potentiels sur le génome hôte peuvent varier, puisque les conséquences des insertions peuvent varier suivant leur lieu et leur nombre (voir encart 4.1 ci-après). Un "événement" peut représenter une plante avec un seul insert ou avec plusieurs inserts transférés simultanément. Par exemple, un événement unique peut comprendre plusieurs insertions d'ADN recombiné codant à la fois la résistance aux insecticides et la résistance aux herbicides, si ces caractères ont été transférés simultanément.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 22. Une description de la plante à ADN recombiné présentée pour l'évaluation de la sécurité sanitaire devrait être fournie. Cette description devrait identifier l'espèce cultivée, le ou les événement(s) de transformation à examiner ainsi que le type et le but de la modification et son objectif. Cette description devrait être suffisamment détaillée pour aider à comprendre la nature de l'aliment soumis à l'évaluation de la sécurité.

Les plantes qui contiennent de l'ADN recombiné provenant d'événements de transfert indépendants ont des caractères "empilés", et sont souvent issues de croisements de cultivars dont chacun est porteur d'« événements » uniques et bien caractérisés. Il s'ensuit que plusieurs insertions d'ADN (et "événements") sélectionnées sur la base de leur bonne performance dans leur hôte récepteur initial peuvent être rassemblées dans une nouvelle variété végétale. Dans le cas de plantes ayant des insertions d'ADN recombiné (transgènes) empilées, l'évaluation de la sécurité sanitaire doit aussi identifier les interactions potentielles entre les insertions d'ADN.

Les deux ou trois premières pages des extraits du dossier type fourni avec le présent outil contiennent des descriptions pertinentes destinées à donner à l'évaluateur de la sécurité des informations sur les caractéristiques clés et l'objectif recherché de la manipulation génétique.

Description de la plante hôte et de son utilisation comme aliment

Les paragraphes 23 à 25 indiquent les informations qui doivent être fournies sur la plante hôte et sur ses utilisations alimentaires connues. Une connaissance approfondie de la plante hôte non

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 23. Une description détaillée de la plante hôte devrait être fournie. Les données et informations nécessaires devraient comprendre, mais sans nécessairement s'y limiter:

- A) le nom commun et usuel; le nom scientifique ; et la classification taxonomique;
- B) un historique de la culture et du développement à travers la sélection, en particulier, en identifiant les caractères qui peuvent avoir un impact néfaste sur la santé humaine;
- C) des informations sur les génotype et phénotype de la plante hôte concernant sa sécurité, incluant tout toxicité ou pouvoir allergisant connus; et
- D) un historique d'une utilisation sûre pour la consommation en tant qu'aliment.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 24. Les informations phénotypiques pertinentes devraient être fournies non seulement pour la plante hôte, mais aussi pour les espèces proches et pour les plantes qui ont contribué ou qui ont pu contribuer significativement à son patrimoine génétique.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 25. L'historique d'utilisation peut inclure des informations sur la façon dont la plante est classiquement cultivée, transportée et stockée, si des procédés particuliers sont nécessaires pour rendre la plante saine à la consommation, et le rôle habituel que joue la plante dans le régime alimentaire (ex: quelle partie de la plante est utilisée comme source alimentaire, si sa consommation est importante dans certains sous-groupes de la population, quels macro- ou microéléments nutritifs importants elle fournit au régime alimentaire).

modifiée est nécessaire pour appliquer le concept d'équivalence substantielle comme point de départ pour établir la sécurité sanitaire. Dans le cas de la sécurité sanitaire des aliments, cette connaissance descriptive est cruciale pour identifier la gamme et la variation naturelles des composants nutritionnels essentiels, ainsi que des substances toxiques connues (par exemple, alcaloïdes dans les pommes de terre et les tomates et cucurbitacines dans les courges et les courgettes), des facteurs antinutritionnels et des allergènes potentiels. Ces composés et leurs concentrations respectives varient selon les plantes cultivées, les cultivars et les conditions de croissance, de la même manière que ceux des variétés traditionnelles.

Les variations naturelles de ces composés correspondent au «niveau de base». On s'efforce actuellement de constituer des bases de données contenant des descriptions de la fourchette des niveaux de base des composants chimiques essentiels naturellement présents dans les plantes cultivées. Ces plantes contiennent naturellement plusieurs milliers de composants chimiques, dont un grand nombre peuvent avoir des effets indésirables dans les tests toxicologiques s'ils sont extraits individuellement et administrés à fortes doses à des animaux de laboratoire. Il est donc difficile d'évaluer les effets biologiques qui pourraient résulter de variations ou de

fluctuations mineures des concentrations d'un composant spécifique de la plante. D'où l'importance de connaître la variation naturelle du niveau de base des composants essentiels des variétés traditionnelles de la plante pour évaluer la sécurité sanitaire d'ensembles de données complexes obtenues par une analyse chimique des plantes à ADN recombiné.

Les procédés de transformation après récolte de la plante peuvent aussi altérer les niveaux de certains de ses composants qui ont une valeur nutritionnelle. Il est donc



indispensable d'avoir des renseignements sur l'utilisation, la transformation et la consommation et de connaître les propriétés du produit final de la culture vivrière traditionnelle pour pouvoir effectuer une comparaison appropriée avec les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné, sur une base solide. Ces informations sont fournies dans les documents/dossiers types.

Les documents de consensus de l'OCDE constituent une source d'informations approfondies sur la biologie des plantes-hôte. Ils contiennent des informations techniques à utiliser durant l'évaluation réglementaire des produits issus des biotechnologies. Ils portent sur la biologie des organismes (tels que plantes, arbres ou micro-organismes) ou sur les caractéristiques introduites et sont accessibles à l'adresse: http://www.oecd.org/document/51/0,2340,fr_2649_34385_1889395_1_1_1_1,00.html

Description de l'organisme(s) donneur(s)

Il est nécessaire d'avoir des informations sur l'histoire naturelle de l'organisme donneur relativement aux séquences d'ADN recombiné, surtout si à l'état naturel, le donneur (ou d'autres membres appartenant au même genre) possède des caractéristiques de pathogénéité ou produit des toxines, ou possède d'autres caractères qui affectent la santé humaine. Si l'organisme donneur contient des allergènes connus, on fera preuve d'une prudence particulière. Jusqu'à preuve du contraire, lorsqu'un aliment dérivé de plantes à ADN recombiné contient des gènes provenant de telles sources, on suppose que le nouveau produit du gène est allergène. Comme on le verra dans la section 7, cet aspect est pris en compte dans l'évaluation de l'allergénicité. Dans les cas où l'ADN recombiné provient de sources sans antécédents d'allergénicité, les évaluations de l'allergénicité ou de la toxicité reposent principalement sur des comparaisons des séquences d'acides aminés et sur la stabilité de la nouvelle protéine lors de la digestion et de la transformation (voir sections 6 et 7). On notera que cette dernière comparaison n'est pas faite par rapport au produit traditionnel de référence, mais sur la base de connaissances générales des propriétés biologiques d'allergènes connus présents dans les aliments.

Actuellement, la plupart des séquences d'ADN utilisées à des fins commerciales qui sont insérées dans des plantes à ADN recombiné sont recueillies à partir de bactéries du sol ou de bactéries pathogènes ou de virus des végétaux dont la présence est habituelle, de sorte que leur historique est généralement connu en agriculture. L'établissement d'un historique de l'exposition humaine à la source de l'ADN recombiné est un point de départ utile pour identifier les propriétés toxiques et le pouvoir allergisant éventuels des produits du gène. Il faut néanmoins être prudent lorsque l'on utilise ces informations pour en tirer des inférences sur la sécurité sanitaire, compte tenu des altérations potentielles des niveaux d'expression, des sites cellulaires et des voies d'exposition des protéines issues d'ADN recombiné. Les documents/dossiers types contiennent des informations sur les organismes donneurs.

Les documents de consensus de l'OCDE fournissent également des informations sur la biologie des organismes donneurs de gènes: http://www.oecd.org/document/51/0,2340,en_2649_34385_1889395_1_1_1_1,00.html

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 26. Des informations devraient être fournies sur le ou les organisme(s) donneur(s) et, le cas échéant, sur d'autres espèces apparentées. Il est particulièrement important de déterminer si le ou les organisme(s) donneur(s) ou d'autres membres apparentés de la famille taxonomique montrent naturellement des caractéristiques pathogènes ou, produisent des toxines, ou ont d'autres caractères affectant la santé humaine (ex: présence de facteurs antinutritionnels). La description du ou des organisme(s) donneur(s) devrait inclure:

- A) son(ses) nom(s) usuel(s) ou courant(s);
- B) le nom scientifique;
- C) la classification taxonomique;
- D) des informations sur son histoire naturelle en ce qui concerne la sécurité sanitaire de l'aliment ;
- E) des informations sur les toxines, les allergènes et les facteurs antinutritionnels survenant naturellement; pour les micro organismes, des informations complémentaires sur la pathogénéité et les relations avec des pathogènes connus; et
- F) des informations sur des usages passés et présents, dans l'approvisionnement alimentaire et de voie(s) d'exposition autres que l'usage alimentaire prévu (ex: présence éventuelle en tant que contaminant).

Description de la ou des modification(s) génétique(s)

Les données concernant les modifications génétiques doivent être fournies dans un double but:

- i) permettre une compréhension détaillée du matériel génétique inséré et des sites d'insertion dans l'organisme de la plante hôte ; ii) faciliter l'établissement pour l'événement considéré d'identificateurs uniques sur la base des sites d'insertion de l'ADN recombiné dans le génome de la plante hôte. Cette dernière information peut être importante d'une part pour garantir à l'obteneur l'utilisation et la distribution commerciales de la plante à ADN recombiné, et d'autre part pour permettre aux pays

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 27. Des informations suffisantes devraient être fournies au sujet de la modification génétique pour permettre l'identification de tout le matériel génétique potentiellement délivré à la plante hôte et pour fournir les informations nécessaires à l'analyse des données pour étayer la caractérisation de l'ADN inséré dans la plante.

soumis à des obligations d'étiquetage des denrées alimentaires, d'organiser pour l'événement considéré, le suivi de l'ADN recombiné dans la chaîne alimentaire. Pour évaluer la sécurité biologique, il est important de disposer d'informations sur le nombre et les sites d'insertions afin d'évaluer les effets de ces insertions sur le génome de la plante hôte et de prédire les changements phénotypiques potentiels. Une description détaillée des caractéristiques moléculaires de la plante à ADN recombiné est nécessaire pour prouver que l'obteneur a effectué une analyse critique de la plante et de ses produits, notamment de tous les gènes introduits et de toutes les protéines exprimées. On notera que les plantes à ADN recombiné ont fait l'objet d'une sélection approfondie après l'événement initial de transfert de gène et avant la demande de l'autorisation réglementaire. Ainsi, l'obteneur fournira vraisemblablement toute une série de données dans son dossier de demande d'autorisation, pour démontrer que la plante à ADN recombiné n'exprime que les changements phénotypiques recherchés. Comme le montrent les documents/dossiers types, la caractérisation des modifications génétiques est largement documentée.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 28. La description du processus de transformation devrait inclure:

- A) des informations sur la méthode utilisée pour la transformation (ex: transformation au moyen d'*Agrobacterium*);
- B) si cela est applicable, des informations sur l'ADN utilisé pour modifier la plante (ex: plasmides assistants), en incluant sa source (végétale, microbienne, virale, synthétique), son identité et ses fonctions attendues dans la plante; et
- C) des organismes hôtes intermédiaires, y compris les organismes (ex: bactéries) utilisés pour produire ou modifier l'ADN qui a servi à la transformation de l'organisme hôte.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 29. Des informations devraient être fournies sur l'ADN introduit, incluant:

- A) la caractérisation de tous les composants génétiques, comprenant les gènes marqueurs, les éléments régulateurs et les autres éléments affectant la fonction de l'ADN;
- B) la taille et l'identité;
- C) la localisation et l'orientation des séquences dans le vecteur/construction final(e); et
- D) la fonction.

La méthode employée pour introduire les nouveaux caractères dans la plante hôte détermine, en partie, les informations à fournir pour l'évaluation de la sécurité sanitaire axée sur les propriétés génétiques de la plante. Les deux principales méthodes adoptées pour introduire du nouveau matériel génétique dans des cellules végétales sont i) la transformation au moyen d'*Agrobacterium* et ii) le bombardement au moyen de microparticules.

i) Transfert de gène au moyen d'*Agrobacterium*.

Agrobacterium tumefaciens est un agent phytopathogène du sol qui utilise des processus de recombinaison génétique pour destabiliser le métabolisme des cellules du végétal hôte. De cette manière, il détourne une partie de l'apport en carbone et en azote organiques de l'hôte pour produire des nutriments (opines) qui peuvent être spécifiquement

catabolisés par la bactérie envahissante. Il stimule aussi la prolifération des cellules parasitées. La tumeur de la galle du collet résulte directement de l'incorporation d'une région de l'ADN de transfert (ADN-T) provenant d'un plasmide circulaire de grande taille (150-250 kB), le plasmide Ti (à action oncogène), transporté par *A. tumefaciens* dans le génome du végétal hôte. C'est la compréhension de ce processus naturel de transformation et du fait que tout ADN étranger placé entre les séquences d'ADN-T de bordure pouvait être transféré dans les cellules végétales qui a conduit à la construction du premier vecteur et des premiers systèmes de souches

Encart 4.1. Aspects mécaniques du processus de transformation, présentant un intérêt pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des plantes à ADN recombiné

Longueur et nombre de copies d'ADN transféré.

Jusqu'en 1995, on supposait que, dans les transferts de gènes par *Agrobacterium*, les séquences comprises entre les extrémités gauche et droite de l'ADN-T étaient les seuls éléments transgéniques transférés dans l'hôte receveur. Ramanathan et Veluthambi (1995), Wenk *et al.* (1997) et Kononov *et al.* (1997) ont tous montré que les séquences du squelette plasmidique au-delà des extrémités de l'ADN-T pouvaient également être intégrées avec les gènes considérés. Des expériences menées par Kononov *et al.* (1997) ont démontré que les séquences du squelette plasmidique pouvaient être intégrées dans le génome hôte accompagnées des séquences de l'extrémité droite ou gauche ou en tant qu'unité indépendante non liée à l'ADN-T. L'ADN-T peut aussi s'intégrer dans le génome hôte selon des configurations autres qu'une copie unique en un seul site. Plusieurs copies de séquences répétées directes ou inverses ainsi que d'autres configurations complexes peuvent également se rencontrer. La présence d'inserts de multimères d'ADN-T, notamment de structures répétées inverses, est fortement associée au phénomène de mise sous silence du transgène (voir plus loin) (Gelvin, 1998).

Dans un transfert de gène par bombardement de microparticules, les modèles d'intégration du transgène peuvent mettre en évidence: le transgène pleine longueur introduit, des réarrangements transgéniques dont la taille est différente de celle de l'insert pleine longueur, un enchaînement occasionnel de plasmides introduits portant le transgène et une variation du nombre de copies entre les éléments transgéniques pleine longueur et les éléments transgéniques partiels. (Pawlowski et Somers, 1996). Le nombre de copies de transgènes peut varier de 1 à 20 ou plus s'ajoutant à l'insertion de fragments partiels du transgène. Les copies multiples se séparent normalement les unes des autres sous forme de locus de transgènes, indiquant ainsi que les séquences s'intègrent dans des locus étroitement reliés ou dans un locus unique et non pas de façon aléatoire dans tous les chromosomes (Pawlowski et Somers, 1996). La caractérisation moléculaire des plantes transgéniques produites par bombardement au moyen de microparticules a mis en évi-

dence des réarrangements à grande échelle de séquences de transgènes (Pawlowski et Somers, 1996). Ces réarrangements peuvent être observés lors des analyses par transfert Southern sous la forme des fragments hybrides d'une taille différente de celle de l'insert d'ADN pleine longueur. Des fragments plus grands indiquent un enchaînement (tête à tête ou tête-bêche)⁸. Des fragments plus grands que les fragments d'ADN transgéniques pleine longueur peuvent également être dus à l'intercalation d'inserts dans l'ADN de l'hôte. Pawlowski et Somers (1998) ont indiqué que chacune des 13 lignées d'avoine transgénique transformées par bombardement au moyen de microparticules possédait des copies intactes du transgène, mais aussi de multiples fragments transgéniques réarrangés et/ou tronqués. Le nombre des sites d'insertion variait de 2 à 12 et il y avait une co-ségrégation de tous les fragments d'ADN transgénique. Les auteurs ont établi que l'ADN transgénique était intercalé avec celui de l'hôte. Ce phénomène a également été rapporté pour le riz (Cooley *et al.* 1995).

Variation des niveaux d'expression des gènes selon le site d'insertion.

Quelle que soit la méthode de transfert de gène utilisée, des plantes transformées individuellement avec le même plasmide présentent fréquemment des niveaux d'expression différents, un phénomène qui n'est pas toujours corrélé avec le nombre de copies (Gelvin, 1998). Certains ont plutôt attribué l'expression différentielle des transgènes à des «effets de position» selon lesquels la position du site d'intégration de l'ADN dans le génome hôte affecte le niveau de l'expression des transgènes. Cependant, d'autres chercheurs ont montré que des facteurs supplémentaires ou autres que la position du site d'intégration contribuent au niveau de l'expression des transgènes (Gelvin, 1998). C'est notamment le cas des arrangements variables que peuvent prendre les séquences transgéniques dans le génome hôte. L'expression variable des transgènes, ou la mise sous silence des gènes,⁹ est un phénomène bien documenté chez les plantes transgéniques.



bactériennes destinés à la transformation des végétaux (pour une étude complète, voir Hooykaas et Shilperoort, 1992). Depuis le premier enregistrement de gènes étrangers codant un plant de tabac transgénique, de gros progrès ont été réalisés dans la connaissance du transfert de gènes par *Agrobacterium* au niveau moléculaire. *A. tumefaciens* infecte naturellement uniquement les dicotylédones mais des méthodes de transfert de gènes, par *Agrobacterium*, dans les monocotylédones ont maintenant été mises au point pour le riz (Hiei *et al.*, 1994; Cheng *et al.*, 1998), la banane (May *et al.*, 1995), le maïs (Ishida *et al.*, 1996), le blé tendre (Cheng *et al.*, 1997) et la canne à sucre (Arençibia *et al.*, 1998; Enríquez-Obregón, 1998). Une analyse approfondie des stratégies d'application pratique de cette méthodologie a été publiée (Birch, 1997). La transformation par *Agrobacterium* de tissus végétaux entraîne généralement un nombre peu élevé de copies du transgène, des réarrangements minimes et une plus grande

⁸ Des concatémères de l'insert d'ADN peuvent être déduits par digestion de l'ADN génomique avec une enzyme de restriction qui coupe au niveau d'un site unique de l'élément transgénique ; les copies multiples de l'insert d'ADN sont alors résolues par une analyse par transfert Southern. Des concatémères peuvent être formés par recombinaison homologue de l'ADN transformé ou par ligation des bouts francs des extrémités cohésives produites par l'activité limitée de l'exonucléase. Des fragments plus petits que les fragments pleine longueur sont la preuve de phénomènes de délétions et de tronçures.

⁹ La mise sous silence d'un gène peut résulter d'interactions entre plusieurs copies des transgènes et les gènes endogènes associés ; elle est liée à des mécanismes reposant sur l'homologie qui agissent au niveau transcriptionnel ou post-transcriptionnel (Matzke et Matzke, 1998). La mise sous silence qui

résulte d'une anomalie au moment de l'initiation de la transcription est souvent associée à la méthylation de la cytosine et/ou à la condensation de la chromatine (Fagard et Vaucheret, 2000), tandis que la mise sous silence post-transcriptionnelle (co-suppression) entraîne un meilleur renouvellement de l'ARN dans le cytoplasme (Matzke et Matzke, 1998). Une troisième catégorie de mise sous silence a également été proposée pour expliquer les conséquences des effets de position lorsque l'ADN des végétaux avoisinants et/ou la localisation chromosomale défavorable ont cet effet sur le transgène (Matzke et Matzke, 1998). Selon Matzke et Matzke (1998), ce type de mise sous silence reflète l'état épigénétique des séquences de l'hôte voisines du site d'insertion ou la tolérance de régions chromosomales particulières à l'insertion d'ADN étranger.

efficacité de la transformation que les techniques de libération directe d'ADN telles que le bombardement au moyen de microprojectiles (Pawlowski et Somers, 1996; Gelvin, 1998).

ii) Transfert de gène par bombardement au moyen de microprojectiles.

Le bombardement au moyen de microprojectiles (également appelé bombardement au moyen de microparticules ou transformation biolistique) est une technique utilisée pour libérer l'ADN directement dans le génome hôte, qui s'est révélée utile pour la transformation de tissus végétaux récalcitrants à l'infection par *Agrobacterium*. En résumé, un plasmide ou de l'ADN linéarisé contenant le(s) gène(s) concerné(s) est fixé à des particules de tungstène ou d'or (billes micro-porteuses) qui sont libérées dans les cellules de l'hôte à haute vitesse de manière à pénétrer les cellules végétales. Dans la cellule, l'ADN peut se séparer de la bille micro-porteuse et s'intégrer dans le génome hôte. Le bombardement au moyen de microprojectiles peut être utilisé pour transformer le tissu de la plupart des espèces végétales, tant que les tissus végétaux transformés peuvent être régénérés pour produire des plantes entières. Comme on le voit dans les documents/dossiers types, les détails concernant la technique de transfert de gène utilisée et l'analyse moléculaire de l'insertion d'ADN qui en résulte sont indiqués dans toute demande d'autorisation/notification réglementaire.

Pour préserver la confidentialité des informations commerciales, les dossiers de demande contiennent rarement des informations précises et détaillées sur les techniques et les pratiques de laboratoire utilisées dans les protocoles de transfert d'ADN recombiné. Quelques aspects mécaniques généraux du processus de transformation utiles pour l'évaluation de la salubrité des plantes à ADN recombiné sont décrits plus en détail dans l'encart 4.1.

Références

- Arencibia, A.D., Carmona, E.R., Tellez, P., Chan, M.T., Yu, S.M., Trujillo, L.E., & Oramas, P. 1998. An efficient protocol for sugarcane (*Saccharum* spp. L.) transformation mediated by *Agrobacterium tumefaciens*. *Transgenic Res.* 7: 1–10.
- Birch, R.G. 1997. Plant transformation: problems and strategies for practical application. *Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* 48: 297–326.
- Cheng, M., Fry, J.E., Pang, S.Z., Zhou, H.P., Hironaka, C.M., Duncan, D.R., Conner, W. & Wan, Y.C. 1997. Genetic transformation of wheat mediated by *Agrobacterium tumefaciens*. *Plant Physiol.* 115: 971–980.
- Cheng, X.Y., Sardana, R., Kaplan, H. & Altosaar, I. 1998. *Agrobacterium*-transformed rice expressing synthetic cry1Ab and cry1Ac genes are highly toxic to striped stem borer and yellow stem borer. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 95: 2767–2772.
- Cooley, J., Ford, T. & Christou, P. 1995. Molecular and genetic characterization of elite transgenic rice plants produced by electric-discharge particle acceleration. *Theor. Appl. Genet.* 90: 97–104.
- Enríquez-Obregón, G.A., Vázquez-Padrón, R.I., Prieto-Sansonov, D.L., de la Riva, G.A. & Selman-Housein, G. 1998. Herbicide resistant sugarcane (*Saccharum officinarum* L.) plants by *Agrobacterium*-mediated transformation. *Planta* 206: 20–27.
- Fagard, M. & Vaucheret, H. 2000. (Trans)gene silencing in plants: how many mechanisms? *Annu. Rev. Plant. Physiol. Plant Mol. Biol.* 51: 167–194.
- Gelvin, S.B. 1998. The introduction and expression of transgenes in plants. *Curr. Opinion Biotechnol.* 9: 227–232
- Hiei, Y., Ohta, S., Komari, T. & Kumashiro, T. 1994. Efficient transformation of rice (*Oriza sativa*) mediated by *Agrobacterium* and sequence analysis of the boundaries of the T-DNA. *Plant J.* 6: 271–282.
- Hooykaas, P.J.J. & Schilperoort, R.A. 1992. *Agrobacterium* and plant genetic engineering. *Plant Mol. Biol.* 19: 15–38.



- Ishida, Y., Saito, H., Ohta, S., Hiei, Y., Komari, T. & Kumashiro, T. 1996. High efficiency transformation of maize (*Zea mays* L.) mediated by *Agrobacterium tumefaciens*. *Nature Biotechnol.* 4: 745–750.
- Kononov, M.E., Bassuner, B. & Gelvin, S.B. 1997. Integration of T-DNA binary vector “backbone” sequences into the tobacco genome: evidence for multiple complex patterns of integration. *Plant J.* 11: 945–957.
- Matzke, A.J.M. & Matzke, M.A. 1998. Position effects and epigenetic silencing of plant transgenes. *Curr. Opinion Plant Biol.* 1: 142–148.
- May, G.D., Afza, R., Mason, H.S., Wiecko, A., Novak, F.J. & Arntzen, C.J. 1995. Generation of transgenic Banana (*Musa acuminata*) plants via *Agrobacterium*-mediated transformation. *Biotechnol.* 13: 486–492.
- OCDE. 1993. Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology, concepts and principles. Organisation de coopération et de développement économiques.
- Powlowski, W.P. & Somers, D.A. 1996. Transgene inheritance in plants genetically engineered by microprojectile bombardment. *Mol. Biotechnol.* 6: 17–30.
- Powlowski, W.P. & Somers, D.A. 1998. Transgenic DNA integrated into the oat genome is frequently interspersed by host DNA. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 95: 12106–12110.
- Ramanathan, V. & Veluthambi, K. 1995. Transfer of non-T-DNA portions of the *Agrobacterium tumefaciens* Ti plasmid pTiA6 from the left terminus of TL-DNA. *Plant Mol. Biol.* 28: 1149–1154.
- Wenck, A., Czako, M., Kanevski, I. & Marton, L. 1997. Frequent colinear long transfer of DNA inclusive of the whole binary vector during *Agrobacterium*-mediated transformation. *Plant Mol. Biol.* 34: 913–922 ●

5. Caractérisation de la ou des modification(s) génétique(s)

Analyse moléculaire de l'insert d'ADN recombiné

La caractérisation d'une plante à ADN recombiné au niveau moléculaire vise à fournir des informations sur la composition et l'intégrité de l'ADN inséré, le nombre et la localisation dans le génome des sites d'insertion simples ou multiples et le niveau d'expression de la (des) protéine(s) nouvelle(s) dans le temps et dans les différents tissus et milieux.

Comme on l'a vu dans la Section 4, le processus de production d'une plante à ADN recombiné peut donner naissance à une plante transformée contenant un seul ou plusieurs inserts présents dans un ou plusieurs endroits du génome de la plante hôte.

Les organismes de réglementation examinent les informations sur l'intégrité et le nombre de copies de l'ADN inséré dans les plantes transgéniques. Les biotechnologistes s'efforcent généralement de minimiser le nombre et la taille des copies pour faciliter le processus de réglementation en produisant moins de modifications génétiques qu'il faudra évaluer. Cependant, les plantes transgéniques contenant plusieurs copies de l'ADN inséré ne sont pas nécessairement moins «sûres» que des plantes comparables ne contenant qu'une seule copie.¹⁰

Il est indispensable de connaître les locus d'insertion du ou des transgène(s) dans le génome de la plante pour déterminer si les gènes existants ou les séquences régulatrices ont été affectés par l'insertion, ce qui pourrait se traduire par une altération des modes d'expression des gènes et, partant, du phénotype de la plante. Pour déterminer si l'ADN inséré a pu donner naissance à de nouvelles molécules protéiques, on a recours à des analyses bioinformatiques des séquences d'ADN pour déceler la présence de cadres ouverts de lecture (ORF) à l'intérieur et autour de l'insert d'ADN.

Un cadre ouvert de lecture est une partie d'un gène qui est transcrite pour produire de l'ARN. L'analyse bioinformatique est généralement centrée à la fois sur les ORF nouvellement introduits présents dans l'insert d'ADN et sur la présence potentielle ou la création de nouveaux ORF produits par l'insertion aléatoire d'ADN dans les ORF existants du génome de la plante.

Une caractérisation moléculaire détaillée de l'ADN recombiné peut résoudre des problèmes liés à d'éventuels effets de position entraînant une expression

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 30. Dans le but d'aboutir à une compréhension claire de l'impact sur la composition et la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné, une caractérisation moléculaire et biochimique détaillée de chaque modification génétique devrait être effectuée.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 31. Des informations concernant les insertions d'ADN dans le génome de la plante devraient être fournies; celles-ci devraient inclure:

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

¹⁰ L'un des événements de transformation contenant un grand nombre de copies de transgènes, qui a été approuvé par le Gouvernement canadien, est représenté par une lignée de canola (*Brassica napus*; événement de transformation 23-198, 23-18-17) mise au point en introduisant un gène codant la thioestérase du laurier de Californie (*Laurus nobilis*) afin d'augmenter les concentrations d'acide laurique (12:0) et, dans une moindre mesure d'acide myristique (14:0). On a estimé que l'événement de transformation 23 d'origine possédait 15 copies des gènes au niveau de cinq locus génétiques indépendants, comme le montrent les analyses par transfert Southern et les analyses de ségrégation.

variable des gènes, la modification de nombreux caractères (effets pléiotropes) découlant de l'insertion d'ADN ou la mise sous silence des gènes résultant d'une surexpression de l'ADN inséré. Cependant, en l'absence d'autres données empiriques, ces analyses moléculaires ne permettent pas de prédire des effets inattendus sur les concentrations de nutriments essentiels, de facteurs antinutritionnels ou de toxines endogènes. C'est pourquoi on effectue des analyses de composition supplémentaires, selon les méthodes décrites aux chapitres 6 à 8.

Lorsque la modification débouche sur l'expression d'une protéine nouvelle, le matériel végétal est caractérisé pour déterminer la composition biochimique et la fonction du ou des nouveau(x) produit(s) du gène. Plusieurs méthodes permettent de vérifier et de mesurer l'expression des caractères introduits dans une plante à ADN recombiné. Pour les caractères dérivés de protéines nouvelles, les techniques sérologiques sont privilégiées. Ces techniques (par exemple le buvardage de Western (immunotransfert) ou le dosage immunoenzymatique [ELISA]) servent à déceler la présence du produit transgénique et à quantifier son niveau dans l'échantillon. Si le nouveau caractère n'entraîne pas l'expression d'une protéine nouvelle ou modifiée¹¹ mais par exemple, des séquences anti-sens d'ARN, on utilise d'autres techniques (comme le transfert de Northern) pour mesurer la production du transcrite.

Outre la caractérisation biochimique directe du trait inséré, les organismes de réglementation font généralement réaliser des études pour évaluer la plante à ADN recombiné dans différentes conditions de culture. Ces études peuvent montrer que le trait recherché s'exprime au stade biologique voulu du cultivar, de la façon prévue, et de manière stable de génération en génération et dans différents environnements.

La concentration globale des nouvelles protéines exprimées dans les tissus de plantes à ADN recombiné est faible, souvent inférieure à 0,1% du poids sec. Des études sur la prévention des risques biotechnologiques, comme les essais de toxicité aiguë (voir chapitre 6), qui nécessitent des quantités relativement importantes de matériel, sont souvent irréalisables si l'on utilise la protéine purifiée d'un tissu végétal. Ces études utilisent normalement plutôt des protéines purifiées provenant de systèmes d'expression bactérienne. Il est alors nécessaire de démontrer l'équivalence fonctionnelle (c'est-à-dire l'équivalence des propriétés biochimiques et des activités biologiques) des protéines purifiées provenant des deux sources¹².

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 32. Des informations devraient être fournies sur toutes les substances exprimées dans la plante à ADN recombiné, ces informations devraient inclure:

- A) le(s) produit(s) du gène (une protéine ou un ARN non traduit);
- B) la fonction du ou des produit(s) du gène;
- C) la description phénotypique du ou des nouveaux caractères(s);
- D) le niveau et le site d'expression dans la plante du ou des produit(s) du gène exprimé et les niveaux de ses métabolites dans la plante, particulièrement dans les parties comestibles; et
- E) lorsque c'est possible, la quantité du ou des produits du gène cible si la fonction de(s) séquence(s)/gène(s) exprimés est d'altérer l'accumulation d'un ARNm ou d'une protéine endogène spécifique.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 33. De plus, des informations devraient être fournies:

- A) pour démontrer si l'arrangement du matériel génétique utilisé pour l'insertion a bien été conservé ou si des réarrangements importants sont intervenus pendant l'intégration;
- B) pour démontrer si les modifications délibérées faites à la séquence des acides aminés de la protéine exprimée résultent en des changements dans ses modifications post-traductionnelles ou affectent des sites critiques pour sa structure ou sa fonction;
- C) pour démontrer si l'effet escompté de la modification a bien été obtenu et que tous les caractères exprimés sont exprimés et hérités d'une manière stable après plusieurs générations et qui soit en accord avec les lois de l'hérédité. Il peut s'avérer nécessaire d'examiner le caractère héréditaire du transgène lui-même ou l'expression de l'ARN correspondant au cas où les caractéristiques phénotypiques ne peuvent être observées directement;
- D) pour démontrer si les nouveaux caractère(s) exprimés sont exprimés comme prévu dans les tissus appropriés, d'une manière et à des niveaux cohérents avec les séquences régulatrices associées qui contrôlent l'expression du gène correspondant;
- E) pour indiquer s'il existe une quelconque preuve qui suggère qu'un ou plusieurs gènes de la plante hôte a (ont) été affecté(s) par le processus de transformation; et
- F) pour confirmer l'identité et le profil d'expression de toutes nouvelles protéines fusion.

¹¹ Cas de la tomate FlavrSavr™, qui contient une séquence anti-sens correspondant au gène codant la polygalacturonase.

¹² Lorsque cette équivalence est établie sur la base de l'activité sérologique croisée entre la plante et les protéines bactériennes, il est important d'utiliser des antisérum (polyclonaux ou monoclonaux) dont la spécificité est bien caractérisée.

Le profil d'expression escompté et la stabilité de l'hérédité de chaque trait introduit sont habituellement démontrés au moyen de données provenant d'essais en champs recueillies pendant plusieurs saisons, dans des zones géographiques différentes. En général, la stabilité du génome de l'insert est démontrée en analysant, par transfert Southern, l'ADN extrait d'échantillons de matériel végétal prélevés durant plusieurs saisons et dans divers endroits. De même, la stabilité de l'expression de l'ADN inséré est démontrée par une technique de quantification de la protéine correspondante ou de son activité.

Les techniques modernes de profilage, comme la technologie de microréseau ADN/ARN, (ou les biopuces à ADN/ARN), la protéomique, la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse (CPG-SM) ou la chromatographie en phase liquide couplée à la résonance magnétique nucléaire (CPL-RMN) offrent des possibilités d'élargir les connaissances disponibles pour l'évaluation de la sécurité sanitaire. Des méthodes sensibles de profilage peuvent dépister des changements mineurs ou majeurs au niveau du génome (expression de l'ARNm ou de la production de protéines), et/ou des voies métaboliques. Ces approches générales, non-ciblées, entre lesquelles on peut choisir sans avoir une connaissance préalable des modifications supposées des concentrations de constituants spécifiques de la plante, pourraient être particulièrement intéressantes pour les aliments dérivés de plantes génétiquement modifiées par l'insertion de gènes multiples, comme les plantes ayant des caractéristiques favorables pour la nutrition ou la santé (voir aussi le Chapitre 8 sur l'Évaluation des métabolites).

Il reste à démontrer l'utilité et l'applicabilité de ces techniques non-ciblées pour obtenir des données pour les évaluations des risques, en particulier pour établir et valider la pertinence des changements observés du point de vue de la sécurité sanitaire des aliments. En effet, les différences observées avec ces techniques ne sont pas toujours faciles à distinguer des variations naturelles de la composition biochimique (fluctuations des niveaux de base de plusieurs milliers de variables) dues aux propriétés des différentes variétés, au stade de développement de la plante et à son état de santé, ainsi qu'aux influences de l'environnement et aux changements des conditions de végétation. Les méthodes de profilage ne sont pas encore adaptées pour les évaluations courantes des risques, car les variations observées des profils ne peuvent pas être systématiquement corrélées à des considérations de biosécurité spécifiques. La description des fourchettes des niveaux de base, de la réduction des coûts et de l'élaboration et de la validation des méthodes doit être mieux précisée.

Événements de transformation des plantes générés de manière aléatoire

Généralement, le transgène est intégré dans le(s) chromosome(s) hôte(s) à l'issue de processus de transformation tels que le transfert au moyen d'*Agrobacterium* ou les méthodes biolistiques (bombardement au moyen de micro-projectiles). Certaines insertions ont lieu dans des régions du génome de la plante qui ne sont impliquées dans aucune fonction évidente. Le transgène peut alors exprimer la nouvelle protéine comme prévu sans entraîner de modifications non intentionnelles d'autres caractères de la plante.

Lorsque l'insertion aléatoire se fait dans une région du génome impliquée dans la régulation et la transcription des gènes ou dans la production de protéines, elle peut faire apparaître des phénotypes non recherchés de la plante. Chaque plante récupérée après le processus de transformation, qui porte l'ADN intégré, représente un «événement» transgénique unique.

Comme l'insertion du transgène dans le génome de la plante hôte se fait sur une base aléatoire, on commence en général par produire un grand nombre de végétaux transformés, chacun d'eux contenant une ou plusieurs copies du transgène. Par la suite, des cultures à petite échelle et un criblage sont effectués pour rejeter les phénotypes non recherchés qui possèdent

des caractères indésirables et/ou les «événements» d'insertion de copies multiples, et conserver les phénotypes les plus appropriés pour les soumettre à une caractérisation plus poussée et à d'autres cycles de sélection pour obtenir des cultivars d'élite.

Détection de transgènes à l'aide d'amorces spécifiques à un événement

La présence des transgènes est généralement détectée à l'aide une technique d'amplification par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) utilisant deux amorces d'ADN (d'une longueur de 20 à 30 bases chacune) avec des séquences de nucléotides complémentaires de l'ADN inséré dans la plante génétiquement modifiée. Si les amorces de la PCR sont toutes les deux complémentaires de la séquence du transgène, toutes les variétés et les espèces de la plante qui portent le même transgène montreront le produit de la PCR, quel que soit le lieu de l'insertion dans le génome de la plante. On peut cependant faire une distinction entre les différents «événements» d'insertion du même transgène dans le même cultivar, en sélectionnant la paire d'amorces appropriée.

Le caractère spécifique à un événement est garanti par le choix d'une paire d'amorces dont l'une est complémentaire de la région du génome de la plante adjacente au point d'insertion du transgène, et l'autre est complémentaire d'une région à l'intérieur du transgène. Ces amorces sont dites «spécifiques à un événement». Cette paire d'amorces n'amplifiera qu'un «événement» d'insertion déterminé car le processus d'insertion d'ADN dans les plantes est effectivement aléatoire. De ce fait, chaque insertion d'ADN se fera au hasard dans le génome de la plante et aura des régions flanquantes uniques de l'ADN de la plante.

Il est indispensable d'utiliser des amorces spécifiques à un événement pour différencier un événement de transformation particulier d'autres événements portant le même gène dans la même variété hôte ou dans d'autres variétés de la même espèce de plante cultivée. Les informations sur la séquence pour les régions flanquantes du site d'intégration de l'ADN inséré doivent donc être accessibles pour que les organismes de réglementation puissent conduire une surveillance spécifique à un événement de recombinaison de l'ADN des plantes. Comme il existe d'innombrables cultivars qui contiennent le même transgène, la surveillance des plantes à ADN recombiné se fait habituellement en deux étapes. La première, basée sur une PCR, détermine la présence de transgènes construits fréquemment utilisés. Si le résultat est positif, une seconde étape (également basée sur une PCR) est réalisée à l'aide d'amorces spécifiques à un événement.

Pour des exemples d'utilisation d'amorces spécifiques à un événement, on peut se référer aux méthodes validées publiées en ligne par le Centre commun de recherche de la Commission européenne (JRC): <http://gmo-crl.jrc.it/default.htm>

Degré de finesse des technologies actuelles

L'insertion aléatoire de séquences d'ADN dans le génome de la plante peut avoir des effets non intentionnels, qui peuvent être à l'origine de modifications de l'expression des gènes existants ou de l'activation de gènes silencieux. Il peut en résulter un niveau élevé de toxines natives ou nouvelles dans l'aliment. L'apparition d'effets involontaires n'est pas limitée à l'usage des techniques de recombinaison de l'ADN des plantes, car ce phénomène peut aussi se produire avec les méthodes de sélection classiques. En général les sélectionneurs effectuent des rétrocroisements et une sélection fondée sur la morphologie, le rendement, la qualité des cultures, la résistance aux insectes et aux maladies, etc. au cours desquels ils identifient des lignées qui possèdent des caractères indésirables et sont rejetées¹³. De même, lors de la mise au point de plantes à ADN recombiné, les lignées modifiées qui ne sont pas conformes pas aux conditions agronomiques, sécuritaires et qualitatives attendues sont

¹³ Les notifications d'effets non intentionnels pouvant avoir une incidence sur la santé humaine sont rares. Il peut s'agir par exemple de faibles rendements pour l'orge et le maïs, d'une teneur élevée en furocoumarines dans le cas du céleri et en glyco-alcaloïdes dans le cas de la pomme de terre.

écartées, ce qui conduit à éliminer des cultures tissulaires ou du processus d'insertion d'ADN de nombreux effets non-intentionnels¹⁴.

L'incapacité de diriger l'insert d'ADN (le transgène) vers un locus spécifique du génome limite les possibilités d'application de la technologie de recombinaison de l'ADN chez les végétaux. Des avancées ultérieures de cette technologie offrant la possibilité de cibler l'insertion d'ADN dans des régions précises du génome pourraient éliminer certains effets non intentionnels, comme les effets de position, sur l'expression du transgène et l'influence de l'insert sur l'expression du génome de la plante ●

¹⁴ Des effets non intentionnels ont été observés dans des plantes à ADN recombiné, comme la pomme de terre (tissu tuberculaire anormal ou faible teneur en glyco-alcaloïdes), le soja (teneur accrue en lignine) et le riz (teneur accrue en vitamine B6 ou en certains dérivés de caroténoïde).



6. Évaluation de la toxicité éventuelle des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné

Introduction

L'évaluation des risques prend aussi en considération l'estimation et l'évaluation du niveau et de la fréquence de l'ingestion d'aliments issus de plantes à ADN recombiné, qui sont fonction de la fréquence et du degré d'exposition de la population aux nouvelles substances exprimées, comme les protéines, les métabolites ou les composés endogènes, dont les concentrations dans l'aliment ont été modifiées à la suite de l'insertion du nouveau gène (et/ou d'autres effets non intentionnels résultant d'une modification génétique).

On peut avoir recours à des essais toxicologiques classiques inspirés des tests initialement mis au point pour des substances chimiques (telles que les additifs alimentaires, les pesticides et les contaminants alimentaires) pour évaluer la sécurité sanitaire des substances nouvellement exprimées. On peut déterminer la concentration sans effet nocif observé (CSENO) de la nouvelle substance, puis le coefficient de sécurité attaché au niveau d'exposition prévu dans la population générale. L'application de ce coefficient de sécurité permet de dériver la dose journalière acceptable ou tolérable. Ces analyses ne seront efficaces que si elles sont conçues selon l'identité et la fonction biologique des substances considérées.

Dans la pratique, les études toxicologiques classiques sur la salubrité des aliments entiers ne sont cependant pas très significatives car les aliments sont des mélanges complexes de composés caractérisés par une large variabilité en termes de composition et de valeur nutritionnelle. Il peut donc être extrêmement difficile de détecter les éventuels effets néfastes et de conclure à un lien entre ces effets et une caractéristique de l'aliment. Ces difficultés liées à l'application des approches toxicologiques classiques ont conduit à l'élaboration du concept d'équivalence substantielle. Cette approche reconnaît que le but de l'évaluation n'est pas d'instituer une salubrité absolue, mais de chercher à savoir si les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné sont aussi sûrs que leur équivalent traditionnel de référence.

Approche conceptuelle des études de toxicité

L'approche conceptuelle de l'évaluation de la toxicité potentielle des aliments suppose de procéder à la caractérisation biochimique du nouveau produit issu de l'élément d'ADN inséré, au moyen d'études de digestibilité *in vitro*, d'analyses visant à identifier les similitudes avec les séquences d'acides aminés de toxines connues et d'études de toxicité aiguë orale basées sur un modèle animal.

S'il ressort de ces études qu'un effet à plus long terme est probable, des tests supplémentaires de toxicité chronique et subchronique devront être effectués. Les études de digestibilité *in vitro* ont pour objectif de déterminer la résistance du nouveau produit à l'acide, en simulant les conditions des liquides gastriques et intestinaux. La séquence des six acides aminés de la partie N terminale est comparée à celle de toxines connues afin de déterminer les similitudes. Si la similitude est importante, il est possible que le nouveau produit du gène inséré soit une toxine. Le nouveau produit est alors soumis à des études de toxicité



¹⁵ Des lignes directrices pour les études de toxicité orale ont été élaborées dans des instances internationales, par exemple, les Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 34. Les techniques de manipulation *in vitro* des acides nucléiques permettent l'introduction d'ADN, qui peut résulter en la synthèse de nouvelles substances dans les plantes. Ces nouvelles substances peuvent être des composés classiques des plantes alimentaires, comme les protéines, les graisses, les hydrates de carbone, les vitamines, qui sont nouveaux dans le contexte de cette plante à ADN recombiné. Les nouvelles substances peuvent également comprendre de nouveaux métabolites résultant de l'activité des enzymes générées par l'expression de l'ADN introduit.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 35. L'évaluation de la sécurité sanitaire devrait tenir compte de la nature chimique et la fonction de la nouvelle substance exprimée et mesurer la concentration de la substance dans les parties comestibles de la plante à ADN recombiné, en incluant, le cas échéant, les valeurs moyennes et ses écart-types. L'exposition par le régime alimentaire actuel et les effets éventuels sur des groupes particuliers de la population devraient aussi être considérés.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 36. Les informations devraient être fournies pour s'assurer que les gènes d'organisme(s) donneur(s) codant pour des toxines connues ou des facteurs antinutritionnels présents dans le ou les organisme(s) donneur(s) ne sont pas transférés à des plantes à ADN recombiné qui n'expriment pas normalement ces toxines ou caractéristiques antinutritionnels. Cette garantie est particulièrement importante dans les cas où une plante à ADN recombiné est préparée différemment du végétal donneur, étant donné que les techniques de transformation alimentaire habituellement associées à l'organisme donneur peuvent désactiver; dégrader ou éliminer les facteurs antinutritionnels ou les composés toxiques.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 37. Pour les raisons décrites à la Section 3, des études toxicologiques classiques peuvent ne pas être considérées nécessaires lorsque la substance ou une substance apparentée très proche a, en tenant compte de sa

fonction et de son exposition, déjà été consommée dans l'alimentation sans incidents. Dans les autres cas, l'utilisation d'études toxicologiques classiques appropriées ou d'autres études de la nouvelle substance peut-être nécessaire.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 38. Dans le cas de protéines, l'évaluation de la toxicité potentielle devrait se focaliser sur les similarités des séquences d'acides aminés entre la protéine d'une part et les protéines toxiques et les facteurs antinutritionnels (ex: inhibiteurs de protéases, lectines) connus d'autre part, ainsi que sur leur stabilité, à la chaleur, ou au processus de transformation et à la dégradation dans des modèles de simulation représentatifs des conditions gastriques et intestinales. Des études de toxicité orales appropriées¹⁵ peuvent être nécessaires à mener dans le cas où la protéine présente dans l'aliment n'est pas similaire à des protéines précédemment consommées sans incidents dans les aliments, et en tenant compte de sa fonction biologique quand elle est connue.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 39. La toxicité potentielle de substances non protéiques introduites qui n'ont pas été consommées sans incidents dans les aliments devrait être évaluée sur la base du cas par cas selon l'identité et la fonction biologique de la substance dans la plante et selon l'exposition alimentaire. Le type d'études à réaliser peut inclure des études portant sur le métabolisme, la toxicocinétique, la toxicité subchronique, la toxicité chronique, la carcinogénicité, la toxicité sur la fonction de reproduction et le développement, conformément aux approches toxicologiques traditionnelles.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 40. Cela peut nécessiter l'isolement de la nouvelle substance à partir de la plante à ADN recombiné, ou la synthèse ou la production de cette substance à partir d'une source alternative, auquel cas il devrait être montré que le matériel étudié est équivalent sur le plan biochimique, structurel et fonctionnel à celui produit dans la plante à ADN recombiné.

subchronique pour déterminer le coefficient de sécurité de la consommation en fonction de l'exposition de la population générale.

L'approche conceptuelle de l'évaluation de la toxicité d'une substance introduite est décrite comme suit dans les paragraphes 34 à 40 de la Directive du Codex.

Méthodes utilisées pour déterminer l'absence de toxicité

Les éléments nécessaires et les méthodes utilisées pour déterminer si la nouvelle substance est une toxine ou non sont décrites dans les paragraphes 34 à 40 de la Directive du Codex (voir plus haut). Il faut de grandes quantités de protéines purifiées exprimées par le transgène pour réaliser des études de toxicité. Comme on ne peut pas en obtenir suffisamment dans les tissus végétaux, on extrait habituellement les protéines de micro-organismes (comme *Escherichia coli*) génétiquement modifiés de façon à produire la protéine en grande quantité. Dans ce cas, l'équivalence biochimique et fonctionnelle de la version issue de la bactérie et de la version exprimée par le végétal doit être prouvée.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 10. L'utilisation de modèles animaux pour évaluer les limites toxicologiques est un élément majeur de l'évaluation des risques associés à de nombreux composés tels que les pesticides. Toutefois, dans la plupart des cas, la substance à évaluer est bien définie, de pureté connue, sans valeur nutritive particulière, et l'exposition humaine au composé est généralement faible. Il est par conséquent relativement simple de donner de tels composés à des animaux à des doses d'ordres de grandeur plus élevés que les niveaux d'exposition attendus chez l'homme, afin de déceler les éventuels effets néfastes pour la santé humaine. De cette façon, il est possible, dans la plupart des cas, d'estimer les niveaux d'exposition pour lesquels on n'observe pas d'effets néfastes, et de fixer des niveaux d'ingestion sûrs en appliquant des facteurs de sécurité appropriés.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 11. Les études sur animaux ne peuvent être directement appliquées à l'examen des risques associés avec des aliments entiers, qui sont des mélanges complexes de composés souvent caractérisés par une grande variation de composition et de valeur nutritionnelle. Du fait de leur volume et de leur effet sur la satiété, ils ne peuvent généralement être donnés aux animaux qu'à des doses qui ne sont que de faibles proportions des quantités qui constituent le régime alimentaire chez l'homme. En outre, la valeur nutritionnelle et l'équilibre des régimes alimentaires utilisés est un élément

important que doivent prendre en considération les études sur les animaux pour éviter l'induction d'effets néfastes sans rapport direct avec l'aliment en question. Détecter des effets néfastes éventuels et les associer définitivement à une caractéristique particulière de l'aliment peut donc être extrêmement difficile. Si la caractérisation de l'aliment indique que les données disponibles sont insuffisantes pour une évaluation fine de la sécurité sanitaire, des études sur les animaux correctement conçues pourraient être demandées pour les aliments entiers. Quant à savoir s'il est nécessaire d'effectuer des études sur les animaux, il faut pour cela déterminer s'il convient ou non de soumettre des animaux d'expérience à de telles études lorsqu'il est peu probable que celles-ci aboutissent à des données pertinentes.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 12. Compte tenu des difficultés que représente l'application des procédures traditionnelles d'essai toxicologiques et d'évaluation des risques aux aliments entiers, l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés des végétaux alimentaires, plantes à ADN recombiné incluses requiert une approche plus spécifique. D'où le développement d'une approche multidisciplinaire d'évaluation de la sécurité qui prend en compte à la fois les changements souhaités et les changements involontaires qui peuvent se produire dans la plante ou dans les aliments dérivés de celle-ci, en utilisant le concept d'*équivalence substantielle*.

On réalise habituellement des études d'alimentation sur animaux pour établir l'absence de toxicité aiguë ou subchronique. Ces études ont cependant des limites évidentes. Si elles ont été réalisées avec soin et mettent en évidence une absence d'effets sur des paramètres physiologiques déterminés, elles sont certes utiles mais elles ne donnent pas une assurance complète de la sécurité sanitaire car les extrapolations de résultats des animaux à l'homme, sont généralement sujettes à caution. Ces résultats devraient être considérés comme une "confirmation" et une «garantie d'innocuité» et ils sont un élément supplémentaire de l'évaluation globale de la sécurité sanitaire, dans les cas où ils sont garantis.

Les paragraphes 10 à 12 de la Directive du Codex décrivent les avantages et les limites des études sur animaux dont il faut tenir compte lorsque l'on évalue la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné.

Les études sur animaux qui portent sur des aliments entiers plutôt que sur des composants isolés peuvent être appropriées en cas de modifications significatives de la composition de l'aliment dérivé de plantes à ADN recombiné; voir le paragraphe 53 de la Directive du Codex.

Les problèmes éthiques liés aux études sur animaux et la nécessité de ces études doivent être une préoccupation constante pour éviter aux animaux des souffrances inutiles. La Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur les aliments dérivés des biotechnologies, qui a eu lieu en 2000 (*Aspects de la salubrité des aliments d'origine végétale génétiquement modifiés*, Section 4.2, paragraphe 4.2.2) présente une analyse utile de la nécessité de ces études (Encart 6.1).

On considère en général que les études subchroniques chez les rongeurs doivent être menées sur une durée de 90 jours au minimum pour démontrer

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 53. Certains aliments peuvent nécessiter des tests complémentaires. Par exemple, des études d'alimentarité sur animaux peuvent être justifiées pour les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné, si des changements sur la biodisponibilité des nutriments sont attendus ou si leur composition n'est pas comparable à celle d'aliments traditionnels. Les aliments conçus pour améliorer la santé peuvent nécessiter des études nutritionnelles spécifiques, toxicologiques, ou tout autre étude qui soit appropriée. Si la caractérisation de l'aliment indique que les données disponibles sont insuffisantes pour une évaluation complète de son innocuité, des études sur animaux correctement conçues peuvent être demandées sur les aliments entiers.

Encart 6.1. Nécessité d'études chez l'animal (FAO/OMS, 2000)

Si la caractérisation de l'aliment indique que les données disponibles sont insuffisantes pour une évaluation approfondie de la salubrité, il peut être nécessaire de réaliser des études chez l'animal. C'est notamment le cas si l'aliment est censé apporter une contribution alimentaire significative, s'il n'existe pas d'antécédents de consommation du nouveau produit génique ou si la modification affecte plusieurs voies métaboliques.

Quand l'aliment génétiquement modifié diffère de sa contrepartie traditionnelle par la

présence d'un ou de quelques nouveaux gènes et de leurs produits, il est possible d'isoler et d'étudier ceux-ci d'une manière comparable aux tests de toxicité classiques des additifs alimentaires.

Pendant, il est essentiel de s'assurer que le matériel testé est équivalent sur le plan biochimique et fonctionnel, à celui produit dans l'aliment génétiquement modifié. De cette manière, la sensibilité des tests de toxicité est supérieure à celle que l'on obtiendrait si l'on donnait directement aux animaux les produits des plantes génétiquement modifiées et on évite certains artefacts susceptibles de se produire quand on effectue les tests sur des aliments entiers. Mais cette stratégie ne s'applique que si l'analyse détaillée préalable ne révèle pas d'autres modifications significatives que celles attendues. Dans le cas contraire, il est souvent nécessaire de tester l'aliment entier et les études chez l'animal doivent alors porter sur l'aliment tel qu'il est consommé par l'homme. Le type d'étude à mettre en œuvre est à décider au cas par cas. Outre la recherche d'éventuels effets toxicologiques, les études chez l'animal peuvent aussi être nécessaires si la modification génétique affecte directement ou indirectement la concentration ou la biodisponibilité des nutriments.

Quand on estime que des études toxicologiques sont indispensables pour évaluer la salubrité de la consommation à long terme d'un aliment, on considère la plupart du temps qu'une étude subchronique d'une durée de 90 jours est le minimum nécessaire

pour démontrer la salubrité de cette consommation. Le cas échéant, on réalisera au préalable une étude pilote de courte durée afin de s'assurer que le régime est bien accepté par les animaux d'expérience et que les taux d'incorporation de l'article à tester sont appropriés, par exemple que le régime témoin, contenant l'élément de référence à un taux équivalent, ne produit pas d'effets dus aux toxiques naturels présents à une concentration normale dans les aliments traditionnels considérés comme salubres. La dose maximum à utiliser pour une étude chez l'animal est la dose la plus élevée que l'on puisse employer sans entraîner de déséquilibre nutritionnel, tandis que la dose minimale doit être comparable à l'apport prévu chez l'homme.

Il faudrait décider au cas par cas de la nécessité d'effectuer des tests toxicologiques

supplémentaires en tenant compte des résultats de l'étude sur 90 jours et d'autres études. Par exemple, si on observe des modifications tissulaires à type de prolifération durant l'étude sur 90 jours, il sera sans doute souhaitable de réaliser une étude de toxicité à plus long terme.

Les tests toxicologiques classiques ont une valeur limitée pour l'évaluation des aliments entiers, notamment des AGM. En se basant sur la quantité maximale d'aliment entier qui peut être utilisée dans des régimes expérimentaux selon les indications ci-dessus, on peut calculer une marge de sécurité tenant compte de l'absence ou de la nature des effets indésirables et de l'exposition humaine vraisemblable. Pour améliorer les protocoles expérimentaux, on proposera une alimentation animale adéquate sur le plan nutritionnel et on évitera de tester les aliments ou produits d'une manière inappropriée.

L'utilisation de biomarqueurs à effets précoces pourrait accroître la valeur diagnostique et la sensibilité des tests de toxicité effectués sur les aliments (Schilter *et al.*, 1996). Mais cette approche comporte un risque de confusion entre effets adaptatifs et effets toxiques.

16 Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur les aliments dérivés des biotechnologies, Topic 6: *Safety testing of food additives and contaminants and the long-term evaluation of foods produced by biotechnology* 29 mai-2 juin 2000.

Encart 6.2. Études toxicologiques sur les aliments issus de la biotechnologie (FAO/OMS, 2000)

Lorsqu'un produit alimentaire issu de la biotechnologie diffère de sa contrepartie traditionnelle par un petit nombre de caractéristiques bien définies, le processus d'évaluation de la sécurité sanitaire peut être ciblé sur ces caractéristiques qui détermineront les tests à effectuer. L'étude toxicologique se focalisera sur ces quelques caractéristiques bien définies. Il est parfois possible d'isoler et d'étudier les différences d'un ou de quelques nouveaux gènes et de leurs produits d'une manière comparable aux tests de toxicité classiques des additifs alimentaires. Pour les tests de toxicité conventionnels de ces nouveaux gènes et de leurs produits, les études de toxicité subaiguë sur 14 jours constituent la norme (OCDE, 1995: Ligne directrice 407). Une substance dont on doit tester la toxicité est généralement administrée à des rats dans le cadre d'une étude standard de toxicité subaiguë sur 14 jours, à une dose reflétant une très large marge de sécurité. La CSENO est la dose maximale qui peut être incorporée à un régime alimentaire expérimental sans que des effets indésirables soient obser-

vés, et on peut en dériver un coefficient de sécurité pour l'exposition humaine au produit considéré. Le processus d'évaluation devrait être complété par des études sur l'homme lorsque les études *in vivo* sur animaux ne mettent en évidence aucun effet inattendu ou irréversible¹⁶.

Ces études devraient être réalisées en plusieurs étapes pour examiner la tolérance jusqu'à des doses maximales d'ingestion potentielle, de manière à avoir des études cliniques contrôlées de confirmation avant de mettre le produit sur le marché. Les études sur l'homme devraient être effectuées le plus tôt possible, dans le respect des considérations d'éthique, afin de réaliser des études sur animaux mieux ciblées, plutôt que de large portée et sans intérêt pour la question examinée. Les observations obtenues dans le cadre d'études sur l'homme et sur les animaux peuvent révéler que l'aliment est sans danger par rapport à l'utilisation prévue, ou mettre en évidence des effets inattendus qui devront faire l'objet d'une enquête plus approfondie pour confirmer l'innocuité de l'aliment.

Encart 6.3. Aspects techniques des études de toxicité subchronique (FDA, 2003)*

Les études de toxicité subchronique sur des rongeurs sont généralement conduites sur 90 jours (3 mois) à 12 mois. Ces études sont habituellement réalisées pour : prévoir les doses appropriées de la substance d'essai pour les études de toxicité chronique futures; déterminer les CSENO pour certains résultats toxicologiques recherchés ou concevoir des études à long-terme sur des rongeurs ou d'autres animaux, axées en particulier sur les organes cibles identifiés. Ces études ne permettent pas de déterminer la cancérogénicité potentielle d'une substance testée.

Il est essentiel que toutes les études de laboratoire non cliniques soit conduites conformément aux lignes directrices internationalement reconnues¹⁷ et aux Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)¹⁸. Les autres facteurs à prendre en considération sont examinés ci-après.

Animaux de laboratoire.

Les soins, l'entretien et les conditions d'hébergement des animaux de laboratoire doivent être conformes aux directives du *Guide for the care and use of laboratory animals*.¹⁹

Les espèces, les souches et le sexe doivent être choisis en fonction de la sensibilité générale des animaux de laboratoire. La réactivité de certains organes et tissus des animaux d'expérience à la substance toxique testée entre également en ligne de compte lors de la sélection des espèces, souches et sous-souches de rongeurs pour les études de toxicité. On choisira des souches autogames, exogames ou hybrides de rongeurs selon les aspects scientifiques sur lesquels portent les essais. En outre, les animaux de laboratoire devraient provenir de colonies bien caractérisées et en bonne santé, car, d'après des informations récentes, la capacité de survie de certaines souches de rats en captivité serait limitée, et il convient de sélectionner des animaux sur lesquels l'expérience puisse être prolongée pendant toute la durée recommandée.

Les résultats des tests peuvent varier en fonction de l'âge des animaux utilisés, aussi est-il recommandé d'effectuer les tests sur des animaux jeunes et de commencer à administrer les doses immédiatement après le sevrage, après une période d'acclimatation d'au moins 5 jours. Pour les rongeurs, l'âge maximal est de 6 à 8 semaines.

Un nombre égal de mâles et de femelles de chaque espèce et souche devraient être utilisés pour l'étude. Dans le cas d'études de toxicité subchronique, chaque groupe traité et chaque groupe témoin devrait être constitué d'au moins 20 rongeurs de chaque sexe. Ces recommandations sont destinées à garantir qu'un nombre suffisant d'animaux survivront jusqu'à la fin de l'étude pour permettre une évaluation significative des effets toxicologiques.

Il est conseillé de n'avoir qu'un animal par cage, pour les raisons indiquées ci-après.

S'il y a plusieurs animaux dans une cage, il est impossible de déterminer avec précision l'assimilation alimentaire (rapport entre la quantité d'aliments consommés et le gain de poids).

Il est impossible de déterminer si une perte de poids est due à une altération du goût de l'aliment ou à la toxicité de la substance administrée.

Si les animaux ne sont pas dans des cages individuelles, des organes ou des tissus d'animaux moribonds ou morts peuvent être mangés par les autres animaux et perdus.

Les animaux des groupes traités et du groupe témoin doivent être soumis à un régime alimentaire isocalorique, contenant les mêmes niveaux de nutriments (notamment, fibres et micronutriments)²⁰. Une mauvaise maîtrise des variables du régime alimentaire peut se traduire par des déséquilibres nutritionnels ou une privation calorique qui peuvent fausser l'interprétation des résultats de l'étude de toxicité et altérer le résultat et la reproductibilité des examens.

Les animaux devraient être assignés aux groupes témoin et aux groupes traités sur la base d'un échantillonnage aléatoire stratifié, de façon à minimiser le biais et à garantir la comparabilité des variables pertinentes entre les groupes traités et le groupe témoin (par exemple poids corporel moyen et gammes de poids corporel). Si l'on veut fonder la randomisation sur d'autres caractéristiques, celles-ci doivent être décrites et justifiées. Les animaux de tous les groupes doivent être intégrés dans l'étude le même jour; s'ils sont trop nombreux, leur intégration sera étalée sur plusieurs jours. Si cette dernière option est choisie, on intégrera chaque jour dans l'étude un nombre prédéterminé d'animaux du groupe témoin et des groupes à traiter de manière à préserver la comparabilité.

Plan d'expérience

Les animaux devraient être exposés à la substance d'essai sept jours par semaine, pendant au moins 90 jours consécutifs (3 mois).

La voie d'administration de la substance d'essai doit être choisie en fonction du mode normal d'exposition humaine. Le choix d'une autre voie doit être justifié. Les voies d'administration possibles sont les suivantes.

Si l'exposition humaine se fait en principe à travers la consommation d'aliments solides ou d'une combinaison d'aliments solides et liquides, la substance devrait être administrée dans les aliments. Il ne faut pas laisser les animaux choisir ce qu'ils mangent, ni dans le régime alimentaire base, ni dans celui qui contient la substance. Des précautions doivent être prises pour que les procédés employés lors de l'agglomération en granulés, comme le chauffage, n'altèrent pas la substance d'essai.

La substance d'essai peut être administrée dissoute dans l'eau de boisson ou encore en capsules ou par intubation orale (gavage) si l'exposition humaine résulte plus probablement de l'ingestion quotidienne d'une dose élevée unique que de l'ingestion continue de petites doses. L'administration par gavage devrait être réalisée à peu près à la même heure tous les jours, et le volume maximal de la solution que devrait contenir chaque dose devrait être déterminé en fonction de la taille de l'animal. Chez les rongeurs, ce volume ne devrait pas dépasser 1 ml/100 g de poids corporel (0,4 ml/100g de poids corporel s'il s'agit de substances huileuses). Si la quantité administrée doit être répartie en plusieurs petites doses, la totalité doit être absorbée en 6 heures.

(suite)

¹⁷ OECD Guideline for the testing of chemicals, repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents, 407, Sept. 1998

¹⁸ Principes de bonnes pratiques de laboratoire de l'OCDE Directive 87/18/CEE, Directive 88/320/CEE

¹⁹ National Research Council Institute of Laboratory Animal Resources. 1996. Guide for the care and use of laboratory animals. Washington, DC, National Academy Press,

²⁰ Nutrient requirements of laboratory animals, 4th Revised Edition, Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition, Committee on Animal Nutrition, Board on Agriculture, National Research Council, 1995.

Encart 6.3. (fin)

Groupes de doses

On utilise au moins trois niveaux de dose de la substance d'essai par sexe (un niveau de dose par groupe), mais il est préférable d'en utiliser 4 ou 5. Un groupe témoin concurrent devrait aussi être inclus. Les niveaux de doses appropriés pour les études de toxicité subchronique peuvent être déterminés sur la base des résultats d'études de toxicité aiguë et à court terme.

Sélection des doses de traitement

Dans les études de toxicité, il est conseillé d'utiliser au moins trois niveaux de doses de la substance d'essai et un groupe témoin concurrent. Les trois niveaux de doses devraient être administrés conformément aux lignes directrices suivantes:

- la dose forte devrait être suffisamment élevée pour provoquer une réaction toxique chez les animaux de laboratoire;
- la dose intermédiaire devrait être assez élevée pour déclencher des effets toxiques minimales chez les animaux d'expérience (altérations des niveaux d'enzymes ou léger ralentissement de la prise de poids, etc.);
- la dose faible ne devrait pas engendrer de réponse toxique chez les animaux testés.

Groupes témoins

Un groupe témoin concurrent approprié d'animaux de laboratoire est nécessaire. Dans les études alimentaires, ce groupe témoin reçoit le régime de base.

L'excipient ou le véhicule de la substance d'essai sera administré aux animaux témoins à raison d'un volume égal au volume maximal de l'excipient ou du véhicule que reçoivent les animaux appartenant à tous les groupes de dose. Des informations sur la toxicité de l'excipient ou du véhicule doivent être fournies pour s'assurer qu'il sera sans incidence sur les résultats de l'étude.

Observations et tests cliniques: observations des animaux d'expérience

L'état des animaux doit être observé au moins une ou deux fois par jour pendant toute la durée de l'étude pour détecter des signes généraux d'effets toxicologiques ou pharmacologiques, de morbidité et de mortalité. Les observations sont généralement espacées d'au moins 6 heures. Il convient de tenir pour chaque animal une fiche, sur laquelle on notera le moment de l'apparition des éventuels effets, leurs caractéristiques et leur progression, de préférence à l'aide d'un système de notation. Les évaluations cliniques devraient

porter non seulement sur les effets pharmacologiques et toxicologiques généraux, mais aussi sur les troubles neurologiques, les changements de comportement, les dysfonctionnements du système nerveux autonome et les autres signes de toxicité sur le système nerveux. Les symptômes relevés devraient couvrir les observations suivantes (sans que cette liste soit exhaustive) : modifications de l'état de la peau, de la fourrure, des yeux, des muqueuses, apparition de sécrétions et d'excrétions, et de réactions neuro-végétatives. Il convient également de consigner les changements dans la posture et les réactions à la manipulation ainsi que la présence de mouvements cloniques ou toniques, de comportements stéréotypés ou bizarres. L'apparition de tumeurs devrait aussi être notée, en particulier dans les études à long terme. En cas d'apparition de symptômes toxiques et pharmacologiques au cours d'une étude, il peut être nécessaire d'effectuer des tests cliniques supplémentaires ou des examens post-mortem approfondis.

Poids corporel et ingestion de nourriture

Les animaux d'expérience devraient être pesés au moins une fois par semaine. La consommation de nourriture (ou d'eau si la substance d'essai est administrée dans l'eau de boisson) devrait aussi être mesurée une fois par semaine, tout au long d'une étude de toxicité subchronique.

Tests cliniques

Les tests suivants doivent être réalisés: examen ophtalmologique, profils hématologiques, tests de chimie clinique, analyses d'urine, tests de neurotoxicité et études d'immunotoxicité.

Autopsie et examen microscopique

Tous les animaux testés devraient être soumis aux examens suivants: autopsie générale, pesage des organes, préparation des tissus pour un examen au microscope, examen microscopique, et histopathologie des organes lymphoïdes.

***Référence:** US FDA. 2003. *Toxicological principles for the safety assessment of food ingredients: Red Book 2000, Novembre 2003. IV.C.4a. Subchronic toxicity studies with rodents.* Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Department of Health and Human Services.

l'innocuité de l'ingestion répétée d'aliments dérivés de plantes à ADN recombiné. La Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur les aliments dérivés des biotechnologies, tenue en 2000 (*Safety testing of food additives and contaminants and the long-term evaluation of foods produced by biotechnology*, page 4) a été l'occasion d'un débat utile sur les études de toxicité subchronique (résumé dans l'Encart 6.2).

Le document de l'United States Food and Drug Administration sur les principes toxicologiques de l'évaluation de la sécurité sanitaire des ingrédients alimentaires (US FDA, 2003) peut aussi être une référence utile pour les aspects techniques des études de toxicité subchronique (voir le résumé dans l'Encart 6.3.).



Études de toxicité chronique

Les études de toxicité chronique comportent l'administration sur une longue période de la substance d'essai, en général dans les aliments ou dans l'eau de boisson, et parfois par gavage. Ces études ont pour objet de détecter d'éventuels effets cumulatifs sur le ou les organe(s) cibles, en se fondant sur la relation dose-réponse. L'opportunité des études de toxicité chronique à long terme devrait être évaluée au cas par cas, et uniquement lorsque les résultats des études sur 90 jours ou d'autres études d'alimentarité indiquent qu'une étude de toxicité devrait être effectuée sur une plus longue période.

Assurance de qualité

Il est essentiel que le processus d'organisation et les conditions dans lesquelles les études de laboratoire sont planifiées, mises en œuvre, vérifiées, enregistrées et rapportées soient conformes aux principes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL)¹⁸. Ces principes s'appliquent aux essais de substances chimiques visant à déterminer leurs propriétés et/ou leur sécurité pour la santé humaine et l'environnement. Dans les études toxicologiques, il est indispensable de s'assurer que les données utilisées pour estimer la sécurité sanitaire sont d'une qualité acceptable pour toutes les parties. Il faut également établir la relation entre les modifications des paramètres physiologiques mesurés et les niveaux de doses des composés testés auxquels les animaux sont exposés. Il est donc primordial d'avoir des données de bonne qualité qui permettent une juste interprétation de la toxicité et une estimation exacte des CSENO des composés testés. A partir de cette interprétation, le coefficient de sécurité peut être défini en estimant les niveaux maximaux auxquels la population humaine peut être exposée sans que des effets nocifs pour la santé soient observés. En outre, si l'on a observé des différences des paramètres physiologiques mesurés dans le cadre des expériences, entre les animaux traités et les animaux non traités, ces écarts doivent faire l'objet d'une analyse statistique afin d'établir leurs limites de confiance.

Références

- Doerfler, W. 2000. *Foreign DANN in mammalian systems*. Wennheim, Germany, Wiley-VCH. 181 pp.
- FAO/OMS. 2000. *Aspects de la salubrité des aliments génétiquement modifiés d'origine végétale*. Consultation conjointe d'experts FAO/OMS sur les aliments produits par biotechnologie, 29 mai–2 juin 2000, Genève, Suisse. <ftp://ftp.fao.org/docrep/nonfao/ae584f/ae584f00.pdf>
- FAO/OMS. 2000. *Tests de salubrité des additifs et contaminants alimentaires et évaluation à long terme des aliments produits par biotechnologie*. Sujet 6. Consultation conjointe d'experts FAO/OMS sur les aliments produits par biotechnologie, 29 mai–2 juin 2000, Genève, Suisse. <ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/Bio-08.pdf>
- OCDE. 1995. *Lignes directrices pour les essais de produits chimiques, Ligne directrice 407. Toxicité orale à dose répétée – pendant 28 jours sur les rongeurs*. Paris, Organisation de coopération et de développement économiques. <http://www.OCDE.org/dataOCDE/50/18/37478478.pdf>
- OCDE. 1998. *Série OCDE sur les principes de bonnes pratiques de laboratoire et la vérification du respect de ces principes Numéro 1*. ENV/MC/CHEM(98)17. Paris, Organisation de coopération et de développement économiques. [http://www.olis.OCDE.org/olis/1998doc.nsf/LinkTo/env-mc-chem\(98\)17](http://www.olis.OCDE.org/olis/1998doc.nsf/LinkTo/env-mc-chem(98)17)
- OCDE. 2000. *Rapport du Groupe d'étude sur la sécurité des nouveaux aliments destinés à la consommation humaine et animale*. C(2000)86/ADD1. Paris, Organisation de coopération

¹⁸ Voir Note page 31.

et de développement économiques. [http://www.olis.OCDE.org/olis/2000doc.nsf/LinkTo/C\(2000\)86-ADD1](http://www.olis.OCDE.org/olis/2000doc.nsf/LinkTo/C(2000)86-ADD1)

- Schilter, B., Holzhäuser, D., Cavin, C. & Huggett, A.C. 1996. An integrated in vivo and in vitro strategy to improve food safety evaluation. *Trends Food Sci. Technol.*, 7: 327–332.
- US FDA. 2003. *Toxicological principles for the safety assessment of food ingredients: Red book 2000, November 2003. IV.C.4a. Subchronic toxicity studies with rodents*. Washington DC, USA, United States Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Department of Health and Human Services.
- US National Research Council. 1995. *Nutrient requirements of laboratory animals*, 4th Revised Edition. Washington DC, USA, Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition, Committee on Animal Nutrition, Board of Agriculture ●

7. Évaluation de l'allergénicité potentielle (protéines) dans les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné

Allergies alimentaires

Les allergies alimentaires sont des troubles déclenchés par un produit ou un ingrédient alimentaire qui, habituellement, n'engendre pas de tels effets, eux-mêmes provoqués par une réaction anormale du système immunitaire à une ou plusieurs protéines spécifiques présentes dans l'alimentation. Les véritables allergies alimentaires peuvent mettre en jeu plusieurs types de réponses immunitaires (Sampson et Burks, 1996).

Les allergies alimentaires les plus courantes sont induites par des anticorps qui sont des immunoglobulines de classe E (IgE) spécifiques d'un allergène²¹. Les réactions induites par des IgE sont dites d'hypersensibilité immédiate car les symptômes apparaissent entre quelques minutes et quelques heures après l'ingestion de l'aliment incriminé. Les IgE peuvent induire des allergies au pollen, aux spores des moisissures, aux pellicules de la peau des animaux, au venin d'insectes et à d'autres stimuli présents dans l'environnement ainsi qu'à l'alimentation. Les réactions induites par des IgE affectent peut-être 10 à 25% de la population des pays développés (Mekori, 1996).

Les allergies d'origine alimentaire forment une faible fraction des maladies allergiques, puisqu'elles touchent moins de 2,5% de la population dans les pays développés. Les nourrissons et les jeunes enfants sont plus fréquemment sujets à des allergies alimentaires induites par des IgE que les adultes; la prévalence parmi les enfants âgés de moins de trois ans peut atteindre 5 à 8% (Bock, 1987; Sampson, 1990a).

Les véritables allergies alimentaires incluent aussi des réactions à médiation cellulaire qui font intervenir des lymphocytes sensibilisés localisés dans des tissus, plutôt que des anticorps (Sampson, 1990). Dans les réactions induites par des cellules, l'apparition des symptômes se produit plus de huit heures après l'ingestion de l'aliment. Le rôle des aliments dans les réactions à médiation cellulaire n'est pas encore établi avec certitude (Burks and Sampson, 1993) mais la maladie coeliaque²², également connue sous le nom d'entéropathie d'intolérance au gluten, affecte une personne sur 300 à 3 000, selon sa localisation géographique. Les allergies alimentaires, induites par l'IgE et l'entéropathie d'intolérance au gluten sont traitées par des régimes qui proscrivent la consommation de certains aliments. Comme dans les deux cas, le seuil de déclenchement est une dose faible, il convient de se montrer très prudent pour prescrire des régimes sans danger et efficaces.

La Commission du Codex Alimentarius a publié une liste des aliments allergisants (associés à des réactions induites par l'IgE) les plus courants à l'échelle mondiale, liste qui comprend l'arachide, le soja, le lait, les œufs, les poissons, les crustacés, le blé et les noix portées par des arbres. Ces denrées fréquemment allergènes sont à l'origine de plus de 90% de toutes les réactions allergiques modérées à aiguës aux aliments, bien que de nombreuses publications aient mis en évidence plus de 160 produits alimentaires capables de causer des réactions allergiques sporadiques (Hefle *et al.*, 1996).

Les réactions allergiques aux fruits et légumes frais, qui comprennent le «syndrome d'allergie orale» sont également assez répandues (Parker *et al.*, 1990) mais ces aliments ne

²¹ L'immunoglobuline E (IgE) est un anticorps protéique qui reconnaît un allergène. Elle circule dans le sang et se fixe à la surface de cellules spécifiques (basophiles et mastocytes). La liaison entre une IgE présente à la surface d'une de ces cellules et un allergène provoque la sécrétion de médiateurs chimiques qui déclenchent les symptômes associés aux réactions allergiques.

²² L'entéropathie par intolérance au gluten est un syndrome de malabsorption caractérisé, entre autres, par la maigreur, l'anémie, la diarrhée et les douleurs osseuses.

Tableau 7.1. Séquences de protéines allergènes d'origine végétale¹

<i>Espèce</i>	<i>Nom commun</i>	<i>Allergène</i>	<i>Synonyme/fonction</i>	<i>Accession²</i>	
<i>Arachis hypogea</i>	arachide	Ara h 1	Clone P41b	L34402	
			Clone 5A1	L33402	
			Clone P17	L38853	
			Lectine d'arachide	Agglutinine	S14765
<i>Bertholletia excelsa</i>	Noix du Brésil	Ber e 1	albumine 2S (gène BE2S1)	X54490	
<i>Brassica juncea</i>	Moutarde d'Inde	Bra j IE-L	albumine 2S grande chaîne	S35592	
		Bra j IE-S	albumine 2S petite chaîne	S35591	
<i>Carica papaya</i>	Papaye	Papaïne		M15203	
<i>Glycine max</i>	Soja	Glycinine	Sous-unité A1aBx	X02985	
			Sous-unité A2B1a	Y00398	
			Sous-unité A3B4	M10962	
			Sous-unité G1	X15121	
			Sous-unité G2	X15122	
			Sous-unité G3	X15123	
				béta-Conglycinine	Sous-unité alpha
				Sous-unité CG4	S44893
			Lectine de soja	Agglutinine de soja	K00821
			Inhibiteur de trypsine Kuntz	Sous-type KTi-s	X80039
				Sous-type KTi -a	X64447
		Sous-type KTi -b	X64448		
<i>Hordeum vulgare</i>	orge	Hor v 1	alpha-amylase/trypsin inhibiteur	S26197	
		Hor v 1	Inhibiteur alpha-amylase/trypsine	P32360	
<i>Malus domestica</i>	pomme	Mal d 1	Profiline	X83672	
<i>Oryza sativa</i>	riz	RAP	Protéine allergène du riz	X66257	
		RAG1	allergène 1 du riz	D11433	
		RAG2	allergène 2 du riz	D11434	
		RAG5	allergène 3 du riz	D11430	
		RAG14	allergène 14 du riz	D11432	
<i>Phaseolus vulgaris</i>	haricot	PR-1	Protéine reliée à la pathogénèse PR1	S11929	
		PR-2	Protéine reliée à la pathogénèse PR2	S11930	
<i>Sinapis alba</i>	Moutarde blanche	Sin a 1.1	Inhibiteur albumine 2S/amylase	S54101	
		Sin a 1.2	Inhibiteur albumine 2S/amylase	PC1247	
<i>Triticum aestivum</i>		WGA	Agglutinine A du germe de blé	M25536	
		WGA	Agglutinine D du germe de blé	M25537	
<i>Triticum durum</i>	Blé dur	WGA	Agglutinine du germe de blé	J02961	
<i>Triticum turgidum</i>	blé poulard	Allergène 16K	Inhibiteur de l'alpha-amylase	S19296	

¹ Adaptation de Metcalfe et al. (1996).² Bases de données du domaine public: GenBank/EM BL/Genpept ver 86.0, SWISSPROT ver 30, PIR ver 41.

figurent pas sur la liste de la Commission du Codex alimentarius d'une part parce que les symptômes sont généralement modérés et limités à la région oro-pharyngée et d'autre part parce que les allergènes sont thermolabiles et ne résistent pas à la digestion. La liste mentionne aussi des céréales renfermant du gluten (blé, seigle, orge, avoine et épeautre) qui sont impliquées dans l'étiologie de l'entéropathie d'intolérance au gluten. Le tableau 2 présente une synthèse des séquences de protéines allergéniques contenues dans les aliments d'origine végétale, avec leurs numéros d'ordre pour retrouver les séquences dans les bases de données pertinentes.

Presque tous les allergènes alimentaires sont des protéines, bien que d'autres substances alimentaires, telles les haptènes²³ puissent intervenir dans le processus allergique. De même, les protéines de la prolamine du blé, du seigle, de l'orge, etc. contribuent au déclenchement de l'entéropathie d'intolérance au gluten. Si les plantes cultivées qui servent à la production de denrées de base contiennent des milliers de protéines différentes, relativement peu d'entre elles sont allergisantes. La répartition de ces protéines varie entre les différentes parties de la plante et peut être influencée par des facteurs de l'environnement, comme le climat et l'exposition aux maladies. Les techniques de sélection classiques suppriment ou augmentent la diversité des protéines présentes dans l'approvisionnement vivrier, mais elles ont eu peu ou pas d'effet sur le pouvoir allergisant de nos principaux aliments.

Allergénicité potentielle des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné

L'allergénicité potentielle est à prendre en considération quand des protéines sont introduites dans le régime alimentaire par des produits dérivés de plantes à ADN recombiné, surtout s'il n'existe pas d'historique de leur consommation, si la source ne peut pas être facilement identifiée ou s'il s'agit de versions recombinées de protéines provenant de sources différentes. La méthode actuelle d'évaluation de l'allergénicité est présentée à l'Annexe sur l'Évaluation de l'allergénicité potentielle de la Directive du Codex (présentée à l'Annexe 2 du présent document). Comme il n'existe pas de méthodes définitives qui permettent de prédire la relation d'une réaction allergique chez l'homme avec une protéine nouvellement exprimée, le Codex recommande d'utiliser une approche au cas par cas, progressive et intégrée pour évaluer l'allergénicité potentielle des protéines nouvellement exprimées. Cette approche, reproduite dans son intégralité dans les passages qui suivent, prend en compte les preuves provenant de différents types d'information et de données, car aucun critère n'est à lui seul suffisamment prédictif.

La Directive du Codex décrit les méthodes d'évaluation de l'allergénicité, non seulement dans l'Annexe (voir plus haut), mais aussi dans les paragraphes 41 à 43 qui sont mieux explicités ci-dessous.

Stratégie d'évaluation de l'allergénicité

Les étapes initiales de l'évaluation de l'allergénicité potentielle de toute protéine nouvellement exprimée consistent à déterminer l'origine de la protéine introduite; toute similitude significative entre la séquence d'acides aminés de la protéine et celle des allergènes connus; ses propriétés structurelles, y

²³ Les haptènes sont de petites molécules susceptibles d'interagir avec les protéines du corps ou des protéines de l'alimentation et de rendre ces protéines allergisantes.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 41. Quand la ou les protéine(s) résultant du gène inséré est présente dans les aliments, son allergénicité potentielle devrait être évaluée dans tous les cas. Une approche au cas par cas, progressive et intégrée utilisée dans l'évaluation de l'allergénicité potentielle de(s) nouvelle(s) protéine(s) exprimée(s) devrait reposer sur divers critères utilisés en combinaison (puisque aucun critère n'est à lui seul suffisamment prédictif pour l'allergénicité ou la non-allergénicité). Comme indiqué au paragraphe 20, les données devraient être obtenues avec des méthodes scientifiques solides. Une présentation détaillée des points à considérer se trouve dans l'Annexe 1 au présent document.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 42. Les nouvelles protéines exprimées dans les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné devraient être évaluées pour tout rôle éventuel dans l'activation d'entéropathies de sensibilité au gluten si le matériel génétique exprimé est obtenu à partir de blé, seigle, orge, avoine, ou de graines de céréales apparentées.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 43. Le transfert de gènes issus d'aliments communément allergéniques et à partir d'aliments connus pour induire l'entéropathie de sensibilité au gluten chez les sujets sensibles devrait être évité à moins que ne soit documenté le fait que le gène en question ne code pas pour un allergène ou pour une protéine impliquée dans l'entéropathie de sensibilité au gluten.

Encart 7.1. Principaux paramètres utilisés dans les évaluations de l'allergénicité

Source de la protéine

En tant qu'élément de données étayant la sécurité sanitaire des aliments issus de plantes à ADN recombiné, l'information devrait décrire tout cas d'allergénicité associée à l'organisme donneur. Les sources allergisantes de gènes seraient définies comme les organismes pour lesquels il existe une preuve raisonnable qu'ils causent des réactions allergiques médiées par les IgE suite à des expositions par la voie orale, respiratoire ou cutanée. Connaître la source de la protéine introduite permet d'identifier les outils et les données pertinents à considérer pour l'évaluation de l'allergénicité. Ceux-ci comprennent: la disponibilité de sérum à des fins de criblage; le type, la gravité et la fréquence des réactions allergiques documentées; les caractéristiques structurelles et la séquence des acides aminés; les propriétés physicochimiques et immunologiques (le cas échéant) des protéines allergéniques connues provenant de cette source.

Homologie de la séquence d'acides aminés

L'objectif de la comparaison des homologies de séquence est d'évaluer à quel point la structure d'une protéine nouvellement exprimée est similaire à celle d'un allergène connu. Cette information peut indiquer si cette protéine a un potentiel allergénique. Les recherches de l'homologie de séquence en comparant la structure de toute protéine nouvellement exprimée avec tous les allergènes connus devraient être effectuées. Ces recherches devraient être menées en utilisant différents algorithmes tels que FASTA ou BLASTP²⁴, afin de prédire toute similitude structurelle générale. Des stratégies, telles que des recherches par étapes de segments d'acides aminés contigus identiques peuvent être effectuées pour déterminer les séquences qui peuvent constituer des épitopes linéaires. La taille des segments d'acides aminés contigus recherchée devrait être fondée sur une base scientifique justifiée en vue de minimiser la possibilité d'obtenir de faux négatifs ou de faux positifs²⁵. Pour obtenir des résultats biologiquement pertinents, il faudrait adopter des méthodes de recherche et d'évaluation validées.

La réactivité croisée des IgE entre une protéine nouvellement exprimée et un allergène connu devrait être considérée comme possible quand il y a plus de 35% d'identité pour un segment de 80 acides aminés ou plus (FAO/OMS 2001) ou selon un autre critère scientifiquement justifié. Toutes les informations résultant de la comparaison de l'homologie de séquence entre la protéine nouvellement exprimée et les allergènes connus devraient être rapportées pour permettre une évaluation scientifiquement fondée au cas par cas.

Les recherches d'homologie de séquence ont certaines limites. En particulier, les comparaisons se limitent aux séquences d'allergènes connus se trouvant dans les banques de données accessibles au public et la littérature scientifique. Il y a également des limites dans la capacité de ces comparaisons à détecter des épitopes non contigus capables de se fixer eux-mêmes spécifiquement aux anticorps IgE.

Un résultat négatif d'homologie de séquence indique que la protéine nouvellement exprimée n'est pas un allergène connu et qu'elle

n'est pas susceptible d'avoir une réactivité croisée avec des allergènes connus. Un résultat indiquant l'absence d'une homologie de séquence significative devrait être pris en compte avec l'ensemble des autres données découlant de cette stratégie lorsqu'on évalue le potentiel allergénique de protéines nouvellement exprimées. Des études approfondies devraient être menées lorsque cela s'avère nécessaire (voir aussi plus loin Dépistage avec des sérums ciblés). Un résultat positif d'homologie de séquence indique que la protéine nouvellement exprimée est susceptible d'être allergénique. Si le produit devait être considéré plus avant, il devrait être évalué au moyen de sérum provenant des personnes sensibles à la source allergénique identifiée.

Résistance à la pepsine

La résistance à la digestion par la pepsine a été observée pour différents allergènes alimentaires; il existe donc une corrélation entre la résistance à la digestion par la pepsine et le potentiel allergénique²⁶. Par conséquent, la résistance d'une protéine à la dégradation en présence de pepsine sous les conditions appropriées indique qu'il faut mener une analyse plus poussée pour déterminer si la protéine nouvellement exprimée est allergénique. L'établissement d'un protocole de dégradation de la pepsine cohérent et bien validé pourrait améliorer l'utilité de cette méthode. Cependant, il faudrait prendre en compte le fait que l'absence de résistance à la pepsine n'exclut pas que la protéine nouvellement exprimée puisse être un allergène avéré. Bien que le protocole de résistance à la pepsine soit fortement recommandé, il est reconnu que d'autres protocoles de sensibilité aux enzymes existent. Ces autres protocoles peuvent être utilisés lorsque les justifications adéquates sont apportées²⁷.

Dépistage avec des sérums ciblés

Pour les protéines provenant d'une source allergénique connue, ou qui ont une homologie de séquence avec un allergène connu, des tests immunologiques devraient être effectués lorsque les sérums existent. Les sérums de personnes qui ont une allergie cliniquement reconnue à la source de protéine peuvent être utilisés pour tester la fixation spécifique de la protéine aux anticorps de la catégorie IgE dans des essais *in vitro*. La question critique pour de tels essais sera la disponibilité de sérums humains provenant d'un nombre suffisant de personnes²⁸. De plus, la qualité des sérums et la procédure d'essai doivent être normalisées pour donner un résultat de test valide. Pour les protéines provenant de sources non connues pour être allergéniques et qui ne présentent pas d'homologie de séquence avec un allergène connu, un criblage ciblé de sérum, peut être envisagé lorsque ces tests, tels que décrits au paragraphe qui suit, sont disponibles.

Dans le cas d'une protéine nouvellement exprimée dérivée d'une source allergénique connue, un résultat négatif lors d'essais immunologiques *in vitro* ne doit pas être considéré comme suffisant, mais devrait inciter à mener des essais supplémentaires, tels que le recours possible à des tests cutanés et à des protocoles *ex vivo*²⁹. Un résultat positif à de tels tests indiquerait un potentiel allergène.

²⁴ FASTA est un logiciel qui utilise la méthode de W. Pearson et D. Lipman (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 2444–2448, 1988) pour rechercher des similitudes entre une séquence (séquence requête) et un groupe quelconque de séquences (séquence banque de données) (<http://fasta.bioch.virginia.edu/>). Le programme BLAST (basic local alignment search tool) utilise une stratégie fondée sur la correspondance entre les fragments de séquence, au moyen d'un modèle statistique puissant mis au point par S. Karlin et S. Altschul (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87: 2264–2268, 1990), pour trouver les meilleurs alignements locaux. BLASTP est le programme BLAST du NCBI pour comparer

une séquence de protéines (séquence requête) et une séquence de protéines de la banque de données. Le programme original BLAST a été développé au NCBI (<http://www.ncbi.nih.gov/BLAST/>). Un logiciel distinct, du nom de WU-BLAST est disponible à l'Université de Washington (<http://blast.wustl.edu/>).

²⁵ On reconnaît que la consultation FAO/OMS 2001 a suggéré de faire passer de 8 à 6 acides aminés les recherches de segments identiques. Plus la séquence de peptides utilisée dans la comparaison progressive est petite, plus il est vraisemblable d'obtenir des faux positifs et, inversement, plus la

compris, sans s'y limiter, sa sensibilité à la dégradation enzymatique; et sa stabilité à la chaleur et/ou aux traitements enzymatique et acide.

Comme aucun test unique ne peut prédire la probabilité d'une réponse IgE humaine suite à une exposition par voie orale, la première étape pour caractériser des protéines nouvellement exprimées devrait être la comparaison de la séquence d'acides aminés et de certaines caractéristiques physicochimiques de la nouvelle protéine exprimée avec celle d'allergènes connus en suivant une méthode reposant sur le poids de la preuve (voir l'encart 7.1 pour une description des principaux paramètres utilisés). Cela nécessitera la purification de toutes nouvelles protéines exprimées chez la plante à ADN recombiné, ou la synthèse ou la production de la substance à partir d'une autre source, auquel cas le matériel devrait être démontré équivalent sur le plan structurel, fonctionnel et biochimique à celui produit chez la plante à ADN recombiné. On accordera une attention particulière au choix de l'hôte d'expression car des modifications post-traductionnelles permises par des hôtes différents (c'est-à-dire les systèmes eucaryotiques versus les systèmes procaryotiques) peuvent avoir un impact sur le potentiel allergénique de la protéine.

Il est important d'établir si la source est connue pour provoquer des réactions allergiques. Les gènes dérivés de sources allergéniques connues devraient être présumés codants pour un allergène, à moins que des preuves scientifiques démontrent le contraire.

Le degré d'exposition à la protéine nouvellement exprimée et les effets des procédés de transformation alimentaire pertinents conduiront à une conclusion générale sur le potentiel de risque pour la santé humaine. À cet égard, la nature du produit alimentaire destiné à la consommation devrait être prise en considération pour déterminer les types de transformation qui seront utilisés et leurs effets sur la présence de la protéine dans le produit alimentaire final.

Comme les connaissances scientifiques et la technologie évoluent, d'autres méthodes et outils peuvent être examinés pour évaluer le potentiel d'allergénicité des protéines nouvellement exprimées dans le cadre de la stratégie d'évaluation. Ces méthodes devraient être scientifiquement solides et comprendre un criblage ciblé de sérum (c'est-à-dire l'évaluation de fixation sur IgE dans le sérum des individus avec des réponses allergiques validées cliniquement pour des catégories d'aliments largement apparentés); la constitution de banques de sérum internationales; l'utilisation de modèles animaux; et l'examen de protéines nouvellement exprimées pour les épitopes des cellules T et les motifs structurels associés aux allergènes..

Références

- Anderson, J.A. 1996. Allergic reactions to foods. *Critical Rev. Food Sci. Nutr.*, 36: S19–S38.
- Astwood, J.D., Leach, J.N. & Fuchs, R.L. 1996. Stability of food allergens to digestion *in vitro*. *Nature Biotech.*, 14: 1269–1273.
- Bock, S.A. 1987. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first three years of life. *Paediatrics*, 79: 683–688.
- Burks, A.W. & Sampson, H. 1993. Food allergies in children. *Curr. Prob. Paediatrics*, 23: 230–252.
- FAO/OMS. 2001. *Évaluation de l'allergénicité des aliments génétiquement modifiés*, Rapport d'une Consultation mixte FAO/OMS d'experts sur les aliments dérivés des biotechnologies.

séquence de peptides utilisée est grande, plus il est vraisemblable d'obtenir des faux négatifs, ce qui réduit l'utilité de la comparaison. (FAO/OMS, 2001).

²⁶ La méthode décrite dans United States Pharmacopoeia (1995) a servi à établir cette corrélation (Astwood *et al.* 1996).

²⁷ Rapport de la Consultation mixte FAO/OMS d'experts sur l'allergénicité des aliments dérivés des biotechnologies (2001): Section 6.4 «Résistance à la pepsine».

²⁸ Selon le rapport de la Consultation mixte FAO/OMS d'experts sur l'évaluation de l'allergénicité des aliments dérivés des biotechnologies

(FAO/OMS,2001), un minimum de 8 sérums pertinents est requis pour atteindre une certitude de 99% que la nouvelle protéine n'est pas un allergène dans le cas d'un allergène majeur. De même, un minimum de 24 sérums pertinents est requis pour atteindre le même niveau de certitude dans le cas d'un allergène mineur. Il est reconnu que ces quantités de sérums peuvent ne pas être disponibles pour des questions de mise à l'essai.

²⁹ La procédure *ex vivo* est décrite comme étant le test de l'allergénicité à l'aide de cultures de cellule ou de tissus provenant de sujets humains allergiques (FAO/OMS, 2001).

- Rome, Italie, 22–25 janvier 2001. Rome, Italie. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture.
- Hefle, S.L., Nordlee, J.A. & Taylor, S.L. 1996. Allergenic foods. *Critical Rev. Food Sci. Nutr.*, 36: S69–S89.
- Mekori, Y.A. 1996. Introduction to allergic disease. *Critical Rev. Food Sci. Nutr.*, 36: S1–S18.
- Metcalfe, D.D., Astwood, J.D., Townsend, R., Sampson, H.A., Taylor, S.L. & Fuchs, R.L. 1996. Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants. *Critical Rev. Food Sci. Nutr.*, 36: S165–S186.
- Parker, S.L., Leznoff, A., Sussman, G.L., Tarlo, S.M. & Kronld, M. 1990. Characteristics of patients with food-related complaints. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 86: 503–511.
- Sampson, H.A. 1990. Immunologic mechanisms in adverse reactions to foods. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.*, 11: 701–706.
- Sampson, H.A. & Burks, A.W. 1996. Mechanisms of food allergy. *Ann. Rev. Nutr.*, 16: 161–177.

Autres ressources

- International Food Biotechnology Council and International Life Sciences Institute Allergy and Immunology Institute. 1996. Allergenicity of foods produced by genetic modification. F.M. Clydesdale, ed. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 36.
- OCDE. 1997. *Évaluation de l'innocuité des nouveaux aliments: Résultats d'une enquête de l'OCDE sur les banques de sérum destiné à l'expérimentation du pouvoir allergisant et sur l'utilisation des banques de données*. Paris, Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). [http://www.olis.OCDE.org/olis/1997doc.nsf/LinkTo/NT00000C6A/\\$FILE/JT00121603.PDF](http://www.olis.OCDE.org/olis/1997doc.nsf/LinkTo/NT00000C6A/$FILE/JT00121603.PDF)
- Taylor, S. 2002. *Topic 13: Allergenicity*. Consultation conjointe d'experts FAO/OMS sur les aliments produits par biotechnologie. Genève, OMS/FAO ●

8. Analyses de composition en constituants essentiels, évaluation des métabolites, procédés de transformation des aliments et modifications nutritionnelles

Analyse de composition

Les analyses de la composition des aliments portent à la fois sur les éléments bénéfiques et nocifs du régime alimentaire, à savoir les nutriments, les non-nutriments bioactifs, les facteurs anti-nutritionnels, les substances toxiques, les contaminants et autres éléments potentiellement utiles et dangereux. La composition de tout aliment varie en fonction de multiples facteurs, tels que la variété végétale, les conditions de végétation et d'entreposage, le climat, les procédés de transformation, etc. Les résultats des analyses de composition ont principalement une valeur d'estimation ou de point de départ pour une analyse plus poussée, au cas où l'on note des écarts par rapport aux valeurs prévues.

Les éventuels changements dans la composition de la plante à ADN recombiné sont évalués à l'aide d'analyses comparatives entre les nutriments, les facteurs anti-nutritionnels, les substances toxiques et les autres constituants essentiels de la plante cultivée et les éléments constitutifs correspondants d'une plante cultivée appropriée de référence. Les données sur la composition des plantes à ADN recombiné et leur équivalent traditionnel sont obtenues en prélevant des échantillons lors d'essais en champ contrôlés et analysées au moyen de méthodes validées et de techniques statistiques appropriées. Les échantillons sont en principe analysés sur une base aléatoire et selon les mêmes méthodes, pour éviter les biais.

Sur la base de l'analyse comparative, il importe de choisir les nutriments sur lesquels sera axée l'évaluation. Généralement l'évaluation de la sécurité sanitaire d'un aliment prend en considération toutes les variations potentielles de la concentration des constituants essentiels qui ont un impact significatif sur le régime alimentaire, ainsi que les modifications potentielles de la biodisponibilité des principaux éléments nutritifs.

Les données sur les constituants essentiels non différenciables sur le plan statistique, recueillies aussi bien sur la plante cultivée à ADN recombiné que sur son équivalent isogène, cultivé dans des conditions très proches, sont essentielles pour établir l'équivalence substantielle. De plus, les données sur la composition devraient se situer dans la fourchette officielle établie pour les variétés traditionnelles considérées comme sans danger pour la consommation, sur la base d'un historique d'utilisation sans incident.

Lorsque des changements significatifs sont décelés, les méthodes analytiques traditionnellement appliquées à l'évaluation des constituants des denrées alimentaires, telles que protéines totales, graisses, cendres, fibres et micronutriments, peuvent être complétées par d'autres analyses pour identifier la nature des changements observés et déterminer si les écarts constatés peuvent avoir un effet néfaste sur la santé. Les paragraphes 44 à 46 de la Directive du Codex décrivent les principaux éléments à prendre en considération dans les analyses des constituants essentiels et des métabolites des plantes à ADN recombiné.

Il se peut que l'on ne dispose pas de valeurs de référence pour une culture vivrière spécifique. Cela peut être le cas pour des plantes cultivées dont la composition nutritionnelle a été modifiée et /ou pour des plantes cultivées indigènes d'une région déterminée. Dans ces situations, l'évaluation a pour but de réunir des données pour établir un profil de composition. Il



³⁰ Les nutriments essentiels ou les anti-nutriments essentiels sont les constituants d'un aliment donné pouvant avoir un impact substantiel sur le régime alimentaire. Ils peuvent être des constituants majeurs (nutriments: graisses, protéines, hydrates de carbone; anti-nutriments: inhibiteurs d'enzymes) ou des constituants mineurs (minéraux, vitamines). Les principales substances toxiques sont les composés toxicologiquement significatifs connus et présents naturellement dans la plante, comme les composés dont la toxicité potentielle et les concentrations peuvent voir une influence significative sur la santé (ex: la lasolanine des pommes de terre si sa concentration augmente, le sélénium dans le blé) et les allergènes.

³¹ International Food Composition Tables Directory, voir la section "autres ressources".

³² Des modifications de l'expression des gènes se produisent aussi avec les méthodes de sélection classiques. On a fait valoir que les changements de composition non intentionnels étaient moins fréquents dans les plantes à ADN recombiné que dans les autres végétaux, en raison du nombre limité de gènes qui sont transférés durant le processus de modification génétique.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 44. Des analyses de concentrations des composants clés³⁰ des plantes à ADN recombiné et, spécialement ceux caractéristiques de l'aliment, devraient être comparées par une analyse équivalente d'un produit traditionnel de référence cultivé et récolté dans les mêmes conditions. Dans certains cas, il peut être nécessaire de considérer la nécessité d'une comparaison complémentaire avec la plante à ADN recombiné cultivée dans les conditions agronomiques prévues (ex: application d'un herbicide). La signification statistique de toute différence observée devrait être évaluée dans le contexte de la gamme de la variation naturelle du paramètre analysé pour déterminer sa signification biologique. Le référentiel utilisé dans cette évaluation devrait être idéalement une lignée parentale la plus proche de l'isogénie. Cela peut ne pas être possible dans tous les cas, et dans ce cas la lignée la plus proche possible devrait être choisie. Le but de cette comparaison, conjointement à une nécessaire évaluation de l'exposition, est d'établir que les substances importantes pour la nutrition ou qui peuvent affecter la sécurité sanitaire de l'aliment n'ont pas été altérées de telle façon qu'elles auraient un impact néfaste sur la santé humaine.

DIRECTIVE DU CODEX, PARAGRAPHE 45. La localisation des sites d'essais devrait être représentative de la gamme de conditions environnementales dans laquelle cette variété de plante est censée être cultivée. Le nombre de sites d'essai devrait être suffisant pour permettre une évaluation précise des caractéristiques de composition dans l'ensemble de ces conditions. De même, les essais devraient être conduits sur un nombre de générations suffisant pour permettre une exposition conforme à la variété des conditions rencontrées dans la nature. Afin de minimiser les effets environnementaux, et pour réduire les effets de variations génotypiques survenant naturellement au sein d'une variété cultivée, chaque site d'essais devrait être répliqué. Un nombre adéquat de plantes devraient être échantillonnées et les méthodes d'analyse devraient être suffisamment sensibles et spécifiques pour détecter des variations des composants clés.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 46. Certaines plantes à ADN recombiné peuvent avoir été modifiées de telle sorte qu'il pourrait en résulter des nouveaux métabolites ou des modifications des niveaux de divers métabolites dans l'aliment. Une attention particulière devrait être portée à l'accumulation potentielle, dans les aliments, de métabolites qui pourraient avoir un effet néfaste sur la santé humaine. L'évaluation de la sécurité sanitaire de telles plantes nécessite l'investigation des niveaux de résidus et de métabolites dans l'aliment et l'évaluation de tout changement dans les profils des nutriments. Lorsque des modifications de niveaux de résidus ou de métabolites sont identifiés dans les aliments, une attention particulière doit être donnée aux impacts éventuels sur la santé humaine en utilisant les procédures classiques d'établissement de la sécurité sanitaire de tels métabolites (ex: procédures pour évaluer l'innocuité des produits chimiques dans les aliments pour la santé humaine).

faut savoir que toutes les méthodes de sélection des végétaux, qu'elles soient classiques ou modernes, peuvent altérer le profil de composition et la valeur nutritionnelle des végétaux ou entraîner des modifications inattendues ou non recherchées des concentrations de diverses substances toxiques ou facteurs anti-nutritionnels naturels³¹.

Des changements involontaires des niveaux de nutriments peuvent théoriquement survenir de plusieurs manières. L'insertion de matériel génétique peut perturber ou altérer l'expression de gènes de la plante normalement exprimés. L'expression du gène introduit peut, par le biais de la synthèse des protéines, déclencher une activité enzymatique et un dépassement des valeurs des substrats pour la cible moléculaire prévue; en outre un niveau d'expression élevé de transgènes peut réduire les disponibilités d'acides aminés servant à la synthèse d'autres composés. Enfin, la protéine exprimée ou les niveaux modifiés d'autres protéines ou métabolites pourraient avoir des effets antinutritionnels³².

En général, pour évaluer les effets (éventuels) d'une protéine nouvellement exprimée dans une plante à ADN recombiné, on sélectionne un certain nombre de paramètres: i) antécédents d'utilisation sans danger de la protéine dans l'aliment; ii) connaissance du mode d'action, par exemple de la fonction enzymatique; iii) digestibilité de la protéine dans des modèles *in vitro*; iv) absence de similitudes entre les séquences d'acides aminés et les séquences contenues dans les banques de données existantes de protéines pharmacologiquement actives, d'allergènes protéiques et de toxines protéiques de mammifères connus; v) niveaux d'expression prévisibles de la nouvelle protéine.

Pour les plantes à ADN recombiné qui n'ont pas été mises au point dans le dessein de modifier leur valeur nutritionnelle, l'analyse de la composition vise à démontrer qu'il n'y a pas eu de changement involontaire dans les niveaux des nutriments, substances toxiques ou facteurs anti-nutritionnels essentiels ou dans la biodisponibilité des nutriments. S'il en est ainsi, le

remplacement d'un aliment par des produits issus de plantes à ADN recombiné ne devrait pas avoir d'effet néfaste sur la santé ou l'état nutritionnel des consommateurs. Les conséquences pour l'ensemble de la population et pour des sous-groupes spécifiques (par exemple, enfants et personnes âgées) devraient être prises en considération.

On dispose cependant d'informations limitées sur la composition de nombreuses espèces végétales, en particulier sur les profils des facteurs anti-nutritionnels et des protéines naturelles. C'est pourquoi l'analyse de la composition est souvent entravée lorsqu'elle est utilisée pour détecter les effets non intentionnels d'une modification génétique. Il faut développer d'autres méthodes d'analyse qui donnent plus de renseignements dans ces cas-là. Des méthodes plus avancées, comme la technique des empreintes génétiques (ARNm) et l'analyse métabolomique sont à l'étude, mais elles n'ont pas encore été validées pour la détection de différences significatives dans l'expression des gènes et la détermination de l'importance de l'altération, sur le plan toxicologique.

Les métabolites dépendent du profil nutritionnel d'un aliment, qui est évalué en plusieurs étapes: analyse de composition, analyse morphologique et physiologique sous forme de tests *in vitro*, études sur animaux et analyse clinique au moyen d'études sur l'homme. Compte tenu du large éventail de composés pertinents sur le plan nutritionnel et de composés antinutritionnels et toxiques connus qui sont sélectionnés, l'approche analytique ciblée, consistant à mesurer la teneur en substances simples, garantit que des altérations involontaires des voies métaboliques de la plante seront détectées. Lorsque des altérations des métabolites de la plante suscitent des préoccupations sanitaires importantes, ou lorsque leur présence est décelée dans l'aliment dérivé de la plante génétiquement modifiée, l'innocuité de ces métabolites peut être testée individuellement.

Les teneurs en hydrates de carbone, protéines, graisses, énergie et eau sont parmi les principales informations que l'on doit avoir sur les plantes à ADN recombiné (Greenfield and Southgate, 1996). Des données sur les vitamines et minéraux essentiels sont nécessaires lorsque les carences provoquent des maladies ou lorsqu'il s'agit d'aliments dont la composition nutritionnelle a été modifiée.

La teneur en hydrates de carbone (McCleary *et al.*, 2006) peut être mesurée par divers moyens: i) méthodes analytiques, pour mesurer l'amidon total, l'amidon résistant et les fibres alimentaires; ii) méthodes chimiques portant sur la dégradation enzymatique des polysaccharides ou des oligosaccharides en sucres de base; iii) méthodes physiques pour évaluer la structure de l'aliment conservée ou conférée; iv) évaluation des propriétés fonctionnelles, visant à déterminer par exemple si le produit est glycémique, digestible, fermentescible, etc.

La teneur en protéines des aliments nouveaux est déterminée par des analyses des acides aminés, comme la méthode de Kjeldahl ou une méthode similaire (Association of Official Analytical Chemistry, 2002), qui consiste en principe à faire un dosage de l'azote pour en dériver la teneur en protéines³³. Autrement, compte tenu de leur structure, les protéines peuvent être hydrolysées pour libérer les acides aminés qui les constituent. Ces derniers peuvent ensuite être mesurés par échanges d'ions, chromatographie gaz-liquide ou chromatographie liquide à haute résolution. La somme des acides aminés représente alors la teneur en protéines de l'aliment (en poids).

Presque toutes les graisses présentes dans les aliments sont des triglycérides. Ces graisses sont analysées soit en tant qu'acides gras, et le résultat est alors exprimé en triglycérides, soit en tant que fraction de l'aliment soluble dans des solvants lipidiques.

Procédés de transformation des aliments

Les méthodes de transformation peuvent entraîner une variation significative de la teneur en nutriments d'un aliment, par rapport au profil en nutriments de la plante cultivée, au champ (Morris *et al.*, 2004).

³³ Cette approche repose sur un double postulat: les hydrates de carbone et les graisses alimentaires ne contiennent pas d'azote et presque tout l'azote contenu dans le régime alimentaire est présent en tant qu'acide aminé dans des protéines.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 47. Les éventuels effets de la transformation des aliments, y compris une préparation à domicile, effectuée sur des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné devraient être considérés. Par exemple, des changements peuvent survenir en ce qui concerne la stabilité à la chaleur d'un toxique endogène ou la biodisponibilité d'un élément nutritionnel important après transformation. De ce fait, des informations décrivant les conditions de transformation appliquées dans la production d'un aliment à partir de la plante devraient être fournies. Par exemple, dans le cas d'huiles végétales, des informations devraient être fournies sur le processus d'extraction et les étapes de raffinage consécutives.

Les techniques de séparation modernes, comme la mouture, la centrifugation et le pressage, modifient le contenu nutritionnel des aliments, en préservant certains nutriments et en supprimant d'autres. Pour compenser la réduction de leur valeur nutritionnelle, les aliments transformés sont souvent "enrichis" ou "fortifiés" en certains nutriments d'importance critique (habituellement, certaines vitamines) qu'ils ont perdus durant la transformation. Malgré cela, les aliments transformés tendent à avoir un profil nutritionnel inférieur à celui des aliments entiers frais, du moins en ce qui concerne la teneur en sucres, amidon, potassium/sodium,

vitamines, fibres et acides gras (essentiels) intacts et non oxydés. En outre, ils contiennent souvent des substances potentiellement nocives, telles que graisses oxydées et acides gras trans.

Les procédés thermiques peuvent réduire les concentrations de nombreux nutriments thermolabiles, tels que certaines vitamines et substances phytochimiques, et sans doute aussi d'autres substances qui n'ont pas encore été découvertes. Par exemple, une pomme de terre que l'on met à bouillir peut perdre une quantité significative de vitamines B et C, en raison d'un échange osmotique entre la pomme de terre et l'eau en ébullition. Des pertes similaires se produisent lorsqu'un aliment est rôti ou frit dans l'huile. Les pertes en nutriments effectives observées varient en fonction de nombreux facteurs, tels que le type d'aliment, le temps et la température de cuisson.

Modification nutritionnelle

Pour les plantes à ADN recombiné mises au point dans le dessein de modifier leur contenu nutritionnel, l'évaluation nutritionnelle vise à démontrer l'absence d'autres changements involontaires dans les niveaux de nutriments, notamment en ce qui concerne leur biodisponibilité.

L'approche adoptée pour évaluer la sécurité sanitaire des produits dont les profils de nutriments ont été intentionnellement modifiés est, en gros, la même que pour les plantes à ADN recombiné de la première génération (OCDE, 2001). Cependant, les différences de

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 48. L'évaluation d'une éventuelle modification de composition des nutriments clés, qui devrait être conduite pour toutes les plantes à ADN recombiné, a déjà été abordée dans les *Analyses de la composition en composants clés*. Toutefois, les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné qui ont subi des modifications afin de modifier intentionnellement leur qualité nutritionnelle ou leur fonctionnalité devraient être soumis à des évaluations nutritionnelles supplémentaires pour évaluer les conséquences de ces changements, et montrer si l'apport en nutriments est susceptible d'être modifié par l'introduction de ce type d'aliments dans les rations alimentaires.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 49. Des informations sur les profils d'utilisation et de consommation connus d'un aliment et de ses dérivés devraient être utilisées pour estimer la consommation probable des aliments dérivés de la plante à ADN recombiné considérée. Le niveau attendu de consommation de l'aliment devrait être utilisé pour évaluer les implications nutritionnelles du profil modifié des nutriments aux niveaux habituel et maximal de consommation. En basant ces estimations sur la probabilité de consommation la plus haute, on apporte la garantie que le potentiel de tout effet nutritionnel indésirable sera détecté. Une attention particulière devrait être portée aux caractéristiques physiologiques particulières

et exigences métaboliques de groupes de population spécifiques, tels que les nourrissons, les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes âgées et celles souffrant de maladies chroniques ou de systèmes immunitaires déficients. Sur la base de l'analyse des impacts nutritionnels et des besoins alimentaires de sous-groupes spécifiques de la population, des évaluations nutritionnelles additionnelles peuvent s'avérer nécessaires. Il est aussi important de vérifier dans quelle mesure l'élément nutritif modifié est biodisponible et reste stable au cours du temps, de la transformation et du stockage.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 50. La pratique de sélection de plantes, incluant les techniques de manipulation *in vitro* des acides nucléiques, pour modifier les niveaux de nutriments dans les plantes cultivées peut induire des changements importants dans le profil des nutriments de deux manières. La modification intentionnelle des composés de la plante peut changer l'intégralité du profil nutritionnel du produit de la plante et ce changement peut affecter le statut nutritionnel des individus qui consomment cet aliment. Des modifications imprévues dans les nutriments peuvent avoir les mêmes effets. Bien que les composés de la plante à ADN recombiné aient été individuellement évalués comme sûrs, l'impact du changement sur le profil général des nutriments devrait être déterminé.

composition entre ces produits et leurs équivalents traditionnels de référence sont généralement plus marquées, de sorte que les risques d'effets non intentionnels sont accrus. En substance, on peut considérer que les méthodes actuellement utilisées pour évaluer la sécurité sanitaire des plantes à ADN recombiné ont une utilité limitée, étant donné que les plantes cultivées qui ont subi des modifications nutritionnelles ne vont pas être équivalentes en substance à leur produit traditionnel de référence et qu'elles auront moins de valeurs de composition communes à comparer.

Les produits dont le contenu ou les propriétés nutritionnelles ont été modifiés peuvent être créés pour répondre à un besoin nutritionnel ou alimentaire spécifique. Toutefois, leur sécurité sanitaire doit être évaluée non seulement pour le groupe cible mais aussi pour les éventuels groupes de population vulnérables, puisque la population n'est pas une entité homogène. Cela suppose d'avoir des données validées sur les profils de consommation des aliments, l'ingestion des nutriments et dans certains cas l'état nutritionnel d'une population ou d'un groupe cible. L'innocuité d'un aliment modifié à des fins nutritionnelles doit être évaluée en prenant en considération l'ensemble du régime alimentaire.

En ce qui concerne les nutriments, les principaux risques sont un changement important de leur concentration, leurs interactions possibles et les effets inattendus. Il est donc parfois nécessaire d'entreprendre des études d'alimentation sur l'animal afin de savoir à quelles conséquences on peut s'attendre quand on modifie leur profil et leur biodisponibilité.

Nouvelles méthodes analytiques

Des méthodologies améliorées et des techniques plus sensibles permettent aujourd'hui de détecter des altérations non intentionnelles de la composition des aliments qui étaient jadis impossibles à déceler. L'application de méthodes de profilage comme la technologie de microréseau ADN/ARN (ou les biopuces à ADN/ARN), la protéomique, la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse (CPG-SM) ou la chromatographie en phase liquide couplée à la résonance magnétique nucléaire (CPL-RMN) peuvent donner des indications des changements au niveau de l'expression d'un ARNm, de la production de protéines et / ou du métabolisme sans qu'il soit nécessaire de connaître au préalable les modifications spécifiques des constituants de la plante.

Il reste à démontrer l'utilité et l'applicabilité de ces techniques non-ciblées pour les évaluations des risques, en particulier pour établir et valider la pertinence des changements observés pour la sécurité sanitaire des aliments. L'une des plus grandes difficultés est de différencier les variations naturelles de celles qui résultent de la modification génétique. Il est essentiel que des banques de données des profils des éléments constitutifs de la plante dans des conditions différentes contiennent la gamme complète de valeurs de chaque paramètre mesuré dans des conditions environnementales, génétiques et de développement très diverses. Ces informations devraient être mises en corrélation avec la présence ou l'absence des dangers correspondants pour la sécurité sanitaire des aliments.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 51. Quand les modifications résultent en un produit alimentaire, comme de l'huile végétale, de composition significativement différente du produit traditionnel de référence il peut être approprié d'utiliser d'autres aliments ou composants alimentaires traditionnels (des aliments ou composants alimentaires dont la composition nutritionnelle est la plus proche de celle de l'aliment dérivé d'une plante à ADN recombiné) comme référentiels appropriés pour évaluer l'impact nutritionnel de l'aliment.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 52. Du fait des variations géographiques et culturelles des profils de consommation alimentaire, des changements nutritionnels associés à un aliment spécifique peuvent avoir un impact plus important dans certaines régions géographiques ou cultures que dans d'autres. Quelques plantes servent de source majeure pour un nutriment particulier chez certaines populations. Les nutriments et les populations concernées devraient être identifiés.

DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 53. Certains aliments peuvent nécessiter des tests complémentaires. Par exemple, des études d'alimentation sur animaux peuvent être justifiées pour les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné, si des changements sur la biodisponibilité des nutriments sont attendus ou si leur composition n'est pas comparable à celle d'aliments traditionnels. Les aliments conçus pour améliorer la santé peuvent nécessiter des études nutritionnelles spécifiques, toxicologiques, ou tout autre étude qui soit appropriée. Si la caractérisation de l'aliment indique que les données disponibles sont insuffisantes pour une évaluation complète de son innocuité, des études sur animaux correctement conçues peuvent être demandées sur les aliments entiers.

Les méthodes de profilage ne sont pas encore adaptées pour les évaluations courantes des risques, et elles doivent encore être développées et validées. Une analyse, guidée par des hypothèses, des catégories pertinentes de composés susceptibles d'être altérés représente probablement une alternative plus prometteuse. Ainsi, les méthodes de profilage ne prétendent pas se substituer aux analyses classiques des composants simples mais elles pourront s'avérer utiles, une fois validées, pour confirmer et compléter d'autres données.

Références

- Association of Official Analytical Chemistry. 2002. *Official methods of analysis*. 2002. Washington, DC, Association of Official Analytical Chemistry.
- Greenfield, H. & Southgate, D.A.T. 2003. *Food composition data: production, management and use*, 2nd edition.
- McCleary, B.V., Charnock, S.J., Rossiter, P.C., O'Shea, M.F., Power, A.M. & Lloyd, R.M. 2006. Measurement of carbohydrates in grain, feed and food. *J. Sci. Food Agric.*, 86: 1648–1661.
- Morris, A., Barnett, A. & Burrows, O.-J. 2004. Effect of processing on nutrient content of foods. *CAJANUS*, 37: 160–164.
- OCDE. 2001. *Report of the OCDE workshop on the nutritional assessment of novel foods and feeds*. Ottawa, Organisation de coopération et de développement économiques. Feb. 2001. Source: ENV/JM/MONO (2002)6.

Autres ressources

- International Life Sciences Institute (ILSI). Crop Composition Database. Une base de données en ligne complète et détaillée sur les plantes cultivées, qui fournit des informations à jour sur la variabilité naturelle de la composition des plantes cultivées traditionnelles et sert de référence pour des analyses comparées de la composition des nouvelles variétés végétales, y compris celles issues des biotechnologies. <http://www.cropcomposition.org/>
- Voir également: ILSI. 2003. Best practices for the conduct of animal studies to evaluate crops genetically modified for input traits. Washington, DC, ILSI Press. <http://www.ilsil.org/AboutILSI/IFBIC/BESTPRACTICES.htm>
- FAO INFOODS. Le Réseau international des systèmes de données sur l'alimentation (INFOODS) est une initiative ambitieuse, lancée dans le cadre du Programme alimentaire et nutritionnel de l'Université des Nations Unies (UNU) pour améliorer les données sur la composition nutritionnelle des aliments venant de toutes les régions du monde, afin que des données adéquates et fiables puissent être obtenues et interprétées correctement partout dans le monde. http://www.fao.org/infoods/index_fr.stm
- OCDE. 1998. Compte-rendu du séminaire de l'OCDE sur les essais toxicologiques et nutritionnels des nouveaux aliments. Paris, Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).
- USDA National Nutrient Database for Standard Reference. Le Nutrient Data Laboratory (NDL) est chargé de développer la banque de données sur les nutriments du Département de l'agriculture des États-Unis « National Nutrient Database for Standard Reference » sur laquelle se fondent la plupart des bases de données du pays sur l'alimentation et la nutrition, et qui est utilisée pour définir les politiques et la recherche en matière d'alimentation et les programmes de surveillance nutritionnelle. <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search> ●

9. Perspectives pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de la prochaine génération de plantes à ADN recombiné

Introduction

Depuis quelques années, les modifications génétiques des nouvelles variétés végétales dont la mise au point est en cours sont plus complexes, avec plus de gènes impliqués et une tendance croissante à altérer les voies métaboliques existantes, voire à en introduire de nouvelles. Ces plantes à ADN recombiné de la seconde génération ont été modifiées à dessein pour exprimer des caractères nouveaux en vue d'améliorer la nutrition et la santé (par exemple, par une teneur accrue en vitamines) ou la qualité des aliments pour animaux. Contrairement aux cultures à ADN recombiné de la première génération, qui n'ont pas été conçues pour altérer leurs propriétés nutritionnelles et dont les caractères monogéniques étaient relativement simples à évaluer du point de vue de la sécurité sanitaire, ces produits de la seconde génération peuvent être créés précisément pour ne pas être équivalents à leurs contreparties traditionnelles. Cela peut compliquer la tâche des évaluateurs de la sécurité sanitaire des aliments destinés à la consommation humaine ou animale issus de ces plantes génétiquement modifiées, dans la mesure où il n'existe pas toujours de produit de référence traditionnel par rapport auquel ils puissent être comparés.

La prochaine génération de plantes génétiquement modifiées sera probablement plus complexe (ce qui pourrait rendre plus floue la ligne de démarcation entre l'alimentaire et le thérapeutique, notamment entre les produits nutraceutiques, les vaccins comestibles et les produits biopharmaceutiques). L'application du concept de l'équivalence substantielle deviendra moins appropriée, et l'évaluation de la sécurité sanitaire de ces produits dépendra vraisemblablement de méthodes d'évaluation supplémentaires ainsi que d'une meilleure compréhension du lien entre la composition de la plante et les effets sur la santé. Il deviendra alors crucial de veiller à ce que l'évaluation de la sécurité sanitaire prenne en compte les besoins alimentaires et les profils de consommation des populations ou sous-groupes de population potentiellement affectés.

Les produits alimentaires qui ont été génétiquement modifiés en vue de les rendre sensiblement différents de leurs produits traditionnels de référence seront probablement examinés avec une attention différente, voire plus grande, que ceux qui ont jusqu'à présent été approuvés par les organismes de réglementation. De nouvelles méthodes d'analyse sont à l'étude pour prévoir et évaluer ces différences (voir Kuiper et Kleter, 2003). Pour l'instant ces méthodes n'ont qu'une utilité limitée car on ne dispose pas de données suffisantes pour dire si les différences statistiquement significatives qui pourraient être décelées à l'aide de méthodes de profilage comme les biopuces à ADN/ARN ou la protéomique, sont pertinentes du point de vue biologique pour la sécurité sanitaire.

A l'échelle internationale, peu d'efforts ont été faits pour tenter de trouver de meilleures approches pour évaluer la sécurité sanitaire des AGM à des fins nutritionnelles et de santé. L'International Life Sciences Institute (ILSI) a publié un document qui présente des données scientifiques et formule des recommandations pour l'évaluation de la sécurité sanitaire et des effets nutritionnels des plantes cultivées dont les qualités nutritionnelles ont été améliorées (les



aliments génétiquement modifiés en vue d'améliorer la santé n'y sont pas traités). Ce document contient des termes et des définitions pour décrire ces produits, identifie les principaux défis en matière de sécurité sanitaire et de nutrition, et présente des approches et des méthodes possibles pour relever ces défis (ILSI,2004). Plus récemment, le groupe intergouvernemental spécial du Codex sur les aliments dérivés des biotechnologies a décidé en 2005 d'entamer de nouveaux travaux pour élaborer une annexe à la Directive de 2003 (voir l'Annexe 2). Cette annexe donnera des éclaircissements supplémentaires sur le texte de la Directive de 2003.

Principes généraux régissant l'adjonction d'éléments nutritifs essentiels aux aliments

La Commission du Codex alimentarius (CAC, 2007) fournit des orientations pour maintenir ou améliorer la qualité nutritionnelle globale des aliments grâce à l'adjonction d'éléments nutritifs essentiels à des fins d'enrichissement, de restitution et d'équivalence nutritionnelle. Les Principes généraux visent également l'adjonction d'éléments nutritifs essentiels aux aliments spéciaux afin d'assurer une teneur appropriée et suffisante en éléments nutritifs. Ils ont été élaborés pour éviter l'adjonction arbitraire d'éléments nutritifs essentiels aux aliments et, partant, réduire les risques qui découlent pour la santé de l'ingestion excessive desdits éléments, ou encore de carences ou d'apports déséquilibrés. Introduits par le Codex en 1987, ces Principes généraux ont par la suite fait l'objet d'amendements. A l'échelle internationale, la question de l'enrichissement des aliments à des fins nutritionnelles ou de santé est mieux comprise. Il s'agit cependant d'un domaine de recherche plus pointu sur le plan scientifique que la création d'une variété végétale dotée d'une résistance accrue à une maladie, aux insectes ravageurs ou aux herbicides, même si l'on utilise à cette fin des outils biotechnologiques, et il requiert un traitement différent.

Dans son examen des principes généraux, la Commission du Codex alimentarius (2007) a centré son attention sur:

1. les nouvelles méthodes d'adjonction ou d'augmentation de la teneur des aliments en éléments nutritifs essentiels, biofortification comprise;
2. la nécessité d'adopter des approches additionnelles pour contrôler l'adjonction d'éléments nutritifs essentiels aux aliments, y compris pour l'enrichissement facultatif;
3. l'adjonction de substances bioactives aux aliments.

Biofortification

Dans l'examen du Codex (2007), la biofortification est définie comme l'adjonction indirecte de nutriments essentiels ou "d'autres substances" aux aliments à des fins d'amélioration nutritionnelle ou sanitaire. Non seulement l'élément nutritif peut être ajouté directement à l'aliment au stade de sa transformation, mais l'enrichissement peut se faire de façon indirecte à un stade antérieur de la production de l'aliment. La technique de transformation génétique par recombinaison de l'ADN permet de le faire, en donnant à la plante ou à l'animal la capacité de produire le nutriment supplémentaire (par exemple, le riz à teneur accrue en bêta-carotène – voir encart 9.1).

Sur la base des modèles mis au point par le Canada (Santé Canada, 2005), par la Commission Européenne (CE, 2006), et par Rasmussen *et al.* (2006), on s'efforce actuellement de définir des seuils limites pour l'enrichissement de manière à réduire le risque d'adjonction arbitraire de nutriments essentiels dans les aliments et à pouvoir évaluer leurs effets sur la santé. De même, des recherches plus poussées doivent être entreprises pour déterminer au cas par cas les niveaux minimaux d'adjonction de nutriments à un aliment biofortifié pour aller au-delà de l'effet discernable et atteindre le résultat souhaité, afin de permettre un étiquetage correct et complet du produit.

Le groupe d'experts Independent Science Panel créé en 2003 au Royaume-Uni³⁴, a examiné la question de la prévention des risques biotechnologiques liés aux aliments

34

<http://www.indsp.org/ISPMembers.php>

Encart 9.1. Le riz doré

Le «riz doré» mis au point dans un réseau international regroupant l'Union européenne, l'Inde, les Philippines, le Viet Nam et le Bangladesh (<http://www.goldenrice.org>) est un exemple de plante à ADN recombiné de la nouvelle génération. Les carences en oligo-éléments dans le régime alimentaire, comme l'avitaminose A, sont une source majeure de morbidité (sensibilité aux maladies accrue) et de mortalité partout dans le monde. Cette déficience, qui touche particulièrement les enfants, compromet le système immunitaire, entraîne des troubles de croissance, provoque des maladies et éventuellement la mort. La meilleure façon d'éviter les carences en oligo-éléments est de suivre un régime alimentaire varié, riche en légumes, fruits et produits d'origine animale. Selon l'OMS, de 250 000 à 500 000 enfants deviennent aveugles chaque année parce que leur régime alimentaire ne contient pas suffisamment de vitamine A. Pour les personnes qui vivent en-deçà du seuil de la pauvreté dans de nombreuses régions du monde, la vitamine A doit être fournie par les aliments de consommation courante. Cependant, les plants de riz produisent du β -carotène (provitamine A) seulement dans leurs parties vertes, alors que l'endosperme (partie comestible de la graine) n'en contient pas. Dans le riz doré, des

gènes ont été insérés dans le génome du riz par une technique de génie génétique débouchant sur la production et l'accumulation de β -carotène dans les grains. L'intensité de la couleur dorée est un indicateur de la concentration de β -carotène dans l'endosperme. Après la démonstration du concept en 1999, de nouvelles lignées de riz à teneur accrue en β -carotène ont été créées et font actuellement l'objet d'essais en champ. Dans chaque pays, les processus d'analyse des risques et de réglementation s'inscrivent dans le système national et les directives du Codex. Le but est d'arriver à fournir l'apport quotidien recommandé en vitamine A – sous forme de β -carotène – dans 100 à 200g de riz, ce qui correspond à la quantité journalière de riz consommée par les enfants dans les sociétés, comme l'Inde, le Vietnam ou le Bangladesh où cette céréale est l'aliment de base. Dans les autres pays, le riz doré pourrait être un complément d'alimentation précieux pour les enfants, et contribuer à réduire l'incidence des maladies cliniques et sub-cliniques liées à une déficience en vitamine A. Le *riz doré* ne crée pas de nouvelles dépendances ni de désaffection pour la cuisine traditionnelle et il peut protéger un grand nombre de personnes contre ces maladies.

Encart 9.2. Traits saillants de la prévention des risques biotechnologiques pour les aliments et les plantes cultivées dont les qualités nutritionnelles ont été renforcées

a) Estimation des profils de distribution de l'exposition potentielle: comment déterminer les profils de distribution de l'exposition potentielle dans les groupes de population ciblés et non ciblés d'un pays et évaluer l'innocuité de cette exposition dans les groupes vulnérables. Bien qu'il existe des techniques de modélisation permettant de simuler ces profils, les enquêtes et les essais cliniques comparatifs, d'abord sur des animaux, puis sur des humains consentants et informés, semblent irremplaçables. Dans cette perspective, l'étiquetage des aliments issus des biotechnologies mis sur le marché est un aspect important pour identifier les AGM dans des études épidémiologiques, dans le cadre de la surveillance et de l'évaluation des risques après la mise en circulation des produits.

b) Biodisponibilité: une analyse de la biodisponibilité devrait être intégrée dans les examens réglementaires de toutes les plantes à ADN recombiné mises au point en vue d'améliorer la nutrition ou la santé. Il a été recommandé de réaliser des études sur la biodisponibilité au moyen de cultures cellulaires avant d'effectuer des essais sur animaux, et d'utiliser des composés radiomarqueurs pour suivre le devenir du nutriment sur le métabolisme dans une cellule (Wood et Tamura, 2001).

c) Limites supérieures d'apport: Il est indispensable de fixer des limites supérieures d'apport sans danger du nutriment ou de la substance bioactive pour éliminer tout risque associé à une ingestion excessive. Pour les aliments dont le contenu nutritionnel a été amélioré, des limites supérieures doivent être fixées pour chaque nutriment ciblé car ils ont tous des limites maximales différentes d'ingestion sûre par l'organisme humain. Les plantes à ADN recombiné dont le contenu nutritionnel a été modifié doivent être clairement identifiées et des efforts doivent être faits pour éviter qu'elles ne soient utilisées sans le consentement en connaissance de cause des intéressés. Les limites supérieures d'ingestion sûre doivent être établies pour l'élément nutritif ciblé sous sa forme pure, puis pour les denrées alimentaires sous leur forme comestible, d'abord sur des animaux, puis sur des volontaires humains.

d) La stabilité des nouvelles protéines introduites dans la plante cultivée à ADN recombiné utilisée comme aliment doit être testée car les nouveaux produits peuvent engendrer des sous-produits toxiques inattendus, en particulier si le végétal primaire est transformé en différents produits et préparations. Si le comportement de ces protéines n'est pas connu à partir d'autres sources d'aliments, il doit être analysé durant la transformation et le stockage, ces tests s'ajoutant aux essais de toxicité du produit.

transgéniques nutritionnellement enrichis, en réponse au questionnaire élaboré par le Codex sur les aliments dérivés d'organismes à ADN recombiné modifiés à des fins nutritionnelles et de santé. L'encart 9.2 décrit quelques-uns des traits saillants de la prévention des risques biotechnologiques pour les aliments et les plantes cultivées nutritionnellement enrichis.

Références

- Codex Alimentarius. 2006. *Rapport de la cinquième session du groupe intergouvernemental spécial du Codex sur les aliments dérivés des biotechnologies (Alinorm 06/29/34)*. Rome, Codex alimentarius.
- Commission du Codex alimentarius (CAC). 2007. *Rapport du groupe de travail sur l'avant-projet d'annexe à la directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire*

des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné: Evaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné modifiées à des fins nutritionnelles et de santé. Rome, CL 2007/18-FBT.

- Commission européenne (CE). 2006. *Discussion paper on the setting of maximum and minimum amounts for vitamins and minerals in foodstuffs.* Bruxelles, Direction générale de la santé et des consommateurs.
- Santé Canada. 2005. *Adjonction de vitamines et de minéraux aux aliments – Politique et plans de mise en œuvre proposés par Santé Canada.* http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/nutrition/foritfication_final_doc-fra.pdf
- International Life Sciences Institute (ILSI). 2004. Nutritional and safety assessment of foods and feeds nutritionally improved through biotechnology. *Comp. Rev. Food Sci. Food Safety*, 3: 38–104.
- Kuiper, H. & Kleter, G. 2003. The scientific basis for risk assessment and regulation of genetically modified foods. *Food Sci. Tech.*, 14: 277–293.
- Rasmussen, S.E., Andersen, N.L., Dragsted, L.O. & Larsen, J.C. 2006. A safe strategy for addition of vitamins and minerals to foods. *Eur. J. Nutr.*, 45: 123–135.
- Wood, R.J. & Tamura, T. 2001. Methodological issues in assessing bioavailability of nutrients and other bioactive substances in dietary supplements: summary of workshop discussion. *J. Nutr.*, 131(4 Suppl): 1396S–1398S ●

10. Communication sur les risques entre les parties prenantes

Introduction

La communication sur les risques est un des trois volets, distincts mais intimement liés, de l'analyse des risques, tels que définis par la Commission du Codex alimentarius³⁵. C'est «l'échange interactif, tout au long du processus d'analyse des risques, d'informations et d'opinions sur les risques, les facteurs liés aux risques et les perceptions des risques, entre les responsables de leur évaluation et de leur gestion, les consommateurs, l'industrie, les milieux universitaires et les autres parties intéressées, et notamment l'explication des résultats de l'évaluation des risques et des fondements des décisions prises en matière de gestion des risques». Avec l'analyse des risques et la gestion des risques, la communication sur les risques fait partie intégrante de l'ensemble de l'analyse des risques d'un aliment dérivé de plantes à ADN recombiné. La communication sur les risques est la discipline qui permet de comprendre les risques scientifiques et technologiques et d'apprendre à les communiquer au sein d'une structure socio-politique (Powell, 2000).

Les processus adoptés pour évaluer les risques présumés pour la santé et la sécurité de l'environnement et les méthodes permettant de les gérer doivent être communiqués de manière simple et complète sans entrer dans des détails technologiques. Il est important expliquer clairement aux intéressés que si une plante cultivée génétiquement modifiée possède un gène bactérien codant pour une protéine spécifique, cela ne veut pas dire que la plante cultivée transformée abritera elle-même la bactérie, mais seulement qu'elle est maintenant capable, à partir de sa propre physiologie, de produire la nouvelle protéine en utilisant le gène qui était à l'origine présent dans la bactérie. Une fois ce postulat établi, la communication devrait être centrée sur les divers processus de réglementation visant à garantir que la technologie puisse être déployée sans danger et procurer des avantages aux utilisateurs finaux.

Caractéristiques essentielles de la communication sur les risques

Selon la Commission du Codex Alimentarius (2003), dans le processus de l'analyse des risques, la communication sur les risques devrait présenter les caractéristiques suivantes:

La principale fonction de la communication sur les risques devrait être de garantir que toutes les informations et les opinions nécessaires à une gestion efficace des risques soient prises en compte dans le processus de prise de décision. La communication devrait notamment expliquer de façon transparente la politique d'évaluation des risques et l'évaluation des risques, notamment les incertitudes. Elle devrait aussi indiquer clairement la nécessité d'adopter des normes ou des textes apparentés spécifiques, ainsi que les procédures suivies pour les définir, notamment la manière dont l'incertitude a été traitée. Elle devrait faire état de toutes les contraintes, incertitudes et hypothèses et de leur incidence sur l'analyse des risques, ainsi que des opinions minoritaires qui ont été exprimées au cours de l'évaluation des risques. Cependant, même si ces informations sont en principe transparentes et accessibles à toutes les parties

³⁵ *Principes de travail pour l'analyse des risques destinés à être appliqués dans le cadre du Codex alimentarius* (adoptés par la Commission du Codex Alimentarius, à sa 26ème Session, 2003; Manuel de Procédure de la Commission du Codex Alimentarius; 13ème édition).

Encart 10.1. La communication sur les risques dans le processus de l'analyse des risques

1. promouvoir la prise de conscience et la compréhension des enjeux spécifiques pris en compte pendant l'analyse des risques;
2. promouvoir la cohérence et la transparence dans la formulation des options et des recommandations de gestion des risques;
3. fournir une base solide pour la compréhension des décisions de gestion des risques proposées;
4. améliorer l'efficacité et l'efficience globales de l'analyse des risques;
5. renforcer les relations de travail entre les participants;
6. favoriser la compréhension du public afin de renforcer la confiance dans la sécurité de l'offre alimentaire;
7. promouvoir l'implication appropriée de toutes les parties intéressées;
8. échanger des informations relatives aux préoccupations des parties intéressées sur les risques associés aux aliments.

intéressées, il convient de mettre à disposition les informations sur l'analyse des risques tout en respectant l'éventuel souci légitime de préserver la confidentialité.

La communication sur les risques est un élément important des procédures de prévention des risques biotechnologiques qui garantit l'acceptation par le public des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné. Il est crucial, pour rassurer les parties prenantes, de communiquer et d'interagir avec le grand public au sujet des risques et des mesures spécifiques qui ont été prises pour les atténuer avant que l'on commence à cultiver la plante à ADN recombiné ou que l'aliment qui en est dérivé soit mis sur le marché. Ce mécanisme permet aussi d'instaurer progressivement la confiance parmi les parties prenantes, tout au long des différentes phases de la mise au point de la plante à

ADN recombiné et des aliments qui en sont dérivés. Sans ce canal de communication, on perdrait une occasion d'informer les parties prenantes des efforts accomplis par les responsables de la réglementation pour réduire les risques qui ont été évalués pour la technologie considérée, et on favoriserait la diffusion de rumeurs infondées par des personnes mal informées, ou de messages trompeurs.

Les articles de la presse sur les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné peuvent être polarisés sur la sécurité sanitaire plutôt que sur le risque; sur les progrès de la science plutôt que sur ses débordements; sur la compétitivité plutôt que sur la sécurité sanitaire (Powell et Leiss, 1997). L'analyse des médias est un instrument utile pour comprendre comment se forme l'opinion publique et découvrir ce que les gens disent et ce qu'on leur a dit. Cette étude des moyens d'information permet de se faire une idée du sens des réalités du public (Nelkin, 1987) et de leur perception des risques ou des avantages.

La communication sur les risques est articulée autour de deux éléments principaux: les aspects techniques qui englobent les dangers scientifiques mis en évidence au cours de l'évaluation des risques et les options de gestion découlant de l'évaluation; et les aspects non-techniques qui incluent les protocoles administratifs et les considérations éthiques et culturelles dans la société, tels qu'ils sont traités par les organismes de réglementation durant le processus de l'analyse des risques.

Communication réglementaire sur les risques

La communication réglementaire sur les risques prévoit tout d'abord de tenir les groupes de parties prenantes (sur l'ensemble de la filière alimentaire, c'est-à-dire: scientifiques, agriculteurs, commerçants, transformateurs, obtenteurs, intervenants du marché (détaillants) et consommateurs) informés de l'apparition d'une nouvelle technologie concernant une culture spécifique dès l'approbation du projet relatif à sa mise au point, par l'institution compétente. A partir de là, des méthodes doivent être conçues pour transmettre l'information sous une forme compréhensible tout au long des stades d'élaboration du produit jusqu'à sa mise sur le marché, de façon à mettre en confiance les parties prenantes principales à chaque stade.

Il est important de ne donner que des informations exactes, car la communication sur les risques tend à influencer les croyances psychologiques et culturelles. L'évaluation des risques scientifiques doit être accompagnée d'activités appropriées de gestion des risques et de communication fondées sur la recherche, pour fournir aux consommateurs, aux médias et aux autres intéressés une évaluation équilibrée et scientifiquement fondée des avantages et des risques potentiels d'une technologie particulière, et influencer positivement les décisions des

PRINCIPES DU CODEX PARAGRAPHE 22. Une communication efficace sur les risques est essentielle durant toutes les phases de l'évaluation et de la gestion des risques. C'est un processus interactif qui implique toutes les parties concernées, y compris le gouvernement, l'industrie, les milieux universitaires, les médias et les consommateurs

PRINCIPES DU CODEX PARAGRAPHE 23. La communication sur les risques devrait inclure des processus décisionnels transparents d'évaluation de la sécurité sanitaire et de gestion des risques. Ces processus devraient être totalement documentés à toutes les étapes et ouverts à la vérification publique, tout en respectant les préoccupations légitimes quant à la confidentialité des informations commerciales et industrielles. En particulier, les rapports préparés sur les évaluations de la sécurité sanitaire et les autres aspects du processus de décisions devraient être disponibles pour toutes les parties intéressées.

PRINCIPES DU CODEX PARAGRAPHE 24. Une communication efficace sur les risques devrait inclure des processus de consultation réceptifs. Ces processus de consultation devraient être interactifs. Les points de vue de toutes les parties intéressées devraient être recherchés et les questions pertinentes de sécurité sanitaire des aliments et de nutrition soulevées durant cette consultation devraient être prises en compte pendant le processus d'analyse des risques.

pouvoirs publics. La grande difficulté est de tenir compte des perceptions du public dans la formulation des politiques, sans enlever à la science son rôle prépondérant.

Les passages ci-après des Principes du Codex pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes (voir l'Annexe 1) traitent de la communication sur les risques.

La communication sur les risques sert à expliquer comment et pourquoi les décisions sont prises. Elle prend notamment acte de toutes les préoccupations exprimées par les parties prenantes, y compris le public, et explique comment les problèmes soulevés ont été traités. La communication sur les risques est donc un échange itératif entre les parties intéressées et les parties affectées, qui porte principalement mais pas seulement sur les risques. Dans la pratique, compte tenu de la multiplicité des parties prenantes impliquées dans la biotechnologie agricole, la communication sur les risques est dans une large mesure un dialogue non-technique sur les risques réels et perçus.

Il est largement admis que l'on pourrait et devrait faire davantage pour divulguer les informations concernant la sécurité sanitaire des nouveaux aliments, d'autant plus que la salubrité des aliments dérivés des plantes à ADN recombiné est une question qui préoccupe de plus en plus le consommateur. Les pays de l'OCDE et les organisations intergouvernementales sont à la recherche de nouveaux moyens pour partager leurs expériences. Ils s'efforcent de promouvoir la diffusion de l'information et d'aider les consommateurs à bien comprendre les questions de sécurité sanitaire (OECD, 2000). Un certain nombre de pays ont adopté des mesures pour favoriser les échanges d'informations sur l'évaluation de la sécurité sanitaire des AGM avec le public. Ils ont notamment décidé de:

- a. inviter le public à faire des commentaires sur des rapports contenant des évaluations de sécurité sanitaire par des organismes d'évaluation scientifiques;
- b. dévoiler les données utilisées pour les évaluations de sécurité sanitaire à l'appui des demandes;
- c. publier les résultats des réunions des organismes d'évaluation de la sécurité sanitaire.

Les organismes de réglementation se sont activement engagés et consultent le public sur la sécurité sanitaire des aliments et sur sa réglementation. Certains de ces organismes appliquent une politique de dévoilement de toute l'information contenue dans les demandes d'autorisation (à l'exception de l'information commerciale confidentielle). L'internet est de plus en plus utilisé pour divulguer au public les informations sur l'évaluation de la sécurité sanitaire et les procédures d'approbation. C'est une bonne source d'information sur les plantes cultivées et les autres produits alimentaires qui ont été approuvés. Certains pays étudient les possibilités d'utiliser l'Internet pour diffuser à un plus large public les détails des dossiers de demande afin de rendre le processus d'évaluation aussi ouvert, transparent et accessible à tous que possible.

Le site BioTrack en ligne de l'OCDE (<http://www.oecd.org/ehs/service.htm>) est une source d'information précieuse sur l'évolution des réglementations dans les États Membres. On y trouve des renseignements sur les ministères ou les agences responsables ainsi que des informations détaillées sur les lois, les règlements ou les lignes directrices. Il y a également deux bases de données importantes: une sur les produits qui ont été commercialisés et l'autre sur les essais en champ de plantes génétiquement modifiées, qui ont été effectués dans des pays de l'OCDE.

La communication sur les risques: un processus de dialogue

La communication réglementaire sur les risques fournit des informations sur le cadre réglementaire et les processus mis au point pour évaluer et gérer les risques, tels que la formulation des politiques, les processus de demande, la participation des parties prenantes, les décisions spécifiques aux produits, et l'accès aux informations utilisées pour éclairer la prise de décision en matière de réglementation. Afin d'éviter des conflits d'intérêt réels ou perçus, de nombreux organismes de réglementation se cantonnent aux activités liées à la communication sur les risques, laissant à d'autres parties prenantes les activités de communication plus technologiques ou plus spécifiques aux produits. Il faut déployer autant d'effort pour recueillir les apports et les impressions des intéressés que pour divulguer l'information.

Pour être efficaces, les communicateurs doivent concevoir des mécanismes appropriés pour recevoir des informations en retour, les analyser et les utiliser en vue de revoir et d'améliorer la portée de leurs messages. Les informations en retour et les apports des parties prenantes permettent aux instances de réglementation et aux évaluateurs des risques d'identifier les préoccupations des parties prenantes et d'agir en conséquence. Souvent le moyen le plus efficace pour assurer la diffusion de l'information implique de renforcer les canaux existants. Par exemple, si les gouvernements publient des mises à jour dans les journaux locaux, elles seront surtout utiles à court terme pour communiquer les risques liés aux biotechnologies agricoles. Cependant, si les gouvernements comptent uniquement sur des mécanismes du type gazettes officielles, qui sont mal distribuées, pour informer le public, on devra se tourner vers d'autres mécanismes pour diffuser l'information aux groupes cibles et recevoir leurs avis.

La crédibilité d'un processus de communication est souvent garantie par la fourniture d'études techniques du processus, facilement compréhensibles. On peut par exemple faire réaliser des études expliquant les sciences et technologies utilisées dans le processus et les procédures de réglementation correspondantes (Beever et Kemp, 2000).

Les différents publics ou groupes de parties prenantes ont des besoins différents, d'où l'importance de comprendre un public bien avant de concevoir une communication qui lui est destinée. L'identification des besoins, des préoccupations, du niveau de connaissance, des opinions et des mécanismes de communication préférés du public visé, grâce à des consultations, facilite le développement d'un style de communication efficace.

Il convient aussi d'examiner avec attention le type de public pour sélectionner les meilleurs communicateurs. Pour être efficaces, les communicateurs doivent être crédibles et fiables, et une même personne n'est pas forcément adaptée à tous les groupes cibles. En outre, les communicateurs doivent avoir d'excellentes aptitudes d'expression orale et d'écoute. En général, la crédibilité des communicateurs dépend des contextes culturels et varie selon les sociétés et les secteurs.

Les deux grandes questions auxquelles il faut répondre au cours d'une communication sur les risques sont les suivantes: «Les aliments dérivés des plantes à ADN recombiné sont-ils sans danger?» et «Quels sont les aliments qui ont été génétiquement modifiés?». Cela soulève la question du choix et de la reconnaissance du type d'aliments dérivés de plantes à ADN recombiné que l'on peut trouver sur le marché. Pour répondre à ces questions, les organismes de réglementation diffusent généralement des informations sur le cadre de réglementation

Encadré 10.2. Considérations utiles pour la communication sur les risques**Bien cerner le public**

Il importe, lors de la formulation des messages comportant communication des risques, d'analyser le profil des destinataires afin de comprendre leurs motivations et leurs opinions. En d'autres termes, il convient d'étudier le public auquel on s'adresse, non seulement d'une manière générale, en tant que groupe, mais, dans toute la mesure du possible, en considérant les individus qui le composent, afin de saisir ses préoccupations et ses sentiments et de maintenir une voie de communication ouverte avec ses membres. En effet, l'écoute attentive de toutes les parties intéressées constitue un volet important de la communication des risques.

Impliquer les experts scientifiques

Dans leurs fonctions d'évaluateurs des risques, les experts scientifiques doivent être capables d'expliquer les concepts et les processus auxquels ils ont recours. Ils doivent être en mesure d'expliquer les résultats de leur évaluation ainsi que les données scientifiques, les hypothèses et les jugements subjectifs sur lesquels elle se fonde, afin que les gestionnaires du risque et les autres parties intéressées aient une compréhension claire des enjeux. Ils doivent en outre être capables d'indiquer clairement ce qu'ils savent et ce qu'ils ne savent pas et d'expliquer les incertitudes liées au processus d'évaluation. Par ailleurs, il faut que les gestionnaires du risque soient capables d'expliquer la manière dont ils parviennent aux décisions.

Faire appel à des experts en communication

Une bonne communication des risques suppose que l'on sache présenter des informations compréhensibles et utiles à toutes les parties intéressées. Il se peut que les gestionnaires du risque et les experts techniques ne disposent pas du temps ou des qualifications nécessaires à l'accomplissement de tâches complexes de communication des risques, telles que répondre aux besoins de différents publics (consommateurs en général, secteur industriel, médias, etc.) et préparer des messages efficaces. C'est pourquoi il importe d'obtenir, le plus tôt possible, l'intervention de personnes expertes en la matière. Ce savoir-faire aura été acquis, selon toute probabilité, au moyen de la formation et de l'expérience.

Constituer une source crédible d'information

Les informations provenant de sources crédibles ont plus de chances que les autres d'influencer la perception du public à l'égard du risque. La crédibilité accordée à une source par un public cible peut varier en fonction de la nature du danger, du contexte culturel, social et économique, ainsi que d'autres facteurs. Si le message a plusieurs sources et que sa forme est homogène, sa crédibilité s'en trouve renforcée. Les facteurs qui déterminent la crédibilité de la source sont, notamment, une compétence ou un savoir-faire reconnu, la fiabilité, l'équité et l'objectivité. À titre d'exemple, les termes que les consommateurs associent à une crédibilité élevée sont: factuel, bien informé, expert, bien-être public, responsable, franc et loyal et bonnes réalisations à son actif. Il importe de cultiver la confiance et la crédibilité, qui risquent d'être érodées, voire perdues, en cas de communication inefficace ou inappropriée. Les consommateurs consultés dans le cadre d'études ont indiqué que la méfiance et la faible crédibilité sont le résultat de l'exagération, de distorsions et de la perception d'un intérêt personnel.

Le communicateur efficace reconnaît la réalité des problèmes de l'heure, se montre ouvert quant au contenu et à la démarche et intervient en temps opportun. L'opportunité des messages est en effet de la plus haute importance, étant donné que nombre de controverses finissent par être polarisées sur la question «Pourquoi ne pas l'avoir dit plus tôt?», et non sur le risque lui-même. En outre, les omissions, les distorsions et les déclarations intéressées ne peuvent, à long terme, que nuire à la crédibilité.

Partager la responsabilité

Les organismes réglementaires gouvernementaux opérant aux niveaux national, régional et local ont une responsabilité fondamentale en matière de communication des risques. Le public s'attend à ce que le gouvernement assume la responsabilité principale de la gestion des risques pour la santé publique. Cela est vrai lorsque la décision en cause implique des contrôles réglementaires ou volontaires, mais c'est tout aussi vrai lorsque la décision gouvernementale consiste à ne prendre aucune mesure. Dans ce dernier cas, la communication reste essentielle, puisqu'il s'agit de justifier l'option jugée la meilleure, à savoir ne pas agir. Afin de comprendre les préoccupations du public et de s'assurer que les décisions en matière de gestion des risques répondent de façon adéquate à ces préoccupations, le gouvernement doit déterminer dans quelle mesure le public est informé et ce qu'il pense des différentes options prises en considération.

Les médias jouent un rôle essentiel dans le processus de communication et, de ce fait, partagent ces responsabilités. La communication concernant les risques immédiats pour la santé humaine, en particulier lorsque les conséquences pour la santé pourraient être graves, comme dans le cas de maladies d'origine alimentaire, ne saurait être traitée de la même manière que les préoccupations moins immédiates en matière de sécurité sanitaire des aliments. Quant au secteur industriel, il a également une responsabilité en matière de communication des risques, notamment lorsque ceux-ci découlent de ses produits ou de ses processus. Toutes les parties impliquées dans le processus, à savoir les autorités gouvernementales, le secteur industriel et les médias, ont une part de responsabilité dans le résultat de cette communication, même si les rôles respectifs peuvent différer. Étant donné que la prise de décision doit avoir un fondement scientifique, toutes les parties impliquées dans le processus de communication doivent être au fait des principes et des données de base qui étayent l'évaluation du risque ainsi que des politiques qui sous-tendent les décisions relatives à sa gestion.

Établir une distinction entre données scientifiques et jugements de valeur

Il est essentiel, lors de l'examen des options en matière de gestion des risques, de distinguer les «faits» des «valeurs». Au niveau concret, il est utile de dresser un bilan des faits connus et de les communiquer, tout en expliquant quelles sont les incertitudes associées aux décisions de gestion du risque qui seront proposées ou mises en œuvre. Le communicateur des risques a donc la responsabilité d'expliquer ce qui a été établi de façon factuelle et de bien définir les contours de cette connaissance. La notion de niveau acceptable de risque relève en partie d'un jugement de valeur. En conséquence, les communicateurs des risques doivent être en mesure de justifier le niveau de risque acceptable vis-à-vis du public. Pour un grand nombre de personnes, un aliment «sûr» est un aliment qui ne comporte strictement aucun risque, notion bien souvent inaccessible. En pratique, lorsqu'un aliment est déclaré «sûr», cela signifie qu'il présente une innocuité relative. Bien préciser cet aspect constitue l'une des fonctions importantes de la communication des risques.

Assurer la transparence

Si l'on veut que le public accepte le processus d'analyse du risque et ses conséquences, il faut que ce processus soit transparent. En matière d'analyse du risque, la transparence consiste, dans le respect des préoccupations légitimes de préservation de la confidentialité (par exemple des informations privées/protégées d'un fabricant), à maintenir un processus ouvert et offert à l'examen des parties intéressées. Il est essentiel, si l'on veut parvenir à la transparence, que la gestion des risques préserve une communication interactive efficace entre les gestionnaires du risque, le public et les parties intéressées.

national qui: désigne les autorités compétentes; énumère les exigences réglementaires relatives aux différents stades de développement du produit (recherche-développement, essais au champ ou en milieu confiné, évaluations de sécurité sanitaire avant la mise sur le marché); explique comment les évaluations de sécurité sanitaire sont réalisées et indique clairement comment les décisions sont prises, y compris les opportunités qu'a le public de participer aux décisions et les facteurs pris en compte par les décideurs. Des informations en retour sont également communiquées rapidement de façon à pouvoir donner des renseignements ou des éclaircissements supplémentaires aux parties intéressées.

Par ailleurs, beaucoup d'organismes de réglementation publient des synthèses des décisions concernant certains produits, qui fournissent des détails sur certains événements transgéniques.

Le rapport d'une Consultation mixte FAO/OMS d'experts sur l'application de la communication sur les risques aux normes alimentaires et à la sécurité sanitaire des aliments fournit une synthèse utile des principes de la communication sur les risques. Ces principes sont destinés à être appliqués par tous ceux qui interviennent dans la communication sur la réglementation et l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés des plantes à ADN recombiné³⁶.

La communication des risques dans l'évaluation de la sécurité sanitaire

La plupart des pays s'efforcent de fournir des informations claires et complètes sur les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné, mais ces informations s'avèrent souvent trop complexes et multidisciplinaires pour être bien comprises par le public, sans risque de méprise ou d'ambiguïté. La grosse difficulté est de présenter l'information sous une forme adaptée aux différents publics sans que cela nuise à son exactitude. Il faut communiquer le plus de renseignements possible à travers le message pour permettre au consommateur de choisir en connaissance de cause d'accepter ou non l'aliment dérivé d'une plante transgénique, compte tenu du risque que cela implique. Le Comité consultatif canadien de la biotechnologie (CCCB, 2002) a envisagé les options ci-après:

- a. **Amélioration de l'information sur le système de réglementation.** Une première étape pourrait consister à améliorer la description et la communication des informations sur le système canadien de réglementation des AGM et des autres aliments nouveaux, et à s'assurer que le matériel fourni est complet, compréhensible et facilement accessible. Divers moyens d'information (Internet, brochures, articles, etc.) pourraient être utilisés pour élargir la diffusion des données. Le matériel pourrait être présenté sous des formes plus ou moins élaborées adaptées à diverses catégories de lecteurs.
- b. **Création d'un organe d'information centralisé.** Un organe centralisé d'information des consommateurs sur les biotechnologies alimentaires pourrait donner des renseignements sur la production alimentaire, les AGM et les autres nouveaux aliments issus de la biotechnologie, les lois et règlements pertinents, l'état des connaissances scientifiques, les perspectives concernant les questions éthiques et sociales, les travaux et recherches en cours, et l'appui qui peut être apporté aux activités du gouvernement dans ce domaine. Outre ce qui concerne les aliments traditionnels et les pratiques de sélection végétale, il serait opportun de fournir une description concrète des avantages, des risques et des incertitudes associés aux différents types d'aliments.
- c. **Promotion de la sensibilisation et de l'engagement du public.** Outre les options ci-dessus, un programme de communication proactif pourrait être utile pour mieux sensibiliser le public. Des sessions de dialogue avec le public pourraient offrir aux Canadiens des opportunités de faire part de leurs observations sur les AGM.


Le Biotechnology Consortium of India Limited (BCIL), un partenariat public-privé unique en son genre, est un autre portail de communication qui fournit toutes les informations d'ordre

³⁶ FAO. 1999. *L'application de la communication des risques aux normes alimentaires et à la sécurité sanitaire des aliments*. Etude FAO Alimentation et Nutrition 70. Rome, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. <http://www.fao.org/docrep/009/x1271f/x1271f00.htm>

technique et social concernant l'évaluation de la biosécurité des activités commerciales et de recherche sur les techniques de recombinaison de l'ADN. Inspiré du concept de centre d'échange pour la prévention des risques biotechnologiques, le BCIL anime aussi des ateliers sur des thèmes spécifiques dans différentes régions du pays dans un forum ouvert à l'ensemble des parties prenantes et des organismes de réglementation (BCIL, 2007). Sur le site, des liens ou un accès par téléchargement à des études complètes peuvent être fournis, afin que les parties prenantes disposent des informations nécessaires pour bien comprendre les questions de sécurité sanitaire et les stratégies de gestion efficaces.

Références

- APUA. 2000. *Case study in regulatory issues connected with genetically engineered foods: genetically engineered corn runs into regulatory problems in Europe*. A joint project of the University of Illinois, Urbana and the Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (Tufts University) to develop a network to monitor resistance in commensal bacteria. 22 pp. <http://www.agbios.com/docroot/articles/salyersreport.pdf>
- Beever, D.E. & Kemp, C.F. 2000. Safety issues associated with the DNA in animal feed derived from genetically modified crops. A review of scientific and regulatory procedures. *Nutr. Abstr. Rev. Series B: Livestock Feeds and Feeding*, 70: 175–182.
- Biotechnology Consortium of India Limited (BCIL). 2007. <http://bcil.nic.in>
- Comité Consultatif Canadien de la Biotechnologie (CCCB). 2002. *Améliorer la réglementation des AGM et des autres aliments nouveaux au Canada*. Ottawa, Canada <http://www.ic.gc.ca/eic/site/cbac-cccb.nsf/fra/ah00186.html>
- Commission du Codex Alimentarius. 2003. *Politiques de la commission du Codex Alimentarius en matière d'analyse des risques*. Rome. 30 Juin-3 Juillet 2003. ftp://ftp.fao.org/codex/alinorm03/al03_41f.pdf
- Defra. 2001. *Guidance on principles of best practice in the design of genetically modified plants*. Advisory Committee on Releases to the Environment, ACRE, March 2001. <http://www.defra.gov.uk/environment/acre/bestprac/consult/guidance/bp/index.htm>
- Commission européenne. 2003. *Guidance document for the risk assessment of genetically modified plants and derived food*. Comité scientifique directeur, Commission européenne. 6–7 mars 2003, Bruxelles. APUA. 2000. *Case study in regulatory issues connected with genetically engineered foods: genetically engineered corn runs into regulatory problems in Europe*. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out327_en.pdf
- FAO/OMS. 2000. *Aspects de la salubrité des aliments génétiquement modifiés d'origine végétale. Rapport d'une consultation conjointe d'experts FAO/OMS sur les aliments produits par biotechnologie*, 29. Organisation des Nations-Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), Rome et Organisation mondiale de la santé (OMS). <ftp://ftp.fao.org/docrep/nonfao/ae584f/ae584f00.pdf>
- FAO/OMS. 2001. *Consultation mixte FAO/OMS d'experts sur les aliments dérivés des biotechnologies. Évaluation de l'allergénicité des aliments génétiquement modifiés*. Rome, OMS/FAO, Janvier 2001. <ftp://ftp.fao.org/docrep/nonfao/y0820f/y0820f00.pdf>
- FAO/OMS. 2002. *Groupe spécial intergouvernemental du Codex sur les aliments dérivés des biotechnologies, troisième session*. Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires, Yokohama, Japon, 4–8 Mars 2002. ftp://ftp.fao.org/codex/alinorm03/AI03_34f.pdf
- Kuiper, H.A., Kleter, G.A., Noteborn, H.P.J.M. & Kok, E.J. 2001. Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods. *Plant J.*, 27: 503–528. <http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1046/j.1365-313X.2001.01119.x>
- Nelkin, D. 1987. *Selling science: how the press covers science and technology*. New York, W.H. Freeman and Company.

- 
- Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). Site Internet Biotech Product Database, <http://webdomino1.oecd.org/ehs/bioprod.nsf>
- Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE). Site Internet Biosécurité- Biotrack, http://www.oecd.org/department/0,3355,fr_2649_34385_1_1_1_1_1,00.html
- Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). Site Internet Task Force for the Safety of Novel Foods and Feeds. http://www.oecd.org/document/63/0,2340,en_2649_34391_1905919_1_1_1_1,00.html
- Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). 2000. *Consensus documents for the work on the safety of novel foods and feeds*. Organisation de coopération et de développement économiques. http://www.oecd.org/document/9/0,3343,en_2649_34391_1812041_1_1_1_1,00.html
- Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). 2000. *Rapport du Groupe d'étude sur la sécurité des nouveaux aliments destinés à la consommation humaine et animale*. Paris, Organisation de coopération et de développement économiques. 72 pp.
- Powell, D. & Leiss, W. 1997. *Mad Cows And Mother's Milk: The Perils of Poor Risk Communication*. Kingston, Canada, McGill-Queen's University Press.
- Powell, D.A. 2000. Food safety and the consumer perils of poor risk communication. *Can. J. Anim. Sci.*, 80: 393–404 ●



11. Glossaire des termes, des liens et des ressources

Les termes ci-après apparaissent souvent dans la documentation présentée pour les évaluations de sécurité sanitaire. Pour plus d'informations sur la terminologie relative aux biotechnologies, voir le Glossaire FAO de la biotechnologie pour l'alimentation et l'agriculture http://www.fao.org/biotech/index_glossary.asp

Glossaire

Adjuvant

Agent mélangé à un antigène, qui renforce la réponse immunitaire à cet antigène ou l'immunisation.

ADN recombiné

Résultat de la combinaison de fragments d'ADN provenant de sources différentes.

ADN-T

Segment d'ADN du plasmide Ti, présent chez l'agent pathogène *Agrobacterium tumefaciens*, transféré aux cellules végétales et inséré dans leur ADN dans le cadre du processus d'infection. Le type sauvage de l'ADN-T code pour les enzymes qui induisent chez les plantes la synthèse des opines spécifiques nécessaires pour la croissance bactérienne. Dans les ADN-T modifiés, ces gènes sont remplacés par un/des transgène(s).

Aliments génétiquement modifiés (AGM)

Aliments produits à partir d'organismes génétiquement modifiés (OGM) dont le génome a été modifié à l'aide de technologies de génie génétique (ex: maïs génétiquement modifié) ou aliments contenant des ingrédients issus d'OGM (ex: chocolat contenant du soja génétiquement modifié).

Allofécondation

Croisement entre des populations différentes ou des individus d'une même espèce qui ne sont pas des parents proches. Le terme "allofécondation" peut être utilisé pour désigner une pollinisation non intentionnelle de la même culture par une source externe durant la production de semences hybrides.

Approche comparative

L'approche comparative, antérieurement désignée sous le nom d'équivalence substantielle, repose sur le concept que les AGM peuvent être évalués dans une large mesure par comparaison avec des aliments de référence, de consommation courante, déjà considérés comme sûrs (l'équivalent traditionnel ou non modifié de référence). La comparaison porte généralement sur la composition de l'aliment.

Biodisponibilité

Proportion d'un nutriment ou d'un médicament administré, etc. qui peut être assimilée par un organisme sous une forme biologiquement efficace. Par exemple, certains sols riches en phosphore (P) ont une faible disponibilité de P parce que le pH du sol rend une grande partie de cet élément insoluble.

Biosécurité

Prévention des risques pour la santé et la sûreté humaine et pour la conservation de l'environnement, découlant de l'utilisation, pour la recherche et le commerce, d'organismes infectieux ou génétiquement modifiés.

Biotechnologies (modernes)

Application de:

1. techniques *in vitro* aux acides nucléiques, y compris la recombinaison de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'introduction directe d'acides nucléiques dans des cellules ou organites; ou
2. la fusion cellulaire d'organismes n'appartenant pas à une même famille taxonomique, qui surmontent les barrières naturelles de la physiologie de la reproduction ou de la recombinaison et qui ne sont pas des techniques utilisées pour la reproduction et la sélection de type classique (Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques).

Biotechnologies (traditionnelles)

1. Toutes les applications technologiques qui utilisent des systèmes biologiques, des organismes vivants ou leurs parties dérivées pour faire ou modifier, des produits ou des procédés pour des usages spécifiques (Convention sur la diversité biologique).
2. Interprétées *stricto sensu*, comprenant les nouvelles techniques de l'ADN, la biologie moléculaire et les applications génétiques, les biotechnologies couvrent diverses technologies telles que la manipulation et le transfert de gènes, le typage de l'ADN et le clonage de végétaux et d'animaux. (Déclaration de la FAO sur les biotechnologies).

Cadre ouvert de lecture (ORF)

Séquence de nucléotides dans une molécule d'ADN pouvant potentiellement coder un peptide ou une protéine: elle comprend le triplet d'initiation (ATG), suivi d'une série de triplets (chacun d'eux code un acide aminé), et se termine par un codon stop (TAA, TAG ou TGA). Ce terme est généralement appliqué aux séquences de fragments d'ADN, pour lesquelles aucune fonction n'est encore déterminée. Le nombre d'ORF fournit une estimation du nombre de gènes transcrits à partir de la séquence d'ADN.

Concatémère

Longue molécule d'ADN constituée d'un même monomère répété et formant un multimère linéaire.

Effet de position

Influence de la position d'un gène (surtout un transgène) sur son expression et ensuite sur son effet phénotypique.

Enchaînement (ou concaténation)

Combinaison d'au moins deux brins d'ADN, dans un ordre défini.

Équivalence substantielle

Concept décrit pour la première fois dans une publication de l'OCDE en 1993, qui souligne que



l'évaluation d'un aliment nouveau, à fortiori s'il s'agit d'un aliment génétiquement modifié, devrait démontrer que l'aliment est "aussi sûr" que son équivalent traditionnel de référence.

Exposition (par le régime) alimentaire

Contact par ingestion entre un agent physique, chimique ou biologique et un organisme.

Gène antisens

Gène qui produit un transcrite (ARNm) complémentaire au pré-ARNm ou à l'ARNm d'un gène normal (généralement construit en intervertissant la région codante par rapport au promoteur).

Génie génétique

Modification des génotypes, et donc des phénotypes, par transgénèse, celle-ci étant l'introduction d'un ou plusieurs gènes dans des cellules végétales ou animales menant à la transmission du gène introduit (transgène) aux générations successives.

Haptène

Petite molécule qui n'est pas elle-même un antigène, mais qui, au sein d'une structure plus grande et en se liant à une protéine porteuse, peut servir comme déterminant antigénique.

Immunoglobuline E (IgE)

Les immunoglobulines de classe E (IgE) sont des anticorps hautement spécialisés qui sont produits dans le tissu lymphatique près des voies respiratoires et du tube digestif. Bien qu'elles ne représentent que 0,001 pour cent des anticorps, les immunoglobulines IgE sont impliquées dans pratiquement toutes les réactions allergiques. Les anticorps IgE se lient à leur allergène respectif et stimulent la production de substances qui provoquent une inflammation. La réaction immunitaire exagérée qui s'ensuit est appelée allergie. Les anticorps spécialisés IgE peuvent être détectés dans le sérum sanguin des individus sensibles aux allergènes correspondants.

Invasivité

Capacité d'une plante à coloniser un habitat perturbé et à concurrencer les espèces cultivées.

Lignée parentale isogène

Dans les plantes génétiquement modifiées, les lignées initiales isogènes sont les plantes non modifiées dont sont issues les souches génétiquement modifiées. Ainsi, la seule différence entre des plantes transgéniques et leur lignée isogène dérivée est représentée par les gènes qui ont été transférés par des techniques de génie génétique. L'évaluation des plantes génétiquement modifiées en vue de détecter d'éventuels effets inattendus se fait par comparaison avec des souches parentales non modifiées. Pour éliminer toute influence possible d'une variation génétique normale entre différentes variétés et lignées héréditaires, les lignées isogènes servent généralement de référence pour les comparaisons.

Mise sous silence d'un gène

Terme général décrivant des processus épigénétiques de régulation de gènes, se référant à un événement d'interruption ou de suppression de l'expression d'un gène. La régulation des gènes se fait au niveau transcriptionnel ou post-transcriptionnel. La mise sous silence transcriptionnelle d'un gène résulte de modifications de l'histone, créant une région d'hétérochromatine autour d'un gène qui le rend inaccessible au mécanisme de la transcription. La mise sous silence post-transcriptionnelle d'un gène résulte de la destruction de l'ARNm d'un gène particulier, qui empêche la traduction du gène en un produit de gène actif. L'expression «mise sous silence d'un gène» que l'on trouve fréquemment dans la littérature, se réfère à une réaction naturelle des plantes à des niveaux d'expression élevés d'un gène étranger. Toutefois, l'expression d'un gène

étranger ne conduit pas nécessairement à la mise sous silence du gène, qui est favorisée par de nombreux facteurs, notamment la nature et l'orientation des transgènes étrangers, les niveaux d'expression et la phase de développement.

Modification post-traductionnelle

Addition de résidus chimiques spécifiques à une protéine après la traduction. Les résidus les plus communs sont les groupements phosphates (phosphorylation) et les sucres (glycosylation).

Nombre de copies

Nombre de copies d'un plasmide particulier dans une cellule bactérienne, ou d'un gène dans un génome.

Organisme génétiquement modifié

Organisme qui a été transformé par l'insertion d'un ou de plusieurs transgènes.

Plasmide assistant

Plasmide conférant une ou plusieurs fonctions à un autre plasmide dans la même cellule.

Pléiotropie (effets pléiotropes)

Effet simultané d'un gène donné sur plus d'un caractère qui, apparemment, ne lui est pas lié.

Produit traditionnel de référence

Variété de plante apparentée, ses composants et/ou ses produits, pour lesquels existe une expérience de l'innocuité basée sur une utilisation courante en tant qu'aliment.

Recombiné

Terme utilisé en génétique classique et moléculaire.

1. En génétique classique: un organisme ou une cellule résultant d'une recombinaison méiotique.
2. En génétique moléculaire: une molécule hybride composée d'ADN obtenu à partir de différents organismes.

Test de digestibilité *in vitro*

Il existe des méthodes permettant de déterminer la digestibilité des composites contenant des protéines, notamment des aliments et des ingrédients alimentaires pour animaux. L'incubation du composite avec des protéases, suivie de la détermination des liaisons peptidiques hydrolysées en sont des exemples. Ces méthodes sont appropriées pour déterminer rapidement, dans le cadre d'opérations de routine, la digestibilité des aliments destinés à la consommation humaine et animale, dans les installations de transformation.

Toxicocinétique

Étude du devenir des substances toxiques dans un organisme vivant au cours du temps. Cette étude couvre les processus d'absorption, de distribution, de stockage, de métabolisation et d'élimination.

Transgène

Séquence d'un gène isolée, utilisée pour transformer un organisme. Souvent, mais pas toujours, le transgène provient d'une espèce différente de celle du receveur.

Liens et ressources

Organisations intergouvernementales

Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture

Le site Web multilingue de la FAO sur les biotechnologies permet d'accéder à des nouvelles et événements d'actualité, des documents, un forum électronique, un glossaire, des documents sur les politiques des pays en matière de biotechnologie et d'autres informations utiles sur de nombreux aspects des biotechnologies modernes. <http://www.fao.org/biotech>

Codex Alimentarius

La Commission du Codex alimentarius a été créée en 1963 par la FAO et l'OMS pour élaborer des normes alimentaires, des directives et d'autres textes connexes, tels que des codes d'usages, dans le cadre du Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires. Dans le domaine de la sécurité sanitaire des AGM, le Groupe spécial intergouvernemental du Codex sur les aliments dérivés des biotechnologies a publié les *Principes pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes et la Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné*, qui constituent les Annexes 1 et 2 de la présente monographie. http://www.codexalimentarius.net/web/index_fr.jsp

Organisation mondiale de la santé

Les travaux de l'OMS ont porté sur un large éventail de questions dans le domaine des biotechnologies et de la santé humaine, notamment l'évaluation de l'innocuité des vaccins produits à l'aide de biotechnologies, le clonage humain et les thérapies géniques. <http://www.who.int/foodsafety/biotech/en/>

Organisation de coopération et de développement économiques

Le Programme de travail de l'OCDE concernant la sécurité des nouveaux aliments destinés à la consommation humaine et animale a pour objet de promouvoir une harmonisation internationale de l'évaluation de la sécurité sanitaire et de la réglementation des AGM destinés à la consommation humaine et animale, y compris des produits issus de la biotechnologie moderne. Le Groupe d'étude de l'OCDE a décidé, à sa première session, en 1999, de centrer ses travaux sur l'élaboration de « documents de consensus » à caractère scientifique, susceptibles de recueillir l'adhésion de tous ses membres. Ces documents contiennent des informations utiles pour l'évaluation réglementaire de produits spécifiques destinés à l'alimentation humaine ou animale. Dans le contexte de la sécurité sanitaire de ces aliments, les documents de consensus portent sur les nutriments, les facteurs antinutritionnels ou les substances toxiques, sur l'utilisation du produit comme aliment destiné à la consommation humaine ou animale, ou sur d'autres aspects pertinents. http://www.OCDE.org/topic/0,2686,en_2649_37437_1_1_1_1_37437,00.html

Centre d'échange pour la prévention des risques biotechnologiques

Le Centre d'échange pour la prévention des risques biotechnologiques est un mécanisme d'échange d'informations établi par le Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques, pour aider les Parties à appliquer ses dispositions et faciliter l'échange d'informations et de données d'expérience sur les organismes vivants modifiés (OVM). <http://bch.biodiv.org/>

Centre international pour le génie génétique et la biotechnologie

Le CIGGB offre un large éventail d'informations. La page Web BioSafety offre un grand nombre de liens vers des traités, conventions et réunions de portée internationale, y compris les soumissions des États Membres. <http://www.icgeb.org>



Organisation des Nations Unies pour le développement industriel

L'ONUDI est la seule organisation qui tient des bases de données détaillées de portée internationale sur les principales statistiques industrielles. L'Organisation a établi un réseau de centres régionaux qui dispensent une formation très complète sur la biosécurité.

http://binas.unido.org/wiki/index.php/Main_Page

Institut pour la santé et la protection des consommateurs (IHCP) du Centre commun de recherche (JRC)

L'IHCP relève de la Direction générale du Centre commun de recherche, dont il remplit la mission (fournir un soutien scientifique aux politiques en matière de santé et de protection des consommateurs). <http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/>

Quelques sites Internet sur les instances gouvernementales de réglementation des aliments génétiquement modifiés

Australie et Nouvelle-Zélande

Food Safety Australia New Zealand (FSANZ).

<http://www.foodstandards.gov.au/foodmatters/gmfoods/index.cfm>

Canada

Santé Canada.

<http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/index-fra.php>

Commission européenne

Autorité européenne de sécurité des aliments

<http://www.efsa.europa.eu/en/science/gmo.html>

Inde

Département des biotechnologies: réglementations en matière de biosécurité.

<http://dbtbiosafety.nic.in/>

Japon

Ministère de la Santé, du Travail et de la Protection sociale.

<http://www.mhlw.go.jp/english/topics/food/index.html>

États-Unis

Food and Drug Administration, <http://www.cfsan.fda.gov/~lrd/biotechm.html#reg>

United States Department of Agriculture, <http://www.usda.gov>

United States Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, <http://www.epa.gov/> ●

Annexes
Documents
pertinents du Codex



Apéndice 1. Principes pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes CAC/GL 44-2003

Section 1 – Introduction

1. Pour de nombreux aliments, le niveau de sécurité sanitaire généralement accepté par la société reflète l'histoire de leur consommation sûre par l'homme. Il est reconnu que dans la plupart des cas, les connaissances requises pour gérer les risques associés aux aliments ont été acquises au cours de leur longue histoire d'usage. Les aliments sont généralement considérés sains pour autant qu'ils aient fait l'objet de soins particuliers durant le développement, la production primaire, la transformation, l'entreposage, la manutention et la préparation.

2. Les dangers associés aux aliments sont soumis au processus de l'analyse des risques de la Commission du Codex Alimentarius pour évaluer des risques potentiels et, si nécessaire, pour développer des approches en vue de gérer ces risques. La conduite de l'analyse des risques est guidée par les décisions générales de la Commission du Codex Alimentarius¹ ainsi que par les Principes de travail pour l'analyse des risques² du Codex.

3. Alors que l'analyse des risques est utilisée depuis longtemps pour les risques chimiques (ex: résidus de pesticides, contaminants, additifs alimentaires, et auxiliaires technologiques) et qu'elle l'est de plus en plus pour les dangers microbiologiques et les facteurs nutritionnels, les principes n'ont pas été élaborés spécifiquement pour les aliments entiers.

4. L'approche de l'analyse des risques peut, en termes généraux, être appliquée aux aliments, y compris ceux qui sont dérivés des biotechnologies modernes. Il est toutefois reconnu que cette approche doit être modifiée quand elle est appliquée à un aliment entier plutôt

qu'à un danger bien précis qui pourrait être présent dans l'aliment.

5. Les principes présentés dans le présent document doivent être lus en conjonction avec les Principes de travail du Codex pour l'analyse des risques, dont ces principes sont complémentaires.

6. Le cas échéant, les résultats d'une évaluation de risques appliqués par d'autres autorités réglementaires peuvent être utilisés pour aider à l'analyse des risques et éviter une répétition du travail.

Section 2 – Champ d'application et définitions

7. L'objectif de ces principes est de fournir un cadre pour l'application de l'analyse des risques en matière de sécurité sanitaire et de nutrition des aliments dérivés des biotechnologies modernes. Ce document n'aborde pas l'environnement, les aspects éthiques, moraux et socio-économiques de la recherche, le développement, la production et la commercialisation de ces aliments³.

8. Les définitions ci-dessous s'appliquent à ces principes:

- «**Biotechnologie moderne**» s'entend par l'application:
 - i) de techniques de manipulation in vitro des acides nucléiques, y compris la recombinaison de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'introduction directe d'acides nucléiques dans des cellules ou organites, ou
 - ii) de la fusion cellulaire d'organismes n'appartenant pas à une même famille taxonomique, qui surmontent les barrières naturelles de la physiologie de la reproduction ou de la recombinaison et qui ne sont pas des techniques utilisées pour la reproduction et la sélection de type classique⁴.
- «**Produit traditionnel de référence**» signifie un organisme/variété apparenté, ses composants et/ou produits, pour lesquels il existe une expérience bien établie de la sécurité sanitaire basée sur son utilisation courante en tant qu'aliment.⁵

Section 3 – Principes

9. Le processus de l'analyse des risques pour les aliments dérivés des biotechnologies modernes devrait être

¹ Ces décisions incluent les *Déclarations de principes concernant le rôle de la science dans la prise de décision du Codex et les autres facteurs à prendre en considération, et les Déclarations de principes sur le rôle de l'évaluation des risques en matière de sécurité sanitaire des aliments* (Commission du Codex Alimentarius, Manuel de procédure; treizième édition).

² «Principes de travail pour l'analyse des risques destinés à être appliqués dans le cadre du Codex Alimentarius» (adoptés lors de la vingt-sixième session de la Commission du Codex Alimentarius, 2003; Manuel de Procédure de la Commission du Codex Alimentarius, treizième édition).

³ Ce document ne concerne pas l'alimentation animale ni les animaux nourris avec ces aliments sauf dans la mesure où ces animaux ont été développés au moyen de biotechnologies modernes.

⁴ Cette définition est tirée du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques relatif à la Convention sur la Diversité Biologique.

⁵ Il est admis que dans un avenir proche, les aliments dérivés des biotechnologies modernes ne seront pas utilisés comme produits traditionnels de référence.

compatible avec les Principes de travail pour l'analyse des risques du Codex.

Évaluation des risques

10 L'évaluation des risques comporte une évaluation de la sécurité sanitaire, qui vise à déterminer si un danger, d'ordre nutritionnel ou tout autre problème de sécurité sanitaire est présent, et dans l'affirmative, à collecter des informations sur sa nature et sa gravité. L'évaluation de la sécurité sanitaire devrait inclure une comparaison entre l'aliment dérivé des biotechnologies modernes et le produit traditionnel de référence, en mettant l'accent sur la détermination des similitudes et des différences. Si un danger nouveau ou modifié, nutritionnel ou un autre problème de sécurité sanitaire était identifié par l'évaluation des risques, les risques qui y sont associés devraient être caractérisés pour déterminer sa pertinence pour la santé humaine.

11 Une évaluation de la sécurité sanitaire est caractérisée par une évaluation d'un aliment entier ou de l'un de ses composants, par rapport au produit traditionnel de référence en:

- A) prenant en compte à la fois les effets souhaités et les effets inattendus;
- B) identifiant des dangers nouveaux ou modifiés;
- C) identifiant des modifications pertinentes pour la santé humaine concernant les éléments nutritifs essentiels.

12 Une évaluation de la sécurité sanitaire avant la mise sur le marché devrait être entreprise, en suivant une approche structurée et intégrée, et effectuée sur la base du cas par cas. Les données et informations, basées sur une science solide, obtenues en utilisant des méthodes appropriées et analysées suivant des techniques statistiques appropriées, devraient être d'une qualité et, le cas échéant, d'une quantité qui puissent résister à une revue scientifique critique.

13 L'évaluation des risques devrait s'appliquer à tous les aspects pertinents des aliments dérivés des biotechnologies modernes. L'approche de l'évaluation des risques pour ces aliments est basée sur l'examen des informations et données multidisciplinaires reposant sur des éléments scientifiques, en tenant compte des facteurs mentionnés dans les lignes directrices jointes⁶.

14 Les données scientifiques pour l'évaluation des risques sont généralement obtenues auprès de sources diverses, telles que l'obteneur du produit, la littérature

⁶ Référence est faite à la Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné (CAC/GL 45-2003), à la Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments produits à l'aide de micro-organismes à ADN recombiné (CAC/GL 46-2003) et à la Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés d'animaux à ADN recombiné (CAC/GL 68-2008).

scientifique, des informations techniques générales, des scientifiques indépendants, des organismes réglementaires, des organes internationaux et autres parties intéressées. Les données devraient être évaluées en utilisant des méthodes scientifiques appropriées d'analyse des risques.

15 L'évaluation des risques doit tenir compte de toutes les données scientifiques disponibles et informations provenant de différentes procédures analytiques, à condition que ces procédures soient scientifiquement solides et que les paramètres mesurés soient comparables.

Gestion des risques

16 Les mesures de gestion des risques pour les aliments dérivés des biotechnologies modernes devraient être proportionnelles aux risques, basées sur les résultats de l'évaluation des risques et tenir compte, le cas échéant, d'autres facteurs légitimes conformément aux dispositions générales de la Commission du Codex Alimentarius⁷ ainsi qu'aux Principes de travail pour l'analyse des risques du Codex.

17 Il devrait être reconnu que différentes mesures de gestion des risques peuvent être capables d'assurer le même degré de protection du consommateur en ce qui concerne la gestion des risques associés à la sécurité sanitaire et aux impacts nutritionnels sur la santé humaine, et seraient par conséquent équivalentes.

18 Les gestionnaires des risques devraient prendre en compte les incertitudes identifiées dans l'évaluation des risques et mettre en place des mesures appropriées pour gérer ces incertitudes.

19 Les mesures de gestion des risques peuvent inclure, le cas échéant, l'étiquetage des aliments⁸, les conditions pour l'approbation de commercialisation et la surveillance après la mise sur le marché.

20 La surveillance après la mise sur le marché peut être une mesure appropriée de gestion des risques dans des circonstances spécifiques. Sa nécessité et son utilité devraient être examinées au cas par cas, durant l'évaluation des risques et la possibilité d'application pratique devrait être examinée durant la gestion des risques. La surveillance après la mise sur le marché devrait être entreprise dans le but de:

- A) vérifier les conclusions au sujet de l'absence ou de l'éventuelle survenue, de l'impact et de l'importance d'effets potentiels sur la santé du consommateur; et
- B) surveiller les changements dans les niveaux d'ingestion des nutriments, associés à l'introduction d'aliments sus-

⁷ Voir la note de bas de page 1.

⁸ Référence est faite à l'avant-projet de Directives du CCFL pour l'étiquetage des aliments et des ingrédients alimentaires obtenus à l'aide de certaines techniques de modifications génétiques/génie génétique à l'étape 3 des procédures.

ceptibles de modifier significativement le statut nutritionnel, afin d'établir leur impact sur la santé humaine.

21. Des outils spécifiques peuvent être nécessaires pour faciliter la mise en œuvre et l'application des mesures de gestion des risques. Ces outils peuvent comprendre des méthodes analytiques appropriées, des matériels de référence, et la traçabilité des produits⁹ dans le but de faciliter le retrait du marché quand un risque pour la santé humaine a été identifié ou la surveillance après la mise sur le marché dans les circonstances indiquées au paragraphe 20.

Communication sur risques

22. Une communication efficace sur les risques est essentielle durant toutes les phases de l'évaluation et de la gestion des risques. C'est un processus interactif qui implique toutes les parties concernées, y compris le gouvernement, l'industrie, les milieux universitaires, les médias et les consommateurs.

23. La communication sur les risques devrait inclure des processus décisionnels transparents d'évaluation de la sécurité sanitaire et de gestion des risques. Ces processus devraient être totalement documentés à toutes les étapes et ouverts à la vérification publique, tout en respectant les préoccupations légitimes quant à la confidentialité des informations commerciales et industrielles. En particulier, les rapports préparés sur les évaluations de la sécurité sanitaire et les autres aspects du processus de décisions devraient être disponibles pour toutes les parties intéressées.

24. Une communication efficace sur les risques devrait inclure des processus de consultation réceptifs. Ces processus de consultation devraient être interactifs. Les points de vue de toutes les parties intéressées devraient être recherchés et les questions pertinentes de sécurité sanitaire des aliments et de nutrition soulevées durant cette consultation devraient être prises en compte pendant le processus d'analyse des risques.

Cohérence

25. Une approche cohérente devrait être adoptée pour caractériser et gérer les risques portant sur la sécurité sanitaire des aliments et la nutrition associés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes. Des différences injustifiées de niveau des risques présentés par ces aliments et les produits traditionnels de référence devraient être évitées.

⁹ Il est admis que le traçage de produit a d'autres applications. Celles-ci doivent se conformer aux dispositions des accords SPS et OTC. L'application de la traçabilité du produit dans les domaines couverts par les deux accords a été examinée par le Comité du Codex sur les systèmes d'inspection et de certification des importations et exportations alimentaires, voir CAC/GL 60-2006: *Principes applicables à la traçabilité/au traçage des produits en tant qu'outil d'un système d'inspection et de certification des denrées alimentaires.*

26. Un cadre réglementaire transparent et bien défini devrait être mis en place pour la caractérisation et la gestion des risques associés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes. Il devrait assurer la cohérence en ce qui concerne les données requises, les cadres pour l'évaluation, le niveau acceptable de risque, les mécanismes de communication et de consultation ainsi que des processus décisionnels rapides.

Renforcement des capacités et échange d'informations

27. Des efforts devraient être faits pour améliorer les capacités des autorités réglementaires, en particulier dans les pays en développement, pour évaluer, gérer et assurer la communication sur les risques associés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes, y compris d'en imposer l'application, ou interpréter les résultats des évaluations réalisées par d'autres autorités ou organismes d'expertise reconnus, y compris l'accès aux technologies analytiques. En outre, le renforcement des capacités pour les pays en développement, que ce soit par des accords bilatéraux ou avec l'aide d'organisations internationales, devrait avoir pour but l'application de ces principes.¹⁰

28. Les autorités réglementaires, organisations internationales et organismes d'expertise et l'industrie devraient faciliter l'échange d'informations, y compris sur les méthodes analytiques, par le biais de points de contact appropriés comprenant mais sans s'y limiter les points de contact du Codex et d'autres moyens adéquats.

Processus de révision

29. La méthodologie d'analyse des risques et sa mise en œuvre devraient être compatible avec les nouvelles connaissances scientifiques et autres informations pertinentes pour l'analyse des risques.

30. Etant donné l'évolution rapide du secteur des biotechnologies, l'approche en matière d'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés des biotechnologies modernes devrait être autant que de besoin réexaminée, afin de s'assurer que les dernières informations scientifiques disponibles sont intégrées dans l'analyse des risques. Lorsque de nouvelles informations scientifiques concernant une évaluation de risques deviennent disponibles, l'évaluation devrait être revue pour intégrer cette information et, le cas échéant, les mesures de gestion des risques adaptées en conséquence ●

¹⁰ Référence est faite à l'assistance technique des dispositions de l'Article 9 de l'accord SPS et de l'Article 11 de l'accord OTC.

Apéndice 2. Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné CAC/GL 45-2003

Section 1 – Champ d'application

1. Cette directive est un complément des Principes pour l'analyse des risques des aliments dérivés des biotechnologies modernes. Elle traite de la sécurité sanitaire et des aspects nutritionnels des aliments composés ou dérivés de plantes possédant un historique d'une utilisation sans risque et qui ont été modifiées à l'aide de biotechnologies modernes pour exprimer des caractéristiques nouvelles ou changées.

2. Ce document ne s'applique ni aux aliments pour animaux ni aux animaux nourris avec ces aliments. Il ne traite pas non plus des risques pour l'environnement.

3. Les principes d'analyse des risques du Codex, particulièrement ceux pour l'évaluation des risques, sont tout d'abord destinés à être appliqués à des entités chimiques discrets comme les additifs alimentaires et les résidus de pesticides ou à un contaminant chimique ou microbien spécifique qui présentent des dangers ou des risques identifiables; ils ne sont pas destinés à s'appliquer aux aliments entiers comme tels. En effet, peu d'aliments ont été évalués scientifiquement d'une manière qui permette de caractériser tous les risques liés à ceux-ci. De plus, beaucoup d'aliments contiennent des substances qui seraient probablement classées comme dangereuses si elles avaient été soumises aux approches classiques d'analyse de sécurité sanitaire. Une approche plus focalisée est donc requise lorsque l'on considère la sécurité sanitaire d'un aliment entier.

4. Cette approche repose sur le principe que la sécurité sanitaire d'aliments dérivés de nouvelles variétés de plantes, notamment les plantes à ADN recombiné, est évaluée par rapport au produit traditionnel de référence ayant un historique d'une utilisation sans risque, en tenant compte à la fois des effets souhaités et des effets involontaires. Plutôt que de chercher à identifier tous les dangers associés à un aliment donné, le but est de déceler des dangers nouveaux ou changés par rapport au produit traditionnel de référence.

5. Cette approche d'évaluation de la sécurité sanitaire s'inscrit dans le cadre d'évaluation des risques tel qu'il est décrit à la Section 3 des *Principes d'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes*.

Si un danger nutritionnel ou autre problème de sécurité alimentaire, nouveau ou changé, est identifié par l'évaluation de la sécurité, le risque associé à celui-ci devrait d'abord être examiné pour mesurer son effet sur la santé humaine. Après l'évaluation de la sécurité sanitaire et, au besoin, l'évaluation d'autres risques, l'aliment devrait être soumis aux considérations de gestion des risques en accord avec les Principes d'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes avant que sa distribution commerciale ne soit envisagée.

6. Les mesures de gestion de risques telles que la surveillance après la mise sur le marché des effets sur la santé du consommateur peut aider le processus d'évaluation des risques. Elles sont décrites au paragraphe 20 des Principes pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes.

7. Cette directive décrit l'approche recommandée pour effectuer les évaluations de sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné pour lesquelles existe un produit traditionnel de référence, et identifie les informations et données généralement applicables pour réaliser de telles évaluations. Bien que cette directive soit destinée aux aliments dérivés de plantes à ADN recombiné, l'approche décrite pourrait plus généralement être appliquée aux aliments dérivés de végétaux qui ont été modifiés par d'autres techniques.

Section 2 – Définitions

8. Les définitions ci-dessous s'appliquent à la présente Directive.

- «**Plante à ADN recombiné**» – signifie une plante dans laquelle le matériel génétique a été modifié au moyen de techniques de manipulation in vitro des acides nucléiques, y compris la recombinaison de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'introduction directe d'acides nucléiques dans les cellules ou les organites.
- «**Produit traditionnel de référence**» – signifie une variété de plante apparentée, ses composants et/ou ses produits, pour lesquels existe une expérience de l'innocuité basée sur une utilisation courante en tant qu'aliment.¹

Section 3 – Introduction à l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments

9. Traditionnellement, les nouvelles variétés de plantes alimentaires n'ont pas systématiquement été soumises

¹ Il est reconnu que dans un avenir prévisible, les aliments dérivés des biotechnologies modernes ne seront pas utilisés comme produit traditionnel de référence.

à des évaluations chimiques, toxicologiques, ou nutritionnelles approfondies avant leur commercialisation, à l'exception des aliments destinés à des groupes spécifiques, comme les nourrissons, pour lesquels l'aliment peut constituer une part importante du régime alimentaire. Ainsi, les caractéristiques agronomiques et phénotypiques de nouvelles variétés de maïs, soja, pomme de terre et autres plantes alimentaires courantes sont évaluées par les sélectionneurs, mais les aliments dérivés de ces nouvelles variétés ne sont généralement pas soumis à des procédures d'analyse de sécurité sanitaire rigoureuses et approfondies, telles que les études sur animaux, qui sont usuelles pour les produits chimiques comme les additifs alimentaires ou les résidus de pesticides qui pourraient être présents dans les aliments.

10. L'utilisation de modèles animaux pour évaluer les limites toxicologiques est un élément majeur de l'évaluation des risques associés à de nombreux composés tels que les pesticides. Toutefois, dans la plupart des cas, la substance à évaluer est bien définie, de pureté connue, sans valeur nutritive particulière, et l'exposition humaine au composé est généralement faible. Il est par conséquent relativement simple de donner de tels composés à des animaux à des doses d'ordres de grandeur plus élevés que les niveaux d'exposition attendus chez l'homme, afin de déceler les éventuels effets néfastes pour la santé humaine. De cette façon, il est possible, dans la plupart des cas, d'estimer les niveaux d'exposition pour lesquels on n'observe pas d'effets néfastes, et de fixer des niveaux d'ingestion sûrs en appliquant des facteurs de sécurité appropriés.

11. Les études sur animaux ne peuvent être directement appliquées à l'examen des risques associés avec des aliments entiers, qui sont des mélanges complexes de composés souvent caractérisés par une grande variation de composition et de valeur nutritionnelle. Du fait de leur volume et de leur effet sur la satiété, ils ne peuvent généralement être donnés aux animaux qu'à des doses qui ne sont que de faibles proportions des quantités qui constituent le régime alimentaire chez l'homme. En outre, la valeur nutritionnelle et l'équilibre des régimes alimentaires utilisés est un élément important que doivent prendre en considération les études sur les animaux pour éviter l'induction d'effets néfastes sans rapport direct avec l'aliment en question. Détecter des effets néfastes éventuels et les associer définitivement à une caractéristique particulière de l'aliment peut donc être extrêmement difficile. Si la caractérisation de l'aliments indique que les données disponibles sont insuffisantes pour une évaluation fine de la sécurité sanitaire, des études sur les animaux correctement conçues pourraient être demandées pour les aliments entiers. Quant à savoir s'il est nécessaire d'effectuer des

études sur les animaux, il faut pour cela déterminer s'il convient ou non de soumettre des animaux d'expérience à de telles études lorsqu'il est peu probable que celles-ci aboutissent à des données pertinentes.

12. Compte tenu des difficultés que représente l'application des procédures traditionnelles d'essai toxicologiques et d'évaluation des risques aux aliments entiers, l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés des végétaux alimentaires, plantes à ADN recombiné incluses requiert une approche plus spécifique. D'où le développement d'une approche multidisciplinaire d'évaluation de la sécurité qui prend en compte à la fois les changements souhaités et les changements involontaires qui peuvent se produire dans la plante ou dans les aliments dérivés de celle-ci, en utilisant le concept d'*équivalence substantielle*.

13. Le concept d'équivalence substantielle est une étape clé dans le processus d'évaluation de la sécurité sanitaire. Ce n'est pas en soi une évaluation de sécurité sanitaire, mais représente plutôt le point de départ utilisé pour structurer l'évaluation de la sécurité sanitaire d'un nouvel aliment par rapport au produit traditionnel de référence². Ce concept est utilisé pour identifier les similarités et les différences entre le nouvel aliment et son produit traditionnel de référence. Il aide à l'identification de problèmes éventuels de sécurité ou de nutrition et est considéré comme la stratégie la plus appropriée à ce jour pour évaluer la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné. Effectuée de cette façon, l'évaluation des risques ne peut garantir la sécurité absolue du nouveau produit. Elle vise plutôt à évaluer la sécurité associée à tout écart observé afin de pouvoir comparer la sécurité offerte par le nouveau produit à celle du produit traditionnel de référence.

Effets involontaires

14. Lors de la réalisation de l'objectif consistant à conférer un caractère spécifique (effet souhaité) à une plante par l'insertion des séquences d'ADN définies, des caractères additionnels peuvent, dans certains cas, être acquis ou des caractères existants peuvent être perdus ou modifiés (effets involontaires). L'apparition éventuelle d'effets involontaires n'est pas limitée à l'usage des techniques de manipulation *in vitro* des acides nucléiques. C'est un phénomène inhérent et général qui peut aussi se produire au cours des sélections classiques. Les effets involontaires peuvent être nocifs, bénéfiques ou neutres en ce qui concerne la santé de la plante ou la sécurité sanitaire des aliments

² Le concept d'équivalence en substance (équivalence substantielle) comme décrit dans le rapport de consultation mixte FAO/OMS d'experts (2000) (Document WHO/SDE/PHE/FOS/00.6, OMS, Genève, 2000).



dérivés de celle-ci. Des effets involontaires se produisant dans les plantes à ADN recombiné pourraient aussi être dus à l'insertion de séquences d'ADN et/ou à des sélections classiques ultérieures des plantes à ADN recombiné. L'évaluation de la sécurité doit inclure des données et des informations pour réduire la possibilité qu'un aliment dérivé d'une plante à ADN recombiné ait un effet néfaste, involontaire sur la santé humaine.

15. Des effets involontaires peuvent résulter de l'insertion aléatoire de séquences d'ADN dans le génome de la plante, cette insertion pouvant interrompre ou réprimer des gènes existants et activer des gènes silencieux, ou induire des modifications d'expression des gènes existants. Des effets involontaires peuvent également résulter de la formation de nouveaux ou modifiés profils de métabolites. Par exemple, de hauts niveaux d'expression d'enzymes peuvent induire des effets biochimiques secondaires ou des changements dans la régulation des voies métaboliques et/ou de niveaux modifiés de métabolites.

16. Les effets involontaires dus à la modification génétique peuvent être subdivisés en deux groupes: ceux qui sont «prévisibles» et ceux qui sont «imprévus». Beaucoup d'effets involontaires sont, dans la plupart des cas, prévisibles sur la base des connaissances que l'on a du gène introduit et de ses implications métaboliques ou du site d'insertion. Du fait de l'accroissement des informations sur le génome végétal et de l'accroissement de la spécificité en termes de matériel génétique introduit par les techniques de recombinaison d'ADN comparativement aux méthodes classiques de sélection végétale, il pourra être plus facile de prédire les effets involontaires d'une modification particulière. Des techniques de biologie et de biochimie moléculaires peuvent aussi être utilisées pour analyser les changements éventuels au niveau de la transcription des gènes et de la traduction des messagers, qui pourraient conduire à des effets involontaires.

17. L'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de végétaux à ADN recombiné fait appel à des méthodes précises pour identifier et détecter de tels effets involontaires et des procédures pour évaluer leur explication biologique et leur impact éventuel sur la sécurité sanitaire des aliments. Diverses données et informations sont nécessaires pour évaluer des effets involontaires puisqu'un simple test n'est pas suffisant pour détecter tous les effets involontaires possibles ou identifier, avec certitude, ceux qui sont pertinents en matière d'impact sur la santé humaine. Ces données et informations, prises dans leur globalité, fournissent une garantie que l'aliment présente une faible probabilité d'avoir des effets néfastes sur la santé humaine. L'évaluation des effets involontaires prend en compte les caractéristiques agronomiques/phénotypiques de la plante

qui sont communément observées par les sélectionneurs lors de la sélection de nouvelles variétés à commercialiser. Ces observations des sélectionneurs fournissent un premier crible des plantes qui révèlent des caractères indésirables. Les nouvelles variétés qui passent cette sélection sont soumises à une évaluation de la sécurité sanitaire comme décrit aux sections 4 et 5.

Cadre de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments

18. L'évaluation de la sécurité sanitaire d'un aliment dérivé d'une plante à ADN recombiné suit un processus par étape au cours duquel sont examinés les facteurs importants suivants:

- A) la description de la plante à ADN recombiné;
- B) la description de la plante hôte et de son utilisation comme aliment;
- C) la description du ou des organisme(s) donneur(s);
- D) la description de la ou des modification(s) génétique(s);
- E) la caractérisation de la ou des modification(s) génétique(s);
- F) l'évaluation de la sécurité sanitaire;
 - a) substances exprimées (substances autres qu'acides nucléiques);
 - b) analyses de composition en constituants essentiels;
 - c) évaluation des métabolites;
 - d) procédés de transformation de l'aliment;
 - e) modifications nutritionnelles; et
- G) les autres considérations.

19. Dans certains cas, les caractéristiques du produit peuvent nécessiter la recherche de données et d'informations additionnelles pour aborder des questions particulières au produit en question.

20. Les expériences destinées à l'obtention de données pour les évaluations de sécurité devraient être conçues et conduites en accord avec des concepts et principes scientifiques solides ainsi que, le cas échéant, de Bonnes pratiques de laboratoire. Les données primaires devraient être fournies aux autorités réglementaires sur demande. Les données devraient être obtenues avec des méthodes scientifiques solides, et analysées avec les méthodes statistiques appropriées. La sensibilité de chaque méthode d'analyse devrait être documentée.

21. Le but de chaque évaluation de la sécurité sanitaire est de fournir la garantie, à la lumière des connaissances scientifiques les plus récentes, que l'aliment n'aura pas d'effets nocifs quand il est préparé, utilisé et/ou consommé selon son usage prévu. L'objectif souhaité de ce type d'évaluation devrait être de déterminer si le nouvel aliment est aussi sûr et nutritif que le produit traditionnel de référence en prenant en compte l'impact sur le régime alimentaire

de tous les changements dans le contenu nutritionnel ou la valeur nutritionnelle. Par essence, l'objectif du processus d'évaluation de la sécurité est donc de définir le produit à l'étude de manière à ce que les gestionnaires des risques puissent déterminer si des mesures doivent être appliquées et, dans l'affirmative, prendre à cet égard des décisions éclairées et appropriées.

Section 4 – Considérations générales

Description de la plante à ADN recombiné

22. Une description de la plante à ADN recombiné présentée pour l'évaluation de la sécurité sanitaire devrait être fournie. Cette description devrait identifier l'espèce cultivée, le ou les événement(s) de transformation à examiner ainsi que le type et le but de la modification et son objectif. Cette description devrait être suffisamment détaillée pour aider à comprendre la nature de l'aliment soumis à l'évaluation de la sécurité.

Description de la plante hôte et de son utilisation comme aliment

23. Une description détaillée de la plante hôte devrait être fournie. Les données et informations nécessaires devraient comprendre, mais sans nécessairement s'y limiter:

- A) le nom commun et usuel; le nom scientifique; et, la classification taxonomique;
- B) un historique de la culture et du développement à travers la sélection, en particulier, en identifiant les caractères qui peuvent avoir un impact néfaste sur la santé humaine;
- C) des informations sur les génotype et phénotype de la plante hôte concernant sa sécurité, incluant tout toxicité ou pouvoir allergisant connus; et
- D) un historique d'une utilisation sûre pour la consommation en tant qu'aliment.

24. Les informations phénotypiques pertinentes devraient être fournies non seulement pour la plante hôte, mais aussi pour les espèces proches et pour les plantes qui ont contribué ou qui ont pu contribuer significativement à son patrimoine génétique.

25. L'historique d'utilisation peut inclure des informations sur la façon dont la plante est classiquement cultivée, transportée et stockée, si des procédés particuliers sont nécessaires pour rendre la plante saine à la consommation, et le rôle habituel que joue la plante dans le régime alimentaire (ex: quelle partie de la plante est utilisée comme

source alimentaire, si sa consommation est importante dans certains sous-groupes de la population, quels macro-ou micro-éléments nutritifs importants elle fournit au régime alimentaire).

Description de l'organisme ou des organismes donneur(s)

26. Des informations devraient être fournies sur le ou les organisme(s) donneur(s) et, le cas échéant, sur d'autres espèces apparentées. Il est particulièrement important de déterminer si le ou les organisme(s) donneur(s) ou d'autres membres apparentés de la famille taxonomique montrent naturellement des caractéristiques pathogènes ou, produisent des toxines, ou ont d'autres caractères affectant la santé humaine (ex: présence de facteurs antinutritionnels). La description du ou des organisme(s) donneur(s) devrait inclure:

- A) son(ses) nom(s) usuel(s) ou courant(s);
- B) le nom scientifique;
- C) la classification taxonomique;
- D) des informations sur son histoire naturelle en ce qui concerne la sécurité sanitaire de l'aliment;
- E) des informations sur les toxines, les allergènes et les facteurs antinutritionnels survenant naturellement; pour les micro organismes, des informations complémentaires sur la pathogénicité et les relations avec des pathogènes connus; et
- F) des informations sur des usages passés et présents, dans l'approvisionnement alimentaire et de voie(s) d'exposition autres que l'usage alimentaire prévu (ex: présence éventuelle en tant que contaminant).

Description de la ou des modification(s) génétique(s)

27. Des informations suffisantes devraient être fournies au sujet de la modification génétique pour permettre l'identification de tout le matériel génétique potentiellement délivré à la plante hôte et pour fournir les informations nécessaires à l'analyse des données pour étayer la caractérisation de l'ADN inséré dans la plante.

28. La description du processus de transformation devrait inclure:

- A) des informations sur la méthode utilisée pour la transformation (ex: transformation au moyen d'*Agrobacterium*);
- B) si cela est applicable, des informations sur l'ADN utilisé pour modifier la plante (ex: plasmides assistants), en incluant sa source (végétale, microbienne, virale, synthétique), son identité et ses fonctions attendues dans la plante; et

C) des organismes hôtes intermédiaires, y compris les organismes (ex: bactéries) utilisés pour produire ou modifier l'ADN qui a servi à la transformation de l'organisme hôte;

29. Les informations devraient être fournies sur l'ADN introduit, incluant:

- A) la caractérisation de tous les composants génétiques, comprenant les gènes marqueurs, les éléments régulateurs et les autres éléments affectant la fonction de l'ADN;
- B) la taille et l'identité;
- C) la localisation et l'orientation des séquences dans le vecteur/construction final(e); et
- D) la fonction.

Caractérisation de la ou des modification(s) génétique(s)

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

31. Des informations concernant les insertions d'ADN dans le génome de la plante devraient être fournies; celles-ci devraient inclure:

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

32. Des informations devraient être fournies sur toutes les substances exprimées dans la plante à ADN recombiné, ces informations devraient inclure:

- A) le(s) produit(s) du gène (une protéine ou un ARN non traduit);
- B) la fonction du ou des produit(s) du gène;
- C) la description phénotypique du ou des nouveaux caractères(s);
- D) le niveau et le site d'expression dans la plante du ou des produit(s) du gène exprimé et les niveaux de ses méta-

bolites dans la plante, particulièrement dans les parties comestibles; et

E) lorsque c'est possible, la quantité du ou des produits du gène cible si la fonction de(s) séquence(s)/gène(s) exprimés est d'altérer l'accumulation d'un ARNm ou d'une protéine endogène spécifique.

33. De plus, des informations devraient être fournies:

- A) pour démontrer si l'arrangement du matériel génétique utilisé pour l'insertion a bien été conservé ou si des réarrangements importants sont intervenus pendant l'intégration;
- B) pour démontrer si les modifications délibérées faites à la séquence des acides aminés de la protéine exprimée résultent en des changements dans ses modifications post-traductionnelles ou affectent des sites critiques pour sa structure ou sa fonction;
- C) pour démontrer si l'effet escompté de la modification a bien été obtenu et que tous les caractères exprimés sont exprimés et hérités d'une manière stable après plusieurs générations et qui soit en accord avec les lois de l'hérédité. Il peut s'avérer nécessaire d'examiner le caractère héréditaire du transgène lui-même ou l'expression de l'ARN correspondant au cas où les caractéristiques phénotypiques ne peuvent être observées directement;
- D) pour démontrer si les nouveaux caractère(s) exprimés sont exprimés comme prévu dans les tissus appropriés, d'une manière et à des niveaux cohérents avec les séquences régulatrices associées qui contrôlent l'expression du gène correspondant;
- E) pour indiquer s'il existe une quelconque preuve qui suggère qu'un ou plusieurs gènes de la plante hôte a (ont) été affecté(s) par le processus de transformation; et
- F) pour confirmer l'identité et le profil d'expression de toutes nouvelles protéines fusion.

Évaluation de la sécurité sanitaire

Substances exprimées (substances qui ne sont pas des acides-nucléiques)

Évaluation de la toxicité éventuelle

34. Les techniques de manipulation *in vitro* des acides nucléiques permettent l'introduction d'ADN, qui peut résulter en la synthèse de nouvelles substances dans les plantes. Ces nouvelles substances peuvent être des composés classiques des plantes alimentaires, comme les protéines, les graisses, les hydrates de carbone, les vitamines, qui sont nouveaux dans le contexte de cette plante à ADN recombiné. Les nouvelles substances peuvent également comprendre de nouveaux métabolites résultant de l'activité des enzymes générées par l'expression de l'ADN introduit.

35. L'évaluation de la sécurité sanitaire devrait tenir compte de la nature chimique et la fonction de la nouvelle substance exprimée et mesurer la concentration de la substance dans les parties comestibles de la plante à ADN recombiné, en incluant, le cas échéant, les valeurs moyennes et ses écart-types. L'exposition par le régime alimentaire actuel et les effets éventuels sur des groupes particuliers de la population devraient aussi être considérés.

36. Les informations devraient être fournies pour s'assurer que les gènes d'organisme(s) donneur(s) codant pour des toxines connues ou des facteurs antinutritionnels présents dans le ou les organisme(s) donneur(s) ne sont pas transférés à des plantes à ADN recombiné qui n'expriment pas normalement ces toxines ou caractéristiques antinutritionnelles. Cette garantie est particulièrement importante dans les cas où une plante à ADN recombiné est préparée différemment du végétal donneur, étant donné que les techniques de transformation alimentaire habituellement associées à l'organisme donneur peuvent désactiver; dégrader ou éliminer les facteurs antinutritionnels ou les composés toxiques.

37. Pour les raisons décrites à la Section 3, des études toxicologiques classiques peuvent ne pas être considérées nécessaires lorsque la substance ou une substance apparentée très proche a, en tenant compte de sa fonction et de son exposition, déjà été consommée dans l'alimentation sans incidents. Dans les autres cas, l'utilisation d'études toxicologiques classiques appropriées ou d'autres études de la nouvelle substance peut-être nécessaire.

38. Dans le cas de protéines, l'évaluation de la toxicité potentielle devrait se focaliser sur les similarités des séquences d'acides aminés entre la protéine d'une part et les protéines toxiques et les facteurs antinutritionnels (ex: inhibiteurs de protéases, lectines) connus d'autre part, ainsi que sur leur stabilité, à la chaleur, ou au processus de transformation et à la dégradation dans des modèles de simulation représentatifs des conditions gastriques et intestinales. Des études de toxicité orales³ appropriées peuvent être nécessaires à mener dans le cas où la protéine présente dans l'aliment n'est pas similaire à des protéines précédemment consommées sans incidents dans les aliments, et en tenant compte de sa fonction biologique quand elle est connue.

39. La toxicité potentielle de substances non protéiques introduites qui n'ont pas été consommées sans incidents dans les aliments devrait être évaluée sur la base du cas par cas selon l'identité et la fonction biologique de la

substance dans la plante et selon l'exposition alimentaire. Le type d'études à réaliser peut inclure des études portant sur le métabolisme, la toxicocinétique, la toxicité subchronique, la toxicité chronique, la carcinogénicité, la toxicité sur la fonction de reproduction et le développement, conformément aux approches toxicologiques traditionnelles.

40. Cela peut nécessiter l'isolement de la nouvelle substance à partir de la plante à ADN recombiné, ou la synthèse ou la production de cette substance à partir d'une source alternative, auquel cas il devrait être montré que le matériel étudié est équivalent sur le plan biochimique, structurel et fonctionnel à celui produit dans la plante à ADN recombiné.

Evaluation de l'allergénicité potentielle (protéines)

41. Quand la ou les protéine(s) résultant du gène inséré est présente dans les aliments, son allergénicité potentielle devrait être évaluée dans tous les cas. Une approche au cas par cas, progressive et intégrée utilisée dans l'évaluation de l'allergénicité potentielle de(s) nouvelle(s) protéines exprimée(s) devrait reposer sur divers critères utilisés en combinaison (puisque aucun critère n'est à lui seul suffisamment prédictif pour l'allergénicité ou la non-allergénicité). Comme indiqué au paragraphe 20, les données devraient être obtenues avec des méthodes scientifiques solides. Une présentation détaillée des points à considérer se trouve dans l'Annexe 1 au présent document⁴.

42. Les nouvelles protéines exprimées dans les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné devraient être évaluées pour tout rôle éventuel dans l'activation d'entéropathies de sensibilité au gluten si le matériel génétique exprimé est obtenu à partir de blé, seigle, orge, avoine, ou de graines de céréales apparentées.

43. Le transfert de gènes issus d'aliments communément allergéniques et à partir d'aliments connus pour induire l'entéropathie de sensibilité au gluten chez les sujets sensibles devrait être évité à moins que ne soit documenté le fait que le gène en question ne code pas pour un allergène ou pour une protéine impliquée dans l'entéropathie de sensibilité au gluten.

Analyses de la composition en composants clés

44. Des analyses de concentrations des composants clés⁵ des plantes à ADN recombiné et, spécialement ceux

³ Des lignes directrices pour les études de toxicité orale ont été élaborées dans les forums internationaux, par exemple, les Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques.

⁴ Le rapport 2001 de la Consultation d'experts FAO/OMS qui comprend une référence à plusieurs arbres de décision a été utilisé pour élaborer l'Annexe 1 à cette directive.

⁵ Les nutriments essentiels ou anti-nutriments essentiels sont les constituants d'un aliment donné pouvant avoir un impact substantiel sur le régime alimentaire. Ils peuvent être des constituants majeurs (nutriments: graisses, protéines,

caractéristiques de l'aliment, devraient être comparées par une analyse équivalente d'un produit traditionnel de référence cultivé et récolté dans les mêmes conditions. Dans certains cas, il peut être nécessaire de considérer la nécessité d'une comparaison complémentaire avec la plante à ADN recombiné cultivée dans les conditions agronomiques prévues (ex: application d'un herbicide). La signification statistique de toute différence observée devrait être évaluée dans le contexte de la gamme de la variation naturelle du paramètre analysé pour déterminer sa signification biologique. Le référentiel utilisé dans cette évaluation devrait être idéalement une lignée parentale la plus proche de l'iso-génie. Cela peut ne pas être possible dans les cas, et dans ce cas la lignée la plus proche possible devrait être choisie. Le but de cette comparaison, conjointement à une nécessaire -évaluation de l'exposition, est d'établir que les substances importantes pour la nutrition ou qui peuvent affecter la sécurité sanitaire de l'aliment n'ont pas été altérées de telle façon qu'elles auraient un impact néfaste sur la santé humaine.

45. La localisation des sites d'essais devrait être représentative de la gamme de conditions environnementales dans laquelle cette variété de plante est censée être cultivée. Le nombre de sites d'essai devrait être suffisant pour permettre une évaluation précise des caractéristiques de composition dans l'ensemble de ces conditions. De même, les essais devraient être conduits sur un nombre de génération suffisant pour permettre une exposition conforme à la variété des conditions rencontrées dans la nature. Afin de minimiser les effets environnementaux, et pour réduire les effets de variations génotypiques survenant naturellement au sein d'une variété cultivée, chaque site d'essais devrait être répliqué. Un nombre adéquate de plantes devraient être échantillonnées et les méthodes d'analyse devraient être suffisamment sensibles et spécifiques pour détecter des variations des composants clés.

Evaluation des métabolites

46. Certaines plantes à ADN recombiné peuvent avoir été modifiées de telle sorte qu'il pourrait en résulter des nouveaux métabolites ou des modifications des niveaux de divers métabolites dans l'aliment. Une attention particulière devrait être portée à l'accumulation potentielle, dans les aliments, de métabolites qui pourraient avoir un effet néfaste sur la santé humaine. L'évaluation de la sécurité

hydrates de carbone; anti-nutriments: inhibiteurs d'enzymes) ou des constituants mineurs (minéraux, vitamines). Les principales substances toxiques sont les composés toxicologiquement significatifs connus et présents naturellement dans la plante, comme les composés dont la toxicité potentielle et les concentrations peuvent influencer significativement sur la santé (ex: la solanine des pommes de terre si sa concentration augmente, le sélénium dans le blé) et les allergènes.

sanitaire de telles plantes nécessite l'investigation des niveaux de résidus et de métabolites dans l'aliment et l'évaluation de tout changement dans les profils des nutriments. Lorsque des modifications de niveaux de résidus ou de métabolites sont identifiés dans les aliments, une attention particulière doit être donnée aux impacts éventuels sur la santé humaine en utilisant les procédures classiques d'établissement de la sécurité sanitaire de tels métabolites (ex: procédures pour évaluer l'innocuité des produits chimiques dans les aliments pour la santé humaine).

Transformation des aliments

47. Les éventuels effets de la transformation des aliments, y compris une préparation à domicile, effectuée sur des aliments dérivé de plantes à ADN recombiné devraient être considérés. Par exemple, des changements peuvent survenir en ce qui concerne la stabilité à la chaleur d'un toxique endogène ou la biodisponibilité d'un élément nutritionnel important après transformation. De ce fait, des informations décrivant les conditions de transformation appliquées dans la production d'un aliment à partir de la plante devraient être fournies. Par exemple, dans le cas d'huiles végétales, des informations devraient être fournies sur le processus d'extraction et les étapes de raffinage consécutives.

Modification nutritionnelle

48. L'évaluation d'une éventuelle modification de composition des nutriments clés, qui devrait être conduite pour toutes les plantes à ADN recombiné, a déjà été abordée dans les *Analyses de la composition en composants clés*. Toutefois, les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné qui ont subi des modifications afin de modifier intentionnellement leur qualité nutritionnelle ou leur fonctionnalité devraient être soumis à des évaluations nutritionnelles supplémentaires pour évaluer les conséquences de ces changements, et montrer si l'apport en nutriments est susceptible d'être modifié par l'introduction de ce type d'aliments dans les rations alimentaires. Une présentation détaillée des questions examinées figure à l'Annexe 2 du présent document

49. Des informations sur les profils d'utilisation et de consommation connus d'un aliment et de ses dérivés devraient être utilisées pour estimer la consommation probable des aliments dérivés de la plante à ADN recombiné considérée. Le niveau attendu de consommation de l'aliment devrait être utilisé pour évaluer les implications nutritionnelles du profil modifié des nutriments aux niveaux habituel et maximal de consommation. En basant ces estimations sur la probabilité de consommation la plus haute, on apporte la garantie que le potentiel de tout effet nutri-

tionnel indésirable sera détecté. Une attention particulière devrait être portée aux caractéristiques physiologiques particulières et exigences métaboliques de groupes de population spécifiques, tels que les nourrissons, les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes âgées et celles souffrant de maladies chroniques ou de systèmes immunitaires déficients. Sur la base de l'analyse des impacts nutritionnels et des besoins alimentaires de sous-groupes spécifiques de la population, des évaluations nutritionnelles additionnelles peuvent s'avérer nécessaires. Il est aussi important de vérifier dans quelle mesure l'élément nutritif modifié est biodisponible et reste stable au cours du temps, de la transformation et du stockage.

50. La pratique de sélection de plantes, incluant les techniques de manipulation *in vitro* des acides nucléiques, pour modifier les niveaux de nutriments dans les plantes cultivées peut induire des changements importants dans le profil des nutriments de deux manières. La modification intentionnelle des composés de la plante peut changer l'intégrité du profil nutritionnel du produit de la plante et ce changement peut affecter le statut nutritionnel des individus qui consomment cet aliment. Des modifications imprévues dans les nutriments peuvent avoir les mêmes effets. Bien que les composés de la plante à ADN recombiné aient été individuellement évalués comme sûrs, l'impact du changement sur le profil général des nutriments devrait être déterminé.

51. Quand les modifications résultent en un produit alimentaire, comme de l'huile végétale, de composition significativement différente du produit traditionnel de référence il peut être approprié d'utiliser d'autres aliments ou composants alimentaires traditionnels (des aliments ou composants alimentaires dont la composition nutritionnelle est la plus proche de celle de l'aliment dérivé d'une plante à ADN recombiné) comme référentiels appropriés pour évaluer l'impact nutritionnel de l'aliment.

52. Du fait des variations géographiques et culturelles des profils de consommation alimentaire, des changements nutritionnels associés à un aliment spécifique peuvent avoir un impact plus important dans certaines régions géographiques ou cultures que dans d'autres. Quelques plantes servent de source majeure pour un nutriment particulier chez certaines populations. Les nutriments et les populations concernées devraient être identifiés.

53. Certains aliments peuvent nécessiter des tests complémentaires. Par exemple, des études d'alimentarité sur animaux peuvent être justifiées pour les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné, si des changements sur la biodisponibilité des nutriments sont attendus ou si leur composition n'est pas comparable à celle d'aliments traditionnels. Les aliments conçus pour améliorer la santé peuvent nécessiter des études nutritionnelles spécifiques,

toxicologiques, ou tout autre étude qui soit appropriée. Si la caractérisation de l'aliment indique que les données disponibles sont insuffisantes pour une évaluation complète de son innocuité, des études sur animaux correctement conçues peuvent être demandées sur les aliments entiers.

Section 5 – autres considérations

Accumulation potentielle de substances significatives pour la santé humaine

54. Certaines plantes à ADN recombiné peuvent présenter des traits (par exemple, une tolérance à un herbicide) qui peuvent conduire indirectement à une accumulation potentielle de résidus de pesticides, de métabolites dégradés de ces résidus, de métabolites toxiques, de contaminants ou d'autres substances qui peuvent être néfastes pour la santé humaine. L'évaluation de la sécurité devrait prendre en compte ce potentiel d'accumulation. Les procédures traditionnelles pour établir la sécurité sanitaire de ces composés (c'est-à-dire pour l'évaluation de la sécurité des produits chimiques pour l'homme) devraient être appliquées.

Utilisation de gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques

55. Les technologies de modification génétique alternatives qui ne conduisent pas à la présence de gènes marqueurs de résistance à un antibiotique devraient être utilisées pour des développements futurs de plantes à ADN recombiné, lorsque ces technologies sont disponibles et qu'elles ont démontré qu'elles sont sûres.

56. Le transfert de gènes à partir des plantes et de leurs produits alimentaires à des micro-organismes de la flore intestinale ou à des cellules humaines est considéré comme une rare possibilité, du fait qu'il implique l'enchaînement de nombreux événements complexes et improbables. Néanmoins, la possibilité de tels événements ne peut pas être complètement écartée.⁶

57. Lors de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments contenant des gènes marqueurs de résistance à un antibiotique, les facteurs suivants devraient être pris en considération:

A) l'utilisation clinique et vétérinaire et l'importance de l'antibiotique en question;

(Certains antibiotiques sont actuellement les seuls médicaments efficaces disponibles pour traiter certaines patho-

⁶ Dans les cas où les bactéries résistantes à l'antibiotique existent à des hauts niveaux dans la nature, la probabilité que de telles bactéries transfèrent cette résistance à d'autres bactéries est d'ordres de grandeur plus élevés que celle de transferts des aliments ingérés aux bactéries.

logies (ex: la vancomycine pour le traitement de certaines infections par staphylocoques). Les gènes marqueurs conférant la résistance à de tels antibiotiques ne devraient pas être utilisés dans les plantes à ADN recombiné).

B) si la présence dans l'aliment d'une enzyme ou d'une protéine codée par le gène marqueur de résistance peut affecter l'efficacité thérapeutique d'un antibiotique administré par voie orale, et

(Cette évaluation devrait fournir une estimation de la quantité d'antibiotique ingéré par voie orale qui pourrait être dégradée du fait de la présence de l'enzyme dans l'aliment, en prenant en compte des facteurs tels que le dosage de l'antibiotique, la quantité d'enzyme susceptible de rester dans l'aliment après exposition aux conditions digestives, y compris dans des conditions neutres ou alcalines de l'estomac, et la nécessité de cofacteurs (ex: ATP) pour l'activité enzymatique ainsi que la concentration estimée de tels facteurs dans l'aliment.)

C) l'innocuité du produit du gène, comme c'est le cas pour tout autre produit de gène exprimé.

58. Si l'analyse des données et des informations suggère que la présence du gène marqueur de résistance à un antibiotique ou un produit du gène présente des risques pour la santé humaine, le gène marqueur ou son produit ne devrait pas être présent dans l'aliment. Les gènes de résistance à un antibiotique utilisés dans la production alimentaire qui confèrent des résistances à des antibiotiques utilisés à des fins thérapeutiques ne devraient pas être présents dans les aliments.

Révision des évaluations de sécurité sanitaire

59. L'objectif des évaluations de sécurité sanitaire est de pouvoir conclure si le nouvel aliment est ou non aussi sain que le produit traditionnel de référence en prenant en compte l'impact sur le régime alimentaire de tous les changements dans le contenu ou la valeur nutritionnels. Néanmoins, l'évaluation de la sécurité devrait être réexaminée à la lumière de toute nouvelle information scientifique qui remettrait en cause les conclusions de l'évaluation initiale de la sécurité.

Annexe 1. Évaluation de l'allergénicité potentielle

Section 1 – Introduction

1. Toute nouvelle protéine exprimée⁷ chez les plantes à ADN recombiné qui pourrait être présente dans l'aliment final devrait être évaluée sur le plan de son potentiel

à générer des réactions allergiques. Ceci devrait conduire à examiner si une protéine nouvellement exprimée correspond à l'une de celles auxquelles certaines personnes sont déjà sensibles, et si une protéine nouvelle, dans l'apport alimentaire est susceptible d'induire des réactions allergiques chez certaines personnes.

2. Il n'existe pas pour le moment de méthodes définitives qui permettent de prédire la relation d'une réaction allergique chez l'homme avec une protéine nouvellement exprimée. En conséquence, pour évaluer l'allergénicité potentielle des protéines nouvellement exprimées, il est recommandé d'utiliser une approche au cas par cas, progressive et intégrée. Cette approche prend en compte les preuves provenant de différents types d'information et de données, car aucun critère n'est à lui seul suffisamment prédictif.

3. Le résultat de l'évaluation est une conclusion quant à la probabilité que la protéine soit un allergène alimentaire.

Section 2 – Stratégie d'évaluation

4. Les étapes initiales de l'évaluation de l'allergénicité potentielle de toute protéine nouvellement exprimée consistent à déterminer: l'origine de la protéine introduite, toute similarité significative entre la séquence d'acides aminés de la protéine et celle des allergènes connus, ses propriétés structurales, y compris, sans s'y limiter, sa sensibilité à la dégradation enzymatique, et sa stabilité à la chaleur et/ou aux traitements enzymatique et acide.

5. Comme aucun test unique ne peut prédire la probabilité d'une réponse IgE humaine suite à une exposition par voie orale, la première étape pour caractériser des protéines nouvellement exprimées devrait être la comparaison de la séquence d'acides aminés et de certaines caractéristiques physicochimiques de la nouvelle protéine exprimée avec celles d'allergènes connus en suivant une méthode reposant sur le poids de la preuve. Cela nécessitera la purification de toutes nouvelles protéines exprimées chez la plante à ADN recombiné, ou la synthèse ou la production de la substance à partir d'une autre source, auquel cas le matériel devrait être démontré équivalent sur le plan structurel, fonctionnel et biochimique à celui produit dans la plante à ADN recombiné. Une attention particulière devrait être portée sur le choix de l'hôte d'expression, puisque des modifications post-traductionnelles permises par des hôtes

⁷ Cette stratégie d'évaluation ne s'applique pas pour évaluer si les nouvelles protéines exprimées sont capables d'induire une sensibilité au gluten ou d'autres entéropathies. La question des entéropathies est traitée dans l'Évaluation de l'allergénicité potentielle (protéines), paragraphe 42 de la directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné. De plus, la stratégie ne s'applique pas à l'évaluation des aliments quand l'expression des produits géniques est réduite à des fins hypoallergéniques.

différents (c'est-à-dire les systèmes eucaryotiques versus les systèmes procaryotiques) peuvent avoir un impact sur le potentiel allergénique de la protéine.

6. Il est important d'établir si la source est connue pour provoquer des réactions allergiques. Les gènes dérivés de sources allergéniques connues devraient être présumés codants pour un allergène, à moins que des preuves scientifiques démontrent le contraire.

Section 3 – Évaluation initiale

Section 3.1 – Source de la protéine

7. En tant qu'élément de données étayant la sécurité sanitaire des aliments dérivés des plantes à ADN recombiné, l'information devrait décrire tout cas d'allergénicité associé à l'organisme donneur. Les sources allergisantes de gènes seraient définies comme les organismes pour lesquels il existe une preuve raisonnable qu'ils causent des réactions allergiques médiées par les IgE suite à des expositions par la voie orale, respiratoire ou cutanée. La connaissance de la source de la protéine introduite permet l'identification des outils et des données pertinents à considérer pour l'évaluation de l'allergénicité. Ceux-ci comprennent: la disponibilité de sérums à des fins de criblage; le type, la gravité et la fréquence des réactions allergiques documentées; et les caractéristiques structurelles et la séquence des acides aminés; les propriétés immunologiques et physico-chimiques (lorsque disponibles) des protéines allergéniques connues provenant de cette source.

Section 3.2 – Homologie de la séquence d'acides aminés

8. L'objectif de la comparaison des homologies de séquence est d'évaluer à quel point la structure d'une protéine nouvellement exprimée est similaire à celle d'un allergène connu. Cette information peut indiquer si cette protéine a un potentiel allergénique. Les recherches de l'homologie de séquence en comparant la structure de toute protéine nouvellement exprimée avec tous les allergènes connus devraient être effectuées. Les recherches devraient être menées en utilisant différents algorithmes, tels que FASTA ou BLASTP, afin de prédire toute similarité structurelle générale. Des stratégies, telles que des recherches par étapes de segments d'acides aminés contigus identiques peuvent être effectuées pour déterminer les séquences qui peuvent constituer des épitopes linéaires. La taille des segments d'acides aminés contigus recherchés devrait être fondée sur une base scientifique justifiée en vue de minimiser la possibilité d'obtention de faux négatifs ou de faux

positifs⁸. Des procédures d'évaluation et de recherche validées devraient être utilisées afin d'obtenir des résultats biologiquement pertinents.

9. La réactivité croisée des IgE entre une protéine nouvellement exprimée et un allergène connu devrait être considérée comme possible quand il y a plus de 35 % d'identité pour un segment de 80 acides aminés ou plus (FAO/OMS 2001) ou selon un autre critère scientifiquement justifié. Toutes les informations résultant de la comparaison de l'homologie de séquence entre la protéine nouvellement exprimée et les allergènes connus devraient être rapportées pour permettre une évaluation scientifiquement fondée au cas par cas.

10. Les recherches d'homologie de séquence ont certaines limites. En particulier, les comparaisons se limitent aux séquences d'allergènes connus se trouvant dans les banques de données accessibles au public et la littérature scientifique. Il y a également des limites dans la capacité de ces comparaisons à détecter des épitopes non contigus capables de se fixer eux-mêmes spécifiquement aux anticorps IgE.

11. Un résultat négatif d'homologie de séquence indique que la protéine nouvellement exprimée n'est pas un allergène connu et qu'elle n'est pas susceptible d'avoir une réactivité croisée avec des allergènes connus. Un résultat indiquant l'absence d'une homologie de séquence significative devrait être pris en compte avec l'ensemble des autres données découlant de cette stratégie lorsqu'on évalue le potentiel allergénique de protéines nouvellement exprimées. Des études approfondies devraient être menées lorsque cela s'avère nécessaire (voir aussi les sections 4 et 5). Un résultat positif d'homologie de séquence indique que la protéine nouvellement exprimée est susceptible d'être allergénique. Si le produit devait être considéré plus avant, il devrait être évalué au moyen de sérum provenant des personnes sensibles à la source allergénique identifiée.

Section 3.3 – Résistance à la pepsine

12. La résistance à la digestion par la pepsine a été observée pour différents allergènes alimentaires; il existe donc une corrélation entre la résistance à la digestion par la pepsine et le potentiel allergénique.⁹ Par conséquent, la résistance d'une protéine à la dégradation en présence de pepsine sous les conditions appropriées indique qu'il faut mener une analyse plus poussée pour déterminer si la pro-

⁸ On reconnaît que la consultation FAO/OMS 2001 a suggéré de faire passer de 8 à 6 acides aminés, les recherches de segments identiques. Plus la séquence de peptides utilisée dans la comparaison progressive est petite, plus il est vraisemblable d'obtenir des faux positifs et, inversement, plus la séquence de peptides utilisée est grande, plus il est vraisemblable d'obtenir des faux négatifs, ce qui réduit l'utilité de la comparaison.

⁹ La méthode décrite dans United States Pharmacopoeia (1995) a servi à établir cette corrélation (Astwood *et coll.* 1996).

téine nouvellement exprimée est allergénique. L'établissement d'un protocole de dégradation de la pepsine cohérent et bien-validé pourrait améliorer l'utilité de cette méthode. Cependant, il devrait être pris en compte le fait que l'absence de résistance à la pepsine n'exclut pas que la protéine nouvellement exprimée puisse être un allergène avéré.

13. Bien que le protocole de résistance à la pepsine soit fortement recommandé, il est reconnu que d'autres protocoles de sensibilité aux enzymes existent. Ces autres protocoles peuvent être utilisés lorsque les justifications adéquates sont apportées.¹⁰

Section 4 – Dépistage de sérums spécifiques

14. Pour ces protéines provenant d'une source allergénique connue, ou qui ont une homologie de séquence avec un allergène connu, des tests immunologiques devraient être effectués lorsque les sérums existent. Les sérums de personnes qui ont une allergie cliniquement reconnue à la source de protéine peuvent être utilisés pour tester la fixation spécifique de la protéine aux anticorps de la catégorie IgE dans des essais *in vitro*. La question critique pour de tels essais sera la disponibilité de sérums humains provenant d'un nombre suffisant de personnes.¹¹ De plus, la qualité des sérums et la procédure d'essai doivent être normalisées pour donner un résultat de test valide. Pour les protéines provenant de sources non connues pour être allergéniques et qui ne présentent pas d'homologie de séquence avec un allergène connu, un criblage ciblé de sérum, peut être considéré lorsque ces tests, tels que décrits au paragraphe 17, sont disponibles.

15. Dans le cas d'une protéine nouvellement exprimée dérivée d'une source allergénique connue, un résultat négatif lors d'essais immunologiques *in vitro* ne doit pas être considéré comme suffisant, mais devrait inciter à mener des essais supplémentaires, tels que le recours possible à des tests cutanés et à des protocoles¹² *ex vivo*. Un résultat positif à de tels tests indiquerait un potentiel allergène.

¹⁰ Rapport de la Consultation mixte FAO/OMS d'experts sur l'allergénicité des aliments dérivés des biotechnologies (2001): section 6 «résistance à la pepsine».

¹¹ Selon le rapport de la Consultation mixte FAO/OMS d'experts sur l'évaluation de l'allergénicité des aliments dérivés des biotechnologies (22-25 janvier 2001, Rome, Italie), un minimum de 8 sérums pertinents est requis pour atteindre une certitude de 99% que la nouvelle protéine n'est pas un allergène dans le cas d'un allergène majeur. De même, un minimum de 24 sérums pertinents est requis pour atteindre le même niveau de certitude dans le cas d'un allergène mineur. Il est reconnu que ces quantités de sérums peuvent ne pas être disponibles pour des questions de mise à l'essai.

¹² La procédure *ex vivo* est décrite comme étant le test de l'allergénicité à l'aide de cultures de cellules ou de tissus provenant de sujets humains allergiques (Rapport de la Consultation mixte FAO/OMS d'experts sur l'évaluation de l'allergénicité des aliments dérivés des biotechnologies).

Section 5 – Autres considérations

16. L'exposition absolue à la protéine nouvellement exprimée et les effets des procédés de transformation alimentaire pertinents conduiront à une conclusion générale sur le potentiel de risque pour la santé humaine. À cet égard, la nature du produit alimentaire destiné à la consommation devrait être prise en considération lors de la détermination des types de transformation qui seraient utilisés et leurs effets sur la présence de la protéine dans le produit alimentaire final.

17. Comme les connaissances scientifiques et la technologie évoluent, d'autres méthodes et outils peuvent être examinés pour évaluer le potentiel d'allergénicité des protéines nouvellement exprimées dans le cadre de la stratégie d'évaluation. Ces méthodes devraient être scientifiquement solides et comprendre un criblage ciblé de sérum (c'est-à-dire l'évaluation de fixation sur IgE dans le sérum des individus avec des réponses allergiques validées cliniquement pour des catégories d'aliments largement apparentés); la constitution de banques de sérum internationales; l'utilisation de modèles animaux; et l'examen de protéines nouvellement exprimées pour les épitopes des cellules T et les motifs structurels associés aux allergènes.

Annexe 2. Évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de à ADN recombiné modifiées à des fins nutritionnelles et de santé

Section 1 – Introduction

1. La Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné (CAC/GL 45-2003) (Directive du Codex sur les plantes) comprend des lignes directrices générales pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné. Cette annexe comprend d'autres considérations qui se rapportent spécifiquement aux aliments modifiés à des fins nutritionnelles et de santé. Le champ d'application de ce document ne dépasse pas l'évaluation de la sécurité sanitaire et, par conséquent, il ne comprend pas l'évaluation des avantages mêmes ou toute allégation relative à la santé ou mesure de gestion des risques correspondante¹³.

2. Les facteurs suivants déterminent si une plante à ADN recombiné est une plante à ADN recombiné modifiée

¹³ Principes pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes (CAC/GL 44-2003, paragraphe 19).

à des fins nutritionnelles et de santé et, à ce titre, entre dans le champ d'application de la présente annexe:

- a) La plante à ADN recombiné présente un trait particulier dans sa portion destinée à l'alimentation.
- b) Ce trait est le résultat de: i) l'introduction de nouveau(x) nutriment(s) ou de substance(s) apparentée(s); ii) la modification de la quantité ou de la biodisponibilité de nouveau(x) nutriment(s) ou de substance(s) apparentée(s); iii) l'élimination ou la réduction de substance(s) indésirable(s) (par exemple allergènes ou produits toxiques), ou iv) la modification de l'interaction de ces substances sur le plan nutritionnel ou sanitaire.

Section 2 – Définition

3. La définition suivante se rapporte à la présente annexe: 'élément nutritif'¹⁴, toute substance normalement consommée en tant que constituant d'un aliment:

- a) qui fournit de l'énergie; ou
- b) qui est nécessaire à la croissance, au développement et au maintien de la vie en bonne santé; ou
- c) en l'absence duquel se produisent des altérations biochimiques ou physiologiques caractéristiques.

4. La présente Annexe utilise, selon qu'il convient, des définitions de concepts nutritionnels fondamentaux figurant ou devant être élaborées dans des textes pertinents du Codex, notamment dans ceux préparés par le Comité du Codex sur la nutrition et les aliments diététiques ou de régime.

Section 3 – Évaluation de la sécurité sanitaire des aliments

5. Les Principes généraux régissant l'adjonction d'éléments nutritifs aux aliments du Codex (CAG/GL 09-1987) s'appliquent généralement à l'évaluation des aliments dérivés de plantes modifiées par l'augmentation de la quantité d'éléments nutritifs ou de substances apparentées qui sont disponibles pour l'absorption et le métabolisme. Le cadre de la sécurité sanitaire des aliments souligné dans la Directive du Codex sur les plantes¹⁵ s'applique à l'évaluation globale de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné modifiées à des fins nutritionnelles et de santé. Il est possible de trouver d'autres considérations sur

l'évaluation de la sécurité sanitaire de ces aliments dans la présente annexe.

6. Bien que les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné modifiées à des fins nutritionnelles et de santé puissent comporter des avantages pour certaines populations/sous-populations, ils peuvent représenter des risques pour d'autres¹⁶.

7. Plutôt que de chercher à identifier tous les dangers associés à un aliment donné, l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné vise à déceler les dangers nouveaux ou changés par rapport au produit traditionnel de référence¹⁷. Comme les plantes à ADN recombiné modifiées à des fins nutritionnelles et de santé engendrent des produits alimentaires dont la composition peut être très différente de leurs produits traditionnels de référence, le choix d'un facteur de comparaison approprié¹⁸ est d'une grande importance dans le cadre de l'évaluation de la sécurité sanitaire dont il est question dans la présente annexe. Les changements notés pour une plante modifiée à des fins nutritionnelles et de santé font l'objet de cette évaluation de la sécurité sanitaire.

8. Les limites supérieures d'apport de nombreux éléments nutritifs fixées par des organismes nationaux, régionaux et internationaux¹⁹ pourraient être prises en considération, au besoin. La base utilisée pour calculer ces limites doit aussi être prise en considération pour évaluer, au niveau de la santé publique, les implications d'un éventuel dépassement des limites.

9. L'évaluation de la sécurité sanitaire de substances apparentées doit suivre une approche au cas par cas tenant compte des limites supérieures et d'autres valeurs, au besoin.

10. Bien qu'il soit préférable d'utiliser une limite supérieure d'apport déterminée de manière scientifique pour un élément nutritif ou une substance apparentée, lorsqu'aucune valeur n'est déterminée à cet effet, il est possible de prendre en considération les antécédents d'utilisation sûre établis pour les éléments nutritifs ou les substances apparentées consommés dans le régime alimentaire, si l'exposition prévue ou prévisible correspond à ces limites d'antécédents d'utilisation sûre.

11. Lors de l'enrichissement traditionnel des aliments, un élément nutritif ou une substance apparentée est ajouté à des concentrations contrôlées et sa forme chimique est caractérisée. Les niveaux de concentration des éléments nutritifs ou des substances apparentées des plantes peu-

¹⁴ Principes généraux régissant l'adjonction d'éléments nutritifs aux aliments - CAC/GL 09-1987.

¹⁵ Paragraphes 18-21 (Cadre de la sécurité) et 48-53 (Modification nutritionnelle).

¹⁶ Le paragraphe 49 de la Directive du Codex sur les plantes donne des lignes directrices supplémentaires pour les groupes de population fragiles et très à risque.

¹⁷ Directive du Codex sur les plantes, paragraphe 4.

¹⁸ Directive du Codex sur les plantes, paragraphe 51.

¹⁹ Lorsque ces lignes directrices ne sont pas données par Codex, il est préférable de prendre en considération les renseignements fournis par la FAO/l'OMS.

vent varier en raison des conditions de croissance, autant pour les plantes que l'on fait pousser de manière traditionnelle que pour celles dont l'ADN a été recombiné. De plus, plusieurs formes chimiques de l'élément nutritif peuvent être exprimées dans l'aliment en raison de cette modification et celles-ci pourraient ne pas être caractérisées d'un point de vue nutritionnel. Selon le cas, des renseignements pourraient être requis sur les différentes formes chimiques des éléments nutritifs ou des substances apparentées compris dans la portion de la plante destinée à l'alimentation, ainsi que sur leur niveau respectif.

12. La biodisponibilité des éléments nutritifs, des substances apparentées ou des substances indésirables se trouvant dans les aliments dérivés qui étaient l'objet de la modification de plantes à ADN recombiné doit être établie, au besoin. Si plusieurs formes chimiques de l'élément nutritif ou de la substance apparentée sont présentes, il conviendra, le cas échéant, de déterminer leur biodisponibilité combinée.

13. La biodisponibilité varie selon les éléments nutritifs, et les méthodes de détermination de la biodisponibilité doivent être appropriées pour l'élément nutritif, l'aliment contenant l'élément nutritif, ainsi que la santé, l'état nutritionnel et les habitudes alimentaires des populations précises consommant cet aliment. Il existe des méthodes de détermination de la biodisponibilité *in vitro* et *in vivo*, cette dernière étant effectuée sur les animaux et les humains. Les méthodes *in vitro* peuvent fournir des renseignements sur l'évaluation du degré de libération d'une substance provenant des tissus végétaux pendant la digestion. Les études *in vivo* sur les animaux ont un intérêt limité pour évaluer la valeur nutritionnelle ou la biodisponibilité d'un élément nutritif pour les êtres humains et exigeraient une conception très attentive pour être pertinentes. Les études *in vivo* sur les humains peuvent fournir plus de renseignements pertinents, à savoir si l'élément nutritif ou la substance apparentée est biodisponible, et à quel degré.

14. Le paragraphe 49 de la Directive du Codex sur les plantes comprend des lignes directrices sur l'évaluation de l'exposition alimentaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné ayant subi des modifications sur le plan nutritionnel. Dans le contexte de la présente annexe, l'évaluation de l'exposition alimentaire correspond à l'estimation de la concentration des éléments nutritifs ou des substances apparentées dans un aliment, à la consommation prévue ou prévisible de cet aliment et à tout facteur connu ayant une incidence sur la biodisponibilité. L'exposition à des éléments nutritifs ou à des substances apparentées doit être évaluée dans le contexte de l'ensemble du régime, et l'évaluation doit être effec-

tuée selon la consommation alimentaire habituelle de l'aliment correspondant qui risque d'être remplacé, dans la population visée. Lors de l'évaluation de l'exposition, il convient de tenir compte d'informations sur d'éventuels effets nutritionnels négatifs découlant de la consommation de l'aliment modifié, par rapport à l'aliment qu'il est censé remplacer. La plupart des aspects de l'évaluation de l'exposition, sinon tous, ne sont pas exclusifs aux plantes à ADN recombiné modifiées à des fins nutritionnelles et de santé.²⁰

15. La première étape d'une évaluation de l'exposition consiste à déterminer les niveaux des substances en question dans la portion de la plante destinée à l'alimentation. La Directive du Codex sur les plantes comprend des lignes directrices sur la détermination des changements de niveaux de ces substances²¹.

16. Les habitudes de consommation varient d'un pays à l'autre selon l'importance de l'aliment dans l'alimentation d'une population donnée. Ainsi, il est recommandé de tirer les estimations de la consommation des données sur la consommation alimentaire nationale ou régionale, lorsque cela est possible, et d'utiliser les lignes directrices existantes²² sur l'estimation de l'exposition au sein d'une population donnée. Lorsque les données nationales et régionales sur la consommation d'aliments ne sont pas disponibles, les données sur les disponibilités alimentaires peuvent s'avérer une ressource utile²³.

17. Afin d'évaluer la sécurité sanitaire d'un aliment dérivé d'une plante à ADN recombiné modifiée à des fins nutritionnelles et de santé, l'apport estimé de l'élément nutritif ou de la substance apparentée au sein de la population est comparé aux valeurs de référence nutritionnelles ou toxicologiques, comme les limites supérieures d'apport, les DJA pour cet élément nutritif ou substance apparentée, lorsque ces valeurs existent. Cette démarche peut comprendre des évaluations de différents scénarios de consommation par rapport à la valeur de référence nutritionnelle, en tenant compte des changements possibles de la biodisponibilité, ou englober des méthodes probabilistes qui caractérisent la distribution des expositions dans les populations visées.

²⁰ Des lignes d'orientations complémentaires sur l'évaluation de l'exposition d'origine alimentaire des éléments nutritifs et substances apparentées figurent dans le rapport d'un Atelier technique conjoint FAO/OMS sur l'évaluation des risques liés aux nutriments, siège de l'OMS, Genève, Suisse, 2-6 mai 2005.

²¹ Paragraphes 44 et 45.

²² Modèle pour l'établissement de limites supérieures d'apport en nutriments et substances apparentées. Rapport d'un atelier technique conjoint FAO/OMS sur l'évaluation des risques liés aux nutriments, siège de l'OMS, Genève, Suisse, 2-6 mai 2005.

²³ Les données sur les produits alimentaires de base peuvent être complétées par des informations tirées des bilans alimentaires de la FAO.

Annexe 3. Évaluation de la sécurité sanitaire des aliments en cas de présence à faible concentration de matériel végétal à ADN recombiné dans les aliments

Section 1 – Préambule

1. Un nombre croissant de plantes à ADN recombiné est autorisé pour la production commerciale, pourtant, il existe des différences dans les conditions d'approbation de ce type de plantes selon les pays. Comme conséquence de ces autorisations asynchrones, de faibles concentrations de matériel végétal à ADN recombiné ayant fait l'objet d'une évaluation de la sécurité sanitaire des aliments, conformément à la Directive du Codex régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné (CAC/GL 45-2003) (Directive du Codex sur les plantes) dans un ou plusieurs pays, peuvent parfois être présentes dans les aliments dans des pays importateurs où la sécurité sanitaire des plantes à ADN recombiné en question n'a pas été établie.

2. Cette annexe décrit l'approche recommandée pour évaluer la sécurité sanitaire des aliments en cas de présence à faible concentration de matériel végétal à ADN recombiné ou pour se préparer à une telle éventualité²⁴.

3. Cette annexe décrit également les systèmes de partage de données et d'informations pour faciliter l'utilisation de l'annexe et déterminer son applicabilité.

4. Cette annexe peut s'appliquer dans deux cas d'expositions par le régime alimentaire:

a) L'exposition à des produits tels que les céréales, les légumineux et les graines oléagineuses, qui au contact d'une variété non autorisée dans le pays importateur aurait pour effet probable de diluer de faibles concentrations à n'importe quel moment. Ceci serait l'éventualité la plus fréquente de présence à faible concentration de matériel végétal à ADN recombiné. Lorsqu'il est utilisé dans des denrées alimentaires traitées, un mélange, quel qu'il soit, même accidentel, de matériel dérivé de plantes à ADN recombiné ne serait présent qu'à faible dose dans une portion individuelle de nourriture pour les raisons suivantes: toute portion de céréales, de légumineux ou des graines oléagineuses proviendrait nécessairement de différentes plantes et d'exploitations agricoles multiples, ces types de produits sont ensuite mélangés dans

des silos à grains, puis mélangés une fois de plus dans des cargaisons destinées à l'exportation, et à nouveau à l'importation.

b) L'exposition à des aliments généralement consommés entiers et non dilués, tels que certains fruits et légumes comme les pommes de terre, les tomates et les papayes, qui pourraient entrer en contact avec une forme non diluée de matériel végétal à ADN recombiné non autorisé même si de tels cas sont rares. Même si la probabilité de consommer un fruit ou un légume provenant d'une variété non autorisée est faible et la probabilité d'une consommation répétée encore plus faible, une telle consommation, quelle qu'elle soit, pourrait être la totalité d'un fruit ou d'un légume non autorisé.

5. Dans les deux cas, l'exposition par le régime alimentaire serait significativement plus faible que celle étudiée lors d'une évaluation de la sécurité sanitaire de la plante à ADN recombiné dans le respect de la Directive du Codex sur les plantes. Par conséquent, seuls certains éléments de la Directive du Codex sur les plantes conserveront leur pertinence et sont donc inclus dans cette annexe.

6. Cette annexe ne doit pas:

- porter sur les mesures de gestion des risques; les autorités nationales décideront quand le matériel végétal à ADN recombiné est présent en concentration suffisamment faible pour que cette annexe soit applicable;
- empêcher les autorités nationales d'effectuer une évaluation des risques dans le respect de la Directive du Codex sur les plantes; les pays peuvent décider quand et comment utiliser l'annexe dans le contexte de leurs systèmes réglementaires; ou
- annuler la responsabilité des industries, des exportateurs et, le cas échéant, des autorités nationales compétentes de continuer à répondre aux critères d'importation pertinents des pays, y compris en ce qui concerne le matériel à ADN recombiné non autorisé.

Section 2 – Considérations générales et autres

7. Pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments en cas de présence à faible concentration de matériel végétal à ADN recombiné dans les aliments, les sections 4 et 5 de la Directive du Codex sur les plantes s'appliquent, telles qu'elles sont amendées ci-après. Les paragraphes qui s'appliquent sont indiqués de manière spécifique. Les paragraphes de la Directive du Codex sur les plantes qui ne sont pas cités peuvent ne pas faire l'objet d'un examen.

²⁴ Cette directive ne s'appliquera pas à une plante à ADN recombiné qui n'aura pas été autorisée dans un pays importateur à l'issue d'une évaluation de la sécurité sanitaire de l'aliment menée par ce pays.



Description de la plante à adn recombiné

8. Le paragraphe 22 de la Directive du Codex sur les plantes s'applique.

Description de la plante hôte et de son utilisation comme aliment

9. Les paragraphes 23, 24 et 25 de la Directive du Codex sur les plantes s'appliquent.

Description de l'organisme ou des organismes donneur(s)

10. Des informations devraient être fournies sur le ou les organisme(s) donneur(s) et, le cas échéant, sur d'autres espèces apparentées. Il est particulièrement important de déterminer si le ou les organisme(s) donneur(s) ou d'autres membres apparentés de la famille taxonomique montrent naturellement des caractéristiques pathogènes ou produisent des toxines, ou ont d'autres caractères affectant la santé humaine. La description du ou des organisme(s) donneur(s) devrait inclure:

- A) Son(s) nom(s) usuel(s) ou courant(s);
- B) le nom scientifique;
- C) la classification taxonomique;
- D) des informations sur son histoire naturelle en ce qui concerne la sécurité sanitaire de l'aliment;
- E) des informations sur les toxines et les allergènes survenant naturellement; pour les micro organismes, des informations complémentaires sur la pathogénicité et les relations avec des pathogènes connus; et
- F) des informations sur des usages passés et présents, dans l'approvisionnement alimentaire et de voies d'exposition autres que l'usage alimentaire prévu (par exemple, présence éventuelle en tant que contaminant)²⁵.

Description de la ou des modification(s) génétique(s)

11. Les paragraphes 27, 28 et 29 de la Directive du Codex sur les plantes s'appliquent.

Caractérisation de la ou des modification(s) génétique(s)

12. Les paragraphes 30 et 31 de la Directive du Codex sur les plantes s'appliquent.

²⁵ Le texte de ce paragraphe a été adapté du paragraphe 26 de la Directive du Codex sur les plantes.

13. Des informations devraient être fournies sur toutes les substances exprimées par la plante à ADN recombiné, notamment:

- A) le(s) produit(s) du gène (une protéine ou un ARN non traduit)
- B) la fonction du ou des produit(s) du gène
- C) la description phénotypique du ou des nouveau(x) caractère(s)
- D) Les niveaux et site d'expression dans la plante du ou des produit(s) du gène exprimé et les niveaux de ses métabolites dans les parties comestibles de la plante; et
- E) Lorsque c'est possible, la quantité du ou des produit(s) du gène cible si la fonction de(s) séquence(s)/gène(s) exprimé(s) doit modifier l'accumulation d'un ARNm endogène spécifique ou d'une protéine.²⁶

14. Le paragraphe 33 de la Directive du Codex sur les plantes s'applique.

Évaluation de la sécurité sanitaire

Substances exprimées (substances qui ne sont pas des acides-nucléiques)

Évaluation de la toxicité éventuelle

15. L'évaluation de la sécurité sanitaire devrait tenir compte de la nature chimique et la fonction de la nouvelle substance exprimée et mesurer la concentration de la substance dans les parties comestibles de la plante à ADN recombiné, en incluant les valeurs moyennes et ses écarts-types.²⁷

16. Les informations devraient être fournies pour s'assurer que les gènes d'organisme(s) donneur(s) codant pour des toxines connus présents dans le ou les organisme(s) donneur(s) ne sont pas transférés à des plantes à ADN recombiné qui n'expriment pas normalement ces caractéristiques toxiques. Cette garantie est particulièrement importante dans les cas où une plante à ADN recombiné est préparée différemment du végétal donneur, étant donné que les techniques de transformation alimentaire habituellement associées à l'organisme donneur peuvent désactiver; dégrader ou éliminer les substances toxiques.²⁸

17. Le paragraphe 37 de la Directive du Codex sur les plantes s'applique.

18. Dans le cas de protéines, l'évaluation de la toxicité potentielle devrait se focaliser sur les similarités des séquences d'acides aminés entre la protéine d'une part et les protéines toxiques connues d'autre part, ainsi que sur

²⁶ Le texte de ce paragraphe a été adapté du paragraphe 32 de la Directive du Codex sur les plantes.

²⁷ Le texte de ce paragraphe a été adapté du paragraphe 35 de la Directive du Codex sur les plantes.

²⁸ Le texte de ce paragraphe a été adapté du paragraphe 36 de la Directive du Codex sur les plantes.

leur stabilité à la chaleur ou au processus de transformation et à la dégradation dans des modèles de simulation représentatifs des conditions gastriques et intestinales. Des études de toxicité orale²⁹ appropriées peuvent être nécessaires dans le cas où la protéine présente dans l'aliment n'est pas similaire à des protéines précédemment consommées sans incidents dans les aliments, et en tenant compte de sa fonction biologique quand elle est connue.³⁰

19. Les paragraphes 39 et 40 de la Directive du Codex sur les plantes s'appliquent.

Évaluation de l'allergénicité potentielle (protéines)

20. Les paragraphes 41, 42, 43 de la Directive du Codex sur les plantes s'appliquent.

Analyses des principales substances toxiques et des allergènes

21. Des analyses de concentration des principales substances toxiques³¹ et des allergènes sont importantes dans certains cas de plantes à ADN recombiné (par exemple, ceux qui sont généralement consommés entiers et non dilués, tels que les pommes de terre, les tomates et les papayes). Les analyses des concentrations des principales substances toxiques et des allergènes de la plante à ADN recombiné caractéristiques de l'aliment devraient être comparées à une analyse équivalente d'un produit traditionnel de référence cultivé et récolté dans les mêmes conditions. La signification statistique de toute différence observée devrait être évaluée dans le contexte de la gamme de la variation naturelle du paramètre analysé pour déterminer sa signification biologique. Le(s) référentiel(s) utilisé(s) dans cette évaluation devrai(en)t être idéalement une lignée parentale la plus proche de l'isogénie. En pratique, cela peut ne pas être possible dans tous les cas, il faudra alors choisir la lignée la plus proche possible. Le but de cette comparaison est d'établir que des substances qui peuvent affecter la sécurité sanitaire de l'aliment n'ont pas été altérées de telle façon qu'elles auraient un impact néfaste sur la santé humaine.³²

22. La localisation des sites d'essais devrait être représentative de la gamme de conditions environnementales

²⁹ Des directives relatives à la toxicité orale ont été élaborées dans des forums internationaux comme par exemple *Les Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques*.

³⁰ Le texte de ce paragraphe a été adapté du paragraphe 38 de la Directive du Codex sur les plantes.

³¹ Les principales substances toxiques sont les composés toxicologiquement significatifs connus et présents naturellement dans la plante, comme les composés dont la toxicité potentielle et les concentrations peuvent influencer significativement sur la santé (par exemple, la solanine des pommes de terre si sa concentration augmente).

³² Le texte de ce paragraphe a été adapté du paragraphe 44 de la Directive du Codex sur les plantes.

dans laquelle cette variété de plante est censée être cultivée. Le nombre de sites d'essais devrait être suffisant pour permettre une évaluation précise des principales substances toxiques et des allergènes dans l'ensemble de ces conditions. De même, les essais devraient être conduits sur un nombre de générations suffisant pour permettre une exposition conforme à la variété des conditions rencontrées dans la nature. Afin de minimiser les effets environnementaux, et pour réduire les effets de variations génotypiques survenant naturellement au sein d'une variété cultivée, chaque site d'essais devrait être répliqué. Un nombre adéquat de plantes devraient être échantillonnées et les méthodes d'analyse devraient être suffisamment sensibles et spécifiques pour détecter des variations des principales substances toxiques et des allergènes.³³

Évaluation des métabolites

23. Certaines plantes à ADN recombiné peuvent avoir été modifiées de telle sorte qu'il pourrait en résulter des nouveaux métabolites ou des modifications des niveaux de divers métabolites dans l'aliment. Dans certains cas d'aliments dérivés de plantes à ADN recombiné (par exemple, ceux qui sont généralement consommés entiers et non dilués), une attention particulière devrait être portée à l'accumulation potentielle, dans les aliments, de métabolites qui pourraient avoir un effet néfaste sur la santé humaine. L'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments en cas de présence à faible concentration de matériel à ADN recombiné nécessite l'investigation des niveaux de résidus et de métabolites dans l'aliment. Lorsque des modifications de niveaux de résidus ou de métabolites sont identifiés dans les aliments, une attention particulière doit être donnée aux effets éventuels sur la santé humaine en utilisant les procédures classiques d'établissement de la sécurité sanitaire de tels métabolites (par exemple, procédures pour évaluer l'innocuité des produits chimiques dans les aliments pour la santé humaine).³⁴

Transformation des aliments

24. Les éventuels effets de la transformation des aliments, y compris une préparation à domicile, effectuée sur des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné devraient être considérés. Par exemple, des changements peuvent survenir en ce qui concerne la stabilité à la chaleur d'un produit toxique endogène. De ce fait, des informations décrivant les conditions de transformation appliquées dans la production d'un aliment à partir de la plante

³³ Le texte de ce paragraphe a été adapté du paragraphe 45 de la Directive du Codex sur les plantes.

³⁴ Le texte de ce paragraphe a été adapté du paragraphe 46 de la Directive du Codex sur les plantes.

devraient être fournies. Par exemple, dans le cas d'huiles végétales, des informations devraient être fournies sur le processus d'extraction et les étapes de raffinage consécutives.³⁵

Accumulation potentielle de substances significatives pour la santé humaine

25. Certaines plantes à ADN recombiné peuvent présenter des traits (par exemple, une tolérance à un herbicide) qui peuvent conduire indirectement à une accumulation potentielle de résidus de pesticides, de métabolites dégradés de ces résidus, de métabolites toxiques, de contaminants ou d'autres substances qui peuvent être néfastes pour la santé humaine. Dans certains cas d'aliments dérivés de plantes à ADN recombiné (par exemple, ceux qui sont généralement consommés entiers et non dilués), l'évaluation des risques devrait prendre en compte ce potentiel d'accumulation. Les procédures traditionnelles pour établir la sécurité sanitaire de ces composés (par exemple, pour l'évaluation de la sécurité des produits chimiques pour l'homme) devraient être appliquées.³⁶

Utilisation de gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques

26. Les paragraphes 55, 56, 57 et 58 de la Directive du Codex sur les plantes s'appliquent.

Section 3 – directive sur le partage des données et des informations

27. Pour utiliser cette annexe, les pays membres du Codex devront avoir accès à des données et informations essentielles.

28. Les pays membres du Codex devraient fournir des informations sur les plantes à ADN recombiné autorisées à une base de données centrale accessible à tous, qui serait mise à jour par la FAO, conformément à la Directive du Codex sur les plantes. Ces informations devraient être présentées selon le format suivant:

- a) le nom du demandeur du produit;
- b) le résumé de la demande;
- c) le pays accordant l'autorisation;
- d) la date d'autorisation;
- e) le champ d'application de l'autorisation;
- f) l'identificateur unique;

³⁵ Le texte de ce paragraphe a été adapté du paragraphe 47 de la Directive du Codex sur les plantes.

³⁶ Le texte de ce paragraphe a été adapté du paragraphe 54 de la Directive du Codex sur les plantes.

g) des liens vers les informations sur le même produit contenues dans d'autres bases de données tenues à jour par des organisations internationales pertinentes, selon qu'il conviendra;

h) le résumé de l'évaluation de la sécurité sanitaire, qui doit être conforme à la structure de l'évaluation de la sécurité sanitaire figurant dans la Directive du Codex sur les plantes;

i) le lieu où les protocoles pour une méthode de détection et le matériel de référence approprié (non viable ou dans certains cas viable), adaptés à des situations de faible concentration, peuvent être obtenus;³⁷

j) les coordonnées des autorités compétentes en charge de l'évaluation de la sécurité sanitaire et du demandeur du produit.

29. Ce processus devrait faciliter l'accès rapide des membres du Codex importateurs à des informations complémentaires pertinentes pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dans des cas de faible concentration de matériel végétal à ADN recombiné, conformément à cette annexe.

30. Les membres du Codex accordant l'autorisation devraient fournir des informations complémentaires aux autres pays membres du Codex sur son évaluation de la sécurité sanitaire selon la Directive du Codex sur les plantes et en conformité avec son cadre réglementaire/juridique.

31. Le demandeur du produit devrait fournir les informations et les éclaircissements nécessaires permettant la poursuite de l'évaluation conformément à cette annexe ainsi qu'un protocole validé spécifique à un événement ou une méthode de détection spécifique à un caractère adapté à une situation de faible concentration et le matériel de référence approprié (non viable ou dans certains cas viable) sans préjudice des préoccupations légitimes quant à la confidentialité des informations commerciales et industrielles.

32. Le cas échéant, toutes nouvelles informations scientifiques pertinentes quant aux conclusions de l'évaluation de la sécurité sanitaire, conduite conformément à la Directive du Codex sur les plantes, devraient être fournies par le membre du Codex accordant l'autorisation ●

³⁷ Cette information peut être fournie par le demandeur du produit ou dans certains cas par les membres du Codex.