



Aliments dérivés des biotechnologies modernes

Deuxième édition



Organisation
mondiale de la Santé



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

Aliments dérivés des biotechnologies modernes

Deuxième édition

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR L'ALIMENTATION ET L'AGRICULTURE

Rome, 2009

Les appellations employées dans ce produit d'information et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) ni de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) aucune prise de position quant au statut juridique ou au stade de développement des pays, territoires, villes ou zones ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. La mention de sociétés déterminées ou de produits de fabricants, qu'ils soient ou non brevetés, n'entraîne, de la part de la FAO ou de l'OMS, aucune approbation ou recommandation desdits produits de préférence à d'autres de nature analogue qui ne sont pas cités.

ISBN 978-92-5-205915-8

Tous droits réservés. Les informations contenues dans ce produit d'information peuvent être reproduites ou diffusées à des fins éducatives et non commerciales sans autorisation préalable du détenteur des droits d'auteur à condition que la source des informations soit clairement indiquée. Ces informations ne peuvent toutefois pas être reproduites pour la revente ou d'autres fins commerciales sans l'autorisation écrite du détenteur des droits d'auteur. Les demandes d'autorisation devront être adressées au:

Chef de la
Sous-division des politiques et de l'appui en matière de publications électroniques,
Division de la communication,
FAO,
Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Rome, Italie
ou, par courrier électronique, à
copyright@fao.org

© FAO et OMS 2009

LA COMMISSION DU CODEX ALIMENTARIUS

La Commission du Codex Alimentarius est un organisme intergouvernemental de plus de 180 membres, relevant du Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires tel qu'établi par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) dans le but de protéger la santé des consommateurs et d'assurer des pratiques loyales dans le commerce alimentaire. La Commission promeut aussi la coordination de tous les travaux en matière de normes alimentaires entrepris par des organisations internationales gouvernementales et non gouvernementales.

Le *Codex Alimentarius* (en latin, loi ou code alimentaire) est le résultat du travail de la Commission: un recueil de normes alimentaires, lignes directrices, codes d'usages et autres recommandations internationalement adoptés. Les textes contenus dans la présente publication font partie du Codex Alimentarius.

ALIMENTS DÉRIVÉS DES BIOTECHNOLOGIES MODERNES Deuxième édition

Les textes dans cette publication représentent le résultat des travaux de la Commission du Codex Alimentarius concernant les principes et les directives régissant l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés des biotechnologies modernes. Ces textes donnent des lignes d'orientation sur la façon d'évaluer la sécurité sanitaire de ces aliments et ainsi protéger la santé des consommateurs. Cette deuxième édition comprend tous les textes adoptés par la Commission du Codex Alimentarius jusqu'en 2008.

Pour plus de renseignements sur ces textes ou sur tout autre aspect de la Commission du Codex Alimentarius, s'adresser au:

Secrétaire
Commission du Codex Alimentarius
Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires
Viale delle Terme di Caracalla
00153 Rome, Italie
Télécopie: +39 06570 54593
Courrier électronique: codex@fao.org
<http://www.codexalimentarius.net>

ALIMENTS DÉRIVÉS DES BIOTECHNOLOGIES MODERNES

Deuxième édition

PRÉFACE	iii
PRINCIPES POUR L'ANALYSE DES RISQUES LIÉS AUX ALIMENTS DÉRIVÉS DES BIOTECHNOLOGIES MODERNES CAC/GL 44-2003	1
DIRECTIVE RÉGISSANT LA CONDUITE DE L'ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS DÉRIVÉS DE PLANTES À ADN RECOMBINÉ CAC/GL 45-2003	7
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	39
DIRECTIVE RÉGISSANT LA CONDUITE DE L'ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS DÉRIVÉS D'ANIMAUX À ADN RECOMBINÉ CAC/GL 68-2008	63

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'historique de leur consommation sûre par l'être humain. Il est reconnu que dans nombre de 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 Alimentarius¹ 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 Alimentarius ainsi que par les *Principes de travail pour l'analyse des risques*².
3. Alors que l'analyse des risques est utilisée depuis longtemps pour les risques chimiques (par exemple, 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.

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).

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'aliment⁵.

SECTION 3 – PRINCIPES

9. Le processus de l'analyse des risques pour les aliments dérivés des biotechnologies modernes devrait être compatible avec les *Principes de travail pour l'analyse des risques*.

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

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.

- 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 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

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).

conformément aux dispositions générales de la Commission du Codex Alimentarius⁷ ainsi qu'aux *Principes de travail pour l'analyse des risques*.

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 susceptibles 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.

⁷ Voir la note de bas de page 1.

⁸ Référence est faite au Comité du Codex sur l'étiquetage des denrées alimentaires pour l'*Avant-projet de Directives 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 de la Procédure d'élaboration du Codex.

⁹ Il est admis que le traçage de produit a d'autres applications. Celles-ci doivent se conformer aux dispositions de l'Accord sur l'application des mesures sanitaires et phytosanitaires (Accord SPS) et l'Accord sur l'application des mesures sanitaires et phytosanitaires (Accord 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: *Principes applicables à la traçabilité/au traçage des produits en tant qu'outil d'un système d'inspection et de certification des denrées alimentaires* (CAC/GL 60-2006).

Communication sur les 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 décision 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 du niveau des risques présentés par ces aliments et les produits traditionnels de référence devraient être évitées.
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 principes¹⁰.

¹⁰ 10 Référence est faite à l'assistance technique dans le cadre des provisions de l'Article 9 de l'Accord SPS et de l'Article 11 de l'Accord OTC.

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. Étant 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.

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* (CAC/GL 44-2003). 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 discrètes comme les additifs alimentaires et les résidus de pesticides ou à un contaminant chimique ou microbien spécifique qui présente 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 lorsqu'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* (CAC/GL 44-2003). 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 (CAC/GL 44-2003) 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 peuvent 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'aliment¹.

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 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

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

- 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'être humain, 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'être humain. En outre, la valeur nutritionnelle et l'équilibre des régimes alimentaires utilisés sont 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.
 12. Compte tenu des difficultés que représente l'application des procédures traditionnelles d'essais 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 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 «imprévisibles». 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

² Le concept d'équivalence en substance (équivalence substantielle) comme décrit dans le rapport de la Consultation mixte FAO/OMS d'experts (*Safety aspects of genetically modified foods of plant origin*, WHO/SDE/PHE/FOS/00.6, OMS, Genève, Suisse, 2000).

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 (par exemple, 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 (par exemple, présence de facteurs antinutritionnels). 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, 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 (par exemple, 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 (par exemple, transformation au moyen d'*Agrobacterium*);
 - B. si cela est applicable, des informations sur l'ADN utilisé pour modifier la plante (par exemple, 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 (par exemple, 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 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.
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 écarts 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 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.
- 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 (par exemple, 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.
- Évaluation 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

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* publiées par l'Organisation de coopération et de développement économiques.

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.

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 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 (par exemple, 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.
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'essais 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 échantillonné et les méthodes d'analyse devraient être suffisamment sensibles et spécifiques pour détecter des variations des composants clés.

Évaluation 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 sanitaire de telles plantes

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, 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 (par exemple, la solanine des pommes de terre si sa concentration augmente, le sélénium dans le blé) et les allergènes.

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 (par exemple, 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 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.

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 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.

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.
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 sur l'alimentation animale 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'être humain) 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 écartée⁶.
57. Lors de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments contenant des gènes marqueurs de résistance à un antibiotique, les facteurs suivants devraient être pris en considération:
- A. l'utilisation clinique et vétérinaire et l'importance de l'antibiotique en question; (Certains antibiotiques sont actuellement les seuls médicaments efficaces disponibles pour traiter certaines pathologies [par exemple, la vancomycine pour le traitement de certaines infections par staphylocoques]. Les gènes marqueurs conférant la résistance à de tels antibiotiques ne devraient pas être utilisés dans les plantes à ADN recombiné.)
 - B. si la présence dans l'aliment d'une enzyme ou d'une protéine codée par le gène marqueur de résistance peut affecter l'efficacité thérapeutique d'un antibiotique administré par voie orale, et
(Cette évaluation devrait fournir une estimation de la quantité d'antibiotique ingéré par voie orale qui pourrait être dégradée du fait de la présence de l'enzyme dans l'aliment, en prenant en compte des facteurs tels que le dosage de l'antibiotique, la quantité d'enzyme susceptible de rester dans l'aliment après exposition aux conditions digestives, y compris dans des conditions neutres ou alcalines de l'estomac, et la nécessité de cofacteurs [par exemple, ATP] pour l'activité enzymatique ainsi que la concentration estimée de tels facteurs dans l'aliment.)
 - C. l'innocuité du produit du gène, comme c'est le cas pour tout autre produit de gène exprimé.
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.

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.

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. Cela 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'être humain 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,

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.

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 différents (c'est-à-dire les systèmes eucaryotiques vs 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; et les propriétés immunologiques et physicochimiques (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.

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 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 pour cent 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 allergénique⁹. 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 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 apportées¹⁰.

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

¹⁰ Rapport de la Consultation mixte FAO/OMS d'experts sur l'allergénicité des aliments dérivés des biotechnologies (2001): *Evaluation of allergenicity of genetically modified foods*, section 6.4 Résistance à la pepsine.

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 personnes¹¹. 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.

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 structuraux associés aux allergènes.

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 huit sérums pertinents est requis pour atteindre une certitude de 99 pour cent 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).

ANNEXE 2

ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS DÉRIVÉS DE PLANTES 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 *Principes pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes* (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 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; et
 - 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 nutritif¹⁴: 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 encore

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

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

- 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* (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 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

¹⁵ Paragraphes 18-21 et 48-53.

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

¹⁷ Directive sur les plantes, paragraphe 4.

¹⁸ Directive sur les plantes, paragraphe 51.

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

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, lorsque 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 peuvent 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 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 effectuée 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 santé²⁰.
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 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

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: *Modèle pour l'établissement de limites supérieures d'apport en nutriments et substances apparentées*, 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.

doses journalières admissibles (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.

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

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.

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 sur les plantes. Par conséquent, seuls certains éléments de la Directive sur les plantes conserveront leur pertinence et sont donc inclus dans cette annexe.
6. Cette annexe:
 - ne porte pas 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;
 - n'empêche pas les autorités nationales d'effectuer une évaluation des risques dans le respect de la Directive sur les plantes; les pays peuvent décider quand et comment utiliser l'annexe dans le contexte de leurs systèmes réglementaires; ou
 - n'annule pas 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 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 sur les plantes qui ne sont pas cités peuvent ne pas faire l'objet d'un examen.

Description de la plante à ADN recombiné

8. Le paragraphe 22 de la Directive 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 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 sur les plantes s'appliquent.

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

12. Les paragraphes 30 et 31 de la Directive sur les plantes s'appliquent.
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 protéine²⁶.
14. Le paragraphe 33 de la Directive 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 de 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 types²⁷.
16. Les informations devraient être fournies pour s'assurer que les gènes d'organisme(s) donneur(s) codant pour des toxines connues présents dans le ou les organisme(s)

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

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

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

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 toxiques²⁸.

17. Le paragraphe 37 de la Directive 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 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 connue³⁰.
19. Les paragraphes 39 et 40 de la Directive sur les plantes s'appliquent.

Évaluation de l'allergénicité potentielle (protéines)

20. Les paragraphes 41, 42, 43 de la Directive 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, et 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

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

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

³⁰ Le texte de ce paragraphe a été adapté du paragraphe 38 de la Directive 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).

sanitaire de l'aliment n'ont pas été altérées de telle façon qu'elles auraient un impact néfaste sur la santé humaine³².

22. 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'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 devrait être échantillonné et les méthodes d'analyse devraient être suffisamment sensibles et spécifiques pour détecter des variations des principales substances toxiques et des allergènes³³.

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 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 consécutives³⁵.

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

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

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

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

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'être humain) devraient être appliquées³⁶.

Utilisation de gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques

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

SECTION 3 – DIRECTIVE SUR LE PARTAGE DES DONNÉES ET DES INFORMATIONS

27. Pour utiliser cette annexe, les Membres du Codex devront avoir accès à des données et informations essentielles.
28. Les 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 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;
 - 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 obtenus³⁷; et
 - j) les coordonnées des autorités compétentes en charge de l'évaluation de la sécurité sanitaire et du demandeur du produit.

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

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

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 Membres du Codex sur son évaluation de la sécurité sanitaire selon la Directive 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 sur les plantes, devraient être fournies par le membre du Codex accordant l'autorisation.

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

SECTION 1 – CHAMP D'APPLICATION

1. Cette directive s'appuie sur les *Principes de l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes* (CAC/GL 44-2003) et traite des aspects de sécurité sanitaire et des aspects nutritionnels liés aux aliments produits par action de micro-organismes à ADN recombiné¹. Les micro-organismes à ADN recombiné utilisés pour produire ces aliments sont en général dérivés de procédés de biotechnologies modernes à partir de souches dont l'utilisation s'est avérée sûre et déterminante dans la production alimentaire. Cependant, lorsqu'il s'agit de souches receveuses dont les antécédents ne font pas état d'une utilisation sûre, leur sécurité devra être démontrée². Ces aliments et ingrédients alimentaires peuvent contenir des micro-organismes à ADN recombiné vivants ou non viables ou peuvent être fabriqués par fermentation à l'aide de micro-organismes à ADN recombiné desquels ces derniers sont ensuite éliminés.
2. Compte tenu de la possibilité que les questions énumérées ci-après soient examinées par d'autres organismes ou d'autres instruments, le présent document ne traite pas de ce qui suit:
 - la sécurité des micro-organismes utilisés en agriculture (pour la protection des végétaux, à titre de biofertilisants, dans les aliments pour animaux ou dans les aliments dérivés d'animaux ayant consommé ces aliments pour animaux, etc.);
 - les risques associés aux rejets dans l'environnement de micro-organismes à ADN recombiné utilisés en production alimentaire;
 - la sécurité des substances produites par les micro-organismes utilisés comme additifs ou auxiliaires technologiques, y compris les enzymes destinées à être utilisées dans la production alimentaire³;
 - les présumés avantages spécifiques pour la santé ou les effets probiotiques éventuellement attribuables à l'utilisation de micro-organismes dans les aliments;ou

¹ Les micro-organismes impliqués dans ces applications sont les bactéries, les levures et les champignons filamenteux. (Les utilisations visées sont, sans s'y limiter, la production de yaourt, de fromage, de saucisson sec, de natto, de kimchi, de pain, de bière et de vin.)

² La définition des critères servant à déterminer la sécurité des micro-organismes utilisés dans la production d'aliments en l'absence d'antécédents démontrant une utilisation sûre, sort du cadre du champ d'application du présent document.

³ Le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) révisé actuellement les *Directives sur les spécifications et considérations générales pour les préparations enzymatiques utilisées dans la transformation des produits alimentaires*. Ces directives ont été utilisées pour évaluer les préparations enzymatiques dérivées de micro-organismes génétiquement modifiés.

- les questions associées à la sécurité des travailleurs du secteur de la production alimentaire qui manipulent des micro-organismes à ADN recombiné.
3. De nombreux micro-organismes utilisés dans la production alimentaire ont un long historique d'une utilisation sans risque antérieure aux évaluations scientifiques. Peu de micro-organismes ont fait l'objet d'une évaluation scientifique permettant de caractériser de manière complète tous les risques potentiels liés aux aliments produits à l'aide de ces micro-organismes, y compris, dans certains cas, la consommation de micro-organismes vivants. En outre, 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 comme les additifs alimentaires et les résidus de pesticides ou à des contaminants chimiques ou microbiens spécifiques qui présentent des dangers et des risques identifiables. Ces principes n'étaient pas au départ destinés à s'appliquer aux utilisations délibérées de micro-organismes dans la transformation des aliments ou dans les aliments transformés par fermentation microbienne. Les évaluations de la sécurité sanitaire effectuées à ce jour ont ciblé principalement l'absence des propriétés associées à la pathogénicité de ces organismes et l'absence d'effets néfastes attribués à l'ingestion de ces organismes plutôt que l'évaluation des résultats d'études prescrites. De plus, beaucoup d'aliments contiennent des substances qui seraient probablement classées comme dangereuses, si elles avaient été soumises aux approches classiques d'évaluation de la sécurité sanitaire. Par conséquent, il convient d'adopter une approche plus ciblée pour évaluer la sécurité sanitaire d'un aliment entier.
 4. Les informations dont il faut tenir compte pour développer une telle approche sont les suivantes:
 - A. les diverses utilisations de micro-organismes dans la production alimentaire;
 - B. la prise en compte des types de modifications génétiques susceptibles d'avoir été provoquées dans ces organismes;
 - C. les différentes méthodologies disponibles pour évaluer leur sécurité;
 - D. les questions spécifiques associées à l'utilisation de micro-organismes à ADN recombiné utilisés dans la production alimentaire, y compris leur stabilité génétique, le potentiel de transfert de gènes, la colonisation du tractus gastro-intestinal et la persistance⁴ subséquente, les interactions que le micro-organisme à ADN recombiné peut avoir avec la flore gastro-intestinale ou l'hôte mammifère, et enfin, tout impact du micro-organisme à ADN recombiné sur le système immunitaire.
 5. Cette approche est basée sur le principe que la sécurité sanitaire des aliments, produits à l'aide de micro-organismes à ADN recombiné, est évaluée par rapport aux produits traditionnels de référence qui ont un historique d'une utilisation sans risque, non

⁴ La persistance sous-entend la survie de micro-organismes dans le tractus gastro-intestinal sur une période d'au moins deux fois plus longue que la durée du transit intestinal (International Life Science Institute, *The safety assessment of viable genetically modified microorganisms used as food*, 1999, Bruxelles; Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur les aliments dérivés des biotechnologies – *Évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de micro-organismes génétiquement modifiés*, 24-28 septembre 2001, Genève, Suisse).

- seulement pour l'aliment produit à l'aide du micro-organisme à ADN recombiné, mais également pour le micro-organisme lui-même. Cette approche tient compte à la fois des effets attendus et des effets non intentionnels. Plutôt que de chercher à identifier tous les dangers associés à un aliment donné ou au micro-organisme, le but est de déceler des dangers nouveaux ou changés par rapport au produit traditionnel de référence.
6. 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* (CAC/GL 44-2003). Si un danger nutritionnel ou autre problème de sécurité sanitaire des aliments, nouveau ou changé, est identifié par l'évaluation de la sécurité sanitaire, le risque associé à celui-ci devrait d'abord être examiné pour mesurer son impact sur la santé humaine. Après l'évaluation de la sécurité sanitaire et, si nécessaire, l'évaluation d'autres risques, l'aliment ou une partie de cet aliment, tel qu'un micro-organisme utilisé dans sa production, 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* (CAC/GL 44-2003) avant que sa distribution commerciale ne soit envisagée.
 7. Les mesures de gestion de risques telles que la surveillance après la mise sur le marché des effets sur la santé du consommateur, peuvent faciliter le processus d'évaluation des risques. Celles-ci sont examinées au paragraphe 20 des *Principes pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes* (CAC/GL 44-2003).
 8. Cette directive décrit les approches recommandées pour évaluer la sécurité sanitaire des aliments produits à l'aide de micro-organismes à ADN recombiné, en les comparant à un produit traditionnel de référence. L'évaluation de la sécurité sera axée sur la sécurité sanitaire des micro-organismes à ADN recombiné utilisés dans la production alimentaire, et si cela est approprié, sur celle des métabolites produits par l'action des micro-organismes à ADN recombiné sur les aliments. Cette directive identifie les données et informations qui sont en général utilisables pour réaliser de telles évaluations. Lorsqu'une comparaison est effectuée entre un micro-organisme à ADN recombiné ou un aliment produit à l'aide d'un micro-organisme à ADN recombiné et les produits traditionnels de référence respectifs, toutes les différences identifiées devraient être prises en compte, qu'elles résultent d'effets attendus ou involontaires. Il doit être dûment tenu compte des interactions du micro-organisme avec la matrice alimentaire ou la microflore et de la sécurité sanitaire de toute nouvelle protéine exprimée et de tout métabolite secondaire produit. Bien que cette directive soit destinée aux aliments produits à l'aide de micro-organismes à ADN recombiné ou de leurs composants, l'approche décrite pourrait s'appliquer de manière générale aux aliments produits à l'aide de micro-organismes qui ont été modifiés par d'autres techniques.

SECTION 2 – DÉFINITIONS

9. Les définitions ci-dessous s'appliquent à la présente directive:

Micro-organisme à ADN recombiné signifie des bactéries, des levures ou des champignons filamenteux dont 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 référence⁵ signifie:

- un micro-organisme/une souche dont les antécédents font état d'une utilisation sûre au niveau de la production et/ou de la transformation d'aliments et apparenté à la souche d'ADN recombiné. Le micro-organisme peut être vivant dans l'aliment, ou peut être éliminé lors de la transformation ou bien encore rendu non viable au cours de la transformation; ou
- un aliment produit à l'aide de micro-organismes utilisés dans la production alimentaire classique pour lesquels existe une expérience de sécurité basée sur une utilisation courante en production alimentaire.

SECTION 3 – INTRODUCTION À L'ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS

10. La plupart des aliments produits par multiplication délibérée de micro-organismes remontent à l'antiquité et leur consommation a été démontrée comme étant sûre bien avant l'émergence de méthodes scientifiques pour évaluer leur sécurité. Les micro-organismes possèdent des propriétés particulières, telles que des taux de croissance élevés, qui favorisent les modifications génétiques par l'intermédiaire de techniques conventionnelles ou de biotechnologies modernes qui peuvent être mises en œuvre dans des délais courts. Les micro-organismes utilisés dans la production alimentaire à partir de techniques génétiques conventionnelles n'ont pas fait l'objet d'évaluations chimiques, toxicologiques, épidémiologiques ou médicales systématiques et approfondies avant la commercialisation de ces aliments. À la place les microbiologistes, mycologues et technologues de l'industrie alimentaire ont plutôt évalué de nouvelles souches de bactéries, de levures et de champignons filamenteux, pour leurs caractéristiques phénotypiques jugées utiles dans le domaine de la production alimentaire.

11. Les évaluations de la sécurité sanitaire des micro-organismes à ADN devraient apporter des informations sur les points suivants: l'utilisation de micro-organismes apparentés dans les aliments, l'absence de propriétés connues comme caractéristiques des pathogènes, dans les micro-organismes à ADN recombiné ou les souches receveuses utilisées pour la construction des micro-organismes à ADN recombiné, ainsi que les effets néfastes connus au niveau des organismes receveurs ou apparentés. En outre,

⁵ Il est reconnu que, dans un avenir prévisible, les micro-organismes dérivés des biotechnologies modernes ne seront pas utilisés comme produits traditionnels de référence.

- lorsque le micro-organisme à ADN recombiné affecte directement l'aliment ou qu'il y demeure présent, tout effet sur la sécurité sanitaire de l'aliment devrait être examiné.
12. Le recours à des modèles animaux pour évaluer les effets toxicologiques joue un rôle important dans l'évaluation de nombreuses substances, tels que les pesticides. Toutefois, dans la plupart des cas, la substance qui doit être évaluée est déjà caractérisée de manière adéquate, d'un degré de pureté connu, sans valeur nutritionnelle particulière et une exposition humaine à cette substance faible. Par conséquent, il est relativement aisé d'introduire de tels composés dans l'alimentation des animaux à des doses plusieurs fois supérieures au niveau d'exposition humaine prévu, de manière à identifier tout effet néfaste potentiel significatif pour la santé humaine. Il sera ainsi possible, dans la plupart des cas, d'évaluer les niveaux d'exposition auxquels aucun effet néfaste n'est observable et fixer des niveaux admissibles d'ingestion en appliquant des coefficients de sécurité appropriés.
 13. Les études effectuées sur les animaux ne peuvent pas s'appliquer d'emblée à l'évaluation des risques que présentent les aliments entiers, ceux-ci étant faits d'un mélange complexe de composés et souvent caractérisés par une grande variation de composition et de valeur nutritionnelle. En raison de leur volume et de leur effet au niveau de la satiété, ces aliments ne peuvent en général être donnés aux animaux qu'à des quantités plusieurs fois plus faibles que celles susceptibles d'être présentes dans le régime alimentaire humain. En outre, la valeur nutritionnelle et l'équilibre des régimes alimentaires utilisés sont des éléments importants que doivent prendre en considération les études sur les animaux de manière à prévenir l'induction d'effets néfastes étrangers au matériau lui-même. Par conséquent, la détection de tout effet néfaste potentiel et son imputabilité à une caractéristique particulière de l'aliment est extrêmement difficile. Si la caractérisation de l'aliment démontre que les données disponibles sont insuffisantes pour permettre d'effectuer une évaluation exhaustive de la sécurité sanitaire, des études expérimentales chez l'animal, conçues de manière adéquate, pourront être exigées pour les aliments entiers. Un autre point à prendre en compte, pour décider de la nécessité d'effectuer des études sur les animaux, est de 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.
 14. Les études effectuées sur les animaux et servant aux évaluations toxicologiques ne peuvent pas non plus s'appliquer automatiquement à l'évaluation des risques potentiels que présente l'ingestion de micro-organismes utilisés dans la production alimentaire. Les micro-organismes sont des entités vivantes, composés de structure complexe formée de beaucoup de substances biochimiques. Par conséquent, ils ne peuvent être comparés à des substances pures. Dans le cas de certains aliments transformés, les micro-organismes peuvent survivre à la transformation et à l'ingestion du produit alimentaire et peuvent entrer en compétition avec d'autres micro-organismes, voire même s'implanter dans le milieu intestinal sur des périodes de temps considérables. Des études animales appropriées devraient être utilisées pour évaluer la sécurité sanitaire de micro-organismes à ADN recombiné, lorsque les antécédents du donneur, ou du gène ou du produit génique n'ont pas montré que leur utilisation était sûre,

compte tenu des informations disponibles concernant le donneur et la caractérisation du matériel génétiquement modifié et du produit génique. En outre, des études animales conçues de manière adéquate pourront être utilisées pour évaluer la valeur nutritionnelle de l'aliment ou la biodisponibilité de la nouvelle substance exprimée dans l'aliment.

15. Compte tenu des difficultés que représente l'application des procédures traditionnelles d'essais toxicologiques et d'évaluation des risques aux aliments entiers, l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments produits à l'aide de micro-organismes à ADN recombiné requiert une approche plus ciblée. C'est l'objectif visé par l'élaboration d'une approche pluridisciplinaire en matière d'évaluation de la sécurité sanitaire qui tient compte de l'effet prévu, de la nature de la modification ainsi que des changements involontaires identifiables, qui peuvent survenir dans le micro-organisme ou de son action sur l'aliment, selon le concept d'équivalence substantielle⁶.
16. Alors que l'évaluation de la sécurité sanitaire portera principalement sur le micro-organisme à ADN recombiné, les informations supplémentaires relatives à son interaction avec la matrice alimentaire devront être prises en compte lors de l'application du concept d'équivalence substantielle qui constitue une étape primordiale de l'évaluation de la sécurité sanitaire. Cependant, le concept d'équivalence substantielle ne constitue pas en soi une évaluation de la sécurité sanitaire, mais bel et bien le point de départ structurel de l'évaluation de la sécurité sanitaire liée à la fois à un micro-organisme à ADN recombiné par rapport au produit traditionnel de référence et à l'aliment produit à l'aide du micro-organisme à ADN recombiné par rapport au produit traditionnel de référence. Ce concept permet d'identifier pour évaluer les similitudes et les différences entre le micro-organisme à ADN recombiné utilisé au cours de la transformation alimentaire ainsi que l'aliment produit à l'aide de micro-organismes à ADN recombiné et les produits traditionnels de référence respectifs tels que définis au paragraphe 9. Il facilite l'identification des problèmes potentiels de sécurité sanitaire et de nutrition et il est considéré comme la stratégie la plus appropriée pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments produits à l'aide de micro-organismes à ADN recombiné. Effectuée de cette façon, l'évaluation des risques ne peut garantir la sécurité sanitaire absolue du produit. Elle vise plutôt à évaluer la sécurité de toute différence observée, afin de pouvoir comparer la sécurité sanitaire du micro-organisme à ADN recombiné et l'aliment produit à l'aide du micro-organisme à ADN recombiné à celle de leurs produits traditionnels de référence respectifs.

Effets non intentionnels

17. En cherchant à conférer un caractère donné (effet intentionnel) à un micro-organisme par addition, substitution, élimination ou réarrangement des séquences de l'ADN donné, y compris celles utilisées à des fins de transfert ou de maintien de l'ADN dans un

⁶ Le concept d'équivalence substantielle tel que décrit par la Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur les aliments dérivés des biotechnologies – *Aspects de la sécurité des végétaux génétiquement modifiés*, 29 mai - 2 juin 2000, Genève, Suisse et la section 4.3 du document de la Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur les aliments dérivés des biotechnologies – *Évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de micro-organismes génétiquement modifiés*, 24-28 septembre 2001, Genève, Suisse.

organisme receveur, il se peut dans certains cas que des caractères supplémentaires soient acquis ou que des caractères existants disparaissent ou soient modifiés. Les possibilités que de tels effets non intentionnels se produisent ne se limitent pas aux techniques de manipulation *in vitro* des acides nucléiques. Il s'agit plutôt d'un phénomène général inhérent qui peut se produire lors du développement de souches à l'aide de techniques et procédures génétiques traditionnelles ou à la suite de l'exposition de micro-organismes à des pressions de sélection provoquées ou accidentelles. Les effets non intentionnels peuvent être délétères, bénéfiques ou neutres quant à la compétition avec les autres micro-organismes, l'adaptation écologique du micro-organisme, les effets du micro-organisme sur la santé humaine après ingestion ou la sécurité sanitaire des aliments produits à l'aide du micro-organisme. Les effets non intentionnels peuvent également se produire au sein des micro-organismes à ADN recombiné lors de la modification intentionnelle ou de la recombinaison des séquences de l'ADN ou de toute autre évènement naturel survenant dans le micro-organisme à ADN recombiné. L'évaluation de la sécurité sanitaire devrait inclure les données et les informations pour réduire la possibilité qu'un aliment dérivé d'un micro-organisme à ADN recombiné ait un effet néfaste imprévu sur la santé humaine.

18. Des effets non intentionnels peuvent également se produire à la suite de l'insertion de séquences ADN étrangères à un micro-organisme dans le génome microbien. Elles pourront être comparées à celles observées lors de l'activité d'éléments génétiques transposables se produisant naturellement. L'insertion d'ADN peut modifier l'expression des gènes du génome chez le receveur. L'insertion d'ADN provenant de sources hétérologues dans un gène peut également provoquer la synthèse d'une protéine chimérique, également désignée sous l'appellation de protéine fusion. En outre, il faut tenir compte de l'instabilité génétique et de ses répercussions.
19. Des effets non intentionnels peuvent également entraîner la formation de nouveaux profils métaboliques ou la modification des profils existants. À titre d'exemple, l'expression d'enzymes à de fortes concentrations ou l'expression d'une enzyme nouvelle pour l'organisme peut provoquer des réactions biochimiques secondaires et modifier la régulation des voies métaboliques ou les concentrations de métabolites.
20. Les effets non intentionnels imputables à la modification génétique peuvent être répartis en deux groupes: ceux dits prévisibles et ceux dits «inattendus». Beaucoup d'effets non intentionnels sont dans la plupart des cas prévisibles, car ils sont liés à la connaissance du caractère ajouté, aux conséquences métaboliques ou au site d'insertion. Il devrait être de plus en plus facile de prévoir les effets non intentionnels d'une modification donnée, compte tenu de l'accroissement de nos connaissances en matière de génomes microbiens et de physiologie microbienne ainsi que de la spécificité accrue de la fonction du matériel génétique introduit par l'entremise des techniques d'ADN recombiné par rapport aux autres formes de manipulation génétique. Des techniques de biologie et de biochimie moléculaires peuvent également être utilisées pour analyser les changements qui interviennent au niveau de la transcription et de la traduction génétiques et qui peuvent conduire à des effets non intentionnels.

21. L'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments produits à l'aide de micro-organismes à ADN recombiné fait appel à des méthodes précises pour identifier et détecter ces effets non intentionnels ainsi qu'à certaines procédures pour évaluer leur pertinence biologique et les impacts potentiels sur la sécurité sanitaire des aliments. Étant donné qu'aucun test individuel ne permet de détecter l'ensemble des effets non intentionnels ou d'identifier avec certitude les effets qui sont pertinents en matière de santé humaine, des données et informations variées sont requises pour évaluer ces effets non intentionnels. Ces données et informations, prises dans leur globalité, devraient confirmer qu'il est peu probable que l'aliment ait des effets néfastes sur la santé humaine. L'évaluation des effets non intentionnels doit tenir compte des caractéristiques biochimiques et physiologiques du micro-organisme qui sont habituellement sélectionnées à des fins d'amélioration des souches utilisées pour la production de boissons et d'aliments vendus dans le commerce. Ce processus de détermination constitue le premier tri des micro-organismes qui présentent des caractères non intentionnels. Les micro-organismes à ADN recombiné qui franchissent cette première sélection seront ensuite soumis à une évaluation de la sécurité sanitaire, telle que décrite dans la section 4.

Cadre de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments

22. L'évaluation de la sécurité sanitaire d'un aliment produit à l'aide d'un micro-organisme à ADN recombiné repose sur l'évaluation de la sécurité sanitaire que présente l'utilisation dudit micro-organisme en fonction d'un processus par étape au cours duquel les facteurs pertinents suivants sont examinés:
- A. la description du micro-organisme à ADN recombiné;
 - B. la description du micro-organisme receveur et son utilisation dans la production alimentaire;
 - C. la description du (ou des) organisme(s) donneur(s);
 - D. la description de la (ou des) modification(s) génétique(s), y compris le vecteur et la construction;
 - E. la caractérisation de la (ou des) modification(s) génétique(s);
 - F. l'évaluation de la sécurité sanitaire:
 - a) des substances exprimées: évaluation de la toxicité potentielle et autres caractéristiques associées à la pathogénicité,
 - b) analyse de la composition des composants clés,
 - c) évaluation des métabolites,
 - d) effets sur le processus d'élaboration des aliments,
 - e) évaluation des réactions immunologiques,
 - f) évaluation de la viabilité et de la persistance de micro-organismes dans le tractus gastro-intestinal humain,
 - g) résistance aux antibiotiques et transfert de gènes, et
 - h. modification nutritionnelle.
23. Dans certains cas, les caractéristiques des micro-organismes et/ou des aliments produits/transformés à l'aide de ces micro-organismes rendront nécessaire la génération de données et d'informations supplémentaires, afin de répondre aux questions propres aux micro-organismes et/ou produits alimentaires étudiés.

24. Les expériences prévues pour obtenir des données utiles aux évaluations de la sécurité sanitaire devraient être conçues et effectuées en fonction de concepts et de principes scientifiques objectifs ainsi que, lorsque cela est approprié, de bonnes pratiques de laboratoire. Les autorités chargées de la réglementation devraient avoir accès sur demande aux données essentielles. Les données devraient être obtenues par l'entremise de méthodes scientifiques objectives et analysées par le biais de techniques statistiques appropriées. La sensibilité de chaque méthode d'analyse devrait être consignée.
25. Toute évaluation de la sécurité sanitaire a pour but de démontrer, à la lumière des plus récentes connaissances scientifiques disponibles, que l'aliment n'aura pas d'effets néfastes lorsqu'il est préparé ou consommé conformément à l'utilisation prévue, pas plus que l'organisme lui-même n'aura d'effets néfastes lorsque des organismes vivants demeurent présents au sein de cet aliment. Les évaluations de la sécurité devraient cibler les aspects sanitaires qui touchent l'ensemble de la population, y compris les personnes immunodéprimées, les enfants et les personnes âgées. L'objectif souhaité de ce type d'évaluation devrait être de déterminer si les nouveaux aliments et/ou micro-organismes sont aussi sûrs que le produit traditionnel de référence en tenant compte de l'impact sur le régime alimentaire de tous les changements sur l'équilibre ou la valeur nutritionnels. Lorsqu'il est probable que le micro-organisme soit vivant au moment de l'ingestion, la sécurité de celui-ci devrait être comparée à celle du produit traditionnel de référence en tenant compte de la persistance du micro-organisme à ADN recombiné dans le tractus gastro-intestinal et, le cas échéant, des interactions de celui-ci avec la flore gastro-intestinale des mammifères (en particulier des humains) et des impacts du micro-organisme sur le système immunitaire. Par nature, l'objectif du processus d'évaluation de la sécurité sanitaire est de définir le produit à l'étude de manière à ce que les gestionnaires des risques puissent déterminer si des mesures doivent être appliquées pour protéger la santé des consommateurs et, dans l'affirmative, prendre à cet égard des décisions claires et appropriées.

SECTION 4 – CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Description du micro-organisme a ADN recombiné

26. Il convient de fournir une description de la souche de bactéries, de levures ou de champignons ainsi que de l'aliment soumis à une évaluation de la sécurité sanitaire. Cette description devrait être suffisante pour aider à comprendre la nature de l'organisme ou de l'aliment produit en utilisant l'organisme faisant l'objet d'une évaluation de la sécurité sanitaire. Les micro-organismes à ADN recombiné utilisés dans la production alimentaire ou contenus dans des aliments devraient être déposés comme cultures souches avec une identification appropriée grâce à des méthodes moléculaires, si possible dans des collections de culture établies. Cela pourrait faciliter l'examen de l'évaluation initiale de la sécurité. De telles cultures souches devraient être mises à la disposition des autorités réglementaires sur demande.

Description du micro-organisme receveur et son utilisation dans la production alimentaire

27. Il convient de fournir une description exhaustive du micro-organisme receveur ou du micro-organisme qui sera modifié. Les micro-organismes receveurs devraient présenter un historique d'une utilisation sûre pour la production d'aliments ou que sa consommation alimentaire est sûre. Les organismes qui produisent des toxines, des antibiotiques ou autres substances qui ne devraient pas être présentes dans les aliments, ou qui comportent des éléments génétiques susceptibles de favoriser l'instabilité génétique, la résistance aux antibiotiques ou qui sont susceptibles de contenir des gènes porteurs de fonctions génératrices de pathogénicité (c'est-à-dire des gènes également réputés être des vecteurs pathogènes ou portant des facteurs de virulence) ne devraient pas être utilisés comme receveurs. Les données et informations requises devraient inclure, mais sans s'y limiter, les éléments suivants:
- A. identité: le nom scientifique, le nom usuel ou tout autre(s) nom(s) servant à désigner le micro-organisme, la désignation de la souche, les informations relatives à la souche et à sa source, ou les numéros d'enregistrement ainsi que toute autre information provenant d'une collection de culture reconnue à partir de laquelle l'organisme ou ses antécédents peuvent être obtenus, et le cas échéant, les informations confirmant sa situation taxonomique;
 - B. l'historique de son utilisation et de sa culture, les informations connues sur le développement de souches (y compris l'isolement des mutations ou des souches antérieures utilisées pour la construction de la souche), plus particulièrement l'identification des caractères susceptibles d'avoir des effets néfastes sur la santé humaine;
 - C. les informations relatives au génotype et au phénotype du micro-organisme receveur en rapport avec sa sécurité, y compris toutes toxines connues, antibiotiques, facteurs de résistance aux antibiotiques et autres facteurs reliés à la pathogénicité ou aux effets immunologiques, et les informations relatives à la stabilité génétique du micro-organisme;
 - D. des antécédents démontrant une utilisation sûre pour la production alimentaire ou une consommation sûre lorsqu'il est présent dans les aliments; et
 - E. les informations relatives aux paramètres de production pertinents utilisés pour la culture du micro-organisme receveur.
28. Les informations pertinentes concernant le génotype et le phénotype devraient être fournies non seulement pour le micro-organisme receveur, mais aussi pour les espèces apparentées et pour tout autre(s) élément(s) génétique(s) extrachromosomique(s) qui contribue(nt) aux fonctions de la souche receveuse, surtout lorsque des espèces apparentées sont utilisées dans les aliments ou lorsqu'elles ont des effets pathogènes sur les humains ou sur les animaux. Il convient de tenir compte des informations relatives à la stabilité génétique du micro-organisme receveur, y compris, le cas échéant, la présence d'éléments mobiles d'ADN, c'est-à-dire de séquences d'insertion, de transposons, de plasmides et de prophages.
29. Les antécédents en matière d'utilisation peuvent contenir certaines informations sur la manière dont le micro-organisme receveur est habituellement cultivé, sur son transport

et son stockage, sur les mesures d'assurance qualité habituellement appliquées, y compris celles servant à vérifier l'identité de la souche et les critères de production pour les micro-organismes et les aliments, ainsi que des informations qui indiquent si ces organismes demeurent vivants au sein de l'aliment transformé ou s'ils sont éliminés ou rendus non viables à la suite de leur élaboration.

Description du ou des organisme(s) donneur(s)

30. Des informations devraient être fournies sur le (ou les) organisme(s) donneur(s) ainsi que, si cela est applicable, sur tout autre(s) organisme(s) intermédiaire(s), et lorsque cela est pertinent, sur les organismes apparentés. Il importe plus particulièrement de déterminer si le (ou les) organisme(s) donneur(s) ou intermédiaire(s), ou toute autre espèce étroitement apparentée présente de manière naturelle des caractères pathogènes ou de production de toxines, ou toute autre caractéristique pouvant affecter la santé humaine. La description du (ou des) organisme(s) donneur(s) ou intermédiaire(s) devrait inclure les éléments suivants:
- A. identité: le nom scientifique, le nom usuel ou tout autre nom servant à désigner le micro-organisme, la désignation de la souche, les informations relatives à la souche et à sa source, ou les numéros d'enregistrement ainsi que toute autre information provenant d'une collection de culture reconnue à partir de laquelle l'organisme et ses antécédents pourraient être obtenus, et le cas échéant, les informations confirmant sa situation taxonomique;
 - B. les informations relatives à l'organisme ou aux organismes apparentés qui relèvent de la sécurité sanitaire de l'aliment;
 - C. les informations relatives au génotype et au phénotype du micro-organisme en rapport avec sa sécurité, y compris toute toxine connue et autres facteurs reliés à la pathogénicité ou aux effets immunologiques;
 - D. les informations relatives aux utilisations antérieures et actuelles, s'il en est, dans la chaîne alimentaire et aux voies d'exposition autres que l'utilisation alimentaire prévue (par exemple, sa présence éventuelle en tant que contaminants).

Description de la (ou des) modification(s) génétique(s), y compris du vecteur et de la construction génétiques

31. Il convient de fournir suffisamment d'informations sur la (ou les) modification(s) génétique(s), afin de permettre l'identification de tout matériel génétique qui sera éventuellement introduit ou modifié dans le micro-organisme receveur. Il convient également de fournir les informations nécessaires à l'analyse des données à l'appui de la caractérisation de l'ADN ajouté, inséré, modifié ou éliminé au sein du génome microbien.
32. La description du procédé de construction de la souche devrait inclure les éléments suivants:
- A. les informations relatives à la (ou aux) méthode(s) utilisée(s) pour la modification génétique;
 - B. les informations relatives à l'ADN utilisé pour modifier le micro-organisme, y compris la source (par exemple, végétale, microbienne, virale ou synthétique),

- l'identité et la fonction prévue du micro-organisme à ADN recombiné, le nombre de copies pour les plasmides; et
- C. les organismes receveurs intermédiaires y compris les organismes (par exemple, autres bactéries ou champignons) utilisés pour produire ou transformer l'ADN avant l'introduction au sein de l'organisme receveur final.
33. Il convient de fournir des informations sur l'ADN ajouté, inséré, éliminé ou modifié, notamment:
- A. la caractérisation de tous les éléments génétiques, y compris les gènes marqueurs, les vecteurs et les éléments régulateurs ou autres qui modifient la fonction de l'ADN;
- B. la taille et l'identité;
- C. la localisation et orientation de la séquence dans le vecteur/construction finale; et
- D. la fonction.

Caractérisation de la ou des modifications génétiques

34. Afin de mieux faire comprendre l'impact des modifications génétiques sur la composition et la sécurité sanitaire des aliments produits à l'aide de micro-organismes à ADN recombiné, il convient d'effectuer une caractérisation moléculaire et biochimique exhaustive de la modification génétique. L'ADN qui doit être inséré devrait être limité de préférence aux séquences nécessaires pour remplir les fonctions voulues, afin de faciliter l'évaluation de la sécurité sanitaire.
35. Il convient de fournir des informations sur les modifications de l'ADN au sein du micro-organisme à ADN recombiné. Ces informations devraient être les suivantes:
- A. la caractérisation et la description des matériels génétiques ajoutés, insérés, éliminés ou autrement modifiés, y compris les plasmides ou autres vecteurs d'ADN utilisés pour le transfert des séquences génétiques ciblées. Cela devrait inclure l'analyse du potentiel de mobilisation de tout plasmide ou autre élément génétique utilisé, la localisation du matériel génétique ajouté, inséré, éliminé ou autrement modifié (localisation chromosomique ou extrachromosomique); le nombre de copies du plasmide si le matériel inséré est situé sur un plasmide multicopie;
- B. le nombre de sites d'insertion;
- C. l'organisation du matériel génétique modifié à chaque site d'insertion, y compris le nombre de copies et les séquences du matériel inséré, modifié ou supprimé, des plasmides ou autres vecteurs d'ADN utilisés pour transférer les séquences génétiques ciblées, et les séquences avoisinantes. Ces informations permettront d'identifier toute substance exprimée résultant du matériel inséré, modifié ou supprimé;
- D. l'identification de tout cadre de lecture ouvert dans la séquence d'ADN insérée ou créée par les modifications de l'ADN contigu sur le chromosome ou le plasmide, y compris ceux qui pourraient entraîner l'émergence des protéines fusion; et
- E. une référence particulière à toute(s) séquence(s) connue(s) susceptible(s) de coder ou d'influencer l'expression des fonctions potentiellement dangereuses.

36. Il convient également de fournir des informations sur toutes les substances exprimées au sein d'un micro-organisme à ADN recombiné. Lorsque cela est approprié, ces informations seront les suivantes:
- A. le(s) produit(s) du gène (par exemple, une protéine ou un ARN non traduit) ou toute autre information telle que l'analyse des transcrits ou produits d'expression, afin d'identifier les nouvelles substances susceptibles d'être présentes dans l'aliment;
 - B. la fonction du (ou des) produit(s) du gène;
 - C. la description phénotypique du ou des nouveaux caractères;
 - D. le niveau et le site d'expression (intracellulaire, périplasmique – dans les organites pour les bactéries Gram négatif – sécrété pour les micro-organismes eucaryotes) du (ou des) produit(s) du gène exprimé(s) et, s'il y a lieu, les concentrations de ses métabolites au sein de l'organisme;
 - E. la quantité du (ou des) produit(s) du (ou des) gène(s) inséré(s) si la fonction de la (ou des) séquence(s) exprimée(s) ou gène(s) exprimé(s) consiste à modifier le niveau d'un ARN messenger ou d'une protéine endogène spécifique; et
 - F. l'absence d'un produit de gène ou, de métabolites de dégradation du produit de gène, si cela est applicable à la (ou aux) fonction(s) attendue(s) de la (ou des) modification(s) génétique(s).
37. En outre, il convient de fournir les informations qui permettront:
- A. de démontrer si la réorganisation du matériel génétique modifié a été préservée⁷ ou si des réarrangements significatifs se sont produits après l'introduction dans la cellule et la multiplication de la souche recombinante aux seules fins des utilisations prévues en matière de production alimentaire, y compris ceux qui peuvent survenir durant le stockage conformément aux techniques actuelles;
 - B. de démontrer si les modifications délibérées apportées à la séquence d'acides aminés de la protéine exprimée ont une incidence sur la modification post-traductionnelle ou sur les sites qui jouent un rôle fondamental au niveau de sa structure ou de sa fonction;
 - C. de démontrer si l'effet prévu de la modification s'est concrétisé et que tous les caractères exprimés sont exprimés et hérités de manière stable tout au long des cycles de multiplication requis pour la ou les utilisations prévues dans le domaine de la production alimentaire et sont conformes aux lois de l'hérédité. Il peut être nécessaire d'étudier l'hérédité de l'ADN inséré ou modifié ou l'expression de l'ARN correspondant si les caractéristiques phénotypiques ne peuvent pas être mesurées directement⁸;
 - D. de démontrer si le ou les nouveaux caractères s'expriment de la manière prévue et qu'ils ciblent les sites cellulaires appropriés ou sont sécrétés à des niveaux

⁷ Les génomes microbiens sont plus fluides que ceux d'eucaryotes supérieurs, c'est-à-dire que les organismes se développent plus rapidement, s'adaptent aux changements environnementaux et sont plus aptes à subir des modifications. Les réarrangements chromosomiques sont répandus. La plasticité génétique générale des micro-organismes peut avoir une incidence sur l'ADN recombiné des micro-organismes et doit être prise en compte lors de l'évaluation de la stabilité des micro-organismes à ADN recombiné.

⁸ Les souches modifiées devraient être maintenues de façon à permettre la vérification de la stabilité génétique.

et de manière conformes aux séquences régulatrices associées qui gouvernent l'expression du gène correspondant;

- E. d'indiquer si oui ou non des éléments permettent de supposer qu'un ou plusieurs gènes du micro-organisme receveur ont été affectés par les modifications ou par le processus d'échange génétique; et
- F. de confirmer l'identité et le profil d'expression de toute nouvelle protéine fusion.

Évaluation de la sécurité sanitaire

38. L'évaluation de la sécurité sanitaire du micro-organisme modifié devrait être effectuée au cas par cas, selon la nature et l'ampleur des changements introduits. Les études toxicologiques conventionnelles peuvent ne pas être nécessaires lorsque la substance ou une substance étroitement apparentée a, compte tenu de sa fonction et de l'exposition, été consommée de manière sûre dans un aliment. Les effets des micro-organismes à ADN recombiné sur la matrice alimentaire devraient être pris en compte. Si la caractérisation de l'aliment démontre que les données disponibles sont insuffisantes pour permettre d'effectuer une évaluation exhaustive de la sécurité, des études expérimentales chez l'animal ou *in vitro* avec le micro-organisme à ADN recombiné et/ou l'aliment produit à l'aide de celui-ci, conçues de façon appropriée, pourraient s'avérer nécessaires.

Substances exprimées: évaluation de la toxicité potentielle et autres caractéristiques relatives à la pathogénicité

39. Quand il s'agit d'introduire une nouvelle substance au sein d'un aliment ou du processus de transformation alimentaire, il faut recourir aux études toxicologiques conventionnelles ou autres études applicables concernant cette substance. Cela peut impliquer l'isolement de la nouvelle substance à partir du micro-organisme à ADN recombiné, du produit alimentaire si la substance est sécrétée, voire même la synthèse ou la production de la substance à partir d'une autre source si nécessaire. Dans ce dernier cas, il conviendra de démontrer que la substance est équivalente à celle produite par le micro-organisme à ADN recombiné sur le plan structurel, fonctionnel et biochimique. Il convient aussi de fournir des informations sur l'exposition prévue des consommateurs à cette substance, l'ingestion potentielle et l'impact éventuel de la substance sur le régime alimentaire.
40. L'évaluation de la sécurité sanitaire de la substance exprimée devrait tenir compte de sa fonction et de sa concentration au sein de l'aliment. La quantité de micro-organismes vivants qui demeurent présents dans l'aliment devrait également être déterminée et comparée au produit traditionnel de référence. Les mesures quantitatives devraient être analysées à l'aide des techniques statistiques appropriées. L'évaluation devra également tenir compte de l'exposition par le régime alimentaire courante et des effets potentiels sur les sous-groupes de la population.
- En ce qui concerne les protéines, l'évaluation de la toxicité potentielle devrait tenir compte de la structure et de la fonction de la protéine et être axée sur les similitudes entre les séquences d'acides aminés de la protéine d'une part,

et des toxines protéiques et des composés antinutritionnels (par exemple, les inhibiteurs de protéase et les sidérophores) connus d'autre part, ainsi que sur leur stabilité à la chaleur ou au processus de transformation et à la dégradation, dans des modèles gastriques et intestinaux de simulation représentatifs des conditions gastriques et intestinales. Lorsque la consommation d'une protéine présente dans un aliment n'a jamais été démontrée comme étant sûre et que cette protéine ne présente pas une similitude étroite avec des protéines dont la consommation s'est révélée sûre, il convient d'effectuer des études pertinentes de toxicité par voie orale⁹ en tenant compte de sa fonction biologique dans les micro-organismes, si celle-ci est connue.

- La toxicité éventuelle des substances non protéiques, qui n'ont pas déjà été consommées de manière sûre, devrait être évaluée au cas par cas en fonction de l'identité, de la concentration et de la fonction biologique de la substance, ainsi que selon le régime alimentaire. Parmi les différentes études qu'il conviendrait d'effectuer, à noter les évaluations relatives au métabolisme, à la toxicocinétique, à la toxicité chronique et à la cancérogénicité, aux effets sur la fonction reproductrice et à la tératogénicité.

41. Il conviendrait de démontrer que les nouvelles propriétés exprimées ou les propriétés modifiées ne sont apparentées à aucune caractéristique des organismes donneurs susceptibles d'avoir des effets néfastes sur la santé. Des informations devraient être fournies pour s'assurer que les gènes codant des toxines connues ou des facteurs antinutritionnels que l'on sait présents dans les organismes donneurs ne sont pas transférés aux micro-organismes à ADN recombiné qui, en général, n'expriment pas de telles caractéristiques toxiques ou antinutritionnelles.

- Des études *in vivo* ou *in vitro* supplémentaires pourraient être requises, au cas par cas, pour évaluer la toxicité des substances exprimées, en tenant compte de l'accumulation potentielle de l'une ou l'autre de ces substances, des métabolites toxiques ou des antibiotiques qui pourraient résulter de la modification génétique.

Analyses de la composition des éléments clés

42. Les analyses des concentrations des éléments clés¹⁰ contenus dans les aliments produits à l'aide de micro-organismes à ADN recombiné devraient être comparées à des analyses équivalentes effectuées sur un produit traditionnel de référence produit dans des conditions similaires. La significativité statistique de toute différence

⁹ Des directives pour les études de toxicité par voie orale ont été élaborées dans différentes instances internationales, par exemple, les *Directives pour les essais des substances chimiques* de l'Organisation de coopération et de développement économiques.

¹⁰ Les nutriments ou anti-nutriments clés sont parmi les constituants d'un aliment donné, ceux qui sont susceptibles d'avoir un impact considérable sur l'ensemble du régime alimentaire. Ils peuvent être des constituants nutritionnels majeurs (lipides, protéines, glucides), des inhibiteurs d'enzymes agissant à titre d'anti-nutriments, ou des composés mineurs (minéraux, vitamines). Les principaux facteurs toxiques sont les composés toxicologiquement importants que l'on sait produits par le micro-organisme, tels que les composés dont le potentiel toxique et la concentration peuvent avoir une incidence sur la santé. Les micro-organismes traditionnellement utilisés dans le cadre de la transformation d'aliments ne sont pas réputés produire de tels composés dans des conditions normales de production.

observée devrait être évaluée en fonction de la fourchette naturelle de variation associée à ce paramètre afin d'en déterminer l'importance biologique. Le ou les référentiels utilisés dans le cadre de cette évaluation devrait idéalement être un aliment produit à partir d'une lignée parentale la plus proche de l'isogénie. Effectuée si nécessaire conjointement avec une évaluation de l'exposition, cette comparaison vise à démontrer que les substances susceptibles d'avoir une incidence sur la sécurité sanitaire de l'aliment n'ont pas été modifiées de telle sorte qu'il pourrait avoir des effets néfastes sur la santé humaine.

Évaluation des métabolites

43. Certains micro-organismes à ADN recombiné peuvent être modifiés de manière à obtenir de nouvelles concentrations ou des concentrations modifiées des différents métabolites présents dans les aliments produits à l'aide de ces micro-organismes. En présence de concentrations modifiées de métabolites dans les aliments, il importe de tenir compte des impacts potentiels sur la santé humaine associés à l'utilisation de procédures conventionnelles lors de l'établissement de la sécurité des métabolites (par exemple, les procédures pour évaluer la sécurité pour l'être humain des produits chimiques utilisés dans les aliments).
44. Les nouvelles concentrations ou les concentrations modifiées de métabolites produits par le micro-organisme à ADN recombiné peuvent modifier la population de micro-organismes en culture mixte et éventuellement accroître les probabilités de développement d'organismes dangereux ou d'accumulation de substances nocives. Les effets potentiels de la modification génétique d'un micro-organisme sur les autres micro-organismes devraient être évalués lors de l'utilisation d'une culture mixte de micro-organismes dans la production alimentaire, notamment dans le cas de production de fromage naturel, de miso, de sauce au soja, etc.

Les effets de la transformation des aliments

45. Il importe également de tenir compte des effets potentiels de la transformation des aliments, y compris de la préparation à domicile, sur les aliments produits à l'aide de micro-organismes à ADN recombiné. À titre d'exemple, des changements pourraient survenir au niveau de la stabilité thermique d'une substance toxique endogène ou de la biodisponibilité d'un nutriment important à la suite de la transformation. Des informations devraient, par conséquent, être fournies sur les conditions de production d'un aliment. Par exemple, dans le cas du yaourt, des informations devraient être fournies sur la croissance de l'organisme et sur les conditions de culture.

Évaluation des effets immunologiques

46. Le potentiel allergène de toute protéine résultant de l'insertion d'un gène et présente dans l'aliment devrait être évalué. Il convient d'analyser les probabilités que des personnes soient d'ores et déjà sensibles à la protéine et d'évaluer si une protéine nouvellement introduite dans la chaîne alimentaire provoquera ou non des réactions allergiques. Une présentation détaillée des questions, qui devraient être prises en compte, est donnée dans l'appendice de cette directive.

47. Il faut partir du principe que les gènes dérivés de sources allergéniques connues codent pour un allergène, et qu'il faut donc les éviter, à moins qu'il ne soit prouvé scientifiquement que ce n'est pas le cas. Le transfert de gènes provenant d'organismes connus pour induire l'entéropathie de sensibilité au gluten chez les sujets sensibles devrait être découragé, 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.
48. Les micro-organismes à ADN recombiné qui demeurent vivants dans les aliments peuvent interagir avec le système immunitaire au niveau du tractus gastro-intestinal. Ces interactions seront analysées de manière plus approfondie en fonction de la nature des différences entre le micro-organisme à ADN recombiné et le produit traditionnel de référence.

Évaluation de la viabilité et de la persistance des micro-organismes dans le tractus gastro-intestinal humain

49. Pour certains aliments produits à l'aide de micro-organismes à ADN recombiné, l'ingestion de ces micro-organismes et leur persistance¹¹ peuvent avoir un impact sur le tractus intestinal humain. La présence de produits traditionnels de référence dans les aliments et la nature des effets intentionnels et non intentionnels des modifications génétiques dicteront la nécessité de recourir à des essais plus approfondis sur ces micro-organismes. Si la transformation du produit alimentaire final élimine les micro-organismes vivants (par exemple, par traitement thermique lors de la cuisson du pain) ou si l'accumulation de produits finaux toxiques pour le micro-organisme (tel que l'alcool ou des acides) empêche la viabilité, il ne sera pas nécessaire d'étudier la viabilité et la persistance des micro-organismes au sein du système alimentaire.
50. En ce qui concerne les applications pour lesquelles les micro-organismes à ADN recombiné utilisés au cours de la production alimentaire demeurent vivants dans le produit alimentaire final (par exemple les organismes présents dans certains produits laitiers), il serait souhaitable de démontrer la viabilité (ou la durée de résidence) du micro-organisme seul et dans la matrice alimentaire respective dans le système digestif et l'impact sur la microflore intestinale par des systèmes appropriés. La nature des effets souhaités ou non intentionnels et l'importance des différences par rapport au produit de référence détermineront l'ampleur de ces essais.

Résistance aux antibiotiques et transfert de gènes

51. En général, les souches traditionnelles de micro-organismes développés à des fins de transformation des aliments n'ont pas fait l'objet d'une évaluation de leur résistance aux antibiotiques. Plusieurs micro-organismes utilisés en production alimentaire possèdent

¹¹ La colonisation permanente à long terme de micro-organismes ingérés est une occurrence rare. Certains micro-organismes administrés par voie orale ont été retrouvés dans les matières fécales ou dans la muqueuse du côlon plusieurs semaines après interruption de l'alimentation. Que le micro-organisme génétiquement modifié soit ou non établi dans le tractus gastro-intestinal, il reste possible qu'il puisse influencer la microflore ou l'hôte mammifère. (Consultation mixte FAO/OMS sur les aliments dérivés des biotechnologies – *Évaluation de la sécurité des aliments dérivés de micro-organismes génétiquement modifiés*, 24-28 septembre, 2001, Genève, Suisse.

une résistance intrinsèque à des antibiotiques précis. De telles propriétés n'excluent pas que ces souches puissent être utilisées comme receveuses lors de la construction de micro-organismes à ADN recombiné. Toutefois, les souches dans lesquelles la résistance aux antibiotiques est codée par des éléments géniques transmissibles ne devraient pas être utilisées lorsque ces souches et ces éléments géniques sont présents dans l'aliment final. Toute indication de la présence de plasmides, de transposons et d'intégrons contenant de tels gènes de résistance aux antibiotiques devrait être prise en compte de manière spécifique.

52. Pour la sélection de micro-organismes à ADN recombiné, il convient d'utiliser d'autres technologies dont la sécurité sanitaire a été démontrée et qui ne reposent pas sur les gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques de micro-organismes vivants et présents dans les aliments. En général, l'utilisation de marqueurs de résistance aux antibiotiques à des fins de construction de souches intermédiaires ne devrait pas présenter de dangers sérieux susceptibles d'empêcher l'utilisation des souches idéales pour la production d'aliments, à la condition toutefois que les gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques aient été éliminés de la construction finale.
53. Le transfert de plasmides et de gènes entre la microflore intestinale résidente et les micro-organismes à ADN recombiné ingérés peut survenir. Il faut également tenir compte de la possibilité que se produise le transfert de gènes de micro-organismes à ADN recombiné et des produits alimentaires dérivés de micro-organismes à ADN recombiné aux micro-organismes présents dans l'intestin ou dans les cellules humaines, ainsi que des répercussions d'un tel transfert. Il est peu probable que l'ADN transféré se maintienne en l'absence de pression de sélection. Toutefois, on ne peut pas totalement écarter la possibilité que de tels événements se produisent.
54. Afin de minimiser les risques de transfert génétique, les étapes suivantes devraient être envisagées:
 - A. l'intégration chromosomique du matériel génétique inséré est préférable à l'intégration au sein d'un plasmide;
 - B. lorsque le micro-organisme à ADN recombiné demeure viable dans le tractus gastro-intestinal, il faudrait éviter d'utiliser dans l'hybridation génétique des gènes susceptibles d'offrir un avantage sélectif aux organismes receveurs auxquels le matériel génétique est transféré involontairement; et
 - C. il convient d'éviter d'utiliser les séquences qui facilitent l'intégration dans d'autres génomes lors de la construction du matériel génétique introduit.

Modification nutritionnelle

55. L'évaluation de changements éventuels de la composition des principales substances nutritives, qui devrait être réalisée pour chaque aliment produit à l'aide de micro-organismes à ADN recombiné, a déjà été abordée dans la section «Analyses de la composition des éléments clés». Si de telles modifications ont été mises en œuvre, l'aliment devrait faire l'objet d'essais supplémentaires afin d'évaluer les répercussions de ces modifications et de déterminer si l'apport nutritionnel sera affecté ou non par l'introduction de ces aliments dans la chaîne alimentaire.

56. Les informations relatives aux modèles connus de l'utilisation et de la consommation d'un aliment et de ses dérivés devraient servir à évaluer l'ingestion potentielle de l'aliment produit à l'aide d'un micro-organisme à ADN recombiné. L'ingestion prévue de cet aliment devrait à son tour être utilisée pour évaluer les implications sur le plan nutritionnel du nouveau profil nutritionnel à des niveaux de consommation moyen et maximal. Une estimation fondée sur le taux de consommation probable le plus élevé permettra de détecter tout effet nutritionnel néfaste potentiel. Il convient de porter une attention particulière aux caractéristiques physiologiques et aux exigences métaboliques particulières de certains groupes de populations tels que les enfants en bas âge, les enfants, les femmes enceintes et les femmes allaitantes, les personnes âgées et les personnes souffrant de maladies chroniques ou ayant un système immunitaire affaibli. Des évaluations nutritionnelles supplémentaires pourraient être nécessaires selon les résultats des analyses des impacts nutritionnels et les besoins alimentaires de groupes de populations particuliers. Il importe également de déterminer l'ampleur de la biodisponibilité de la substance nutritive modifiée et de sa stabilité au fil du temps ainsi qu'au cours de la transformation et du stockage.
57. L'utilisation de biotechnologies modernes pour modifier les concentrations de nutriments dans les aliments produits à l'aide de micro-organismes pourrait entraîner de vastes changements au sein du profil nutritionnel. La modification délibérée du micro-organisme pourrait modifier le profil nutritionnel global du produit et, par conséquent, affecter l'état nutritionnel des personnes qui consomment cet aliment. L'impact des modifications susceptibles d'affecter le profil nutritionnel global du produit devrait être déterminé.
58. Lorsque la modification donne naissance à un produit alimentaire dont la composition diffère considérablement de celle du produit traditionnel de référence, il conviendra d'utiliser d'autres aliments ou composants alimentaires traditionnels (c'est-à-dire des aliments dont la composition nutritionnelle se rapproche davantage de celle de l'aliment produit à l'aide d'un micro-organisme à ADN recombiné) à titre de référentiels appropriés pour évaluer l'impact nutritionnel de l'aliment.
59. Certains aliments peuvent devoir être soumis à des essais supplémentaires. À titre d'exemple, des études d'alimentation sur les animaux peuvent être justifiées dans le cas d'aliments produits à l'aide de micro-organismes à ADN recombiné si l'on anticipe des changements au niveau de la biodisponibilité des substances nutritives ou si la composition des produits obtenus n'est pas comparable à celle des produits traditionnels. En outre, les aliments conçus à des fins diététiques pourront faire l'objet d'une évaluation qui dépasse le champ d'application de la présente directive, notamment des études nutritionnelles, toxicologiques ou autres spécifiques et appropriées. Si la caractérisation de l'aliment démontre que les données disponibles sont insuffisantes pour permettre d'effectuer une évaluation exhaustive de la sécurité, des études expérimentales chez l'animal, conçues de manière adéquate, pourront être exigées pour les aliments entiers.

Révision des évaluations de la sécurité

60. L'objectif d'une évaluation de la sécurité sanitaire est de déterminer si l'aliment produit à l'aide d'un micro-organisme à ADN recombiné est aussi sûr que le produit traditionnel de référence prenant en compte l'impact sanitaire de tous les changements dans le contenu ou la valeur nutritionnelle. Toutefois, l'évaluation de la sécurité sanitaire devra être révisée à la lumière des nouvelles informations scientifiques qui remettent en question les résultats de l'évaluation initiale de la sécurité.

APPENDICE

ÉVALUATION DE L'ALLERGÉNICITÉ POTENTIELLE

SECTION 1 – INTRODUCTION

1. Toute nouvelle protéine exprimée¹² produite par des micro-organismes 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. Cela 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'être humain 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'informations 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 possible 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, et 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 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 protéines nouvellement exprimées produites par des micro-organismes à ADN recombiné ou la synthèse ou la production de la

¹² Cette stratégie d'évaluation n'est pas applicable 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 des effets immunologiques*, paragraphe 47, de 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). De plus, la stratégie n'est pas applicable à l'évaluation des aliments quand l'expression des produits géniques est réduite à des fins hypoallergéniques.

substance à partir d'une autre source, auquel cas le matériel testé devrait être démontré comme équivalent sur le plan structurel, fonctionnel et biochimique à celui produit par des micro-organismes 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 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 ne démontrent le contraire.

SECTION 3 – ÉVALUATION INITIALE

Section 3.1 – Source de la protéine

7. En tant qu'élément des données étayant la sécurité sanitaire des aliments produits à l'aide de micro-organismes 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 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 physicochimiques (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 visant à comparer 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 positifs¹³. Des procédures d'évaluation et de recherche validées devraient être utilisées, afin d'obtenir des résultats biologiquement pertinents.

¹³ 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 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 pour cent 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 allergénique¹⁴. 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 devrait être tenu compte du 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 apportées¹⁵.

¹⁴ La méthode décrite dans *United States Pharmacopoeia* (1995) a servi à établir cette corrélation (Astwood *et al.*, 1996).

¹⁵ Consultation mixte FAO/OMS d'experts (2001).

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 personnes¹⁶. 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 protocoles¹⁷ *ex vivo*. Un résultat positif à de tels tests indiquerait un potentiel allergène.

SECTION 5 – AUTRES CONSIDÉRATIONS

16. L'exposition absolue à la protéine nouvellement exprimée et les effets des procédés de transformation alimentaires 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 devra être pris en considération lors de la détermination des types de transformations 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.

¹⁶ 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), un minimum de huit sérums pertinents est requis pour atteindre une certitude de 99 pour cent 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.

¹⁷ Consultation mixte FAO/OMS d'experts (2001) pour une description de *ex vivo*.

DIRECTIVE RÉGISSANT LA CONDUITE DE L'ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS DÉRIVÉS D'ANIMAUX À ADN RECOMBINÉ

CAC/GL 68-2008

SECTION 1 – CHAMP D'APPLICATION

1. La présente directive est un complément des *Principes pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes* (CAC/GL 44-2003). Elle traite de la sécurité sanitaire et des aspects nutritionnels des aliments composés ou issus d'animaux possédant un historique d'une utilisation sans risque en tant que source alimentaire et qui ont été modifiés à l'aide de biotechnologies modernes pour exprimer des caractères nouveaux ou modifiés¹.
2. Le développement, l'élevage et l'utilisation des animaux à des fins humaines et en particulier, pour la production d'aliments, soulèvent diverses questions dépassant la sécurité sanitaire des aliments. Sans mettre en doute leur légitimité ou leur importance, et sans examiner si ou comment l'emploi de méthodes fondées sur l'ADN recombiné pour la production d'animaux destinés à l'alimentation pourrait affecter ces questions, la présente directive ne traite que des questions relatives à la sécurité sanitaire des aliments ou à la nutrition. Elle ne porte donc pas sur:
 - le bien-être des animaux;
 - les aspects éthiques, moraux et socioéconomiques;
 - les risques environnementaux liés à la présence d'animaux à ADN recombiné utilisés dans la production alimentaire;
 - la sécurité sanitaire des animaux à ADN recombiné utilisés comme aliments pour animaux, ou la sécurité sanitaire des animaux nourris avec des aliments issus d'animaux, de plantes ou de micro-organismes à ADN recombiné.
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 discrètes comme les additifs alimentaires et les résidus de pesticides ou à un contaminant chimique ou microbien spécifique qui présente 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 la sécurité sanitaire. Une approche plus focalisée est donc requise lorsque l'on considère la sécurité sanitaire d'un aliment entier.

¹ La présente directive a été élaborée initialement pour les animaux porteurs de gènes hybrides héréditaires provenant d'ADN recombiné.

4. Cette approche repose sur le principe que la sécurité sanitaire des aliments issus de nouvelles lignées animales, y compris les animaux à ADN recombiné, est évaluée par rapport au produit traditionnel de référence ayant un historique d'une utilisation sans danger, 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 modifiés par rapport au produit traditionnel de référence.
5. Cette approche de l'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 pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes* (CAC/GL 44-2003). Si un danger nutritionnel ou autre problème de sécurité alimentaire, nouveau ou modifié, 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 pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes avant que sa distribution commerciale ne soit envisagée.
6. Les mesures de gestion des risques telles que la surveillance après la mise sur le marché des effets sur la santé du consommateur peuvent 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* (CAC/GL 44-2003).
7. La présente directive décrit l'approche recommandée pour effectuer les évaluations de la sécurité sanitaire des aliments issus d'animaux à ADN recombiné pour lesquels il existe un produit traditionnel de référence, et identifie les données et les informations généralement applicables pour réaliser ces évaluations². En évaluant la sécurité sanitaire des aliments issus d'animaux à ADN recombiné, l'approche devrait tenir compte des éléments suivants:
 - A. la nature du gène chimère de l'ADN recombiné et son (ses) produit(s) d'expression, le cas échéant;
 - B. l'état sanitaire de l'animal à ADN recombiné;
 - C. la composition des aliments produits à partir d'animaux à ADN recombiné, y compris les nutriments essentiels.

² L'approche de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments issus d'animaux à ADN recombiné a été examinée pour la première fois en 1991 lors de la Consultation mixte FAO/OMS sur les stratégies visant à évaluer la sécurité sanitaire des aliments produits au moyen des biotechnologies. L'approche recommandée a été perfectionnée en 2003 lors de la Consultation mixte FAO/OMS sur l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés d'animaux génétiquement modifiés, y compris le poisson.

Bien que cette directive soit destinée aux aliments issus d'animaux à ADN recombiné, l'approche décrite pourrait plus généralement être appliquée aux aliments issus d'animaux qui ont été modifiés par d'autres techniques³.

8. Une grande variété d'animaux sont utilisés comme aliments ou pour la production alimentaire (par exemple, mammifères, oiseaux, poissons et crustacés) et peuvent être modifiés à l'aide de techniques de manipulation *in vitro* des acides nucléiques. Étant donné les effets combinés de leur diversité génétique, des méthodes d'élevage et des conditions dans lesquelles ils sont élevés, l'évaluation de la sécurité sanitaire doit être considérée au cas par cas, en tenant dûment compte du cadre présenté dans la présente directive.

SECTION 2 – DÉFINITIONS

9. Les définitions ci-après s'appliquent à cette directive:

Animal à ADN recombiné – animal dont 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 – race animale possédant un historique d'utilisation sans risque en tant qu'aliment d'où la lignée animale à ADN recombiné a été tirée, ainsi que le partenaire reproducteur utilisé pour créer les animaux qui seront utilisés comme aliment, et/ou comme aliments issus de ces animaux⁴.

SECTION 3 – INTRODUCTION À L'ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS

10. Traditionnellement, les produits alimentaires issus d'animaux conçus au moyen de la sélection conventionnelle ou obtenus à partir d'espèces sauvages n'ont pas systématiquement été soumis à des évaluations chimiques, toxicologiques ou nutritionnelles approfondies avant d'être commercialisés. Ainsi, si les nouvelles races d'animaux sont souvent évaluées par des sélectionneurs en vue de déterminer leurs caractéristiques phénotypiques, elles ne sont pas soumises aux procédures d'analyse de la sécurité sanitaire, qui sont rigoureuses et approfondies, notamment aux études de toxicité validées chez les animaux d'expérience, qui sont pratiquées couramment pour les produits chimiques comme les additifs alimentaires et contaminants susceptibles de se trouver dans les aliments. Au contraire, les aliments issus d'un animal dont l'état sanitaire est connu et acceptable ont généralement été considérés propres à la consommation humaine.

³ L'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés d'animaux porteurs de gènes hybrides non héréditaires peut exiger des considérations supplémentaires, par exemple en ce qui concerne les dangers identifiés en 2007 lors de la Consultation mixte FAO/OMS d'experts sur l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés d'animaux à ADN recombiné.

⁴ Il est admis que, pour autant qu'on puisse le prévoir, les aliments dérivés des biotechnologies modernes ne seront pas utilisés comme produit traditionnel de référence.

11. 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 donc relativement simple de donner de tels composés à des animaux d'expérience à des doses d'ordres de grandeur plus élevés que les niveaux d'exposition attendus chez l'être humain, afin de déceler les éventuels effets néfastes pour la santé humaine. De cette façon, il est possible dans la plupart des cas, d'évaluer 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.
12. Les études sur animaux d'expérience ne peuvent être directement appliquées à l'examen des risques associés à 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'être humain. En outre, la valeur nutritionnelle et l'équilibre des régimes alimentaires utilisés sont 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.
13. Compte tenu des difficultés que présente l'application des procédés traditionnels d'essais toxicologiques et d'évaluation des risques aux aliments entiers, et sur la base de l'expérience acquise en matière d'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments entiers, l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments issus d'animaux, y compris les animaux à ADN recombiné, 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 modifications souhaitées et les modifications involontaires qui peuvent se produire chez l'animal ou dans les aliments dérivés de celui-ci, en utilisant le concept d'équivalence substantielle.
14. Le concept d'équivalence substantielle est une étape clé du processus d'évaluation de la sécurité sanitaire. Cependant, il ne s'agit pas d'une évaluation de la sécurité sanitaire, mais plutôt du point de départ utilisé pour structurer l'évaluation de la sécurité sanitaire d'un nouvel aliment par rapport à son produit traditionnel de référence. Ce concept est utilisé pour identifier les similitudes et les différences entre

le nouvel aliment et son produit traditionnel de référence⁵. Il aide à l'identification de problèmes éventuels de sécurité sanitaire ou de nutrition et est considéré comme la stratégie la plus appropriée à ce jour pour évaluer la sécurité sanitaire des aliments issus d'animaux à ADN recombiné. Effectuée de cette façon, l'évaluation de la sécurité sanitaire ne peut garantir la sécurité absolue du nouveau produit. Elle vise plutôt à évaluer la sécurité sanitaire associée à tout écart observé, afin de pouvoir comparer la sécurité sanitaire offerte par le nouveau produit à celle du produit traditionnel de référence.

Effets involontaires

15. Lors de la réalisation de l'objectif consistant à conférer un caractère spécifique (effet souhaité) à un animal par l'insertion de séquences d'ADN définies, des caractères additionnels pourraient, 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. Il s'agit d'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 l'animal ou la sécurité sanitaire des aliments issus de celui-ci. Des effets involontaires se produisant chez les animaux à ADN recombiné pourraient être dus à l'insertion de séquences d'ADN et/ou à une sélection classique de l'animal à ADN recombiné. L'évaluation de la sécurité sanitaire devrait inclure des données et des informations pour réduire la possibilité qu'un aliment issu d'un animal à ADN recombiné ait un effet néfaste, involontaire sur la santé humaine.
16. Des effets involontaires peuvent résulter de l'insertion aléatoire de séquences d'ADN dans le génome de l'animal, 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 profils de métabolites nouveaux ou modifiés.
17. Les effets involontaires dus aux techniques de manipulation *in vitro* des acides nucléiques 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 animal et de l'amélioration des connaissances concernant les techniques de manipulation *in vitro* des acides nucléiques, 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

⁵ Le concept d'équivalence substantielle tel que décrit dans le rapport de la consultation FAO/OMS d'experts de 2000 (*Safety aspects of genetically modified foods of plant origin*, WHO/SDE/PHE/FOS/00.6, OMS, Genève, Suisse, 2000). Le concept d'équivalence substantielle a fait l'objet d'un nouvel examen dans le cadre d'une évaluation comparative en 2003 lors de la Consultation mixte FAO/OMS d'experts sur l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments issus d'animaux génétiquement modifiés, y compris le poisson.

changements éventuels au niveau de la transcription des gènes et de la traduction des messagers, qui pourraient conduire à des effets involontaires. Il faudrait aussi les examiner au cas par cas.

18. L'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments issus d'animaux à ADN recombiné fait appel à des méthodes précises pour identifier et détecter de tels effets involontaires et des procédures pour évaluer leur importance 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'élément présente une faible probabilité d'avoir des effets néfastes sur la santé humaine. L'évaluation des effets involontaires prend en compte les caractéristiques phénotypiques de l'animal qui sont communément observées par les sélectionneurs durant le développement et l'amélioration de la population animale. Ces évaluations représentent un premier criblage des animaux à ADN recombiné qui révèlent des aspects indésirables. Les animaux à ADN recombiné qui passent cette sélection sont soumis à une évaluation de la sécurité sanitaire comme décrit aux sections 4 et 5.

Cadre de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments

19. L'évaluation de la sécurité sanitaire suit un processus par étapes au cours duquel sont examinés certains facteurs importants, notamment:
- A. la description générale de l'animal à ADN recombiné;
 - B. la description de l'organisme donneur avant la modification⁶ et son utilisation comme aliment ou pour la production alimentaire;
 - C. la description de l'organisme donneur ou d'autres sources de l'ADN recombiné introduit;
 - D. la description de la (des) modification(s) génétique(s) y compris le (les) gène(s) chimère(s) utilisé(s) pour introduire l'ADN recombiné;
 - E. la description des méthodes utilisées pour produire l'animal à ADN recombiné initial⁷ et les processus appliqués pour produire l'animal à ADN recombiné utilisé en définitive comme aliment ou pour la production alimentaire;
 - F. la caractérisation de la (des) modification(s) génétique(s) chez l'animal à ADN recombiné utilisé en tant qu'aliment ou pour la production alimentaire; et
 - G. l'évaluation de la sécurité sanitaire:
 - a) état sanitaire de l'animal à ADN recombiné;
 - b) substances exprimées (substances autres que des acides nucléiques);
 - c) analyse de composition en constituants essentiels;
 - d) stockage et transformation des aliments;
 - e) modification nutritionnelle prévue;
 - H. d'autres considérations.

⁶ À ne pas confondre avec la mère suppléante.

⁷ Premier animal obtenu grâce à l'introduction du gène chimère à ADN recombiné. Se réfère parfois à l'animal fondateur.

20. Dans certains cas, les caractéristiques du produit alimentaire peuvent nécessiter la recherche de données et d'informations supplémentaires pour aborder des questions particulières au produit en question.
21. Les expériences destinées à l'obtention de données pour les évaluations de la sécurité sanitaire devraient être conçues et conduites en accord avec des concepts et principes scientifiques éprouvés 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 rationnelles, et analysées avec les méthodes statistiques appropriées. Chaque méthode d'analyse devrait être dûment étayée⁸.
22. 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. Les évaluations de la sécurité doivent tenir compte des aspects relatifs à la santé pour l'ensemble de la population, y compris les individus immunocompromis, les nourrissons, les personnes âgées et les individus souffrant d'hypersensibilité. L'objectif souhaité de ce type d'évaluation devrait être de déterminer si le nouvel aliment est aussi sûr 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 devraient être appliquées et, dans l'affirmative, prendre à cet égard des décisions éclairées et appropriées.

SECTION 4 – CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Description générale de l'animal à ADN recombiné

23. Il faudrait fournir une description de l'animal à ADN recombiné pour l'évaluation de la sécurité. Cette description devrait identifier l'ADN recombiné introduit, indiquer la méthode utilisée pour introduire l'ADN recombiné chez l'animal receveur et l'animal à ADN recombiné utilisé comme aliment ou pour la production alimentaire, ainsi que le but de la modification. Il ne faudrait pas négliger le risque potentiel que comporte l'introduction d'éléments pathogènes (par exemple, éléments responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles et autres maladies infectieuses) provenant de matériels biologiques utilisés comme source ou durant la production. La description devrait permettre de mieux comprendre la nature de l'aliment et les types d'aliment soumis à l'évaluation de la sécurité.

Description de l'animal receveur avant la modification et son utilisation comme aliment ou pour la production alimentaire

⁸ Renvoi aux «Critères généraux pour la sélection de méthodes d'analyse» figurant dans le *Manuel de procédure du Codex Alimentarius*.

24. Il est conseillé de fournir une description complète de l'animal receveur avant de procéder à la modification. Les données et informations nécessaires devraient comprendre, mais sans nécessairement s'y limiter:
- A. le nom commun ou usuel, le nom scientifique et la classification taxonomique;
 - B. un historique de son 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 le génotype et le phénotype concernant sa sécurité, y compris la toxicité ou un pouvoir allergisant connu, la symbiose avec des organismes producteurs de toxines, son potentiel de colonisation par des pathogènes humains;
 - D. des informations sur l'effet des aliments pour animaux, de l'exercice et du milieu de croissance sur les produits alimentaires; et
 - E. un historique d'une utilisation sûre en tant qu'aliment ou pour la production alimentaire.
25. Les informations phénotypiques pertinentes devraient être fournies non seulement pour l'animal receveur avant la modification, mais aussi pour des lignées apparentées et pour des animaux qui ont apporté ou pourraient apporter une contribution importante au patrimoine génétique de l'animal receveur avant la modification, le cas échéant.
26. L'historique d'utilisation peut inclure des informations sur la façon dont l'animal a été sélectionné et élevé, comment ses produits alimentaires sont obtenus (par exemple, récolte, abattage, traite), et les conditions dans lesquelles ces produits sont mis à la disposition du consommateur (par exemple, stockage, transport, transformation). Il faudrait aussi tenir compte de la mesure dans laquelle les produits alimentaires fournissent des éléments nutritifs importants à des sous-groupes particuliers de la population et quels macronutriments ou micronutriments importants ils fournissent au régime alimentaire.

Description de l'organisme donneur ou autres sources de l'ADN recombiné introduit

27. Des informations devraient être fournies sur les points suivants:
- A. si l'ADN recombiné a été synthétisé ou non et s'il ne provient pas d'une source naturelle connue;
 - B. s'il provient d'un autre organisme:
 - i) le nom usuel ou courant de cet organisme;
 - ii) le nom scientifique;
 - iii) la classification taxonomique;
 - iv) des informations sur son histoire naturelle en ce qui concerne la sécurité sanitaire de l'aliment;
 - v) des informations sur les toxines existant à l'état naturel, et les allergènes;
 - vi) pour les micro-organismes, des informations complémentaires sur la pathogénicité (pour l'être humain et pour l'animal) et les relations avec des pathogènes humains ou animaux connus;

- vii) pour les donneurs d'origine animale ou virale, des informations sur le matériel source (par exemple, cultures cellulaires) qui a été utilisé, et ses origines; et
- viii) des informations sur des usages passés et présents, dans l'approvisionnement alimentaire et de voie(s) d'exposition autres que l'usage alimentaire prévu (par exemple, présence éventuelle en tant que contaminant).

Il est particulièrement important de déterminer si les séquences d'ADN recombiné provoquent une pathogénicité ou la production de toxines, ou ont d'autres caractères qui affectent la santé humaine (par exemple, l'allergénicité).

Description de la ou des modification(s) génétique(s), y compris le(s) gène(s) chimère(s) utilisé(s) pour introduire l'ADN recombiné

- 28. Des informations suffisantes devraient être fournies au sujet de la modification génétique pour permettre l'identification de tout le matériel génétique potentiellement délivré à l'animal receveur et pour fournir les informations nécessaires à l'analyse des données pour étayer la caractérisation de l'ADN inséré dans l'animal qui sera ensuite utilisé comme aliment ou pour la production alimentaire.
- 29. La description du processus d'introduction ou d'incorporation (le cas échéant) de l'ADN recombiné dans l'animal receveur devrait inclure:
 - A. des informations sur la méthode utilisée pour la transformation;
 - B. des informations, le cas échéant, sur l'ADN utilisé pour modifier l'animal (par exemple des gènes codants pour les protéines utilisés pour les vecteurs d'encapsidation), y compris sa source, son identité et ses fonctions attendues dans l'animal:
 - si des vecteurs viraux ou des organismes zoonotiques connus ont été utilisés, des informations sur leurs hôtes naturels, les organes cibles, le mode de transmission, le pouvoir pathogène et le potentiel pour une nouvelle combinaison avec des pathogènes endogènes ou exogènes;
 - C. des organismes hôtes intermédiaires, y compris les organismes (par exemple, bactéries) utilisés pour produire ou modifier l'ADN qui a servi à produire ou à produire l'animal à ADN recombiné initial.
- 30. Des informations devraient être fournies sur l'ADN introduit, notamment:
 - A. la séquence d'ADN primaire si l'ADN recombiné a été synthétisé et qu'il ne provient pas d'une source naturelle connue;
 - B. la caractérisation de tous les matériels génétiques, comprenant les gènes marqueurs, les éléments régulateurs et les autres éléments affectant l'expression et la fonction de l'ADN;
 - C. la taille et l'identité;
 - D. la localisation et l'orientation des séquences dans le vecteur ou la construction final(e);
 - E. la fonction.

Description des méthodes utilisées pour produire l'animal initial à ADN recombiné et des processus mis en œuvre pour produire l'animal à ADN recombiné utilisé comme aliment ou pour la production alimentaire

31. Il faudrait donner des renseignements sur les diverses techniques et les divers procédés qui sont utilisés pour insérer l'ADN recombiné afin d'obtenir l'animal initial à ADN recombiné. Des exemples de techniques possibles pourraient inclure la transformation des gamètes, la micro-injection d'embryons précoces, le transfert nucléaire de cellules transgéniques.
32. Il faudrait fournir une description des méthodes utilisées pour démontrer l'héritabilité, notamment des descriptions de la manière dont on parvient à l'héritabilité (par exemple, faire s'accoupler des animaux mosaïques pour obtenir de vraies insertions transmissibles de cellules germinales).
33. Bien que les animaux à ADN recombiné initial ne soient généralement pas destinés à être utilisés comme aliments ou pour la production alimentaire, il pourrait être utile de connaître la méthode employée pour créer ces animaux aux fins de l'identification des dangers.
34. Il faudrait aussi fournir des renseignements sur la manière dont l'animal à ADN recombiné initial conduit à la production de l'animal qui sera finalement utilisé comme aliment ou pour la production alimentaire. Ce renseignement devrait, si possible, comprendre des informations sur les couples reproducteurs, ou les mères suppléantes notamment le génotype et le phénotype, les méthodes d'élevage et les conditions dans lesquelles ceux-ci sont élevés.
35. L'historique de l'utilisation des produits alimentaires provenant d'animaux utilisés en définitive pour la production d'aliments depuis l'animal à ADN recombiné initial (par exemple, les couples reproducteurs, les mères suppléantes) pourrait comprendre des renseignements sur la manière dont ces animaux se reproduisent et croissent, comment leurs produits alimentaires sont obtenus (par exemple, récolte, abattage, traite) et les conditions dans lesquelles ils sont mis à la disposition des consommateurs (par exemple, stockage, transport, transformation).

Caractérisation des modifications génétiques chez l'animal à ADN recombiné destiné à être utilisé comme aliment ou pour la production alimentaire

36. Afin de bien comprendre l'impact sur la composition et la sécurité sanitaire des aliments issus d'animaux à ADN recombiné, il sera bon de procéder à une caractérisation moléculaire et biochimique détaillée de chaque modification génétique.
37. Les informations devraient porter sur les insertions d'ADN dans le génome de l'animal; elles comprendraient:
 - A. la caractérisation et la description des matériels génétiques insérés qui devraient inclure une analyse du potentiel de mobilisation ou de recombinaison de tout matériel de construction utilisé;

- 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'un point de vue scientifique, d'autres informations telles que l'analyse des transcrits ou des produits d'expression, pour identifier toutes nouvelles substances pouvant 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 l'animal, y compris de ceux qui pourraient conduire à la création de protéines fusion.
38. Des informations devraient être fournies sur toutes les substances nouvellement exprimées chez l'animal à ADN recombiné, notamment:
- A. le(s) produit(s) génique(s) (par exemple une protéine ou un ARN non traduit) ou d'autres renseignements tels que l'analyse des transcrits ou les produits d'expression pour identifier toutes nouvelles substances qui peuvent être présentes dans l'aliment;
 - B. la fonction du (des) produit(s) génique(s);
 - C. la description phénotypique du (des) nouveau(x) caractère(s);
 - D. le niveau et le site d'expression chez l'animal du (des) produit(s) génique(s) exprimé(s), et les niveaux de ses (leur) métabolites dans l'aliment; et
 - E. si cela est possible, la quantité de produits géniques ciblés si la fonction de la (des) séquence(s) exprimée(s)/gène(s) consiste à perturber l'accumulation d'un ARNm endogène spécifique ou d'une protéine.
39. En outre, des informations devraient être fournies pour:
- A. 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. 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. démontrer si l'effet escompté de la modification a bien été obtenu et que tous les caractères exprimés sont stables et exprimés comme prévu. 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. démontrer si les nouveaux caractères 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. indiquer s'il existe une quelconque preuve qui suggère qu'un ou plusieurs gènes de l'animal à ADN recombiné a (ont) été affecté(s) par le processus de transformation; et
 - F. confirmer l'identité et le profil d'expression de toutes nouvelles protéines fusion.

Évaluation de la sécurité sanitaire de l'animal à ADN recombiné destiné à être utilisé comme aliment ou pour la production alimentaire

État sanitaire de l'animal à ADN recombiné

40. Contrairement à la situation des plantes, les animaux qui sont connus comme ne présentant aucun risque en tant que sources d'aliments ne contiennent généralement pas de gènes codants pour les substances toxiques. De ce fait, la santé d'un animal conventionnel a traditionnellement été utilisée comme un indicateur utile de la sécurité sanitaire des aliments dérivés. L'habitude de ne faire entrer dans les rations alimentaires que les animaux dont l'état sanitaire est connu et acceptable a été et continue d'être une mesure essentielle pour garantir la sécurité sanitaire des aliments.
41. Évaluer la santé de l'animal est une des mesures essentielles pour assurer la sécurité sanitaire des aliments issus d'animaux à ADN recombiné. En entreprenant cette évaluation, il est important de comparer l'état sanitaire de l'animal à ADN recombiné avec celui du produit traditionnel de référence approprié, en tenant compte du stade du développement.
42. L'évaluation devrait comprendre les éléments ci-après:
- A. indicateurs de la santé générale et des performances, y compris le comportement, la croissance et le développement, l'anatomie générale et la fonction reproductive, le cas échéant;
 - B. des mesures physiologiques dont des paramètres cliniques et analytiques;
 - C. d'autres aspects propres à l'espèce, le cas échéant.

Substances exprimées (substances autres que les acides nucléiques)

Évaluation de la toxicité ou de la bioactivité éventuelle

43. Les techniques de manipulation *in vitro* d'acides nucléiques permettent l'introduction d'ADN qui peut aboutir à la synthèse de nouvelles substances chez l'animal à ADN recombiné. Ces substances peuvent être des composés classiques des aliments d'origine animale, tels que protéines, graisses, hydrates de carbone, vitamines, qui sont nouvelles dans le contexte de cet animal 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.
44. Il est reconnu que l'évaluation de l'état sanitaire des animaux à ADN recombiné peut donner des informations sur la toxicité et la bioactivité éventuelle des substances exprimées. Toutefois, on s'attend en général à ce que l'évaluation de la sécurité sanitaire comprenne l'évaluation de ces substances.
45. L'évaluation de la sécurité sanitaire devrait tenir compte de la nature et de la fonction chimiques de la nouvelle substance exprimée et mesurer la concentration de la substance dans les parties comestibles et d'autres produits alimentaires dérivés de l'animal à ADN recombiné, y compris les variations et les valeurs moyennes. On tiendra compte également de l'exposition par le régime alimentaire actuel et des effets éventuels sur des groupes particuliers de la population.

46. Des informations devraient être fournies pour s'assurer que les gènes d'organismes donneurs codants pour des toxines connues ou des facteurs anti-nutritionnels présents dans les organismes donneurs, le cas échéant, ne sont pas transférés à des animaux à ADN recombiné qui n'expriment pas normalement ces toxines ou caractéristiques antinutritionnelles. Cette garantie est particulièrement importante dans les cas où un aliment issu d'un animal à ADN recombiné est transformé différemment de l'organisme 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.
47. 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 s'avérer nécessaire.
48. Dans le cas de protéines, l'évaluation de la toxicité potentielle devrait se focaliser sur les similitudes des séquences d'acides aminés entre la protéine et les protéines toxiques ainsi que sur la stabilité à la chaleur ou au processus de transformation et à la dégradation dans des modèles de simulation représentatifs des conditions gastriques et intestinales. Il pourrait être nécessaire d'entreprendre des études de toxicité orale⁹ 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 chez l'animal quand elle est connue.
49. La toxicité potentielle de substances non protéiques qui n'ont pas été consommées sans incidents dans les aliments devrait être évaluée au cas par cas selon l'identité et la fonction biologique de la substance chez l'animal et selon l'exposition alimentaire. Le type d'études à réaliser peut inclure des études 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.
50. Concernant les substances bioactives nouvellement exprimées, il serait bon d'évaluer leur effet potentiel sur les animaux à ADN recombiné dans le cadre d'une évaluation globale de la santé de l'animal. Il est possible que ces substances soient actives chez l'être humain. Il faut donc tenir compte de l'exposition alimentaire potentielle à la substance, de la possibilité qu'elle devienne bioactive après consommation et, dans ce cas, de ses effets éventuels sur l'être humain.

⁹ Les études des directives pour la toxicité orale ont été mises au point lors de forums internationaux, par exemple les *Directives OCDE pour la mise à l'essai des substances chimiques* publiées par l'Organisation de coopération et de développement économiques.

51. L'évaluation de la toxicité potentielle peut nécessiter l'isolement de la nouvelle substance à partir de l'animal 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 l'animal à ADN recombiné.

Évaluation de l'allergénicité potentielle (protéines)

52. Quand une ou plusieurs protéines résultant du gène inséré sont présentes dans les aliments, il faut évaluer son allergénicité potentielle dans tous les cas. Une approche au cas par cas, progressive et intégrée dans l'évaluation de l'allergénicité potentielle des nouvelles protéines exprimées 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 21, les données devraient être obtenues à l'aide de méthodes scientifiques solides. Une présentation détaillée des points à examiner figure dans l'Appendice au présent document¹⁰.
53. On évitera le transfert de gènes issus d'aliments communément allergéniques, à moins que ne soit documenté le fait que le gène en question ne code pas pour un allergène.

Analyse de la composition en composants clés

54. Des analyses de concentrations des composants clés¹¹ des animaux à ADN recombiné et, spécialement ceux caractéristiques de l'aliment, devraient être comparées par une analyse équivalente d'un produit traditionnel de référence élevé et amélioré selon les mêmes techniques d'élevage. Selon l'espèce (et la nature de la modification), il peut être nécessaire de faire des comparaisons entre des produits provenant d'animaux à ADN recombiné et des produits traditionnels de référence appropriés élevés à l'aide de plusieurs méthodes d'élevage. 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. Toutefois, il faudrait reconnaître que, particulièrement dans le cas de certaines espèces animales, le nombre d'échantillons disponibles pourrait être limité et qu'il risque d'y avoir une grande variation entre les animaux, même ceux élevés selon les mêmes méthodes. Les éléments de comparaison utilisés dans cette évaluation devraient idéalement correspondre en ce qui concerne les conditions d'hébergement et d'élevage, la race, l'âge, le sexe, le rang de portée, la lactation, ou le cycle de ponte (le cas échéant). Concrètement, cela pourrait ne pas être réalisable à tout moment, et dans ce cas on choisira un produit traditionnel de référence aussi proche que possible. Le but de cette comparaison, conjointement à une évaluation de l'exposition, le cas échéant, est d'établir que les

¹⁰ Le rapport de la consultation FAO/OMS d'experts de 2001, qui comprend des références à plusieurs arbres de décision a été utilisé lors de l'élaboration de l'Appendice à ces directives.

¹¹ Les nutriments essentiels sont les composants d'un aliment particulier qui pourraient avoir un impact important dans le régime alimentaire considéré dans son ensemble. Ces composants peuvent être majeurs (graisses, protéines, carbohydrates comme nutriments ou inhibiteurs des enzymes comme anti-nutriments) ou mineurs (minéraux, vitamines). Par substances toxiques essentielles, on entend les composés significatifs d'un point de vue toxicologique dont on sait qu'ils sont intrinsèquement présents dans l'organisme, comme les composés dont la puissance toxique et le niveau peuvent être importants pour la santé et les allergènes. Chez les animaux, la présence de substances toxiques serait rare, tandis que la présence d'allergènes serait commune chez certaines espèces.

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.

Stockage et transformation des aliments

55. Il faudrait aussi tenir compte des effets potentiels de la transformation des aliments, y compris une préparation à domicile, effectuée sur des aliments issus d'animaux à ADN recombiné. 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. Des informations devraient donc être fournies décrivant les méthodes de transformation utilisées dans la production d'un ingrédient alimentaire provenant de l'animal.
56. Si la modification vise le stockage ou la durée de conservation, son impact sur la sécurité sanitaire de l'aliment et/ou sa qualité nutritionnelle devrait être évalué.

Modification nutritionnelle intentionnelle

57. L'évaluation d'une éventuelle modification de composition des nutriments clés, qui devrait être conduite pour tous les animaux à ADN recombiné, a déjà été abordée dans les «Analyses de la composition en composants clés». Néanmoins, les aliments issus d'animaux 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'aliment dans les rations alimentaires.
58. 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 issus de l'animal à ADN recombiné. 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. Il faudrait porter une attention spéciale aux caractéristiques physiologiques particulières et aux 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 supplémentaires 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.
59. La pratique de l'amélioration génétique des animaux, incluant les techniques de manipulation *in vitro* des acides nucléiques, pour modifier les niveaux de nutriments dans les aliments d'origine animale peut induire des changements importants dans le

profil des nutriments de deux manières. La modification intentionnelle des constituants animaux peut changer l'intégralité du profil nutritionnel du produit animal 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 constituants de l'animal à ADN recombiné aient été individuellement évalués comme sûrs, il est conseillé de déterminer l'impact du changement sur le profil général des nutriments.

60. Quand les modifications résultent en un produit alimentaire dont la composition diffère sensiblement de celle du produit traditionnel de référence, il peut être approprié d'utiliser d'autres aliments ou constituants alimentaires traditionnels (c'est-à-dire des aliments ou des constituants alimentaires dont la composition nutritionnelle est la plus proche de celle de l'aliment issu de l'animal à ADN recombiné) comme référentiels appropriés pour évaluer l'impact nutritionnel de l'aliment.
61. 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. Certains aliments d'origine animale servent de source majeure pour un nutriment particulier chez certaines populations. Il faudrait identifier les nutriments et les populations concernées.
62. Certains aliments peuvent nécessiter des tests supplémentaires. Par exemple, des études de l'alimentation animale peuvent être justifiées pour les aliments issus d'animaux 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. Ainsi, des aliments conçus pour améliorer la santé peuvent nécessiter des études nutritionnelles spécifiques, toxicologiques ou autres études appropriées. 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 ou distribution modifiée potentielle de substances ou de micro-organismes importants pour la santé humaine

63. Certains animaux à ADN recombiné présentent parfois des caractères qui pourraient engendrer des possibilités d'accumulation ou de distribution modifiée des xénobiotiques (par exemple, résidus de médicaments vétérinaires, métaux), susceptibles d'affecter la sécurité sanitaire des aliments. De même, les possibilités de colonisation modifiée par des pathogènes humains, d'excrétion de pathogènes humains ou d'une nouvelle symbiose avec des organismes producteurs de toxines chez l'animal à ADN recombiné pourraient avoir un effet sur la sécurité sanitaire de l'aliment. L'évaluation de la sécurité sanitaire devrait tenir compte de l'éventualité de ces modifications et, lorsque ce type de modification est avéré, il faudrait tenir compte de ses effets potentiels sur la santé

humaine en recourant à des procédés traditionnels pour établir la sécurité sanitaire de ces composés.

Utilisation de gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques

64. D'autres techniques de transformation qui n'entraînent pas de gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques dans les aliments devraient être utilisées pour le développement futur d'animaux à ADN recombiné, là où ces techniques sont disponibles et se sont avérées sans danger.
65. Le transfert de gènes à partir d'animaux et de leurs produits alimentaires à des micro-organismes de la flore intestinale ou à des cellules humaines est considéré comme une possibilité rare du fait qu'il implique l'enchaînement de nombreux événements complexes et improbables. Néanmoins, on ne peut écarter complètement cette éventualité¹².
66. En évaluant la sécurité sanitaire des aliments contenant des gènes marqueurs de la résistance à un antibiotique, il faudrait tenir compte des facteurs ci-après:
- A. L'utilisation clinique et vétérinaire et l'importance de l'antibiotique en question; (Certains antibiotiques sont actuellement les seuls médicaments disponibles pour traiter certaines pathologies [par exemple, la vancomycine employée pour le traitement de certaines infections par staphylocoques]. Les gènes marqueurs conférant la résistance à ces antibiotiques ne devraient pas être utilisés chez les animaux 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 de l'antibiotique administré par voie orale; et (Cette évaluation devrait fournir une estimation de la quantité d'antibiotique ingérée 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 [par exemple ATP] pour l'activité enzymatique ainsi que la concentration estimée de ces facteurs dans l'aliment.)
 - C. L'innocuité du produit génique, comme cela serait le cas pour tout autre produit génique exprimé.
67. Si l'analyse des données et des informations suggère que la présence du gène marqueur de résistance à un antibiotique ou un produit génique présente des risques pour la santé humaine, le gène marqueur ou le produit génique ne devrait pas être présent dans l'aliment. Les gènes de résistance à un antibiotique utilisés dans la production alimentaire qui confèrent une résistance aux antibiotiques utilisés à des fins thérapeutiques ne devraient pas être présents dans les aliments.

¹² Dans les cas où les bactéries résistantes à l'antibiotique existent à de hauts niveaux dans la nature, la probabilité qu'elles transfèrent cette résistance à d'autres bactéries sera beaucoup plus élevée que la probabilité de transfert entre aliments ingérés et bactéries.

Révision des évaluations de la sécurité sanitaire

68. L'évaluation de la sécurité sanitaire a pour objectif d'établir si le nouvel aliment est ou non aussi sain que son 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.

APPENDICE

ÉVALUATION DE L'ALLERGENICITÉ POTENTIELLE

SECTION 1 – INTRODUCTION

1. Toute nouvelle protéine exprimée¹³ chez les animaux à ADN recombiné qui pourrait être présente dans l'aliment final devrait être évaluée sous l'angle de son potentiel à provoquer des réactions allergiques. Il faudrait notamment établir 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'être humain avec une protéine nouvellement exprimée. Il est donc recommandé d'utiliser une approche au cas par cas, progressive et intégrée, comme celle décrite ci-dessous, pour évaluer l'allergénicité éventuelle de protéines nouvellement exprimées. Cette approche tient compte des preuves fournies par différents types d'information et de données du fait qu'aucun critère n'est à lui seul suffisamment prédictif.
3. Le résultat final 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 similitude 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 acide et enzymatique.
5. Comme aucun test unique ne peut prédire la probabilité d'une réponse IgE humaine 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. Cela nécessitera la purification de toutes nouvelles protéines exprimées chez l'animal 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 l'animal à ADN recombiné. On accordera une attention particulière au choix de l'hôte d'expression, puisque des

¹³ Cette stratégie d'évaluation ne s'applique pas à l'évaluation des aliments quand l'expression des produits géniques est réduite à des fins hypoallergéniques.

modifications post-traductionnelles permises par des hôtes différents (c'est-à-dire les systèmes eucaryotiques vs 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 issus d'animaux 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.

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. Ces recherches devraient être menées en utilisant différents algorithmes tels que FASTA ou BLASTP, 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 positifs¹⁴. Pour obtenir des résultats biologiquement pertinents, il faudrait adopter des méthodes de recherche et d'évaluation validées.
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 pour cent 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

¹⁴ 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.

- 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 réaction 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 examiné plus avant, il devrait être évalué au moyen de sérum provenant de 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 allergénique¹⁵. 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.
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 apportées¹⁶.

SECTION 4 – DÉPISTAGE DE SÉRUMS SPÉCIFIQUES

14. 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

¹⁵ La méthode décrite dans *The United States Pharmacopoeia* (1995) a servi à établir cette corrélation (Astwood *et al.*, 1996).

¹⁶ Rapport de la consultation mixte FAO/OMS d'experts sur l'allergénicité des aliments dérivés des biotechnologies (2001): *Evaluation of allergenicity of genetically modified foods*, section 6.4 Résistance à la pepsine.

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 personnes¹⁷. 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 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 protocoles¹⁸ *ex vivo*. Un résultat positif à de tels tests indiquerait un potentiel allergène.

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.

¹⁷ 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) un minimum de huit sérums pertinents est requis pour atteindre une certitude de 99 pour cent 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 aux fins de tests.

¹⁸ 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).

- Pour de plus amples renseignements sur les activités de la Commission du Codex Alimentarius, prière de s'adresser à:

Secrétariat de la Commission du Codex Alimentarius

Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires

Viale delle Terme di Caracalla

00153 Rome, Italie

Téléphone: +39 06 57051

Télécopie: +39 06 57053152/57054593

Télex: 625852 ou 625853

Courrier électronique: Codex@fao.org

Site Web: www.codexalimentarius.net

- On peut se procurer les publications du Codex auprès des points de vente des publications de la FAO ou en s'adressant à:

Groupe des ventes et de la commercialisation

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

Viale delle Terme di Caracalla

00153 Rome, Italie

Télex: +39 06 57053360

Courrier électronique: publications-sales@fao.org

Aliments dérivés des biotechnologies modernes

Les textes dans cette publication représentent le résultat des travaux de la Commission du Codex Alimentarius concernant les principes et les directives régissant l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés des biotechnologies modernes. Ces textes donnent des lignes d'orientation sur la façon d'évaluer la sécurité sanitaire de ces aliments et ainsi protéger la santé des consommateurs. Cette deuxième édition comprend tous les textes adoptés par la Commission du Codex Alimentarius jusqu'en 2008.

La Commission du Codex Alimentarius est un organisme intergouvernemental de plus de 180 membres, relevant du Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires tel qu'établi par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Le résultat principal du travail de la Commission est le *Codex Alimentarius*, un recueil de normes alimentaires, lignes directrices, codes d'usages et autres recommandations adoptés au niveau international avec l'objectif de protéger la santé des consommateurs et d'assurer des pratiques loyales dans le commerce alimentaire.

ISBN 978-92-5-205915-8 ISSN 1020-2560



9 789252 059158

TC/M/A1554F/1/4.09/4000

PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES
COMMISSION DU CODEX ALIMENTARIUS