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

CAC/GL 45-2003

SECTION 1 - CHAMP D'APPLICATION

1. Cette directive est un complément des Principes pour l'analyse des risques des aliments dérivés des biotechnologies modernes. Elle traite de la sécurité sanitaire et des aspects nutritionnels des aliments composés ou dérivés de plantes possédant un historique d'une utilisation sans risque et qui ont été modifiées à l'aide de biotechnologies modernes pour exprimer des caractéristiques nouvelles ou changées.
2. Ce document ne s'applique ni aux aliments pour animaux ni aux animaux nourris avec ces aliments. Il ne traite pas non plus des risques pour l'environnement.
3. Les principes d'analyse des risques du Codex, particulièrement ceux pour l'évaluation des risques, sont tout d'abord destinés à être appliqués à des entités chimiques discrets comme les additifs alimentaires et les résidus de pesticides ou à un contaminant chimique ou microbien spécifique qui présentent des dangers ou des risques identifiables; ils ne sont pas destinés à s'appliquer aux aliments entiers comme tels. En effet, peu d'aliments ont été évalués scientifiquement d'une manière qui permette de caractériser tous les risques liés à ceux-ci. De plus, beaucoup d'aliments contiennent des substances qui seraient probablement classées comme dangereuses si elles avaient été soumises aux approches classiques d'analyse de sécurité sanitaire. Une approche plus focalisée est donc requise lorsque l'on considère la sécurité sanitaire d'un aliment entier.
4. Cette approche repose sur le principe que la sécurité sanitaire d'aliments dérivés de nouvelles variétés de plantes, notamment les plantes à ADN recombiné, est évaluée par rapport au produit traditionnel de référence ayant un historique d'une utilisation sans risque, en tenant compte à la fois des effets souhaités et des effets involontaires. Plutôt que de chercher à identifier tous les dangers associés à un aliment donné, le but est de déceler des dangers nouveaux ou changés par rapport au produit traditionnel de référence.
5. Cette approche d'évaluation de la sécurité sanitaire s'inscrit dans le cadre d'évaluation des risques tel qu'il est décrit à la Section 3 des *Principes d'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes*. Si un danger nutritionnel ou autre problème de sécurité alimentaire, nouveau ou changé, est identifié par l'évaluation de la sécurité, le risque associé à celui-ci devrait d'abord être examiné pour mesurer son effet sur la santé humaine. Après l'évaluation de la sécurité sanitaire et, au besoin, l'évaluation d'autres risques, l'aliment devrait être soumis aux considérations de gestion des risques en accord avec les Principes d'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes avant que sa distribution commerciale ne soit envisagée.
6. Les mesures de gestion de risques telles que la surveillance après la mise sur le marché des effets sur la santé du consommateur peut aider le processus d'évaluation des risques. Elles sont décrites au paragraphe 20 des Principes pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes.
7. Cette directive décrit l'approche recommandée pour effectuer les évaluations de sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné pour lesquelles existe un produit traditionnel de référence, et identifie les informations et données généralement applicables pour réaliser de telles évaluations. Bien que cette directive soit destinée aux aliments dérivés de plantes à ADN recombiné, l'approche décrite pourrait plus généralement être appliquée aux aliments dérivés de végétaux qui ont été modifiés par d'autres techniques.

SECTION 2 – DÉFINITIONS

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

« **Plante à ADN recombiné** » – signifie une plante dans laquelle le matériel génétique a été modifié au moyen de techniques de manipulation *in vitro* des acides nucléiques, y compris la recombinaison de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'introduction directe d'acides nucléiques dans les cellules ou les organites.

« **Produit traditionnel de référence** » – signifie une variété de plante apparentée, ses composants et/ou ses produits, pour lesquels existe une expérience de l'innocuité basée sur une utilisation courante en tant qu'aliment.¹

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

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 additifs alimentaires ou les résidus de pesticides qui pourraient être présents dans les aliments.

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

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

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

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

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

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

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

CADRE DE L'ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS

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

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

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

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

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

SECTION 4 - CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

DESCRIPTION DE LA PLANTE À ADN RECOMBINÉ

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

DESCRIPTION DE LA PLANTE HÔTE ET DE SON UTILISATION COMME ALIMENT

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

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

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

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

DESCRIPTION DE L'ORGANISME OU DES ORGANISMES DONNEUR(S)

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

- A) son(ses) nom(s) usuel(s) ou courant(s) ;
- B) le nom scientifique ;
- C) la classification taxonomique ;
- D) des informations sur son histoire naturelle en ce qui concerne la sécurité sanitaire de l'aliment ;
- E) des informations sur les toxines, les allergènes et les facteurs antinutritionnels survenant naturellement ; pour les micro organismes, des informations complémentaires sur la pathogénicité et les relations avec des pathogènes connus ; et

- F) des informations sur des usages passés et présents, dans l'approvisionnement alimentaire et de voie(s) d'exposition autres que l'usage alimentaire prévu (ex: présence éventuelle en tant que contaminant).

DESCRIPTION DE LA OU DES MODIFICATION(S) GÉNÉTIQUE(S)

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

28. La description du processus de transformation devrait inclure :

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

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

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

CARACTÉRISATION DE LA OU DES MODIFICATION(S) GÉNÉTIQUE(S)

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

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

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

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

- A) le(s) produit(s) du gène (une protéine ou un ARN non traduit) ;
- B) la fonction du ou des produit(s) du gène;
- C) la description phénotypique du ou des nouveaux caractères(s) ;
- D) le niveau et le site d'expression dans la plante du ou des produit(s) du gène exprimé et les niveaux de ses 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 écart-types. L'exposition par le régime alimentaire actuel et les effets éventuels sur des groupes particuliers de la population devraient aussi être considérés.

36. Les informations devraient être fournies pour s'assurer que les gènes d'organisme(s) donneur(s) codant pour des toxines connues ou des facteurs antinutritionnels présents dans le ou les organisme(s) donneur(s) ne sont pas transférés à des plantes à ADN recombiné qui n'expriment pas normalement ces toxines ou caractéristiques 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 (ex : inhibiteurs de protéases, lectines) connus d'autre part, ainsi que sur leur stabilité, à la chaleur, ou au processus de transformation et à la dégradation dans des modèles de simulation représentatifs des conditions gastriques et intestinales. Des études de toxicité orales³ appropriées peuvent être nécessaires à mener dans le cas où la protéine présente dans l'aliment n'est pas similaire à des protéines précédemment consommées sans incidents dans les aliments, et en tenant compte de sa fonction biologique quand elle est connue.

39. La toxicité potentielle de substances non protéiques introduites qui n'ont pas été consommées sans incidents dans les aliments devrait être évaluée sur la base du ou au 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.

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.

Evaluation de l'allergénicité potentielle (protéines)

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

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

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

Analyses de la composition en composants clés

44. Des analyses de concentrations des composants clés⁵ des plantes à ADN recombiné et, spécialement ceux caractéristiques de l'aliment, devraient être comparées par une analyse équivalente d'un produit traditionnel de référence cultivé et récolté dans les mêmes conditions. Dans certains cas, il peut être nécessaire de considérer la nécessité d'une comparaison complémentaire avec la plante à ADN recombiné cultivée dans les conditions agronomiques prévues (ex: application d'un herbicide). La signification statistique de toute différence observée devrait être évaluée dans le contexte de la gamme de la variation naturelle du paramètre analysé pour déterminer sa signification biologique. Le référentiel utilisé dans cette évaluation devrait être idéalement une lignée parentale la plus proche de l'isogénie. Cela peut ne pas être possible dans les cas, et dans ce cas la lignée la plus proche possible devrait être choisie. Le but de cette comparaison, conjointement à une nécessaire -évaluation de l'exposition, est d'établir que les substances importantes pour la nutrition ou qui peuvent affecter la sécurité sanitaire de l'aliment n'ont pas été altérées de telle façon qu'elles auraient un impact néfaste sur la santé humaine.

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

Evaluation des métabolites

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

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

⁵ Les nutriments essentiels ou anti-nutriments essentiels sont les constituants d'un aliment donné pouvant avoir un impact substantiel sur le régime alimentaire. Ils peuvent être des constituants majeurs (nutriments: graisses, protéines, hydrates de carbone ; anti-nutriments: inhibiteurs d'enzymes) ou des constituants mineurs (minéraux, vitamines). Les principales substances toxiques sont les composés toxicologiquement significatifs connus et présents naturellement dans la plante, comme les composés dont la toxicité potentielle et les concentrations peuvent influencer significativement sur la santé (ex: la solanine des pommes de terre si sa concentration augmente, le sélénium dans le blé) et les allergènes.

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

SECTION 5 – AUTRES CONSIDÉRATIONS

ACCUMULATION POTENTIELLE DE SUBSTANCES SIGNIFICATIVES POUR LA SANTÉ HUMAINE

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

UTILISATION DE GÈNES MARQUEURS DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

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

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

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

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

(Certains antibiotiques sont actuellement les seuls médicaments efficaces disponibles pour traiter certaines pathologies (ex: la vancomycine pour le traitement de certaines infections par staphylocoques). Les gènes marqueurs conférant la résistance à de tels antibiotiques ne devraient pas être utilisés dans les plantes à ADN recombiné).

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

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

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

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

RÉVISION DES ÉVALUATIONS DE SÉCURITÉ SANITAIRE

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

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.

ANNEXE 1 : ÉVALUATION DE L'ALLERGÉNICITÉ POTENTIELLE

SECTION 1 – INTRODUCTION

1. Toute nouvelle protéine exprimée⁷ chez les plantes à ADN recombiné qui pourrait être présente dans l'aliment final devrait être évaluée sur le plan de son potentiel à générer des réactions allergiques. Ceci devrait conduire à examiner si une protéine nouvellement exprimée correspond à l'une de celles auxquelles certaines personnes sont déjà sensibles, et si une protéine nouvelle, dans l'apport alimentaire est susceptible d'induire des réactions allergiques chez certaines personnes.
2. Il n'existe pas pour le moment de méthodes définitives qui permettent de prédire la relation d'une réaction allergique chez l'homme avec une protéine nouvellement exprimée. En conséquence, pour évaluer l'allergénicité potentielle des protéines nouvellement exprimées, il est recommandé d'utiliser une approche au cas par cas, progressive et intégrée. Cette approche prend en compte les preuves provenant de différents types d'information et de données, car aucun critère n'est à lui seul suffisamment prédictif.
3. Le résultat de l'évaluation est une conclusion quant à la probabilité que la protéine soit un allergène alimentaire.

SECTION 2 – STRATÉGIE D'ÉVALUATION

4. Les étapes initiales de l'évaluation de l'allergénicité potentielle de toute protéine nouvellement exprimée consistent à déterminer : l'origine de la protéine introduite, toute similarité significative entre la séquence d'acides aminés de la protéine et celle des allergènes connus, ses propriétés structurales, y compris, sans s'y limiter, sa sensibilité à la dégradation enzymatique, et sa stabilité à la chaleur et /ou aux traitements enzymatique et acide.
5. Comme aucun test unique ne peut prédire la probabilité d'une réponse IgE humaine suite à une exposition par voie orale, la première étape pour caractériser des protéines nouvellement exprimées devrait être la comparaison de la séquence d'acides aminés et de certaines caractéristiques physicochimiques de la nouvelle protéine exprimée avec celles d'allergènes connus en suivant une méthode reposant sur le poids de la preuve. Cela nécessitera la purification de toutes nouvelles protéines exprimées chez la plante à ADN recombiné, ou la synthèse ou la production de la substance à partir d'une autre source, auquel cas le matériel devrait être démontré équivalent sur le plan structural, 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 *versus* les systèmes procaryotiques) peuvent avoir un impact sur le potentiel allergénique de la protéine.
6. Il est important d'établir si la source est connue pour provoquer des réactions allergiques. Les gènes dérivés de sources allergéniques connues devraient être présumés codants pour un allergène, à moins que des preuves scientifiques démontrent le contraire.

SECTION 3 – ÉVALUATION INITIALE

SECTION 3.1 – SOURCE DE LA PROTÉINE

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

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.

SECTION 3.2 – HOMOLOGIE DE LA SÉQUENCE D'ACIDES AMINÉS

8. L'objectif de la comparaison des homologues de séquence est d'évaluer à quel point la structure d'une protéine nouvellement exprimée est similaire à celle d'un allergène connu. Cette information peut indiquer si cette protéine a un potentiel allergénique. Les recherches de l'homologie de séquence en comparant la structure de toute protéine nouvellement exprimée avec tous les allergènes connus devraient être effectuées. Les recherches devraient être menées en utilisant différents algorithmes, tels que FASTA ou BLASTP, afin de prédire toute similarité structurelle générale. Des stratégies, telles que des recherches par étapes de segments d'acides aminés contigus identiques peuvent être effectuées pour déterminer les séquences qui peuvent constituer des épitopes linéaires. La taille des segments d'acides aminés contigus recherchés devrait être fondée sur une base scientifique justifiée en vue de minimiser la possibilité d'obtention de faux négatifs ou de faux positifs⁸. Des procédures d'évaluation et de recherche validées devraient être utilisées afin d'obtenir des résultats biologiquement pertinents.

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

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

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

SECTION 3.3 – RÉSISTANCE À LA PEPSINE

12. La résistance à la digestion par la pepsine a été observée pour différents allergènes alimentaires ; il existe donc une corrélation entre la résistance à la digestion par la pepsine et le potentiel allergénique.⁹ Par conséquent, la résistance d'une protéine à la dégradation en présence de pepsine sous les conditions appropriées indique qu'il faut mener une analyse plus poussée pour déterminer si la 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 apportées.¹⁰

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

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

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

SECTION 4 – DÉPISTAGE DE SÉRUMS SPÉCIFIQUES

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

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

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.

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

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

ANNEXE 2 : ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS DÉRIVÉS DE À ADN RECOMBINÉ MODIFIÉES À DES FINS NUTRITIONNELLES ET DE SANTÉ

SECTION 1 – INTRODUCTION

1. La Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné (CAC/GL 45-2003) (Directive du Codex sur les plantes) comprend des lignes directrices générales pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné. Cette annexe comprend d'autres considérations qui se rapportent spécifiquement aux aliments modifiés à des fins nutritionnelles et de santé. Le champ d'application de ce document ne dépasse pas l'évaluation de la sécurité sanitaire et, par conséquent, il ne comprend pas l'évaluation des avantages mêmes ou toute allégation relative à la santé ou mesure de gestion des risques correspondante¹³.
2. Les facteurs suivants déterminent si une plante à ADN recombiné est une plante à ADN recombiné modifiée à des fins nutritionnelles et de santé et, à ce titre, entre dans le champ d'application de la présente annexe:
 - (a) La plante à ADN recombiné présente un trait particulier dans sa portion destinée à l'alimentation.
 - (b) Ce trait est le résultat de: i) l'introduction de nouveau(x) nutriment(s) ou de substance(s) apparentée(s); ii) la modification de la quantité ou de la biodisponibilité de nouveau(x) nutriment(s) ou de substance(s) apparentée(s); iii) l'élimination ou la réduction de substance(s) indésirable(s) (par exemple allergènes ou produits toxiques), ou iv) la modification de l'interaction de ces substances sur le plan nutritionnel ou sanitaire.

SECTION 2 – DÉFINITION:

3. La définition suivante se rapporte à la présente annexe:

*Élément nutritif*¹⁴: toute substance normalement consommée en tant que constituant d'un aliment:

 - (a) qui fournit de l'énergie; ou
 - (b) qui est nécessaire à la croissance, au développement et au maintien de la vie en bonne santé; ou
 - (c) en l'absence duquel se produisent des altérations biochimiques ou physiologiques caractéristiques.
4. La présente Annexe utilise, selon qu'il convient, des définitions de concepts nutritionnels fondamentaux figurant ou devant être élaborées dans des textes pertinents du Codex, notamment dans ceux préparés par le Comité du Codex sur la nutrition et les aliments diététiques ou de régime.

SECTION 3 – ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS

5. Les Principes généraux régissant l'adjonction d'éléments nutritifs aux *aliments* du Codex (CAG/GL 09-1987) s'appliquent généralement à l'évaluation des aliments dérivés de plantes modifiées par l'augmentation de la quantité d'éléments nutritifs ou de substances apparentées qui sont disponibles pour l'absorption et le métabolisme. Le cadre de la sécurité sanitaire des aliments souligné dans la Directive du Codex sur les plantes¹⁵ s'applique à l'évaluation globale de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné modifiées à des fins nutritionnelles et de santé. Il est possible de trouver d'autres considérations sur l'évaluation de la sécurité sanitaire de ces aliments dans la présente annexe.
6. Bien que les aliments dérivés de plantes à ADN recombiné modifiées à des fins nutritionnelles et de santé puissent comporter des avantages pour certaines populations/sous-populations, ils peuvent représenter des risques pour d'autres¹⁶.

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.

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

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

7. Plutôt que de chercher à identifier tous les dangers associés à un aliment donné, l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné vise à déceler les dangers nouveaux ou changés par rapport au produit traditionnel de référence¹⁷. Comme les plantes à ADN recombiné modifiées à des fins nutritionnelles et de santé engendrent des produits alimentaires dont la composition peut être très différente de leurs produits traditionnels de référence, le choix d'un facteur de comparaison approprié¹⁸ est d'une grande importance dans le cadre de l'évaluation de la sécurité sanitaire dont il est question dans la présente annexe. Les changements notés pour une plante modifiée à des fins nutritionnelles et de santé font l'objet de cette évaluation de la sécurité sanitaire.
8. Les limites supérieures d'apport de nombreux éléments nutritifs fixées par des organismes nationaux, régionaux et internationaux¹⁹ pourraient être prises en considération, au besoin. La base utilisée pour calculer ces limites doit aussi être prise en considération pour évaluer, au niveau de la santé publique, les implications d'un éventuel dépassement des limites.
9. L'évaluation de la sécurité sanitaire de substances apparentées doit suivre une approche au cas par cas tenant compte des limites supérieures et d'autres valeurs, au besoin.
10. Bien qu'il soit préférable d'utiliser une limite supérieure d'apport déterminée de manière scientifique pour un élément nutritif ou une substance apparentée, lorsqu'aucune valeur n'est déterminée à cet effet, il est possible de prendre en considération les antécédents d'utilisation sûre établis pour les éléments nutritifs ou les substances apparentées consommés dans le régime alimentaire, si l'exposition prévue ou prévisible correspond à ces limites d'antécédents d'utilisation sûre.
11. Lors de l'enrichissement traditionnel des aliments, un élément nutritif ou une substance apparentée est ajouté à des concentrations contrôlées et sa forme chimique est caractérisée. Les niveaux de concentration des éléments nutritifs ou des substances apparentées des plantes 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 du Codex sur les plantes comprend des lignes directrices sur l'évaluation de l'exposition alimentaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné ayant subi des modifications sur le plan nutritionnel. Dans le contexte de la présente annexe, l'évaluation de l'exposition alimentaire correspond à l'estimation de la concentration des éléments nutritifs ou des substances apparentées dans un aliment, à la consommation prévue ou prévisible de cet aliment et à tout facteur connu ayant une incidence sur la biodisponibilité. L'exposition à des éléments nutritifs ou à des substances apparentées doit être évaluée dans le contexte de l'ensemble du régime, et l'évaluation doit être 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 santé.²⁰

¹⁷ Directive du Codex sur les plantes, paragraphe 4.

¹⁸ Directive du Codex sur les plantes, paragraphe 51.

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

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

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

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

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

²¹ Paragraphes 44 et 45.

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

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

ANNEXE 3 : ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS EN CAS DE PRÉSENCE À FAIBLE CONCENTRATION DE MATÉRIEL VÉGÉTAL À ADN RECOMBINÉ DANS LES ALIMENTS

SECTION 1 – PRÉAMBULE

1. Un nombre croissant de plantes à ADN recombiné est autorisé pour la production commerciale, pourtant, il existe des différences dans les conditions d'approbation de ce type de plantes selon les pays. Comme conséquence de ces autorisations asynchrones, de faibles concentrations de matériel végétal à ADN recombiné ayant fait l'objet d'une évaluation de la sécurité sanitaire des aliments, conformément à la Directive du Codex régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné (CAC/GL 45-2003) (Directive du Codex sur les plantes) dans un ou plusieurs pays, peuvent parfois être présentes dans les aliments dans des pays importateurs où la sécurité sanitaire des plantes à ADN recombiné en question n'a pas été établie.
2. Cette annexe décrit l'approche recommandée pour évaluer la sécurité sanitaire des aliments en cas de présence à faible concentration de matériel végétal à ADN recombiné ou pour se préparer à une telle éventualité²⁴.
3. Cette annexe décrit également les systèmes de partage de données et d'informations pour faciliter l'utilisation de l'annexe et déterminer son applicabilité.
4. Cette annexe peut s'appliquer dans deux cas d'expositions par le régime alimentaire:
 - a. L'exposition à des produits tels que les céréales, les légumineux et les graines oléagineuses, qui au contact d'une variété non autorisée dans le pays importateur aurait pour effet probable de diluer de faibles concentrations à n'importe quel moment. Ceci serait l'éventualité la plus fréquente de présence à faible concentration de matériel végétal à ADN recombiné. Lorsqu'il est utilisé dans des denrées alimentaires traitées, un mélange, quel qu'il soit, même accidentel, de matériel dérivé de plantes à ADN recombiné ne serait présent qu'à faible dose dans une portion individuelle de nourriture pour les raisons suivantes: toute portion de céréales, de légumineux ou des graines oléagineuses proviendrait nécessairement de différentes plantes et d'exploitations agricoles multiples, ces types de produits sont ensuite mélangés dans des silos à grains, puis mélangés une fois de plus dans des cargaisons destinées à l'exportation, et à nouveau à l'importation.
 - b. L'exposition à des aliments généralement consommés entiers et non dilués, tels que certains fruits et légumes comme les pommes de terre, les tomates et les papayes, qui pourraient entrer en contact avec une forme non diluée de matériel végétal à ADN recombiné non autorisé même si de tels cas sont rares. Même si la probabilité de consommer un fruit ou un légume provenant d'une variété non autorisée est faible et la probabilité d'une consommation répétée encore plus faible, une telle consommation, quelle qu'elle soit, pourrait être la totalité d'un fruit ou d'un légume non autorisé.
5. Dans les deux cas, l'exposition par le régime alimentaire serait significativement plus faible que celle étudiée lors d'une évaluation de la sécurité sanitaire de la plante à ADN recombiné dans le respect de la Directive du Codex sur les plantes. Par conséquent, seuls certains éléments de la Directive du Codex sur les plantes conserveront leur pertinence et sont donc inclus dans cette annexe.
6. Cette annexe ne doit pas:
 - porter sur les mesures de gestion des risques; les autorités nationales décideront quand le matériel végétal à ADN recombiné est présent en concentration suffisamment faible pour que cette annexe soit applicable;
 - empêcher les autorités nationales d'effectuer une évaluation des risques dans le respect de la Directive du Codex sur les plantes; les pays peuvent décider quand et comment utiliser l'annexe dans le contexte de leurs systèmes réglementaires; ou
 - annuler la responsabilité des industries, des exportateurs et, le cas échéant, des autorités nationales compétentes de continuer à répondre aux critères d'importation pertinents des pays, y compris en ce qui concerne le matériel à ADN recombiné non autorisé.

SECTION 2 – CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES ET AUTRES

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

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

DESCRIPTION DE LA PLANTE À ADN RECOMBINÉ

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

DESCRIPTION DE LA PLANTE HÔTE ET DE SON UTILISATION COMME ALIMENT

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

DESCRIPTION DE L'ORGANISME OU DES ORGANISMES DONNEUR(S)

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

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

DESCRIPTION DE LA OU DES MODIFICATION(S) GÉNÉTIQUE(S)

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

CARACTÉRISATION DE LA OU DES MODIFICATION(S) GÉNÉTIQUE(S)

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

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

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

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

ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ SANITAIRE

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

Évaluation de la toxicité éventuelle

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

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

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

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

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

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

18. Dans le cas de protéines, l'évaluation de la toxicité potentielle devrait se focaliser sur les similarités des séquences d'acides aminés entre la protéine d'une part et les protéines toxiques connues d'autre part, ainsi que sur leur stabilité à la chaleur ou au processus de transformation et à la dégradation dans des modèles de simulation représentatifs des conditions gastriques et intestinales. Des études de toxicité orale²⁹ appropriées peuvent être nécessaires dans le cas où la protéine présente dans l'aliment n'est pas similaire à des protéines précédemment consommées sans incidents dans les aliments, et en tenant compte de sa fonction biologique quand elle est connue.³⁰

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

Évaluation de l'allergénicité potentielle (protéines)

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

Analyses des principales substances toxiques et des allergènes

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

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

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

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

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

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

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

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

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 consécutives.³⁵

ACCUMULATION POTENTIELLE DE SUBSTANCES SIGNIFICATIVES POUR LA SANTÉ HUMAINE

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

UTILISATION DE GÈNES MARQUEURS DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

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

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

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

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

- a. le nom du demandeur du produit;
- b. le résumé de la demande;
- c. le pays accordant l'autorisation;
- d. la date d'autorisation;
- e. le champ d'application de l'autorisation;
- f. l'identificateur unique;
- g. des liens vers les informations sur le même produit contenues dans d'autres bases de données tenues à jour par des organisations internationales pertinentes, selon qu'il conviendra;
- h. le résumé de l'évaluation de la sécurité sanitaire, qui doit être conforme à la structure de l'évaluation de la sécurité sanitaire figurant dans la Directive du Codex sur les plantes;
- i. le lieu où les protocoles pour une méthode de détection et le matériel de référence approprié (non viable ou dans certains cas viable), adaptés à des situations de faible concentration, peuvent être obtenus;³⁷

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

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

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

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

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

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

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

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

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