

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

#### Introduction

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

#### Principes de l'approche comparative

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

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



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

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

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

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

**DIRECTIVE DU CODEX PARAGRAPHE 13.** Le concept d'équivalence substantielle est une étape clé dans le processus d'évaluation de la sécurité sanitaire. Ce n'est pas en soi une évaluation de sécurité sanitaire, mais plutôt le point de départ utilisé pour structurer l'évaluation de la sécurité sanitaire d'un nouvel aliment par rapport au produit traditionnel de référence<sup>7</sup>. 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.

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

## Identification des effets non intentionnels

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

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

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

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

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

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

## Quelques exemples de tests d'équivalence substantielle

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

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

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

## Équivalence Substantielle – problèmes d'application

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

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

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

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

## Remarques pour conclure

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

## Références

- FAO/OMS. 1996. Biotechnology and food safety, FAO/WHO consultation 30 Sept–4 Oct 1996. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Genève.  
<http://www.fao.org/ag/agn/food/pdf/biotechnology.pdf>
- FAO/OMS. 2000. Aspects de la salubrité des aliments génétiquement modifiés d'origine végétale, Consultation FAO/OMS 29 mai–2 juin 2000. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Geneva.  
[http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/ec\\_june2000/en/index.html](http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/ec_june2000/en/index.html)
- Millstone, *et al.* 1999. Beyond substantial equivalence. *Nature*, 401: 525–526.
- OCDE. 1993. Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology, concepts and principles. Organisation pour la coopération et le développement économiques (OCDE), Paris.
- OCDE. 2000. Rapport du Groupe d'étude sur la sécurité des nouveaux aliments destinés à la consommation humaine et animale. C(2000)86/ADD1. Organisation pour la coopération et le développement économiques (OCDE), Paris.
- Stiekema W.J. & Nap P.J. 2004. Bioinformatics for biosafety: predicting the allergenicity in GM food. In P.J. Nap, A. Atanosov & W.J. Stiekema, eds. *Genomics for biosafety in plant biotechnology*, pp. 98–116. NATO Science Series, Series I – Life and behavioral sciences, Vol 359. Amsterdam, IOS Press.
- United States National Academy of Sciences. 2004. Safety of genetically engineered foods: approaches to assessing unintended health effects. Washington, DC, The National Academies Press.
- Banque mondiale. 2003. Biosafety regulation: a review of international approaches (Report No. 26028). The World Bank Agriculture and Rural Development Department, Washington, DC.

## Autres ressources

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



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