



**Organisation des Nations-Unies pour
l'Alimentation et l'Agriculture**



Organisation mondiale de la Santé

Aspects de la salubrité des aliments génétiquement modifiés d'origine végétale

**Rapport d'une consultation conjointe d'experts FAO/OMS
sur les aliments produits par biotechnologie**

**Genève, Suisse
29 mai – 2 juin 2000**

©Organisation mondiale de la Santé, 2000

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé ou cité sans aucune restriction, il ne saurait cependant être reproduit ni traduit, partiellement ou en totalité, pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

CONTENTS

1. INTRODUCTION	1
2. GÉNÉRALITÉS	1
3. THÈME	2
4. APPROCHES RELATIVES À L'ÉVALUATION DES ASPECTS NUTRITIONNELS ET DE LA SALUBRITÉ DES ALIMENTS GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS	3
4.1 INTRODUCTION	3
4.2 ÉVALUATION DE LA SALUBRITÉ	4
4.3 EFFETS NON INTENTIONNELS	6
4.4 ÉVALUATION DU CONCEPT D'ÉQUIVALENCE SUBSTANTIELLE	7
5. PROBLÈMES LIÉS À LA NUTRITION	9
5.1 INTRODUCTION	9
5.2 RÉSULTATS INATTENDUS: LE CIBLAGE D'UN SEUL NUTRIMENT PEUT ENTRAÎNER D'AUTRES MODIFICATIONS	10
5.3 MÉTHODOLOGIE RELATIVE À L'ÉVALUATION DES ASPECTS NUTRITIONNELS ET DE LA SALUBRITÉ	11
6. PROBLÈMES DE SALUBRITÉ PROPRES AUX ALIMENTS	11
6.1 INTRODUCTION	11
6.2 TRANSFERT DE GÈNES À PARTIR DE PLANTES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉES: MÉCANISMES ET CONSÉQUENCES POUR LA SALUBRITÉ DES ALIMENTS	12
6.3 ALLERGÉNICITÉ	14
7. CONCLUSIONS	22
8. RECOMMANDATIONS	24
9. BIBLIOGRAPHIE	26
ANNEXE 1: LISTE DES PARTICIPANTS	28
ANNEXE 2: LISTE DES DOCUMENTS	32
ANNEXE 3: RÉPONSES AUX QUESTIONS DU GROUPE SPÉCIAL INTERGOUVERNEMENTAL <i>AD HOC</i> DU CODEX	33

1. Introduction

Une consultation conjointe d'experts FAO/OMS sur les aliments produits par biotechnologie s'est tenue au Siège de l'Organisation mondiale de la Santé à Genève du 29 mai au 2 juin 2000. Vingt-sept experts au total, notamment les auteurs des documents de travail, y ont participé. La liste complète des participants est donnée dans l'Annexe 1.

Madame Poonam Khetrapal Singh, Directeur exécutif, Groupe Développement durable et milieux favorables à la santé, a ouvert la consultation au nom des Directeurs généraux de l'OMS et de l'Organisation des Nations-Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO). Dans son allocution, Madame Singh a déclaré que la biotechnologie permettra de créer de puissants outils pour le développement durable de l'agriculture et la production de denrées alimentaires. Associée aux autres techniques de production alimentaire, elle contribuera d'une manière significative à la satisfaction des besoins d'une population dont le nombre et l'urbanisation seront en augmentation constante durant le nouveau millénaire. Madame Singh a attiré l'attention sur les inquiétudes exprimées par le grand public concernant la salubrité et les aspects nutritionnels des aliments produits par cette méthode. Elle a insisté sur la nécessité de réexaminer constamment les méthodologies d'évaluation des risques et attend de la consultation qu'elle donne aux Etats membres de la FAO et de l'OMS des principes directeurs utiles à cet effet.

Les participants à la consultation ont élu comme président le Dr Harry Kuiper, comme vice-président le Dr Marilia Regini Nutti, comme rapporteur le Dr James Maryanski et comme vice-rapporteur le Dr Jennifer Thomson. Ils ont décidé de nommer pour chaque section du programme un co-rapporteur chargé de participer à l'élaboration du projet de rapport. Le Dr Ronald Walker a été nommé co-rapporteur de la section A (Approches relatives à l'évaluation des aspects nutritionnels et de la salubrité des aliments), le Dr Keith Downey co-rapporteur de la section B (Problèmes en rapport avec la nutrition) et le Dr Ian Munro co-rapporteur de la section C (Problèmes de salubrité propres à l'alimentation)¹.

2. Généralités

D'après les consultations d'experts précédemment réunies par la FAO/OMS et l'OCDE, l'*équivalence substantielle* doit constituer un élément essentiel dans l'évaluation de la salubrité des aliments et ingrédients alimentaires obtenus à partir de plantes génétiquement modifiées destinées à la consommation humaine (OCDE, 1993; FAO, 1996). Ce concept représente une approche scientifique qui consiste à comparer l'aliment génétiquement modifié à sa contrepartie existante appropriée. Cette approche ne vise pas à instituer une salubrité absolue qui, pour n'importe quel aliment, est un objectif irréalisable. Son but est davantage d'assurer que l'aliment, ainsi que toutes les substances qui y ont été introduites du fait de la modification génétique, est aussi salubre que sa contrepartie traditionnelle.

Plusieurs pays considèrent le concept d'*équivalence substantielle* comme un élément essentiel dans l'évaluation de la salubrité des aliments et ingrédients alimentaires obtenus à partir de plantes génétiquement modifiées. Bien qu'ils aient jugé cette approche scientifiquement saine et pratique, il n'y a pas eu de consensus universel sur l'application du concept. L'absence de consensus a fait naître des critiques disant que cette approche ne constitue pas une base suffisante pour la salubrité et a poussé les gouvernements nationaux et les organes internationaux à en envisager d'autres. Le programme de la réunion du G8 des chefs d'État et de Gouvernement prévue pour juillet 2000 à Okinawa, au Japon, comporte une rubrique portant sur les implications

¹ La liste des documents de travail de la consultation est reproduite dans l'Annexe 2 de ce rapport.

de la biotechnologie et d'autres aspects de la salubrité alimentaire, ce qui illustre bien l'attention accrue portée, au niveau international, sur les aliments obtenus par cette méthode.

La FAO et l'OMS ont réuni les participants à cette consultation afin qu'ils évaluent l'expérience acquise depuis la consultation conjointe FAO/OMS de 1996 (FAO, 1996) et étudient l'éventuelle nécessité, liée à de nouvelles informations scientifiques, de modifier les approches actuellement employées pour évaluer la salubrité des aliments et ingrédients alimentaires obtenus par biotechnologie. Cette consultation est également l'occasion, à la lumière de rapports scientifiques récents, d'examiner la base scientifique, l'application et les limites du concept d'*équivalence substantielle*.

3. Thème

La consultation avait pour thème la salubrité alimentaire et les problèmes nutritionnels touchant les aliments et ingrédients alimentaires obtenus à partir de plantes génétiquement modifiées par des techniques de recombinaison d'ADN. Cependant, les concepts et les principes décrits dans le présent rapport peuvent également s'appliquer à tous les aliments et ingrédients alimentaires dérivés de plantes modifiées par d'autres techniques.

Dans ce rapport, l'expression « aliment/plante génétiquement modifié(e) » est utilisée pour définir les aliments ou les constituants de denrées alimentaires qui sont des plantes modifiées (mises au point) par des techniques de recombinaison d'ADN, ou qui sont dérivés de ces plantes.

Plus précisément, il a été demandé aux participants à la consultation:

- d'assurer à la FAO, à l'OMS et à leurs états membres un soutien scientifique dans le domaine de la salubrité et des caractéristiques nutritionnelles des aliments obtenus par biotechnologie, basé sur les données scientifiques existantes et tenant compte du travail effectué par les autorités nationales, la FAO et l'OMS, ainsi que par d'autres organisations et forums internationaux concernés;
- d'examiner les stratégies existantes en ce qui concerne l'évaluation de la salubrité et des aspects nutritionnels des aliments obtenus par biotechnologie, en tenant compte des inquiétudes grandissantes du public et des expériences accumulées avec les tests portant sur ce type d'aliments;
- de faire des recommandations en rapport avec d'autres besoins et priorités en vue de l'évaluation de la salubrité et des aspects nutritionnels des aliments obtenus par biotechnologie.

La première session du Groupe spécial intergouvernemental *ad hoc* du Codex alimentarius sur les aliments obtenus par biotechnologie, qui a été créé lors de la vingt-troisième session de la Commission du Codex alimentarius en juin/juillet 1999, s'est tenue à Chiba, au Japon, en mars 2000. Le Groupe a favorablement accueilli l'initiative de la FAO et de l'OMS visant à convoquer cette consultation et a identifié les questions sur lesquelles il l'a invitée à formuler des opinions scientifiques:²

- quels principes scientifiques déterminants doit-on appliquer à l'évaluation de la salubrité et des aspects nutritionnels?

² Les réponses que les participants à la consultation ont données à ces questions sont reproduites dans l'Annexe 3 de ce rapport.

- quels sont, dans cette évaluation, le rôle et les limites de l'*équivalence substantielle*? Existe-t-il d'autres stratégies possibles?
- quelle approche scientifique peut-on employer pour surveiller et évaluer les éventuels effets à long terme ou les effets indésirables non intentionnels/inattendus sur la santé?
- par quelle approche scientifique évaluer l'allergénicité potentielle?
- quelle approche scientifique utiliser pour évaluer les risques pouvant être liés à l'utilisation de gènes marqueurs d'antibiorésistance chez les plantes et les micro-organismes?

Les participants à la consultation n'ont pas pris en considération les problèmes de salubrité environnementale en rapport avec la libération d'aliments/plantes génétiquement modifiés dans l'environnement, car ils sortaient du cadre défini. Ils n'ont pas non plus étudié les aspects non scientifiques tels que l'impact socio-économique, la gestion des risques et l'acceptation du public.

4. Approches relatives à l'évaluation des aspects nutritionnels et de la salubrité des aliments génétiquement modifiés

4.1 Introduction

Les difficultés pratiques rencontrées lors de la recherche, à partir d'études toxicologiques classiques, d'informations significatives sur la salubrité des aliments entiers sont connues depuis de nombreuses années (OCDE, 1996). Les limites des études toxicologiques classiques sont devenues particulièrement évidentes quand on a fait appel aux études d'alimentation animale pour évaluer la salubrité des aliments irradiés.

L'expérimentation animale représente l'un des éléments essentiels dans l'évaluation de la salubrité pour de nombreux composés tels que les pesticides, les produits pharmaceutiques, les produits chimiques industriels et les additifs alimentaires. Mais dans la plupart des cas, la substance d'essai est bien caractérisée, de pureté connue, sans valeur nutritionnelle particulière, et l'exposition humaine est faible. Pour identifier les éventuels effets indésirables sur la santé ayant une importance pour l'homme, il est donc relativement logique de donner ces composés à l'animal à des doses parfois supérieures de plusieurs ordres de grandeur aux niveaux d'exposition humains attendus. En général, cette méthode permet de déterminer les niveaux d'exposition auxquels aucun effet indésirable n'est observé et de fixer les limites de sécurité supérieures en appliquant les coefficients de sécurité appropriés.

Mais les aliments sont des mélanges complexes de composés caractérisés par une large variabilité en termes de composition et de valeur nutritionnelle. En raison de leur volume et de leur effet sur la satiété, on ne peut généralement les donner aux animaux qu'à de faibles multiples des quantités susceptibles d'être présentes dans l'alimentation humaine. En outre, dans la réalisation de ces études, la valeur nutritionnelle et l'équilibre des régimes utilisés sont des facteurs clés pour éviter l'induction d'effets indésirables non directement liés au matériel lui-même. Il peut donc s'avérer extrêmement difficile de détecter les effets indésirables et de les mettre en rapport avec une caractéristique particulière de l'aliment. Une autre question, lorsqu'il s'agit de décider de l'opportunité d'une étude animale, est de savoir s'il est justifié de soumettre des animaux d'expérimentation à une telle étude s'il n'est pas certain qu'elle apportera des informations significatives.

En pratique, les aliments consommés à l'heure actuelle sont généralement considérés comme propres à la consommation, alors même que très peu ont été soumis à des études toxicologiques. Durant la mise au point d'une méthodologie visant à évaluer la salubrité des nouveaux aliments, un point essentiel a été de proposer une définition de référence de l'aliment salubre. L'OCDE, qui s'est chargé de cette tâche en 1991, a déclaré qu'un aliment est considéré comme salubre s'il est raisonnablement certain que sa consommation dans les conditions prévues d'utilisation ne sera pas nocive.

Les difficultés liées à l'application aux aliments entiers des tests toxicologiques et des procédures d'évaluation des risques traditionnellement employés signifiaient qu'une autre approche était nécessaire pour évaluer la salubrité des aliments génétiquement modifiés, ce qui a abouti au développement du concept d'*équivalence substantielle*.

Cette approche reconnaît que le but de l'évaluation n'est pas d'instituer une salubrité absolue, mais de chercher à savoir si l'aliment génétiquement modifié est aussi sain que sa contrepartie traditionnelle, dans la mesure où une telle contrepartie existe.

Les participants à la consultation sont convenus que les difficultés pratiques déjà identifiées dans l'application à des aliments entiers des études toxicologiques classiques excluaient leur utilisation comme technique d'évaluation systématique de la salubrité pour les aliments génétiquement modifiés et que, de plus, ces études ne sont pas justifiées du point de vue du bien-être de l'animal quand elles risquent de ne pas fournir d'informations significatives. Par ailleurs, ils ont noté que le concept d'*équivalence substantielle* était un bon exemple d'approche visant à réduire l'emploi d'animaux dans ce type d'étude en affinant les techniques d'évaluation de la salubrité et en remplaçant les modèles animaux par d'autres alternatives.

Le développement du concept d'*équivalence substantielle* avait comme objectif de proposer une approche pratique pour l'évaluation de la salubrité des aliments génétiquement modifiés. Les participants à la consultation sont convenus que ce concept doit être considéré comme une étape clé du processus. Son application n'est pas en elle-même une évaluation de la salubrité; il ne caractérise pas le risque, mais il est utile pour structurer l'évaluation de la salubrité d'un aliment génétiquement modifié par rapport à sa contrepartie classique. On commence par comparer l'organisme génétiquement modifié (plante, micro-organisme ou animal), et/ou les aliments qui en sont dérivés, à sa contrepartie traditionnelle la plus proche afin d'identifier toutes les différences intentionnelles ou non intentionnelles; puis on focalise l'évaluation sur ces différences. Il est important d'obtenir ces données comparatives par des méthodes validées et de les analyser au moyen de techniques statistiques appropriées. L'approche comparative doit tenir compte des aspects agronomiques, génétiques et chimiques; ce n'est qu'après avoir étudié tous ces aspects que l'on peut procéder à une évaluation objective de la salubrité. Le choix du type et de l'importance des études dépendra de la nature des différences et de leur caractérisation plus ou moins complète. Ces études doivent être réalisées conformément à une bonne pratique de laboratoire.

4.2 Evaluation de la salubrité

4.2.1 Principes de base

Plusieurs organisations internationales ont déjà abordé les problèmes liés à l'évaluation de la salubrité des nouveaux aliments et, dans le contexte actuel, des plantes et des micro-organismes génétiquement modifiés (OMS, 1991; OCDE, 1993; OMS, 1995; FAO, 1996; ILSI, 1996; Commission des Communautés européennes, 1997). Il est généralement admis que cette évaluation nécessite une approche intégrée et par étapes, au cas par cas, et certaines autorités ont

mis au point des arbres décisionnels destinés à faciliter le choix des tests nécessaires dans les cas particuliers (SCF, 1997; ACNFP Royaume-Uni, 1995). Cette approche est utile pour déterminer quelles sont les stratégies appropriées à l'évaluation de la salubrité.

Pour un aliment génétiquement modifié, l'évaluation est guidée par les résultats de la comparaison entre cet aliment et sa contrepartie classique. Elle se fait selon un procédé par étapes, facilité par une série structurée de questions. Les facteurs pris en compte sont les suivants:

- identité,
- source,
- composition,
- effets du traitement/cuisson,
- procédé de transformation,
- ADN recombinant (par exemple, stabilité de l'insertion, possibilité de transfert de gène),
- produit d'expression protéique du nouvel ADN,
 - effets sur la fonction,
 - toxicité potentielle,
 - allergénicité potentielle,
- éventuels effets secondaires dus soit à l'expression du gène, soit à la disruption de l'ADN hôte ou des voies métaboliques, et touchant notamment la composition en certains éléments critiques: macro et micro-nutriments, facteurs antinutritionnels, toxiques endogènes, allergènes et substances possédant une activité physiologique, et
- assimilation potentielle de l'aliment génétiquement modifié et impact alimentaire de son introduction.

Les facteurs ci-dessus sont particulièrement pertinents pour l'évaluation des aliments dérivés de plantes génétiquement modifiées. D'autres sont à prendre en compte au cas par cas quand on évalue la salubrité des aliments dérivés d'animaux et de micro-organismes génétiquement modifiés.

4.2.2 Nécessité d'études chez l'animal

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

Quand l'aliment génétiquement modifié diffère de sa contrepartie traditionnelle par la présence d'un ou de quelques nouveaux gènes et de leurs produits, il est possible d'isoler et d'étudier ceux-ci d'une manière comparable aux tests de toxicité classiques des additifs alimentaires. Cependant, il est essentiel de s'assurer que le matériel testé est équivalent, sur le plan biochimique et fonctionnel, à celui produit dans l'aliment génétiquement modifié. De cette manière, la sensibilité des tests de toxicité est supérieure à celle que l'on obtiendrait si l'on donnait directement aux animaux les produits des plantes génétiquement modifiées et on évite certains artefacts susceptibles de se produire quand on effectue les tests sur des aliments entiers.

Mais cette stratégie ne s'applique que si l'analyse détaillée préalable ne révèle pas d'autres modifications significatives que celles attendues. Dans le cas contraire, il est souvent nécessaire de tester l'aliment entier et les études chez l'animal doivent alors porter sur l'aliment tel qu'il est consommé par l'homme. Le type d'étude à mettre en œuvre est à décider au cas par cas. Outre la recherche d'éventuels effets toxicologiques, les études chez l'animal peuvent aussi être nécessaires si la modification génétique affecte directement ou indirectement la concentration ou la biodisponibilité des nutriments.

Quand on estime que des études toxicologiques sont indispensables pour évaluer la salubrité de la consommation à long terme d'un aliment, on considère la plupart du temps qu'une étude subchronique d'une durée de 90 jours est le minimum nécessaire pour démontrer la salubrité de cette consommation. Le cas échéant, on réalisera au préalable une étude pilote de courte durée afin de s'assurer que le régime est bien accepté par les animaux d'expérience et que les taux d'incorporation de l'article à tester sont appropriés, par exemple que le régime témoin, contenant l'élément de référence à un taux équivalent, ne produit pas d'effets dus aux toxiques naturels présents à une concentration normale dans les aliments traditionnels considérés comme salubres. La dose maximum à utiliser pour une étude chez l'animal est la dose la plus élevée que l'on puisse employer sans entraîner de déséquilibre nutritionnel, tandis que la dose minimale doit être comparable à l'apport prévu chez l'homme.

Il faudrait décider au cas par cas de la nécessité d'effectuer des tests toxicologiques supplémentaires en tenant compte des résultats de l'étude sur 90 jours et d'autres études. Par exemple, si on observe des modifications tissulaires à type de prolifération durant l'étude sur 90 jours, il sera sans doute souhaitable de réaliser une étude de toxicité à plus long terme.

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

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

4.3 Effets non intentionnels

Quand on parvient, conformément à l'objectif fixé, à conférer une caractéristique cible spécifique (effet intentionnel) à l'organisme hôte en y insérant des séquences d'ADN définies, on risque théoriquement de provoquer l'acquisition de caractéristiques supplémentaires ou la perte de caractéristiques existantes (effets non intentionnels). L'évaluation des aliments génétiquement modifiés fait appel à des méthodes permettant de détecter ces effets non intentionnels, ainsi qu'à des procédures destinées à évaluer leur pertinence biologique et leur impact sur la salubrité de l'aliment.

Les effets non intentionnels peuvent être dus à des facteurs, tels que des événements d'insertion aléatoires, capables de provoquer la disruption des gènes existants, la modification de l'expression des protéines ou la formation de nouveaux métabolites. L'expression d'enzymes à de fortes concentrations peut faire apparaître des effets biochimiques secondaires; par exemple,

la modification d'un flux métabolique entraîne parfois la modification de certains motifs de métabolites.

La survenue possible d'effets non intentionnels n'est pas propre à l'utilisation des techniques de recombinaison d'ADN. Il s'agit en fait d'un phénomène intrinsèque général pouvant aussi se produire avec les méthodes de sélection classiques. L'une des approches adoptées pour venir à bout de ce problème est de sélectionner/rejeter, à une étape précoce du développement de la variété végétale en question, les plants présentant un phénotype et des paramètres agronomiques inhabituels et indésirables. La pratique de croisements en retour successifs est également une procédure couramment utilisée pour éliminer les effets non intentionnels.

Ces derniers se subdivisent en deux groupes: ceux qui, sur la base des liens métaboliques avec l'effet intentionnel ou de la connaissance du site d'insertion, sont « prévisibles » et ceux qui sont « inattendus ». La précision des modifications génétiques, supérieure à celle des méthodes de sélection classiques, permet de mieux prévoir quelles sont les voies susceptibles d'être influencées par des effets non intentionnels.

L'élément de référence utilisé pour détecter ce type d'effets devrait idéalement être la lignée parentale isogène proche ayant poussé dans des conditions identiques. En pratique, ce n'est pas toujours possible; on choisira alors une lignée aussi proche que possible. On tiendra compte de la variation naturelle obtenue lorsqu'on évaluera la signification statistique de l'effet non intentionnel.

En présence de différences non intentionnelles statistiquement significatives, on évaluera leur importance biologique, ce qui est facilité par la connaissance des mécanismes aboutissant aux modifications. Pour évaluer la pertinence biologique et sanitaire d'un effet non intentionnel, on comparera les données concernant la plante génétiquement modifiée aux données concernant d'autres variétés traditionnelles et aux données de la littérature. Si les différences excèdent les variations naturelles observées dans les cultures vivrières traditionnelles, il sera nécessaire de pousser plus loin l'évaluation.

Les approches actuelles visant à évaluer les effets non intentionnels possibles reposent, en partie, sur l'analyse des constituants spécifiques (approche ciblée). Les techniques d'établissement de profils sont considérées comme étant des alternatives utiles pour accroître la probabilité de détecter ces effets (approche non ciblée). Ces techniques, qui peuvent être mises en œuvre à différents niveaux, génome, protéines ou métabolisme, permettent de détecter des différences d'une manière plus poussée que l'analyse chimique ciblée. Mais elles ne sont pas encore parfaitement développées et validées, et comportent certaines limites.

Dans l'avenir, les modifications génétiques des plantes seront probablement plus complexes, mettant sans doute en jeu de multiples transferts entre espèces, ce qui accroîtra le risque d'effets non intentionnels. Si les techniques d'établissement de profils montrent des différences, les conséquences possibles de ces dernières sur la santé sont à prendre en considération.

4.4 Evaluation du concept d'équivalence substantielle

Les participants à la consultation ont reconnu que le concept d'*équivalence substantielle* a suscité des critiques. Certaines sont liées à un malentendu: par exemple, on a cru que la détermination de l'*équivalence substantielle* était l'aboutissement de l'évaluation de la salubrité, alors qu'elle en est le point de départ. D'autres désaccords reposent sans doute sur trois conclusions qui ont été discutées précédemment (à savoir *substantiellement équivalent*,

substantiellement équivalent en-dehors des différences définies et *pas substantiellement équivalent*) (FAO, 1996).

Après avoir étudié la manière dont le concept d'*équivalence substantielle* est employé actuellement et la possibilité d'utiliser d'autres stratégies, les participants à la consultation ont conclu que l'application de ce concept contribue à créer un cadre solide pour l'évaluation de la salubrité. Ils étaient satisfaits de l'approche employée pour évaluer la salubrité des aliments génétiquement modifiés dont l'usage commercial a été approuvé.

Reconnaissant la nécessité d'améliorer la communication des principes mis en jeu dans l'évaluation de la salubrité, ils ont conclu que le message clé à transmettre est que l'*équivalence substantielle* est un concept utile pour identifier les similitudes et les différences entre l'aliment génétiquement modifié et un élément de référence ayant des antécédents de consommation salubre, sur lequel on peut ensuite se baser pour évaluer la salubrité.

Les participants à la consultation ont répété que l'étude des modifications de la composition n'était pas la seule base sur laquelle déterminer la salubrité. Celle-ci ne peut l'être qu'après regroupement des résultats de tous les aspects soumis à la comparaison.

Ils ont reconnu que les aliments entiers ne se prêtent pas à l'application des principes standards d'évaluation de la salubrité (OMS, 1987) utilisés pour les additifs alimentaires et les autres produits chimiques et qu'une évaluation quantitative du risque présenté par ces aliments n'est pas possible. Le meilleur moyen d'évaluer la salubrité des aliments génétiquement modifiés est de la comparer à celle des aliments existants.

Après avoir étudié le problème des effets à long terme de la consommation d'aliments génétiquement modifiés, ils ont noté que l'on sait très peu de choses sur les effets potentiels à long terme de tous les aliments. Dans nombre de cas, la forte variabilité génétique de la population constitue un facteur confondant supplémentaire, certains individus étant davantage prédisposés à subir les effets de l'alimentation.

Dans ce contexte, les participants à la consultation ont reconnu que pour un aliment génétiquement modifié, l'évaluation de la salubrité avant commercialisation garantit déjà qu'il est aussi salubre que sa contrepartie classique. Ils ont donc estimé que l'éventualité d'effets à long terme pouvant être attribués de manière spécifique à des aliments génétiquement modifiés est tout à fait improbable. En outre, les études épidémiologiques d'observation ne sont sans doute pas à même d'identifier ces effets sur le fond d'effets indésirables dus aux aliments classiques. Il est possible de faire appel à des études expérimentales convenablement conçues et menées, telles que des essais contrôlés randomisés, pour étudier les effets à moyen/long terme de tous les aliments, y compris les aliments génétiquement modifiés. Ces études fourniraient des preuves supplémentaires de la salubrité pour l'homme, mais seraient difficiles à réaliser. A ce niveau, il est également important de signaler la forte variabilité des régimes et des constituants alimentaires d'un jour à l'autre et d'une année à l'autre.

Les participants à la consultation étaient d'avis qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas de stratégie capable de fournir une meilleure garantie de salubrité pour les aliments génétiquement modifiés que l'utilisation appropriée du concept d'*équivalence substantielle*. Néanmoins, ils sont convenus qu'il serait possible d'affiner certains aspects des étapes du processus d'évaluation afin de les adapter à l'évolution des techniques de modification génétique. Les nouvelles méthodologies, telles que l'établissement de profils, permettent une comparaison analytique plus détaillée. Les participants à la consultation ont cependant reconnu qu'un grand travail de développement est nécessaire avant qu'elles puissent être validées.

5. Problèmes liés à la nutrition

5.1 Introduction

Les aliments consommés par l'homme ont beaucoup changé au cours des siècles, modifiant l'équilibre des nutriments dans l'alimentation. La sélection des plantes par les méthodes traditionnelles, les mutations et la technique de recombinaison d'ADN est utilisée pour modifier la qualité nutritionnelle et les caractéristiques fonctionnelles. Il y a trente ans, on a fait appel à une technique de sélection traditionnelle pour identifier et sélectionner des plants de navette dépourvus d'un acide gras indésirable sur le plan nutritionnel, l'acide érucique. La plante obtenue, le colza canola, produisait une huile ayant un profil d'acides gras plus intéressant. L'huile de canola représente à l'heure actuelle un important pourcentage de l'apport lipidique quotidien des consommateurs dans la plupart des nations développées. Plus récemment, on a employé la sélection par mutations pour modifier génétiquement des plants de lin afin de produire des huiles comestibles à la place de l'huile industrielle traditionnelle, à teneur élevée en acide linoléique. L'introduction de nouveaux aliments et l'intérêt croissant pour les aliments fonctionnels ont également le potentiel de modifier les disponibilités alimentaires. L'existence des techniques de recombinaison d'ADN donne l'opportunité de développer des aliments qui contribuent à optimiser l'état de santé. Avec les techniques de recombinaison d'ADN, la différence majeure est la possibilité d'introduire des profils de nutriments différents plus rapidement et avec une plus grande précision.

La modification génétique des plantes actuellement cultivées avait pour objectif l'amélioration agronomique. Les modifications nutritionnelles auront sans doute un impact plus profond sur la santé de la population. A présent, il n'existe pas sur le marché commercial d'aliments dérivés de plantes qui aient été génétiquement modifiées afin d'améliorer la nutrition. Plusieurs plantes présentant une composition en nutriments modifiée ont cependant été mises au point par une technique de recombinaison d'ADN dans le but de modifier soit la composition et la concentration des nutriments, soit la fonctionnalité du produit. On trouve par exemple, dans ce dernier cas, des tubercules de pomme de terre dans lesquels l'amidon est plus abondant et mieux distribué, ce qui accroît le rendement du traitement, diminue l'absorption des graisses et améliore la texture. On envisage de mettre au point d'autres plantes génétiquement modifiées qui possèdent des caractéristiques nutritionnelles ciblant des problèmes de santé majeurs.

Il existe un certain nombre de plantes génétiquement modifiées à partir desquelles on produit des aliments dans le but d'améliorer la santé et la fonctionnalité alimentaire: par exemple, deux variétés de riz génétiquement modifié, l'une renfermant du bêta-carotène et l'autre ayant une teneur réduite en un constituant indésirable pour le brassage du saké (la glutéline), ou bien des graines oléagineuses dans lesquelles le profil des acides gras a été modifié par des techniques de mutation naturelles ou par une technique de recombinaison d'ADN. Récemment, on a produit des huiles de colza canola et de soja ayant à la fois un taux réduit d'acides gras saturés et un taux accru d'acide oléique, dans le but d'abaisser leur teneur en cholestérol total et en lipoprotéines de basse densité (LDL), l'un des facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires, tout en améliorant leur fonctionnalité. Les participants à la consultation ont eu des précisions sur le « riz doré » dont il a été question récemment et qui a été conçu en particulier pour cibler le déficit en vitamine A, l'une des causes de cécité chez les habitants des pays en développement (Ye *et al.*, 2000). Ces exemples montrent que les aliments ayant des profils nutritionnels modifiés sont capables de réduire l'incidence d'états ou de maladies en rapport avec la nutrition.

5.2 Résultats inattendus: le ciblage d'un seul nutriment peut entraîner d'autres modifications

Les techniques de sélection végétale traditionnelles que sont le croisement et la mutation intra et inter-espèces ont pour objectif de créer une variation génétique dont on attend la sélection du génotype le plus désiré. Toutes les procédures de sélection végétale peuvent produire des effets inattendus. Le riz génétiquement modifié à faible teneur en glutéline, créé par une technique antisens, renferme des protéines de réserve qui améliorent le brassage commercial du saké. Mais la diminution du taux de glutéline s'accompagne d'une augmentation non intentionnelle du taux de prolamines. Cet exemple montre qu'en modifiant de manière ciblée la concentration d'une certaine protéine, on risque de provoquer d'autres changements. 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. D'autres exemples concernant le soja et le riz ont été cités, montrant que le soja génétiquement modifié à teneur accrue en lysine présente une diminution inattendue de la teneur en huile et que le « riz doré » conçu pour exprimer le bêta-carotène accumule, de manière inattendue, les xanthophylles. On a proposé d'utiliser des promoteurs spécifiques de tissu pour limiter le nombre et l'ampleur des effets inattendus.

Dans le cas du riz à faible teneur en glutéline, 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 une électrophorèse sur gel de polyamide-SDS. Les analyses nutritionnelles standards n'avaient pas permis de découvrir la présence de xanthophylles dans le riz génétiquement modifié à teneur accrue en bêta-carotène; la différence a été observée à la suite d'analyses des caroténoïdes par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Si l'on veut identifier des modifications inattendues, il est donc important d'effectuer les analyses appropriées.

Quand on modifie la concentration en nutriments des plantes cultivées par des méthodes de sélection, notamment par les techniques de recombinaison d'ADN, des changements importants peuvent apparaître par au moins deux mécanismes: (1) la modification intentionnelle des constituants de la plante modifie le profil global des nutriments du produit végétal et cette modification affecte l'état nutritionnel de l'individu; (2) les modifications inattendues des nutriments affectent le profil des nutriments du produit et l'état nutritionnel de la population. Même si l'évaluation prouve que les constituants modifiés de la plante, pris individuellement, sont salubres, il faut déterminer l'impact de la modification sur le profil global des nutriments. La modification de ces derniers étant susceptible d'affecter un certain nombre de processus végétaux et de résultats nutritionnels, il est recommandé d'encourager et de faciliter l'association de l'expertise nutritionnelle et de l'expertise toxicologique nécessaires à l'évaluation des aliments génétiquement modifiés, ainsi que d'évaluer l'impact sanitaire potentiel des modifications du profil des nutriments liées aux différents types de sélection végétale.

Parmi les exemples de sélection par mutation destinée à modifier les caractéristiques nutritionnelles des plantes, on trouve la modification de l'huile de lin visant à transformer l'huile à forte teneur en acide linoléique industrielle en une huile à forte teneur en acide linoléique similaire, quant à sa composition en acides gras, à l'huile de maïs, ainsi que le développement de plants de soja et de colza canola génétiquement modifiés produisant une huile à forte teneur en acide oléique (80-90%), mais à très faible teneur en acides gras saturés et polyinsaturés.

Il est important de déterminer si le profil global des nutriments d'un aliment génétiquement modifié a changé et si l'introduction d'aliments dérivés de plantes génétiquement modifiées entraîne une évolution des schémas d'apport alimentaire. Avant de pouvoir évaluer

l'impact sur l'état nutritionnel, il est parfois nécessaire d'évaluer après commercialisation l'introduction d'une modification nutritionnelle significative dans un aliment afin de déterminer si le régime global a changé et à quel degré.

Il est également important de vérifier dans quelle mesure le nutriment modifié est biodisponible et stable avec le temps, la transformation et le stockage. Par exemple, la question s'est posée de savoir si les caroténoïdes contenus dans le riz génétiquement modifié restent stables dans les conditions de stockage rencontrées dans les pays en développement.

5.3 Méthodologie relative à l'évaluation des aspects nutritionnels et de la salubrité

Quand on cherche à améliorer la garantie de salubrité, on peut compléter les méthodes analytiques traditionnellement appliquées à l'évaluation des constituants des denrées alimentaires, tels que protéines totales, graisses, cendres, fibres et micronutriments, par des analyses supplémentaires destinées à identifier les effets inattendus, ainsi que les modifications du profil et de la biodisponibilité des nutriments susceptibles d'avoir un impact sur l'apport alimentaire et la santé.

En ce qui concerne les nutriments, les principaux risques sont un changement important de leur concentration, leurs interactions possibles et les effets inattendus. Il est donc parfois nécessaire d'entreprendre des études d'alimentation sur l'animal afin de savoir à quelles conséquences on peut s'attendre quand on modifie leur profil et leur biodisponibilité. Les modifications nutritionnelles qui se situent dans la plage normale de variabilité des nutriments nécessitent une évaluation moins poussée que celles tombant en dehors de cette plage.

Potentiellement, les aliments génétiquement modifiés sont capables d'améliorer l'état nutritionnel des individus et de fournir aux populations des pays développés et en développement des produits possédant une fonctionnalité améliorée. Les principaux problèmes sont liés aux éventuels déséquilibres nutritionnels et à l'introduction de modifications inattendues au niveau des nutriments et des autres composés. La modification de la concentration des nutriments dans une plante cultivée peut avoir un impact sur l'apport alimentaire global. Il est donc important de surveiller les modifications de la concentration et de la biodisponibilité des nutriments dans ces aliments et d'évaluer leur effet potentiel sur l'état nutritionnel et sanitaire des consommateurs. Cependant, cette évaluation est importante pour toutes les modifications alimentaires significatives; elle n'est pas propre à l'introduction d'aliments génétiquement modifiés.

6. Problèmes de salubrité propres aux aliments

6.1 Introduction

Cette partie traite des questions qui sont fréquemment soulevées par rapport à la salubrité des aliments génétiquement modifiés: potentiel de transfert de gène entre les plantes génétiquement modifiées et la flore microbienne intestinale ou les cellules des mammifères, salubrité des gènes d'antibiorésistance en tant que marqueurs de sélection de ces plantes et éventuelle allergénicité des aliments génétiquement modifiés pouvant être due à la présence de nouveaux produits géniques. La discussion ci-dessous présente une évaluation des connaissances disponibles sur ces différents points et élabore des approches scientifiques qui peuvent être utilisées pour estimer les risques sanitaires éventuels.

6.2 Transfert de gènes à partir de plantes génétiquement modifiées: mécanismes et conséquences pour la salubrité des aliments

Comme base pour la discussion ci-dessous, il est à noter que tous les aliments contiennent de l'ADN, qui est ingéré en quantités significatives. Chez l'homme, l'apport alimentaire d'ARN et d'ADN est très variable, mais se situe généralement entre 0,1 et 1,0 g par jour (Doerfler et Schubert, 1997). Toutes les inquiétudes touchant la présence d'un nouvel ADN dans un aliment génétiquement modifié consommé par l'homme doivent tenir compte du fait que cet ADN représenterait moins de 1/250000 de la quantité totale d'ADN ingéré. Au vu de ce pourcentage et de la digestibilité de l'ADN alimentaire, la probabilité d'un transfert de gènes entre des plantes génétiquement modifiées et des cellules de mammifères est extrêmement faible. Il est néanmoins nécessaire d'examiner cette éventualité, ainsi que les conséquences d'un transfert au cas où il se produirait.

Le transfert d'ADN végétal dans des cellules microbiennes ou des cellules de mammifères, dans les conditions normales d'exposition alimentaire, supposerait, pour le ou les gènes d'ADN végétal concernés, la survenue de tous les événements suivants:

- libération, probablement sous forme de fragments linéaires;
- résistance aux nucléases se trouvant dans la plante et dans le tractus gastro-intestinal;
- compétition avec l'ADN alimentaire en vue de l'assimilation;
- résistance aux enzymes de restriction des bactéries ou des cellules de mammifères receveuses compétentes pour la transformation;
- insertion dans l'ADN hôte par des événements de réparation ou de recombinaison rares.

De nombreuses expérimentations ont cherché à évaluer la probabilité d'un transfert entre l'ADN végétal et les cellules de bactéries ou de mammifères. Actuellement, aucune ne fait état d'un transfert de gènes marqueurs. Les résultats d'expérimentations modèles, dans lesquelles des souris ont reçu par voie orale de fortes doses d'ADN d'origine bactérienne, semblent indiquer que des fragments de l'ADN testé seraient incorporés à des cellules bactériennes et murines (Schubert *et al.*, 1998). Ce rapport contraste avec d'autres dans lesquels il n'a été observé qu'une fréquence de transfert nulle ou faible. La signification des observations de Schubert *et al.* a été sérieusement remise en question (Beever et Kemp, 2000). En conclusion, les données existantes montrent que l'ADN végétal ne peut pas être transféré et maintenu stable dans les cellules de mammifères et aucun élément n'indique que des gènes végétaux intacts peuvent y être transférés et exprimés.

La grande majorité des bactéries connues ne sont pas transformables naturellement et il n'existe pas encore de preuve de transfert et d'expression de gènes végétaux dans des bactéries dans les conditions naturelles. Le transfert a été observé dans des conditions de laboratoire, mais uniquement quand une recombinaison homologue était possible (Nielsen *et al.*, 1998). En outre, les séquences géniques insérées dans des plantes génétiquement modifiées présentent souvent une homologie avec des gènes procaryotes. Les participants à la consultation sont au courant d'une étude en cours, qui consiste à nourrir des poulets et des moutons avec du maïs génétiquement modifié et à analyser les bactéries constituant la flore normale du tractus gastro-intestinal à la recherche d'une éventuelle incorporation d'ADN.

Dans le cas d'un transfert horizontal de gènes entre une plante génétiquement modifiée et des bactéries, le gène (gène d'antibiorésistance par exemple) peut modifier l'adaptation de la cellule receveuse à son environnement. Une diminution de cette adaptation risque de ne pas

assurer une pression de sélection suffisante pour éliminer le gène ou fragment de gène du fonds génétique. L'ADN présent dans la population cellulaire pourrait alors servir de réserve génétique pour l'évolution de l'espèce receveuse.

Les connaissances disponibles sur les bactéries ont été obtenues à partir de micro-organismes pouvant être cultivés et directement analysés. Mais ceux qui ne peuvent être ni cultivés ni identifiés représentent un pourcentage important de la flore microbienne existante. C'est pourquoi, en l'absence de connaissances sur ces bactéries, il n'est pas possible d'évaluer l'éventualité, la probabilité ou les conséquences de leur acquisition de gènes ou fragments de gènes.

Les conséquences de l'incorporation d'ADN végétal dans les cellules de mammifères sont différentes de celles de l'incorporation dans les bactéries, car les données existantes indiquent que cet ADN n'est pas transmis via la lignée germinale. On ne connaît pas l'importance de la phagocytose des cellules contenant de l'ADN exogène, pas plus qu'on ne sait si l'ADN incorporé reste stable et se réplique dans les cellules somatiques. Les cellules de mammifères seraient affectées de la même manière par l'incorporation d'ADN d'origine exogène quelle que soit sa source.

Le principal problème à examiner avec le transfert horizontal de gènes est la conséquence du transfert d'un gène à partir d'une plante génétiquement modifiée et de son expression dans les cellules receveuses. Il est donc nécessaire d'obtenir des données sur l'ampleur possible d'un tel transfert, données que l'on pourra employer pour évaluer la salubrité dans le cas où la nature du ou des gènes en question ferait naître des inquiétudes quant à la santé si le transfert devait se produire.

Les participants à la consultation ont noté que les marqueurs d'antibiorésistance actuellement utilisés chez les plantes génétiquement modifiées ont déjà été étudiés et que leur salubrité a été démontrée (OMS, 1993). Aucun élément ne prouve que ces marqueurs présentent des risques pour la santé chez l'homme ou chez les animaux domestiques. Cependant, avec la variabilité des fréquences de transfert de gènes relevées dans la littérature actuelle, le risque de transfert et d'expression d'un gène d'antibiorésistance fonctionnel dans des cellules receveuses, bien que lointain, ne peut pas être ignoré. Si la cellule receveuse est soumise à une sélection due à l'utilisation thérapeutique de l'antibiotique, la prolifération d'une population résistante à ce dernier risquerait de compromettre son efficacité. Ce phénomène attire l'attention sur les questions essentielles: un pourcentage important de bactéries cultivables sont-elles déjà résistantes à cet antibiotique, cet antibiotique est-il, ou pourrait-il être, important sur le plan clinique, et existe-t-il d'autres traitements efficaces?

A l'heure actuelle, avec certains gènes d'antibiorésistance utilisés chez les plantes génétiquement modifiées, les données disponibles semblent indiquer que les conséquences d'un transfert horizontal ne constituent probablement pas une menace significative pour l'utilisation thérapeutique des médicaments concernés. Avec d'autres gènes qui confèrent une résistance soit à des médicaments importants destinés à un usage médical particulier, soit à des médicaments pour lesquels il n'existe pas beaucoup d'autres traitements, la possibilité de transfert et d'expression est un risque qui justifie leur évitement dans les génomes d'organismes, d'aliments et d'ingrédients alimentaires génétiquement modifiés très répandus.

On peut modifier génétiquement des plantes sans incorporer un gène d'antibiorésistance au produit commercial grâce à un certain nombre de techniques, notamment l'élimination du gène après réussite du transfert et l'utilisation d'autres gènes marqueurs pour la transformation génétique. Dans ce dernier cas, on doit aussi évaluer la salubrité des gènes en question. De plus, il est certain qu'il faudra poursuivre le développement de ces méthodes ou en développer d'autres

afin de pouvoir transformer certaines espèces végétales. Pour l'avenir, les participants à la consultation encouragent l'utilisation de techniques de transformation n'entraînant pas le passage de gènes d'antibiorésistance dans les aliments génétiquement modifiés, quand elles existent et que leur salubrité a été prouvée. S'il est nécessaire de mettre au point d'autres technologies, ils préconisent la mise en œuvre de recherches supplémentaires.

6.3 Allergénicité

6.3.1 Introduction

Les allergies alimentaires sont des réactions indésirables à un aliment ou à un constituant d'une denrée alimentaire inoffensif par ailleurs, qui mettent en jeu une réponse anormale du système immunitaire à une ou plusieurs protéines alimentaires particulières. Les véritables allergies alimentaires peuvent impliquer plusieurs types de réponses immunitaires (Sampson et Burks, 1996). Le type le plus courant d'allergie alimentaire est médié par des anticorps constitués d'une immunoglobuline E (IgE) spécifique de l'antigène³. Les réactions médiées par les IgE sont connues sous le terme de réactions d'hypersensibilité parce que les symptômes apparaissent en quelques minutes ou quelques heures après l'ingestion de l'aliment déclenchant. Ces réactions peuvent être provoquées par le pollen, les moisissures, les phanères des animaux, les venins d'insectes et par d'autres stimuli environnementaux aussi bien que par des aliments. Dans les pays développés, elles affectent probablement 10 à 25% de la population (Mekori, 1996), même si les allergènes alimentaires ne représentent qu'un faible pourcentage des maladies allergiques, tandis que les allergies alimentaires médiées par les IgE affectent moins de 2,5% de la population (Anderson, 1996). Les nourrissons et les jeunes enfants sont plus souvent touchés par les allergies alimentaires que les adultes; la prévalence chez les enfants de moins de 3 ans pourrait aller jusqu'à 5 - 8% (Bock, 1987; Sampson, 1990). Les véritables allergies alimentaires peuvent également se manifester sous forme de réactions à médiation cellulaire mettant en jeu, à la place des anticorps, des lymphocytes liés à des tissus sensibilisés (Sampson, 1990). Dans les réactions à médiation cellulaire, les symptômes apparaissent plus de 8 heures après l'ingestion de l'aliment déclenchant. Le rôle des aliments dans les réactions de ce type reste incertain (Burks et Sampson, 1993), mais la maladie cœliaque, également connue sous le nom d'entéropathie par intolérance au gluten, affecte, en fonction de la zone géographique, 1 individu sur 300 à 3000 dans la population.

La Commission du Codex alimentarius a adopté une liste des aliments allergéniques les plus couramment associés à des réactions médiées par les IgE à l'échelle mondiale, qui comprend les cacahuètes, le soja, le lait, les œufs, le poisson, les crustacés, le blé et les noix. Ces aliments allergisants courants sont responsables de plus de 90% de toutes les réactions modérées à graves, bien qu'une revue complète de la littérature ait révélé plus de 160 aliments associés à des réactions allergiques sporadiques (Hefle, 1996). Les réactions allergiques aux fruits et aux légumes frais, dénommées syndrome d'allergie orale, sont également assez fréquentes (Parker, 1990) mais, comme les symptômes sont généralement bénins et limités à l'oropharynx et que les allergènes sont instables au chauffage et à la digestion, ces aliments ne figurent pas sur la liste de la Commission du Codex alimentarius. Cette liste comprend également les céréales contenant du gluten (blé, seigle, orge, avoine et épeautre), qui sont impliquées dans l'étiologie de l'entéropathie au gluten.

³ L'IgE, ou immunoglobuline E, est un anticorps protéique qui reconnaît un antigène. Elle circule dans le sang et se fixe à la surface de certaines cellules (basophiles et mastocytes). La fixation sur un antigène de l'IgE portée par la surface cellulaire déclenche la libération de médiateurs chimiques qui provoquent les symptômes associés aux réactions allergiques.

Les symptômes des allergies alimentaires médiées par les IgE peuvent être bénins ou graves, parfois mortels. Les individus présentent des seuils différents pour l'aliment déclenchant mais, chez les plus sensibles, ces symptômes apparaissent après une exposition à des quantités traces. Les réactions mortelles sont généralement liées à une exposition à des doses plus importantes.

L'entéropathie par intolérance au gluten est un syndrome de malabsorption caractérisé, entre autres, par la maigreur, l'anémie, la diarrhée et les douleurs osseuses. La dose seuil nécessaire pour provoquer les symptômes de cette entéropathie est inconnue, mais probablement assez faible.

On traite les allergies alimentaires médiées par les IgE et l'entéropathie au gluten par des régimes d'éviction particuliers. Comme dans les deux cas la dose seuil est assez faible, il est important d'élaborer avec beaucoup de soin des régimes d'éviction sans danger et efficaces.

Presque tous les allergènes alimentaires sont des protéines, même si d'autres constituants des aliments peuvent quelquefois se comporter comme des haptènes⁴. Les prolamines du blé, du seigle, de l'orge, etc., sont impliquées dans l'apparition de l'entéropathie au gluten. Bien que les cultures dont sont dérivés les aliments renferment des milliers de protéines différentes, relativement peu d'entre elles sont allergisantes. Leur distribution, qui n'est pas identique dans les différentes parties de la plante, peut être influencée par des facteurs environnementaux tels que les stress liés au climat et aux maladies. Avec les méthodes de sélection classiques, on introduit une diversité protéique supplémentaire dans les disponibilités alimentaires. Mais les variations de la composition en protéines de nos régimes dues aux pratiques d'amélioration culturales classiques ont eu peu d'effet, si tant est qu'elles en aient eu, sur le potentiel allergisant de nos principaux aliments. Par exemple, l'allergie à la cacahuète (arachide) s'observe à une fréquence significative en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest, mais pas dans les pays où sa consommation est moindre. L'introduction récente d'aliments tels que le kiwi s'est avérée être une source supplémentaire d'allergènes alimentaires. Ces observations montrent qu'il n'existe pas un grand nombre d'allergènes potentiels dans les disponibilités alimentaires, mais qu'on introduit parfois de nouveaux aliments allergisants sur le marché.

Pour ces différentes raisons, il est indispensable d'accorder une attention particulière à l'allergénicité quand on évalue la salubrité des aliments produits par modification génétique.

6.3.2 Evaluation de l'allergénicité potentielle des nouvelles protéines contenues dans les aliments génétiquement modifiés

En 1996, l'International Food Biotechnology Council et le Allergy and Immunology Institute de l'Institut international des sciences de la vie (ILSI) ont mis au point une approche basée sur un arbre décisionnel (Metcalfé *et al.*, 1996). Cette stratégie d'évaluation de l'allergie a été largement adoptée par l'industrie de la biotechnologie alimentaire. Elle s'attache principalement à la source du gène, ainsi qu'à l'homologie de séquence de la protéine nouvellement introduite avec les allergènes connus, à sa liaison immunochimique avec les IgE sériques des individus présentant des allergies connues à la source de matériel génétique transféré, et à ses propriétés physico-chimiques (Metcalfé *et al.*, 1997). Les participants à la consultation ont adapté cette étude à l'évaluation de l'allergénicité des aliments génétiquement modifiés (figure 1).

⁴ Les haptènes sont de petites molécules susceptibles d'interagir avec les protéines de l'organisme ou de l'aliment de façon à les rendre allergisantes.

Comme ces aliments contiennent généralement de nouvelles protéines, une estimation de l'allergénicité de ces dernières doit être incluse dans l'évaluation. Actuellement, l'approche basée sur l'arbre décisionnel nécessite l'examen d'un certain nombre de paramètres communs à de nombreux allergènes alimentaires. Ces caractéristiques facilitent l'identification des produits génétiques potentiellement allergéniques, bien qu'un seul critère ne soit pas suffisant pour confirmer l'allergénicité ou son absence. Les critères utilisés avec l'arbre décisionnel actuel sont les suivants:

- source du matériel génétique transféré: il faut être particulièrement attentif si cette source contient des allergènes connus;
- homologie de séquence: la séquence d'acides aminés de nombreux allergènes est connue;
- immunoréactivité de la protéine nouvellement introduite: si elle est dérivée d'une source allergisante connue ou présente une homologie de séquence avec un allergène connu, on détermine sa réactivité avec les IgE sériques d'individus allergiques connus;
- effet du pH et/ou de la digestion: la plupart des allergènes sont résistants à l'acidité gastrique et aux protéases digestives;
- stabilité à la chaleur ou au traitement: les allergènes labiles contenus dans les aliments qui sont mangés cuits ou soumis à un autre traitement avant consommation sont moins susceptibles de poser des problèmes.

Les avantages liés à l'inclusion d'autres critères pertinents, dans le but d'améliorer la fiabilité de l'approche basée sur l'arbre décisionnel, ont été discutés. Quand l'aliment génétiquement modifié contient des gènes sélectionnés parmi des sources possédant des effets allergisants connus, on peut supposer, sauf preuve du contraire, que le nouveau produit génétique est allergénique. L'approche actuelle, qui préconise l'évaluation de la liaison de la nouvelle protéine avec les IgE sériques d'individus allergiques à la source du matériel génétique donneur, suivie, si nécessaire, par des tests cutanés et des épreuves alimentaires de provocation orale en aveugle, a été jugée adéquate et essentielle. L'évaluation de tous les effets non intentionnels sur l'allergénicité du matériel hôte après une modification avec des gènes provenant d'autres sources, qu'elles soient allergisantes ou pas, n'a pas été considérée comme nécessaire, sauf si l'on peut prédire que la modification génétique va modifier de manière significative la concentration de la protéine dans le produit hôte.

Quand l'aliment génétiquement modifié contient des gènes provenant de sources exemptes d'antécédents d'allergénicité, l'approche actuelle repose principalement sur la comparaison d'homologie de séquence avec les allergènes connus et sur la stabilité de la nouvelle protéine à la digestion et au traitement. Il a été largement reconnu que ces deux critères seuls ne sont sans doute pas suffisants pour évaluer l'allergénicité potentielle d'aliments génétiquement modifiés contenant des gènes qui proviennent de sources exemptes d'antécédents d'allergénicité.

Les critères actuellement utilisés pour déterminer une similitude de séquence significative – la correspondance d'au moins huit acides aminés identiques contigus (Metcalfé *et al.*, 1996) – ont été critiqués. Il semblerait que la correspondance d'un plus petit nombre d'acides aminés, peut-être seulement quatre, suffirait pour affirmer la similitude. Cependant, la correspondance de huit acides aminés identiques contigus aurait une certaine pertinence si l'on se base sur la

longueur minimum du peptide pour un épitope de liaison des lymphocytes T⁵ (Metcalf *et al.*, 1996). En outre, ce critère ne permet pas d'identifier les épitopes discontinus ou conformationnels qui dépendent de la structure tertiaire de la protéine (Metcalf *et al.*, 1996), quoique la stabilité des allergènes alimentaires au traitement thermique paraisse indiquer que les épitopes continus linéaires jouent un plus grand rôle pour ces allergènes. Il est nécessaire d'aboutir à un consensus scientifique international sur l'utilisation de l'homologie de séquence dans l'évaluation de l'allergénicité des aliments génétiquement modifiés.

La stabilité digestive semble être un critère assez utile. On utilise des modèles simulés de digestion gastrique et intestinale de mammifère pour évaluer la stabilité des allergènes alimentaires connus et des protéines introduites dans les aliments par modification génétique (Astwood *et al.*, 1996). Bien que l'utilité de ce critère soit évidente, un consensus est nécessaire sur les protocoles idéaux d'évaluation de la stabilité digestive. On sait que de nouvelles protéines stables à la digestion sont susceptibles de devenir des allergènes; il faut donc évaluer leur allergénicité par des tests supplémentaires.

La nécessité de mettre au point d'autres tests pour évaluer l'allergénicité des aliments contenant des gènes qui proviennent de sources exemptes d'antécédents d'allergénicité a été largement exprimée. Deux tests qui semblent prometteurs pourraient être ajoutés à l'approche basée sur l'arbre décisionnel.

Le niveau et le site d'expression de la nouvelle protéine constituent des composantes importantes de l'évaluation de l'allergénicité. Les nouvelles protéines exprimées à des quantités relativement faibles dans l'aliment auraient un potentiel limité de sensibilisation allergique. Mais les principaux allergènes alimentaires sont généralement des protéines majeures des aliments courants. Il faut donc étudier avec soin les aliments génétiquement modifiés dont le produit renferme des concentrations élevées de nouvelles protéines. Quand celles-ci sont exprimées dans les parties non comestibles des plantes, elles ne posent pas de problèmes particuliers en termes d'allergie alimentaire.

L'étude de la fonction de la nouvelle protéine devrait également faire partie de l'évaluation de l'allergénicité basée sur l'arbre décisionnel. Certaines classes de protéines, telles que les albumines 2S riches en méthionine de la noix du Brésil, de la noix, du tournesol et de la moutarde, sont des allergènes majeurs bien connus. Il serait souhaitable d'étudier soigneusement d'autres albumines de ce type à la recherche d'un potentiel allergisant. Comme de nombreuses protéines végétales liées à une pathogénie présentent une activité allergénique, la totalité de cette classe de protéines mériterait une étude approfondie. Il est nécessaire de parvenir à un consensus international sur une liste de protéines fonctionnelles possédant un potentiel allergisant. Bien évidemment, il faudrait également évaluer d'autres protéines ne figurant pas sur une telle liste, mais cet aspect pourrait constituer un élément intéressant d'une stratégie d'évaluation globale.

La possibilité d'utiliser des modèles animaux pour évaluer l'allergénicité des aliments génétiquement modifiés a aussi été discutée. Malheureusement, il n'existe à l'heure actuelle aucun modèle animal fiable, bien validé, pour évaluer l'allergénicité des aliments génétiquement modifiés, même si des recherches plus poussées sur le développement de ces modèles sont encouragées.

⁵ Les épitopes sont des groupes d'acides aminés contenus dans les protéines, qui se fixent soit sur des lymphocytes T (épitopes de lymphocytes T), soit sur des IgE (épitopes de liaison des IgE). Ils peuvent être linéaires ou conformationnels.

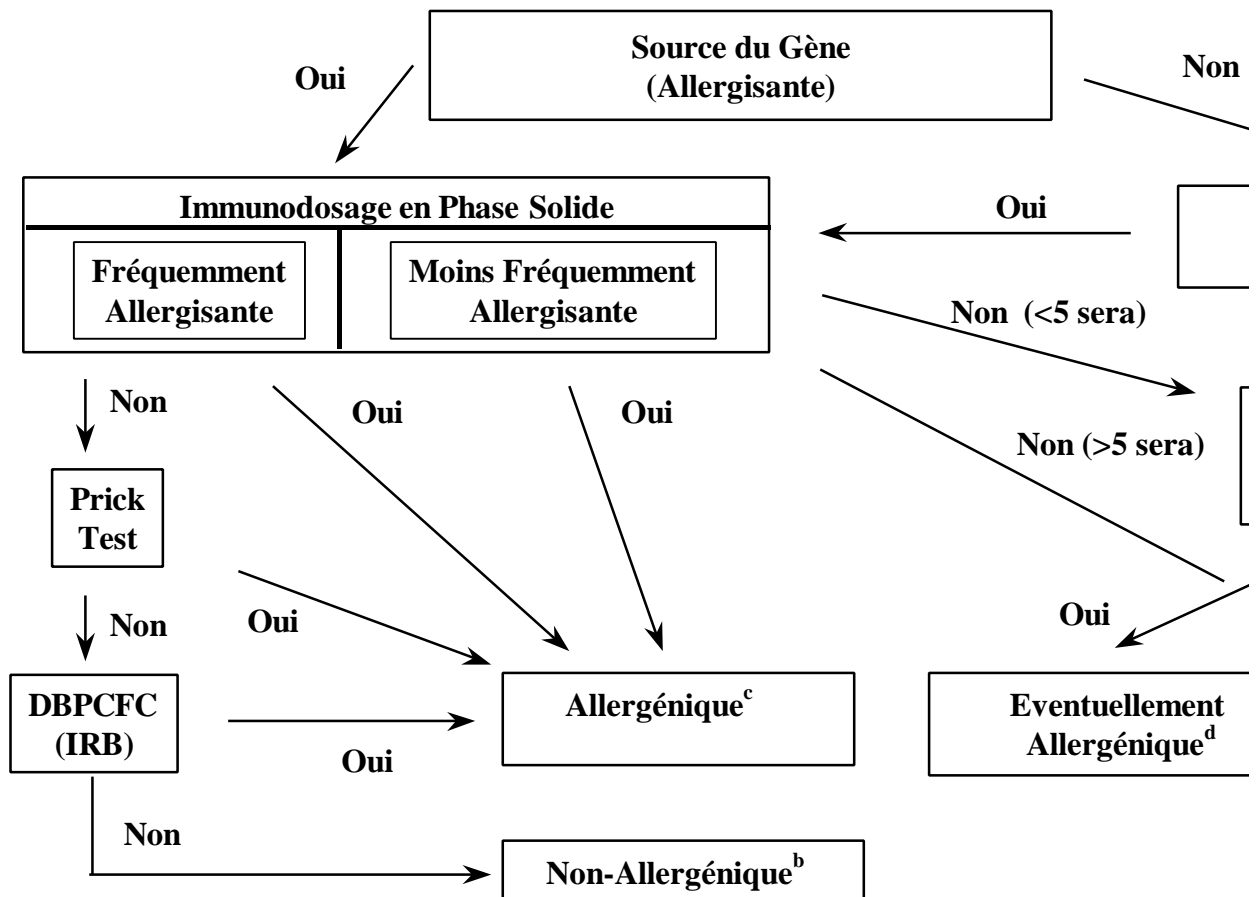
D'autres attributs, tels que le poids moléculaire et le degré de glycosylation, ont également été discutés, mais il est ressorti de la discussion qu'ils n'étaient pas suffisamment discriminatoires pour être vraiment utiles.

Il serait également souhaitable d'évaluer les nouvelles protéines présentes dans les aliments génétiquement modifiés à la recherche d'un rôle éventuel dans l'apparition de l'entéropathie par intolérance au gluten. En clair, si le gène désiré est obtenu à partir de blé, de seigle, d'orge, d'avoine ou d'autres céréales voisines, il faut étudier sérieusement le rôle éventuel de la nouvelle protéine dans cette entéropathie et, dans le cas où des modifications génétiques ont été introduites dans ces céréales, rechercher des effets non intentionnels possibles sur les protéines du gluten. Un consensus international en ce qui concerne une approche basée sur un arbre décisionnel est nécessaire pour évaluer le rôle des aliments génétiquement modifiés et de leurs nouvelles protéines dans l'entéropathie par intolérance au gluten.

6.3.3 Atténuation ou élimination des allergènes par modification génétique

La modification génétique donne l'opportunité d'atténuer ou d'éliminer les allergènes protéiques qui existent naturellement dans certains aliments. Comme exemple, citons une variété de riz génétiquement modifié développée par une technique antisens, qui diminue de façon spectaculaire sa teneur en son principal allergène (Matsuda *et al.*, 1995). D'autres efforts de ce type doivent être encouragés.

Evaluation du potentiel allergénique des dérivés de plantes génétiquement modod



Notes de la figure

- a) La figure est adaptée à partir de l'approche basée sur l'arbre décisionnel, développée par l'International Food Biotechnology Council et l'Allergy and Immunology Institute de l'Institut international des sciences de la vie (ILSI) (Metcalf *et al.*, 1996).
- b) L'association des tests effectués sur des sujets humains allergiques ou sur le sérum sanguin de ces sujets indique avec un niveau de confiance élevé qu'aucun allergène majeur n'a été transféré. La seule incertitude qui demeure est l'éventualité qu'un allergène mineur affecte un faible pourcentage de la population allergique au matériel source.
- c) Tout résultat positif à un test effectué sur des sujets humains allergiques ou sur le sérum sanguin de ces sujets indique avec un niveau de confiance élevé que la nouvelle protéine est un allergène potentiel. Il est nécessaire d'étiqueter les aliments contenant des nouvelles protéines de ce type afin de protéger les consommateurs allergiques.
- d) Doit être considérée comme un allergène possible une nouvelle protéine qui soit ne présente aucune similitude de séquence avec les allergènes connus, soit dérive d'une source moins couramment allergisante pour laquelle il n'a pas été prouvé de liaison avec les IgE sériques de quelques individus allergiques (moins de 5), mais qui est stable à la digestion et au traitement. Une évaluation plus poussée est nécessaire pour éliminer cette incertitude. La nature des tests est à décider au cas par cas.
- e) Une nouvelle protéine qui ne présente aucune similitude de séquence avec les allergènes connus, mais qui n'est pas stable à la digestion et au traitement, ne présente aucune preuve d'allergénicité. De même, une nouvelle protéine exprimée par un gène obtenu à partir d'une source moins couramment allergisante et pour laquelle il n'a pas été prouvé de liaison avec les IgE sériques d'un petit nombre d'individus allergiques (plus de 5 mais moins de 14) ne présente aucune preuve d'allergénicité. On peut ajouter un test de stabilité. Mais le niveau de confiance basé sur seulement deux critères de décision est bas. Les membres de la consultation ont suggéré de prendre en considération des critères supplémentaires, par exemple le niveau d'expression.

7. Conclusions

1. Les participants à la consultation sont convenus que l'évaluation de la salubrité des aliments génétiquement modifiés nécessite une approche intégrée et par étapes, au cas par cas, qui peut être facilitée par une série structurée de questions. Une approche comparative, principalement attachée à la détermination des similitudes et des différences entre l'aliment génétiquement modifié et sa contrepartie classique, aide à identifier d'éventuels problèmes de salubrité et de nutrition et peut être considérée comme étant la stratégie la plus appropriée pour l'évaluation de la salubrité et des aspects nutritionnels des aliments génétiquement modifiés.

2. Ils ont estimé qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas de stratégie capable de donner une meilleure garantie de salubrité pour les aliments génétiquement modifiés que l'utilisation appropriée du concept d'*équivalence substantielle*. Néanmoins, ils sont convenus qu'il serait possible d'affiner certains aspects des étapes du processus d'évaluation afin de les adapter à l'évolution des techniques de modification génétique. Le développement du concept d'*équivalence substantielle* avait comme objectif de proposer une approche pratique pour l'évaluation de la salubrité des aliments génétiquement modifiés. Ce concept doit être considéré comme une étape clé du processus, même s'il n'est pas en lui-même une évaluation de la salubrité; il ne caractérise pas le risque, mais il permet de structurer l'évaluation de la salubrité d'un aliment génétiquement modifié par rapport à sa contrepartie classique. Les participants à la consultation ont conclu que l'application du concept d'*équivalence substantielle* contribue à créer un cadre solide pour l'évaluation de la salubrité. Ils étaient satisfaits de l'approche employée pour évaluer la salubrité des aliments génétiquement modifiés dont l'usage commercial a été approuvé.

3. Ils sont également convenus que l'évaluation de la salubrité des aliments génétiquement modifiés nécessite des méthodes permettant de détecter et d'évaluer l'impact des effets non intentionnels, tels que l'acquisition de nouvelles caractéristiques ou la perte de caractéristiques existantes. L'éventuelle survenue d'effets non intentionnels n'est pas propre aux techniques de recombinaison d'ADN; c'est un phénomène général des méthodes de sélection classiques. Les approches actuelles visant à détecter les effets non intentionnels reposent, en partie, sur l'analyse des constituants spécifiques (approche ciblée). Les techniques d'établissement de profils sont considérées comme étant des alternatives utiles pour accroître la probabilité de détecter ces effets (approche non ciblée). Afin d'évaluer la pertinence d'un effet non intentionnel au niveau biologique et sanitaire, on comparera la plante génétiquement modifiée à d'autres variétés classiques et les données la concernant aux données de la littérature. Si les différences excèdent les variations naturelles, une évaluation nutritionnelle et toxicologique est nécessaire, ce qui peut obliger à évaluer les constituants spécifiques de l'aliment génétiquement modifié ou l'aliment entier.

4. Après avoir étudié le problème des effets à long terme de la consommation d'aliments génétiquement modifiés, les participants à la consultation ont noté que l'on sait très peu de choses sur les effets potentiels à long terme de tous les aliments. Dans nombre de cas, la forte variabilité génétique de la population constitue un facteur confondant supplémentaire, de nombreux individus étant davantage prédisposés à subir les effets liés à l'alimentation. Dans ce contexte, il a été reconnu que pour un aliment génétiquement modifié, l'évaluation de la salubrité avant commercialisation garantit déjà qu'il est aussi salubre que sa contrepartie classique. L'éventualité d'effets à long terme pouvant être attribués de manière spécifique aux aliments génétiquement modifiés est donc tout à fait improbable. En outre, les études épidémiologiques d'observation ne sont sans doute pas à même d'identifier ces effets sur le fond d'effets indésirables dus aux aliments classiques. Il est possible de faire appel à des études

expérimentales correctement conçues et menées, telles que des essais contrôlés randomisés, pour étudier les effets à moyen/long terme de tous les aliments, y compris les aliments génétiquement modifiés. Ces études fourniraient une preuve supplémentaire de la salubrité pour l'homme, mais seraient difficiles à réaliser. A ce niveau, il est important de signaler la grande variété des régimes et des constituants de l'alimentation d'un jour à l'autre et d'une année à l'autre.

5. Les participants à la consultation ont reconnu que les aliments génétiquement modifiés possédant des effets nutritionnels intentionnels amélioreront certainement les produits destinés aux pays développés et en développement. La modification de la concentration des nutriments dans une plante cultivée peut avoir un impact sur l'apport alimentaire global. Dans ce cas, il est important de déterminer les modifications de la concentration et de la biodisponibilité des nutriments, ainsi que leur stabilité avec le temps, la transformation et le stockage. Il est également important de surveiller l'évolution des schémas alimentaires résultant de l'introduction de l'aliment génétiquement modifié et d'évaluer son effet potentiel sur l'état nutritionnel et sanitaire des consommateurs. Cependant, cette évaluation est importante pour toutes les modifications alimentaires significatives; elle n'est pas propre à l'introduction d'aliments génétiquement modifiés.

6. Les participants à la consultation sont convenus que si un aliment génétiquement modifié contient le produit d'un gène provenant d'une source qui possède des effets allergisants connus, on peut supposer, sauf preuve du contraire, que le produit génique est allergénique. Le transfert de gènes provenant d'aliments couramment allergisants devrait être déconseillé, à moins qu'il soit documenté que le gène transféré ne code pas pour un allergène. Il est nécessaire d'évaluer les nouvelles protéines introduites dans les aliments génétiquement modifiés à la recherche d'une allergénicité en se basant sur l'arbre décisionnel présenté dans la figure 1. Quand la source du matériel génétique n'est pas connue pour être allergisante, il est souhaitable d'ajouter à l'approche basée sur l'arbre décisionnel d'autres critères tels que le niveau et le site d'expression de la nouvelle protéine, ainsi que ses propriétés fonctionnelles.

7. Les participants à la consultation ont estimé que le transfert horizontal de gènes entre des plantes ou des produits végétaux consommés comme aliments et des micro-organismes intestinaux ou des cellules humaines est une éventualité rare, mais qui ne peut être totalement écartée. Le principal problème à examiner avec ce type de transfert est la conséquence du transfert d'un gène à partir d'une plante génétiquement modifiée et de son expression dans les cellules receveuses. Un exemple important de ce phénomène est le transfert de gènes d'antibiorésistance, si cela devait se produire, entre aliments génétiquement modifiés et micro-organismes intestinaux. Pour en évaluer les conséquences, il faut tenir compte de l'importance clinique et vétérinaire de l'antibiotique en question, du niveau de résistance naturelle et de l'existence d'autres traitements efficaces. Dans le cas de gènes conférant une résistance aux médicaments importants pour l'usage médical, le risque de transfert et d'expression justifie leur évitement dans le génome de plantes génétiquement modifiées très répandues. D'après les participants à la consultation, la salubrité des marqueurs d'antibiorésistance actuellement utilisés de manière courante a déjà été examinée et il n'a pas été prouvé qu'ils constituent un risque pour l'homme ou les animaux domestiques.

8. Recommandations

1. Les limites de la méthodologie des études sur l'animal, quand elle est appliquée à l'aliment entier, ont été soulignées, mais les participants à la consultation ont estimé que dans des cas bien précis, les tests sur les animaux peuvent être utiles. Ils ont recommandé de poursuivre les recherches et la normalisation dans ce domaine.
2. Les méthodes de détection des effets non intentionnels basées sur l'analyse de constituants peuvent être complétées par d'autres stratégies, telles que les techniques d'établissement de profils. Ces techniques sont en cours de développement; il a été recommandé de poursuivre leur mise au point et leur validation, ce qui sera particulièrement important pour les modifications génétiques plus complexes qui mettront sans doute en jeu des transferts entre espèces.
3. Il sera important de surveiller les modifications de la concentration des nutriments dans les aliments provenant de plantes obtenues par sélection classique et par modification génétique, ainsi que d'évaluer leurs effets sur l'état nutritionnel de la population. Un certain nombre de futurs produits alimentaires présentant des modifications nutritionnelles spécifiques seront particulièrement intéressants pour les besoins des pays en développement. Des efforts doivent être faits pour améliorer la dissémination des méthodologies appropriées et renforcer les capacités dans le monde en développement.
4. Il est recommandé d'encourager et de faciliter l'association de l'expertise nutritionnelle et de l'expertise toxicologique nécessaires à l'évaluation des aliments génétiquement modifiés, ce qui facilitera la recherche et le développement dans le domaine de la modification génétique des plantes et aboutira à une identification précoce des problèmes sanitaires et nutritionnels correspondants.
5. Les participants à la consultation encouragent l'utilisation d'autres techniques de transformation, si elles existent et que leur salubrité a été prouvée, qui n'entraînent pas l'introduction de gènes d'antibiorésistance dans les aliments génétiquement modifiés. S'il est nécessaire de mettre au point d'autres technologies, ils préconisent la mise en œuvre de recherches supplémentaires.
6. Ils ont recommandé de mettre au point des documents de consensus destinés à faciliter l'application uniforme du concept d'*équivalence substantielle*. Ces documents doivent contenir des principes directeurs permettant de concevoir des essais en conditions réelles et d'utiliser des méthodes statistiques appropriées pour générer et analyser les données comparatives sur les plantes génétiquement modifiées et leurs contreparties classiques.
7. Reconnaissant la nécessité d'améliorer la communication des principes mis en jeu dans l'évaluation de la salubrité des aliments génétiquement modifiés, les participants à la consultation ont conclu que le message clé à transmettre est que l'*équivalence substantielle* est un concept utile pour identifier les similitudes et les différences entre l'aliment génétiquement modifié et un élément de référence ayant des antécédents de consommation alimentaire salubre, sur lequel on peut ensuite se baser pour le processus d'évaluation.
8. L'OMS et la FAO doivent être encouragées à réunir une consultation d'experts portant sur l'évaluation de l'allergénicité des aliments génétiquement modifiés et des nouvelles protéines qu'ils contiennent. Cette consultation devrait s'attacher particulièrement à l'amélioration de l'approche basée sur l'arbre décisionnel, permettant d'évaluer l'allergénicité des aliments génétiquement modifiés, et à la normalisation/validation de critères spécifiques, tels que des méthodes optimales d'évaluation de la stabilité digestive.

9. Les participants ont estimé que lors des futures consultations de l’OMS et de la FAO, il serait souhaitable d’aborder les problèmes suivants:

- évaluation de la salubrité propre aux micro-organismes génétiquement modifiés,
- évaluation de la salubrité propre aux animaux génétiquement modifiés (notamment le poisson),
- évaluation de la salubrité des aliments fonctionnels, notamment des aspects nutritionnels des aliments génétiquement modifiés,
- amélioration des techniques visant à l’étude de la salubrité des aliments entiers,
- utilisation des gènes d’antibiorésistance chez les plantes et les micro-organismes en vue de la production de denrées alimentaires liées à d’éventuels problèmes médicaux.

9. Bibliographie

1. Anderson, J. A. (1996): *Allergic reactions to foods*. Critical Reviews in Food Science and Nutrition **36**, S19-S38
2. Astwood, J. D., Leach, J. N. and Fuchs, R. L. (1996): *Stability of food allergens to digestion in vitro*. Nature Biotechnology **14**, 1269-1273
3. Beever, D. E. and Kemp, C. F. (2000): Safety issues associated with the DNA in animal feed derived from genetically modified crops. A review of scientific and regulatory procedures. Nutrition Abstracts Reviews, series B Livestock Feeds and Feeding **70**(3), 175-182
4. Bock, S. A. (1987): Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first three years of life. Paediatrics **79**, 683-688
5. Burks, A. W. and Sampson, H. (1993): *Food allergies in children*. Current Problems in Paediatrics **23**, 230-252
6. Commission des Communautés européennes (1997): Recommendations concerning the scientific aspects of the information necessary to support applications for the placing on the market of novel foods and novel food ingredients. Journal officiel des Communautés européennes, L253/1-36
7. Doerfler, W. and Schubbert, R. (1997): *Fremde DNA im Säugersystem*. Deutsches Ärzteblatt **94**, 51-52
8. FAO (1996): *Biotechnology and food safety, Report of a joint FAO/WHO consultation*. Etude FAO : aliments et nutrition **61**, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture, Rome
9. Hefle, S. L., Nordlee, J. A. and Taylor, S. L. (1996): *Allergenic foods*. Critical Reviews in Food Science and Nutrition **36**, S69-S89
10. ILSI (1996): The safety assessment of novel foods: Guidelines prepared by ILSI Europe Novel Food Task Force. Institut international des sciences de la vie, Branche européenne, Bruxelles
11. Matsuda (1995): Rice allergenic protein and molecular-genetic approach for hypoallergenic rice. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry **60**, 1215-1221.
12. Mekori, Y. A. (1996): *Introduction to allergic disease*. Critical Reviews in Food Science and Nutrition **36**, S1-S18
13. Metcalfe, D. D., Astwood, J. D., Townsend, R., Sampson, H. A., Taylor, S. L. and Fuchs, R. L. (1996): *Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants*. Critical Reviews in Food Science and Nutrition **36**, S165-S186
14. Nielsen, K. M. (1998), Bones, A. M., Smalla, K., and van Elsas, J.D. (1998): *Horizontal gene transfer from transgenic plants to terrestrial bacteria - a rare event?* FEMS Microbiology Reviews **22** 79-103
15. OCDE (1993): Evaluation de la sûreté des aliments tirés de la biotechnologie moderne, concepts et principes. Organisation de Coopération et de Développement économiques, Paris

16. OCDE (1996): *Food Safety Evaluation*. Report Workshop held in Oxford UK, Sept. 12-15, 1994. ISBN 92-64-14867-1.
17. Parker, S. L., Leznoff, A., Sussman, G. L., Tarlo, S. M. and Kronl, M. (1990): *Characteristics of patients with food-related complaints* Journal of Allergy and Clinical Immunology **86**, 503-511
18. Sampson, H. A. (1990): *Immunologic mechanisms in adverse reactions to foods*. Immunology and Allergy Clinics of North America **11**, 701-706
19. Sampson, H. A. (1990): *Food Allergy*. Current Opinion in Immunology **2**, 542-547
20. Sampson, H. A. and Burkes, A. W. (1996): *Mechanisms of food allergy*. Annual Review of Nutrition **16**, 161-177
21. Schilter, B., Holzhäuser, D., Cavin, C. and Huggett, A. C. (1996): *An integrated in vivo and in vitro strategy to improve food safety evaluation*. Trends in Fd. Sci. Technol. **7**, 327-332
22. SCF (1997): Opinions on the Assessment of Novel Foods expressed 7 June 1996, 12/23 December 1996. Commission européenne DGIII/5915/97, Bruxelles
23. Schubbert, R., Hohlweg, U., Renz, D. and Doerfler, W. (1998): On the fate of orally ingested foreign DNA in mice: chromosomal association and placental transfer to the fetus. Mol. Gen. Genet. **259**(6) 569-576
24. Taylor, S. L. (1997): Food from genetically modified organisms and potential for food allergy. Environ. Toxicol. Pharmacol. **4**:121-126
25. UK ACNFP (1995): *Advisory Committee on Novel Foods and Processes, Annual Report for 1994*. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Londres
26. OMS (1987): *Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food*, Critères d'hygiène de l'environnement N° 70. Organisation mondiale de la Santé, Genève
27. OMS (1991): *Stratégies d'évaluation de la salubrité des aliments produits par biotechnologie*. Rapport d'une consultation conjointe FAO/OMS. Organisation mondiale de la Santé, Genève
28. OMS (1993): *Health aspects of marker genes in genetically modified plants*, Report of a WHO Workshop. Organisation mondiale de la Santé, Genève
29. OMS (1995): *Application of the principle of substantial equivalence to the safety evaluation of foods or food components from plants derived by modern biotechnology*. Report of a WHO Workshop. Organisation mondiale de la Santé, Genève
30. Ye, X., Al-Babili, S., Klöti, A., Zhang, J., Lucca, P., Beyer, P., and Potrykus, I.: *Engineering the Provitamin A (β -carotene) Biosynthetic Pathway into (Carotenoid-Free) Rice Endosperm*, Science **287**, 303-305

Annexe 1: Liste des participants

Experts

CHASSY, Bruce M., Chef, Department of Food Science and Human Nutrition, UIUC, 905 S. Goodwin, 260 Bevier Hall, Urbana, Illinois 61801, Etats-Unis d'Amérique. Tél: +1 217 244 4497, télécopie: +1 217 244 2455, mél: b-chassy@uiuc.edu

EWEN, Stanley W. B., Maître de conférences, Department of Pathology, University of Aberdeen, Medical school, Foresterhill, Aberdeen, AB25 2ZD, Ecosse. Tél: +44 1224 681 818 Ext. (5) 52845, télécopie: +44 1224 663 002, mél: s.w.b.ewen@abdn.ac.uk

GODA, Yukihiro, Chef de section, Division of Foods, National Institute of Health Sciences, 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo, Japon. Tél: +81 3 3700 9397 (direct), télécopie: +81 3 3707 6950, mél: goda@nihs.go.jp

HADDADIN, Malik, Professeur de science alimentaire, Department of Nutrition and Food Technology, University of Jordan, Jordanie. Tél: +962 6 535 5000, poste 2676, télécopie: +962 6 562 0641, mél: aborob_75@yahoo.com

KUIPER, Harry A.⁶, Chef, Department of Food Safety and Health RIKILT Wageningen-UR, PO Box 230, NL-6700 AE Wageningen, Pays-Bas. Tél: + 31 317 475 463, télécopie: +31 317 417 717, mél: h.a.kuiper@rikilt.wag-ur.nl (*Président*)

MARYANSKI, James, Coordinateur pour la biotechnologie, Center for Food Safety & Applied Nutrition, Food and Drug Administration, 200 C Street, SW – HFS-13, Washington, DC 20204, Etats-Unis d'Amérique. Tél: +1 202 205 4359, télécopie: +1 202 401 2839, mél: james.maryanski@cfsan.fda.gov (*Rapporteur*)

MUNRO, Ian, Professeur, Department of Nutritional sciences, Faculty of Medicine, University of Toronto, Canada. Tél: +1 905 542 2900, télécopie: +1 905 542 1011, mél: imunro@cantox.com

NUTTI, Marília Regini, Directeur, National Research Center for Food Technology, Brazilian Agricultural Research Corporation (EMBRAPA), Av. das Américas 29501, 23020-470 Guaratiba, Rio de Janeiro, RJ, Brésil. Tél: +55 21 410 1350, télécopie: 55 21 410 1090, mél: marilia@ctaa.embrapa.br (*Vice-président*)

PEDERSEN, Jan⁷, Danish Veterinary and Food Administration, Institute of Food Safety and Toxicology, Division of Biochemical and Molecular Toxicology, Mørkhøj Bygade 19, 2860 Søborg, Danemark. Tél: +45 3395 6610, télécopie: +45 3395 6001, mél: jp@fdir.dk

⁶ auteur du Sujet 5

⁷ auteur du Sujet 2

SCOTT, Fraser, Scientifique principale, Ottawa Hospital Research Institute; Professeure associée, Department of Medicine and Department of Biochemistry, Microbiology and Immunology, University of Ottawa, 501 Smyth Road, Ottawa, Ontario, K1H 8L6 Canada. Tél: +1 613 737 8929, télécopie: +1 613 739 6189, mél: fscott@ottawahospital.on.ca

THOMSON, Jennifer⁸, Professeur et chef, Department of Microbiology, University of Cape Town, PB Rondebosch 7701, Afrique du sud. Tél: +27 21 650 3269, télécopie: +27 21 689 7573, mél: Jat@molbiol.uct.ac.za (*Vice-rapporteur*)

VAVASOUR, Elizabeth, J., Chemical Health Hazard Assessment Division, Bureau of Chemical Safety, Food Directorate, Health Protection Branch, Health Canada, Sir Frederick Banting Building, P.L. 2204D1, Tunney's Pasture, Ottawa, Ontario, K1A 0L2 Canada. Tél: +1 613 957 1680, télécopie: +1 613 957 1688, mél: elizabeth_vavasour@hc-sc.gc.ca

YANG, Xiaoguang, Professeur, Institute of Nutrition and Food Hygiene, Chinese Academy of Preventive Medicine, 29 Nan Wei Road, Beijing 100050 P.R. Chine. Tél: +86 10 6317 1734(o), télécopie: +86 10 6301 1875, mél: xgyang@public2.east.cn.net

Observateurs d'organisations internationales

KEARNS, Peter, Administrateur, OCDE, ENV/EHS, 2, rue André Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France. Tél: +33 1 4524 1677, télécopie: +33 1 4524 1675, mél: Peter.Kearns@OECD.ORG

GALLOWAY-MCLEAN, Kirsty, Biosafety/Scientific & Technical Information Officer of the Convention on Biological Diversity, 393 St-Jacques, Suite 300, Montréal, Québec, H2Y 1N9, Canada. Tél: +1 514 287 7039, télécopie: +1 514 288 6588, mél: kirsty.mclean@biodiv.org

LANTIN, Manuel, Conseiller scientifique, Consultative Group on International Agricultural Research (CGIAR), 1818H Street NW, Washington DC 20433, Etats-Unis d'Amérique. Tél: +1 202 473 8912, télécopie: +1 202 473 8110, mél: mlantin@cgiar.org

STANTON, Gretchen, Conseiller, Agriculture and Commodities Division, Organisation mondiale du Commerce (OMC), Genève, Suisse. Tél: +41 22 739 5086, télécopie: +41 22 739 5760, mél: gretchen.stanton@wto.org

Président du Groupe spécial intergouvernemental ad hoc du Codex sur les aliments dérivés de la biotechnologie

YOSHIKURA, Hiroshi, Food Sanitation Division, Environmental Health Bureau, Ministry of Health and Welfare, 1-2-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8045, Japon. Tél: +81 3 3595 2252, télécopie: +81 3 3595 2251, mél: codexj@mhw.go.jp

⁸ auteur du Sujet 11

Secrétariat

1) Auteurs des documents de travail (consultant FAO/OMS)

BRUNNER, Eric⁹, Maître de conférences en épidémiologie, Dept. of Epidemiology & Public Health, University College, London, Royaume-Uni. Tél: +44 20 7679 1689/1267, télécopie: +44 20 7813 0242/0280, mél: e.brunner@ucl.ac.uk

DOWNEY, Keith¹⁰, CanoGlobe Consulting, 23 Simpson Crescent, Saskatoon, Saskatchewan S7H 3C5, Canada. Tél: +1 306 956 7298, télécopie: +1 306 956 7247, mél: downeyk@em.agr.ca

ENGEL, Karl-Heinz¹¹, Technische Universität München, Lehrstuhl für Allgemeine Lebensmitteltechnologie, Am Forum 2, D-85350 Freising Weihenstephan, Allemagne. Tél: +49 8161 714 250, télécopie: +49 8161 714 249, mél: k.h.engel@lrz.tu-muenchen.de

KUBO, Tomoaki¹², Président & Administrateur principal, Orynova K.K., 700 Higashibara, Toyoda-cho, Iwata-gun, Shizuoka, 438-0802, Japon. Tél: +81 538 32 7111, télécopie: +81 538 32 8700, mél: Tomoaki.Kubo@orynova.co.jp

OW, David¹³, Plant Gene Expression Center, 800 Buchanan Street, USDA-ARS, Albany, CA, 94710 Etats-Unis d'Amérique. Tél: +1 510 559 5909, télécopie: +1 510 559 5678, mél: Ow@pgec.ars.usda.gov

AL-BABILI, Salim¹⁴, Université de Fribourg, Fribourg, Allemagne. Tél: +49 761 203 2529, télécopie: +49 761 203 2675, mél: albabili@uni-freiburg.de

TAYLOR, Steve¹⁵, Professeur et Chef, Department of Food Science and Technology, University of Nebraska, 143 Food Industry Complex, East Campus, PO Box 830919, Lincoln, NE 68583-0919, Etats-Unis d'Amérique. Tél: +1 402 472 2833, télécopie: +1 402 472 1693, mél: staylor2@unl.edu

TOMLINSON, Nick¹⁶, Food Standards Agency, Ergon House c/o Nobel House, 17 Smith Square, London SW1P 3JR, Royaume-Uni. Tél: +44 171 238 6377, télécopie: +44 171 238 6382, mél: nick.tomlinson@foodstandards.gsi.gov.uk

WALKER, Ronald¹⁷, 44 Ash Hill Road, Ash, Aldershot, GU12 6AB, Royaume-Uni. Tél: +44 1252 329 607, mél: r.walker@surrey.ac.uk

⁹ auteur du Sujet 3
¹⁰ auteur du Sujet 8
¹¹ auteur du Sujet 4
¹² auteur du Sujet 10
¹³ auteur du Sujet 12
¹⁴ auteur du Sujet 9
¹⁵ auteur du Sujet 13
¹⁶ auteur du Sujet 1
¹⁷ auteur du Sujet 6

2) Secrétariat FAO/OMS

BOUTRIF, Ezzeddine, Responsable, Food Quality and Standards Service, Food and Nutrition Division, FAO, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome, Italie. Tél: +39 06 570 56156, télécopie: +39 06 570 54593, mél: ezzeddine.boutrif@fao.org

SCHLUNDT, Jørgen, Coordinateur, Programme de Salubrité alimentaire, OMS, 20 Avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse. Tél: +41 22 791 3445, télécopie: +41 22 791 4807, mél: schlundtj@who.ch

JONAS, David, Consultant, Wayborough Bungalow, Wayborough Hill, Minster, Ramsgate CT12 4HR, Royaume-Uni. Tél: +41 1843 821 745, télécopie: +41 1843 822 566, mél: DavidJonas1@compuserve.com (*Consultant OMS*)

TABATA, Makoto, Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires, Division de l'alimentation et de la nutrition, FAO, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome, Italie. Tél: +39 06 570 54796, télécopie: +39 06 570 54593, mél: makoto.tabata@fao.org (*Cosecrétaire FAO*)

SAHARA, Yasuyuki, Spécialiste scientifique, Programme de Salubrité alimentaire, OMS, 20 Avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse. Tél: +41 22 791 4324, télécopie: +41 22 791 4807, mél: saharay@who.ch (*Cosecrétaire OMS*)

WEISELL, Robert, Spécialiste de la Nutrition, Nutrition Planning, Assessment and Evaluation Service, FAO, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome, Italie. Tél: +39 06 570 53982, télécopie: +39 06 570 54593, mél: robert.weisell@fao.org

JERMINI, Marco, Conseiller régional pour la salubrité alimentaire, Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, Centre européen pour l'Environnement et la Santé (ECEH), Division de Rome, Via Francesco Crispi, 10, I-00187 Rome, Italie. Tél: +39 06487 7525, télécopie: +39 06 487 7599, mél: maj@who.it

Annexe 2: liste des documents⁶

Biotech 00/01	Programme et calendrier provisoires
Biotech 00/02	Programme annoté provisoire
Biotech 00/03	Sujet 1: le concept d'équivalence substantielle, son développement historique et son utilisation actuelle
Biotech 00/04	Sujet 2: application de l'équivalence substantielle; collecte et analyse des données
Biotech 00/05	Sujet 3: limites de l'équivalence substantielle en ce qui concerne l'évaluation des aliments obtenus par biotechnologie
Biotech 00/06	Sujet 4: effet imprévisible de la modification génétique
Biotech 00/07	Sujet 5: techniques d'établissement de profils permettant d'identifier les différences entre les aliments obtenus par biotechnologie et leurs contreparties
Biotech 00/08	Sujet 6: tests de salubrité des additifs et contaminants alimentaires et évaluation à long terme des aliments produits par biotechnologie
Biotech 00/09	Sujet 7: implication nutritionnelle de la biotechnologie (non disponible)
Biotech 00/10	Sujet 8: évaluation des aliments dont des composants majeurs ont été modifiés
Biotech 00/11	Sujet 9: évaluation des aliments qui ont été améliorés par la biotechnologie du point de vue nutritionnel
Biotech 00/12	Sujet 10: potentiel des aliments dont des constituants défavorables ont été éliminés
Biotech 00/13	Sujet 11: transfert de gènes: mécanismes et risques quant à la salubrité des aliments
Biotech 00/14	Sujet 12: gènes marqueurs
Biotech 00/15	Sujet 13: allergénicité

⁶ Les documents de travail se trouvent sur les sites FAO et OMS suivants:

OMS: <http://www.who.int/fsf>

FAO: <http://www.fao.org/WAICENT/FAOINFO/ECONOMICS/ES N/biotech.htm>

Annexe 3: Réponses aux questions du groupe spécial intergouvernemental *ad hoc* du Codex

1) Quels principes scientifiques déterminants doit-on appliquer à l'évaluation de la salubrité et des aspects nutritionnels?

Au niveau mondial, l'expérience a conduit à l'identification d'un certain nombre de principes scientifiques communs, couramment utilisés pour l'évaluation de la salubrité et des aspects nutritionnels.

Les aliments existants ont une longue histoire d'utilisation salubre, même si quelques-uns ne sont pas sains pour certains individus et si beaucoup contiennent des substances qui poseraient un problème de santé publique si elles étaient présentes à des concentrations supérieures à celles acceptées. La plupart des aliments obtenus par des techniques de recombinaison d'ADN proviennent de cultures traditionnelles qui, généralement, ont été modifiées de façon à présenter une seule ou quelques caractéristiques bien définies. Les connaissances et l'expérience ainsi acquises constituent un élément essentiel dans l'évaluation de la salubrité des aliments dérivés de ces plantes.

L'évaluation de la salubrité des aliments entiers et de nombreux ingrédients alimentaires complexes oblige à employer une approche qui diffère de la stratégie utilisée pour évaluer la salubrité de produits chimiques isolés bien définis, tels que les additifs alimentaires, les pesticides et les contaminants. Pour les aliments entiers, cette approche se fera au cas par cas, sur la base d'une évaluation des données et des informations pluridisciplinaires, dérivées, en fonction des besoins mais pas uniquement, de leurs propriétés dans le domaine de l'agronomie, la génétique, la biologie moléculaire, la nutrition, la toxicologie et la chimie. Les tests toxicologiques chez l'animal ne s'emploient pas en routine; mais quand l'évaluation des données et des informations disponibles en montre la nécessité, on les utilisera pour traiter des problèmes particuliers.

Le nouveau gène, la nouvelle protéine et les autres ingrédients alimentaires sont les principaux éléments pris en compte pour l'évaluation. On étudiera aussi bien les modifications intentionnelles et non intentionnelles de l'aliment que les étapes permettant de réduire le risque d'effets indésirables. Dans certains cas, on évaluera d'autres effets (antibiorésistance par exemple).

Les aliments génétiquement modifiés et les aliments classiques ont de nombreuses caractéristiques communes et, dans nombre de cas, le nouvel aliment ou ingrédient alimentaire sera équivalent, sur le plan nutritionnel, à sa contrepartie classique.

On pourra compléter les méthodes analytiques traditionnellement appliquées à l'évaluation des constituants des denrées alimentaires, tels que protéines totales, graisses, cendres, fibres et micronutriments, par des méthodes d'établissement de profils, qui permettent d'identifier les effets inattendus et les modifications du profil des nutriments susceptibles d'avoir un impact sur l'apport alimentaire et sur la santé.

En ce qui concerne les nutriments, les principaux risques sont un changement important de leur concentration, leurs interactions possibles et les effets inattendus. Il est donc parfois nécessaire d'entreprendre des études d'alimentation sur l'animal afin de savoir à quelles conséquences on peut s'attendre quand on modifie leur profil et leur biodisponibilité. Les modifications nutritionnelles qui se situent dans les plages normales de variabilité des nutriments nécessitent une évaluation moins poussée que celles tombant à l'extérieur de ces plages.

Les données et les informations doivent être d'une qualité et d'une quantité capables de résister à un examen scientifique par des pairs. L'évaluation de la salubrité a pour but d'identifier des informations sur la nature et la gravité de tous les risques possibles et ainsi de définir des méthodes de gestion appropriées.

En conclusion, il n'est pas nécessaire de faire appel à des méthodologies ou à des principes nouveaux pour évaluer la salubrité des aliments et des ingrédients alimentaires obtenus par les techniques de recombinaison d'ADN. On évaluera la salubrité et l'intégrité des aliments génétiquement modifiés selon les mêmes principes que les aliments classiques et on étudiera certains aspects particuliers de la salubrité et de la nutrition en fonction des caractéristiques des modifications.

2) Quels sont le rôle et les limites de l'équivalence substantielle dans l'évaluation de la salubrité et des aspects nutritionnels? Existe-t-il d'autres stratégies possibles?

L'importance du concept d'*équivalence substantielle* pour l'évaluation de la salubrité est bien établie. Ce concept a été décrit dans plusieurs rapports internationaux. Il repose sur l'idée qu'un organisme existant (plante), utilisé comme aliment ou comme source d'aliment, peut servir de base de comparaison quand on évalue, en vue de la consommation humaine, la salubrité d'un aliment ou d'un ingrédient alimentaire qui a été modifié ou qui est nouveau. L'intérêt de l'*équivalence substantielle* dans l'évaluation de la salubrité fait l'objet d'un large consensus.

L'application du concept d'*équivalence substantielle* permet d'abord d'identifier des similitudes et des différences bien précises au niveau de l'aliment et des ingrédients alimentaires. Dans un second temps, l'évaluation s'attachera à prouver la salubrité des différences avec le nouveau produit et ainsi celle de l'aliment ou ingrédient par rapport à un élément de référence. L'évaluation ainsi réalisée ne constitue pas une garantie de salubrité absolue pour le nouveau produit.

Un autre aspect du concept d'*équivalence substantielle* est que son utilisation est possible uniquement en présence d'un élément de référence approprié, ce qui implique qu'il existe suffisamment de données disponibles ou pouvant être générées pour cet élément. En son absence, on ne peut pas utiliser ce concept pour évaluer la salubrité et des tests de salubrité seront nécessaires en fonction des propriétés de l'aliment concerné.

A l'heure actuelle, les stratégies employées pour évaluer la salubrité des aliments dérivés de plantes génétiquement modifiées sont considérées comme adéquates et aucune ne permet mieux de garantir la salubrité des aliments génétiquement modifiés que l'utilisation appropriée du concept d'*équivalence substantielle*. Il serait cependant possible d'affiner certains aspects des étapes du processus afin de les adapter à l'évolution des techniques de modification génétique. Les méthodologies telles que les techniques d'établissement de profils permettent une comparaison analytique plus détaillée, même si un travail de développement plus poussé est nécessaire avant qu'elles puissent être validées.

3) Quelle approche scientifique peut-on employer pour surveiller et évaluer les éventuels effets à long terme ou les effets indésirables non intentionnels/inattendus sur la santé?

Les participants à la consultation ont estimé que les méthodologies visant à l'évaluation de la salubrité décrites dans le rapport sont adéquates pour détecter et évaluer tous les éventuels effets à long terme des aliments génétiquement modifiés.

Après avoir étudié le problème des effets à long terme de la consommation d'aliments génétiquement modifiés, ils ont noté que l'on sait très peu de choses sur les effets potentiels à long terme de tous les aliments. Dans nombre de cas, la forte variabilité génétique de la population constitue un facteur confondant supplémentaire, certains individus étant davantage prédisposés à subir les effets de l'alimentation.

Dans ce contexte, les participants à la consultation ont reconnu que pour un aliment génétiquement modifié, l'évaluation avant commercialisation garantit déjà qu'il est aussi salubre que sa contrepartie classique. Ils ont donc estimé que l'éventualité d'effets à long terme pouvant être attribués de manière spécifique aux aliments génétiquement modifiés est tout à fait improbable.

Un aspect important de l'évaluation de la salubrité est la prise en compte de la nature du produit génique introduit. En l'absence d'antécédents de consommation du produit génique introduit ou de l'aliment, une étude sur 90 jours sera probablement indiquée. Si celle-ci semble apporter des preuves d'effets à long terme, à type de prolifération cellulaire par exemple, et que l'on compte poursuivre le développement du produit, il faudra envisager d'autres études à long terme.

Les participants à la consultation ont estimé qu'une surveillance visant à établir de nouveaux liens entre alimentation et maladie est souhaitable. Mais de nombreux effets chroniques sur la santé étant plurifactoriels, ils ont reconnu que les études épidémiologiques d'observation ne sont sans doute pas à même d'identifier ces effets sur le fond d'effets indésirables dus aux aliments classiques. Il est possible de faire appel à des études expérimentales correctement conçues et menées, telles que des essais contrôlés randomisés, pour étudier les effets à moyen/long terme de tous les aliments, y compris les aliments génétiquement modifiés. Ces études fourniraient des preuves supplémentaires de la salubrité pour l'homme, mais seraient difficiles à réaliser. A ce niveau, il est également important de signaler la grande variabilité des régimes d'un jour à l'autre et d'une année à l'autre.

Les mêmes problèmes se retrouvent avec la détection des effets bénéfiques à long terme sur la santé. On sait que l'on met actuellement au point des aliments génétiquement modifiés, destinés aux pays développés et en développement, avec pour objectif de produire des effets nutritionnels; dans ce cas, la modification de la concentration des nutriments dans une plante cultivée peut avoir un impact sur l'apport alimentaire global. Il serait donc important de surveiller la survenue d'une telle modification et d'évaluer son effet potentiel sur l'état nutritionnel et sanitaire.

L'éventuelle survenue d'effets non intentionnels n'est pas propre aux techniques de recombinaison d'ADN, c'est un phénomène général des méthodes de sélection classiques. L'une des approches permettant de venir à bout de ce problème consiste à sélectionner et à rejeter à un stade précoce les plantes possédant des paramètres phénotypiques et agronomiques inhabituels et indésirables. La pratique de croisements en retour successifs est également une procédure majeure pour éliminer les effets non intentionnels. Ces approches s'accompagnent rarement d'un criblage de certains constituants définis.

Les effets non intentionnels d'une modification génétique se subdivisent en deux groupes: ceux qui, sur la base des liens métaboliques avec l'effet intentionnel ou de la connaissance du site d'insertion, sont « prévisibles » et ceux qui sont « inattendus ». La précision des modifications génétiques, supérieure à celle des méthodes de sélection classiques, permet de mieux prédire quelles sont les voies susceptibles d'être influencées par des effets non intentionnels.

L'élément de référence utilisé pour détecter les effets non intentionnels devrait idéalement être la lignée parentale isogène proche ayant poussé dans des conditions identiques. En pratique, ce n'est pas toujours possible; on choisira alors une lignée aussi proche que possible. On tiendra compte de la variation naturelle obtenue lorsqu'on évaluera la signification statistique de l'effet non intentionnel.

En présence de différences non intentionnelles statistiquement significatives, on évaluera leur signification biologique, ce qui est facilité par la connaissance des mécanismes aboutissant aux modifications. Afin d'évaluer la pertinence biologique et sanitaire d'un effet non intentionnel, on comparera les données concernant la plante génétiquement modifiée aux données concernant d'autres variétés traditionnelles et aux données de la littérature. Si les différences excèdent les variations naturelles observées dans les plantes vivrières traditionnelles, il sera nécessaire de pousser plus loin l'évaluation.

Les approches actuelles visant à évaluer les éventuels effets non intentionnels reposent, en partie, sur l'analyse des constituants spécifiques (approche ciblée). Les techniques d'établissement de profils sont considérées comme étant des alternatives utiles pour accroître la probabilité de détecter ces effets (approche non ciblée). Ces techniques sont mises en œuvre à différents niveaux, génome, protéines ou métabolisme.

Dans l'avenir, les modifications génétiques des plantes seront probablement plus complexes, mettant sans doute en jeu de multiples transferts entre espèces, ce qui accroîtra le risque d'effets non intentionnels. Les techniques d'établissement de profils pourront alors aider à détecter les différences d'une manière plus poussée que l'analyse chimique ciblée, mais elles ne sont pas encore tout à fait au point et comportent certaines limites. Si elles ont permis de détecter des différences, on devra tenir compte des implications de ces difficultés pour la salubrité.

4) Par quelle approche scientifique évaluer l'allergénicité potentielle?

On évaluera l'allergénicité potentielle de tous les aliments génétiquement modifiés. Dans la plupart des cas, l'étude se focalisera sur les nouvelles protéines produites par le gène inséré.

L'évaluation de l'allergénicité potentielle se fera dans tous les cas. Les possibilités d'améliorer l'allergénicité propre à la plante hôte feront également partie de cette évaluation, mais uniquement quand l'effet intentionnel de la modification génétique implique une modification significative de la concentration de la protéine dans le produit alimentaire dérivé de cette plante.

On appliquera une stratégie basée sur l'arbre décisionnel à l'évaluation de l'éventuelle allergénicité de la ou des nouvelles protéines. Quand le gène transféré provient d'une source ayant des antécédents connus d'allergénicité, cette évaluation devra s'attacher principalement à la réactivité immunochimique de la protéine nouvellement introduite avec les IgE sériques d'individus présentant des allergies connues à la source du matériel génétique transféré. Si nécessaire (dans les cas où l'on ne parvient pas à faire la preuve d'une réactivité immunochimique), on effectuera des tests cutanés avec des extraits de la nouvelle protéine et des épreuves alimentaires de provocation orale avec l'aliment génétiquement modifié sur des individus présentant des allergies connues à la source du matériel génétique transféré, afin de confirmer que la nouvelle protéine n'est pas allergénique. Cette série de tests prouve de manière adéquate l'allergénicité (ou son absence) des nouvelles protéines exprimées par les gènes provenant de sources allergisantes connues.

L'approche basée sur l'arbre décisionnel doit reposer sur plusieurs critères associés (un seul n'est pas suffisamment prédictif). Les critères actuels sont l'homologie de séquence de la protéine nouvellement introduite avec les allergènes connus, sa réactivité immunochimique avec les IgE sériques d'individus allergiques appropriés quand une homologie de séquence est découverte, et sa stabilité à la digestion dans des modèles gastriques et intestinaux. Quand le matériel génétique n'est pas connu pour être allergénique, les participants à la consultation ont estimé qu'il pouvait être utile d'ajouter à cette approche deux critères supplémentaires: le niveau et le site d'expression de la nouvelle protéine, ainsi que ses propriétés fonctionnelles. Ces différents critères réunis constituent des preuves raisonnables du caractère non allergénique de la nouvelle protéine, de sa non-réactivité croisée avec des allergènes connus et de son potentiel limité à devenir un allergène alimentaire. La mise au point de critères supplémentaires pourrait cependant améliorer la confiance dans l'approche basée sur l'arbre décisionnel. Les participants à la consultation ont notamment conseillé de poursuivre les recherches sur le développement de modèles animaux bien validés pour l'évaluation de l'éventuelle allergénicité des nouvelles protéines provenant d'aliments génétiquement modifiés. Ils ont également préconisé la mise en œuvre de recherches supplémentaires pour identifier les protéines allergéniques contenues dans les aliments et déterminer leurs séquences.

5) Quelle approche scientifique utiliser pour évaluer les risques pouvant être liés à l'utilisation de gènes marqueurs d'antibiorésistance chez les plantes et les micro-organismes?

Chez les plantes génétiquement modifiées, on soumettra le produit d'un gène d'antibiorésistance aux évaluations de salubrité standards réalisées sur n'importe quel produit génique introduit et on l'évaluera afin de déterminer sa toxicité et son éventuelle allergénicité.

En présence de gènes marqueurs d'antibiorésistance chez les plantes ou les micro-organismes, on examinera l'éventualité de leur transfert dans des micro-organismes pathogènes, ainsi que les éventuelles implications cliniques. Le transfert horizontal de gènes entre des plantes ou des produits végétaux consommés comme aliments et des micro-organismes intestinaux ou des cellules humaines est certainement une éventualité rare, mais qui ne peut être totalement écartée. Le principal problème à examiner avec ce type de transfert est la conséquence du transfert d'un gène à partir d'une plante génétiquement modifiée et de son expression dans les cellules receveuses. Un exemple important de ce phénomène est le transfert d'un gène de résistance aux antimicrobiens, si cela devait se produire, entre aliments génétiquement modifiés et micro-organismes intestinaux. Pour évaluer les conséquences du transfert et de l'expression de ce gène dans les cellules transformées, on tiendra compte de l'importance clinique et vétérinaire de l'antibiotique en question, du niveau de résistance naturelle et de l'existence d'autres traitements efficaces. En règle générale, les gènes d'antibiorésistance utilisés dans la production de denrées alimentaires qui codent pour une résistance aux antibiotiques importants en clinique ne doivent pas être présents dans les organismes, les aliments ou les ingrédients alimentaires génétiquement modifiés très répandus.