

**ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ
DES DENRÉES ALIMENTAIRES
ISSUES DE LA
BIOTECHNOLOGIE MODERNE**

CONCEPTS ET PRINCIPES

ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES

En vertu de l'article 1^{er} de la Convention signée le 14 décembre 1960, à Paris, et entrée en vigueur le 30 septembre 1961, l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) a pour objectif de promouvoir des politiques visant :

- à réaliser la plus forte expansion de l'économie et de l'emploi et une progression du niveau de vie dans les pays Membres, tout en maintenant la stabilité financière, et à contribuer ainsi au développement de l'économie mondiale ;
- à contribuer à une saine expansion économique dans les pays Membres, ainsi que les pays non membres, en voie de développement économique ;
- à contribuer à l'expansion du commerce mondial sur une base multilatérale et non discriminatoire conformément aux obligations internationales.

Les pays Membres originaires de l'OCDE sont : l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, le Canada, le Danemark, l'Espagne, les Etats-Unis, la France, la Grèce, l'Irlande, l'Islande, l'Italie, le Luxembourg, la Norvège, les Pays-Bas, le Portugal, le Royaume-Uni, la Suède, la Suisse et la Turquie. Les pays suivants sont ultérieurement devenus Membres par adhésion aux dates indiquées ci-après : le Japon (28 avril 1964), la Finlande (28 janvier 1969), l'Australie (7 juin 1971) et la Nouvelle-Zélande (29 mai 1973). La Commission des Communautés européennes participe aux travaux de l'OCDE (article 13 de la Convention de l'OCDE).

Also available in English under the title:

SAFETY EVALUATION OF FOODS
DERIVED BY MODERN BIOTECHNOLOGY
CONCEPTS AND PRINCIPLES

© OCDE 1993

Les demandes de reproduction ou de traduction totales ou partielles de cette publication doivent être adressées à :

M. le Chef du Service des Publications, OCDE
2, rue André-Pascal, 75775 PARIS CEDEX 16, France.

AVANT-PROPOS

Le rapport intitulé *Evaluation de la sécurité des denrées alimentaires issues de la biotechnologie moderne : concepts et principes* a été élaboré par la Direction de l'environnement de l'OCDE, en collaboration avec la Direction de la science, de la technologie et de l'industrie. Il est le résultat d'un travail entrepris par le Groupe d'experts nationaux sur la sécurité en biotechnologie. En tant que tel, il s'apparente à un autre rapport récemment publié par l'OCDE, *Considérations de sécurité relatives à la biotechnologie 1992*.

Ce rapport est destiné à ceux qui participent à l'évaluation de l'innocuité des nouveaux aliments ou composants alimentaires dérivés de la biotechnologie moderne. Il élabore les principes scientifiques qui devront être pris en compte lors de la réalisation de ces évaluations, et qui s'appuient sur une comparaison avec les aliments traditionnels ayant depuis longtemps fait la preuve de leur innocuité.

Ce rapport est publié sous la responsabilité du Secrétaire général.

TABLE DES MATIÈRES

Préface	7
Chapitre I : Rappel des faits	9
Micro-organismes	9
Végétaux	10
Animaux	12
Chapitre II : L'innocuité des aliments et la biotechnologie : concepts et principes	13
Concepts d'innocuité des aliments	13
Considérations en matière d'innocuité et équivalence en substance	14
Conclusions	16
Chapitre III : Études de cas illustrant l'application de l'équivalence en substance	19
Chymosine dérivée de <i>Escherichia coli</i> K-12 et alpha-amylase de <i>Bacillus stearothermophilus</i> dérivée de <i>Bacillus subtilis</i>	23
Cas n° 1 Chymosine dérivée de <i>Escherichia coli</i> K-12	23
Cas n° 2 Alpha-amylase de <i>Bacillus stearothermophilus</i> dérivée de <i>Bacillus subtilis</i>	32
Bactéries lactiques	35
Huile de colza à faible teneur en acide érucique (FTAE)	39
Mycoprotéine	45
Levure de boulanger modifiée par génie génétique	51
Tomate	55
Pomme de terre	63
Riz	67
Animaux	71
Cas n° 1 Animaux produits par des expériences de transgénèse	71
Cas n° 2 Porc transgénétique pour la production de somatotropine porcine	74
Annexes	
I. Mandat du Groupe de travail sur l'innocuité des aliments	77
II. Liste sélective de documents ou de publications relatifs à l'évaluation de l'innocuité des aliments	79
III. Liste des participants : Groupe de travail de l'OCDE sur l'innocuité des aliments et la biotechnologie	81

ÉGALEMENT DISPONIBLES

Biotechnologie, agriculture et alimentation (1992)

(93 92 03 2) ISBN 92-64-23725-9

FF185 £26.00 US\$43.00 DM75

**Considérations de sécurité relatives à la biotechnologie
1992 (1992)**

(93 91 05 2) ISBN 92-64-23641-4

FF70 £10.00 US\$18.50 DM29

Prix de vente au public dans la librairie du siège de l'OCDE.

*LE CATALOGUE DES PUBLICATIONS de l'OCDE et ses suppléments seront envoyés
gratuitement sur demande adressée soit à l'OCDE, Service des Publications,
soit au distributeur des publications de l'OCDE de votre pays.*

PRÉFACE

En 1983, le Comité de la politique scientifique et technologique a créé le Groupe d'experts nationaux sur la sécurité en biotechnologie (GEN). Le travail du GEN a conduit à la Recommandation du Conseil de l'OCDE concernant les considérations de sécurité relatives aux applications d'organismes à ADN recombiné dans l'industrie, l'agriculture et l'environnement. Cet Acte du Conseil appelait, entre autres, à des recherches plus poussées pour améliorer la prévision, l'évaluation et le contrôle du résultat des applications d'organismes à ADN recombiné. Un rapport qui comprend les Recommandations du Conseil, publié par l'OCDE en 1986 et intitulé *Considérations de sécurité relatives à l'ADN recombiné*, définissait les lignes directrices générales de la sécurité de l'emploi des organismes modifiés par génie génétique dans l'industrie, l'agriculture et l'environnement.

En 1990, le GEN a reconnu que «les travaux sur l'innocuité des aliments, et tout particulièrement sur l'élaboration des principes scientifiques à la base de l'évaluation de l'innocuité des nouveaux aliments ou constituants alimentaires issus de la biotechnologie, étaient hautement prioritaires et devraient être entrepris dans les meilleurs délais». Un groupe de travail sur l'innocuité des aliments dans le contexte de la biotechnologie moderne a donc été mis sur pied, présidé par le Dr. Frank Young, des États-Unis.

Les participants du Groupe de travail ont déterminé les concepts à la base de leurs travaux, les questions qui devraient être abordées, et les approches ou les processus qui devraient être utilisés pour répondre aux besoins exprimés par le GEN. Le mandat du Groupe de travail a été approuvé par le GEN (voir annexe I).

Plusieurs points concernant la portée et les objectifs du Groupe de travail, tels qu'ils sont définis dans le mandat, doivent être soulignés :

- Le Groupe de travail ne devait pas aborder l'évaluation de l'innocuité des additifs alimentaires, des contaminants, des adjuvants de fabrication et des matériaux de conditionnement.
- Le Groupe de travail ne devait pas aborder les questions relatives à l'innocuité pour l'*environnement* des nouveaux aliments ou constituants alimentaires, car celles-ci sont déjà traitées dans d'autres publications de l'OCDE et par d'autres groupes de travail du GEN.
- Les principes élaborés devaient être axés à l'origine sur l'innocuité de l'utilisation des nouveaux aliments ou constituants alimentaires d'origine microbienne, végétale ou animale des milieux terrestres (les organismes d'origine aquatique seront abordés dans les travaux ultérieurs du groupe).

Les principes scientifiques à prendre en considération pour évaluer l'innocuité des nouveaux aliments et constituants alimentaires, tels qu'ils furent élaborés par le Groupe

de travail, sont présentés au chapitre II. Le Groupe de travail a examiné un certain nombre de documents et publications, disponibles dans les pays de l'OCDE, relatifs à l'évaluation de l'innocuité des aliments (voir annexe II).

Ce rapport est fondé sur les documents produits lors de plusieurs conférences et consultations intergouvernementales consacrées à l'innocuité des aliments et à la biotechnologie. Ont également été jugées utiles plusieurs réunions scientifiques qui ont étudié les questions relatives aux différents traits, à la composition chimique et aux propriétés des organismes utilisés comme aliments ou comme sources d'aliments.

Selon les termes du mandat du Groupe de travail, il fallait définir des modèles ou des exemples de nouveaux aliments ou constituants alimentaires, recueillir les informations existantes sur l'évaluation de leur innocuité et les utiliser pour aider à développer et/ou démontrer l'applicabilité des principes scientifiques proposés et des méthodes connexes. Le Groupe de travail a sélectionné un certain nombre de nouveaux aliments ou constituants alimentaires comme exemples. Les études de cas présentées au chapitre III illustrent l'application des concepts et des principes exposés au chapitre II. Toutefois, *elles ne peuvent pas être considérées comme des évaluations réelles ou des jugements* sur l'innocuité émanant soit du Groupe de travail, soit du GEN, soit de l'OCDE, soit de l'un quelconque de ses pays Membres.

Ce rapport est destiné à ceux qui participent à l'évaluation de l'innocuité des nouveaux aliments ou constituants alimentaires dérivés de la biotechnologie moderne. L'approche scientifique d'une telle évaluation, telle qu'elle a été élaborée par le Groupe de travail, est fondée sur une comparaison avec les aliments traditionnels qui ont prouvé depuis longtemps leur innocuité. Cette approche s'appuie sur le concept d'*équivalence en substance* qui intègre les méthodes utilisées par le passé, quoique de façon intuitive, pour l'acceptation des nouveaux aliments. Le Groupe de travail a pensé qu'une telle approche pourrait également être appliquée à l'évaluation de l'innocuité de nouveaux aliments et composants alimentaires issus d'autres technologies.

Selon le Groupe de travail, il s'agit là de la manière la plus pratique d'approcher actuellement la question de l'innocuité des aliments. Cela ne signifie pas que le concept est applicable à tout autre aspect de la sécurité de la biotechnologie, notamment à l'environnement. Ces questions sont abordées dans d'autres publications de l'OCDE.

Chapitre I

Rappel des faits

Au cours des dernières années, on a réalisé des progrès considérables en matière de biotechnologie des aliments, et ce à plusieurs égards : amélioration des systèmes de commande et de la technologie des procédés industriels, amélioration des systèmes agricoles de culture et de récolte des aliments, amélioration génétique des organismes présents dans les disponibilités alimentaires, et enfin amélioration des techniques de surveillance de l'innocuité et de la qualité nutritionnelle des aliments. Ainsi, on s'attend à ce que les progrès réalisés dans le domaine de la biotechnologie jouent un rôle de plus en plus important sur le plan des disponibilités alimentaires.

Micro-organismes

Parmi les exemples des applications de la biotechnologie alimentaire traditionnelle, citons l'utilisation de levures dans les industries de la brasserie et de la boulangerie et l'utilisation des bactéries, des moisissures et de leurs composants dans l'industrie laitière pour la fabrication du fromage et du yogourt. On utilise également les moisissures et les bactéries pour la fermentation des végétaux (par exemple miso). Les enzymes purifiées provenant de micro-organismes sont largement utilisées dans la fabrication de produits tels les sirops de maïs à haute teneur en fructose et certains types de produits à base de protéines hydrolysées ou pré-digérées.

Dans bon nombre de ces produits, les micro-organismes interviennent dans le procédé de production et le produit alimentaire ne contient pas de cellules viables. Dans d'autres, par exemple le yogourt, les cultures microbiennes demeurent viables et sont consommées. Ces applications traditionnelles ont depuis longtemps fait la preuve de leur innocuité et cette caractéristique a, dans bon nombre de cas, été officiellement établie par différentes évaluations de l'innocuité des aliments à l'échelle nationale et internationale. Les principales considérations ont inclus la non-pathogénéité et la non-toxicité de l'organisme et de ses produits.

On fait de plus en plus appel à la biotechnologie moderne pour améliorer les micro-organismes alimentaires afin, d'une part, d'intensifier la production des produits ou des éléments essentiels et, d'autre part, d'améliorer la valeur nutritionnelle, le goût, la texture et la durée de conservation des denrées alimentaires fermentées.

Végétaux

Les végétaux sont consommés directement en tant qu'aliments entiers ou sont transformés en différents types de denrées alimentaires. Bon nombre de plantes sont utilisées depuis très longtemps comme aliments. A l'évidence, les plantes sélectionnées étaient celles dont l'apparence était saine, dont la croissance était vigoureuse et qui produisaient des rendements supérieurs. Les parties comestibles avaient un goût, une odeur et une apparence tentants. La sélection pouvait inclure une évaluation de l'innocuité, quoique cela ne fût pas formellement reconnu. Quoi qu'il en soit, on dispose de peu de documentation ou de preuves historiques sur le processus par lequel l'innocuité des plantes alimentaires a été maintenue, ou sur l'implication des autorités nationales dans le domaine de l'alimentation. La biotechnologie moderne ayant grandement élargi la gamme des nouveaux traits pouvant être introduits dans les végétaux, l'impact de la biotechnologie végétale sur l'innocuité des aliments suscite à présent un certain intérêt.

Les premiers fermiers sélectionnaient et conservaient les variétés qui avaient des caractéristiques alimentaires ou agronomiques intéressantes, telles que des fruits plus gros, une dormance uniforme ou les temps de maturation des semences. De telles propriétés sont néfastes aux plantes sauvages et n'auraient pu se développer sans les efforts des premiers «éleveurs». Les méthodes des premiers fermiers ont finalement permis le développement des clones souhaitables, des variétés régionales et des variétés des principales cultures vivrières. Très vite, on a réalisé que la stabilisation de la variabilité naturelle au sein d'une espèce de culture constituait une étape nécessaire en matière d'amélioration des plantes. Si les propriétés agronomiques des plantes deviennent plus uniformes, on peut concevoir des méthodes de production permettant d'optimiser les rendements.

Avec l'avènement relativement récent de l'amélioration dirigée des plantes en agriculture, les objectifs des phytogénéticiens sont devenus les suivants : *i)* accroître le rendement, *ii)* améliorer la qualité, *iii)* réduire les coûts de production, par exemple en définissant les traits qui permettraient de résister aux parasites et aux maladies.

Même si cela n'a pas été un de leurs principaux objectifs, les phytogénéticiens ont réussi à conserver la qualité nutritionnelle des plantes mises au point pour l'alimentation. Périodiquement, ils ont sélectionné les plantes dotées de qualités attrayantes et rejeté les plantes indésirables en les détruisant dans les parcelles de sélection.

Les préférences des humains en matière de consommation ont influencé les caractéristiques alimentaires des variétés végétales mises au point. En Amérique du Sud par exemple, les variétés de pommes de terre et de haricots diffèrent grandement d'une région à l'autre, en raison des préférences gustatives des populations qui ont influencé leur sélection. Autre exemple : le blé étant souvent produit pour des produits de boulangerie particuliers, la qualité de la mouture et de la cuisson de la farine est vérifiée durant le processus de mise au point de la variété.

Dans certaines cultures, les phytogénéticiens ont délibérément tenté d'améliorer la valeur nutritionnelle. Bien souvent, comme dans le cas du maïs à teneur élevée en lysine ou de la tomate à teneur élevée en vitamine C, d'autres facteurs ont empêché ces variétés de bénéficier d'une acceptation massive. La variété la plus savoureuse et la plus riche sur le plan nutritionnel ne pourra réussir à s'implanter à titre de culture commerciale si l'on ne parvient pas à optimiser le rendement de sa production. La difficulté de la transformation, la vulnérabilité aux parasites et aux maladies, une saveur ou une couleur indésira-

bles, ou tout simplement la difficulté de la commercialisation d'une variété végétale sont autant de facteurs qui en limiteront l'adoption.

L'acceptation par le public d'une variété à teneur élevée en éléments nutritifs n'est pas fondée uniquement sur ce critère. Les variétés de carottes et de patates douces de couleur orange vif sont plus acceptables pour les humains que celles d'une autre couleur. Ces variétés renferment également une concentration plus élevée du pigment précurseur de la vitamine A dans l'alimentation humaine. La teneur en acide ascorbique (vitamine C) des tomates a fait l'objet d'études approfondies et on a mis au point des variétés ayant une teneur supérieure en vitamine C. Toutefois, comme le fruit de ces tomates était de couleur plus jaune orangé que rouge, elles n'ont pas paru aussi attrayantes aux yeux des consommateurs.

La valeur nutritionnelle des fruits ou des légumes peut être très variable et difficile à évaluer de manière absolue. La composition des denrées alimentaires végétales, en particulier des fruits et des légumes, est changeante car la partie comestible subit des transformations biochimiques rapides durant le processus de mûrissement. Par exemple, dans la tomate rouge, la teneur en acide ascorbique est faible dans le fruit vert, augmente rapidement à mesure qu'il mûrit, puis diminue avec le temps. Elle varie également dans la tomate mûre en fonction de la position sur le pied, car une intensité lumineuse plus élevée l'accroît. Par ailleurs, les plants de tomates de plein champ produisent des fruits dont la teneur en vitamine C est supérieure à celle des fruits cultivés en serre. A la lumière de ces considérations, il serait difficile d'évaluer l'importance d'un changement, induit par voie génétique, de la teneur d'un élément nutritif, comme l'acide ascorbique dans les tomates modifiées. La signification d'un changement induit par voie génétique de la teneur d'un élément nutritif dépend aussi de la place qu'occupe l'aliment dans l'alimentation générale.

Bon nombre de plantes sont connues pour produire des composés toxiques pour d'autres espèces. Les plantes vénéneuses à toxicité aiguë, comme certains champignons ou certaines plantes ornementales, ne sont pas consommées. Plusieurs plantes consommées par les humains présentent une toxicité aiguë à l'état brut, mais sont acceptées comme aliments car les méthodes de transformation altèrent ou suppriment leur toxicité. Par exemple, la racine de manioc est très toxique, mais un traitement approprié la convertit en un aliment de haute qualité nutritionnelle très largement consommé. Les fèves de soja et les haricots de Lima, parmi d'autres cultures, requièrent également un traitement approprié. Ainsi, la seule présence d'un toxique dans une variété végétale n'exclut pas nécessairement sa consommation.

Dans d'autres plantes comme la pomme de terre et la tomate qui contiennent des toxiques affectant l'humain, leur teneur a pu être réduite par les phytogénéticiens dans les variétés destinées à la consommation. Historiquement, on note quelques cas seulement dans lesquels l'amélioration des plantes a mené accidentellement à une augmentation de la teneur en toxiques. Ces variétés ont été promptement retirées de l'utilisation agricole. Les nouvelles variétés font l'objet, dans certains pays, d'une surveillance des concentrations d'un toxique particulier, mais en général il n'y a pas d'évaluation systématique de l'innocuité des aliments. On accorde à présent un intérêt accru à l'impact de la biotechnologie végétale sur l'innocuité des aliments. Dans le même temps, on reconnaît de plus en plus qu'il est nécessaire de constituer des archives en matière de phytogénétique.

La teneur en toxiques pourrait revêtir une grande importance, en particulier lors de l'introduction de traits conférant une résistance aux parasites et aux maladies, tout

simplement parce qu'un composé induisant une résistance à un autre organisme pourrait affecter l'être humain. Les phytobiologistes commencent tout juste à comprendre le fondement moléculaire des mécanismes de résistance, lequel pourrait constituer la cible des approches biotechnologiques pour accroître la résistance. Certains mécanismes semblent être très généraux, tandis que d'autres ont des effets nocifs sur un parasite ou un pathogène en particulier. La compréhension des mécanismes devrait, dans l'avenir, constituer un outil précieux pour le phytogénéticien et faciliter les évaluations de l'innocuité.

Animaux

Le développement de nouvelles variétés de mammifères domestiques et d'oiseaux destinés à la consommation a déjà une longue histoire, et des méthodes extensives sont en place pour améliorer le rendement et assurer la santé de ces animaux. En général, les aliments provenant de ces variétés nouvelles apparemment saines ont prouvé qu'ils étaient aussi fiables que les lignées originelles dont ils dérivent. On n'a jamais constaté chez de telles variétés animales la présence de toxiques endogènes.

On a mis au point ces dernières années des techniques d'élevage qui permettent d'améliorer la production de sujets ayant les qualités voulues, comme par exemple le partage des embryons. De plus, une amélioration des connaissances relatives au contrôle des taux hormonaux par voie génétique a permis de modifier les caractéristiques de la carcasse, notamment les rapports maigre/gras, afin de produire les viandes maigres demandées par le consommateur. Les taux hormonaux accrus ont aussi permis d'augmenter les taux de croissance et de production laitière. Il n'existe pas de preuve d'éventuels effets nocifs pour l'humain résultant de l'utilisation de ces technologies.

Chapitre II

L'innocuité des aliments et la biotechnologie : concepts et principes

La considération de l'innocuité des aliments et des constituants alimentaires issus de la biotechnologie fait intervenir plusieurs *continuums* : de la biotechnologie ancienne à la biotechnologie moderne ; des techniques traditionnelles aux techniques les plus récentes fondées sur la biologie moléculaire et cellulaire ; des produits simples aux produits complexes ; des antécédents bien connus en matière d'exposition et d'innocuité d'emploi aux aspects moins bien connus du caractère dans différents organismes ; de l'organisme dans son ensemble à des produits ou substances chimiques en particulier ; enfin, de l'approche la plus simple à la plus complexe en matière d'évaluation. Dans le but d'adopter une approche rationnelle et pratique pour assurer la sécurité de la consommation, on peut subdiviser ces *continuums* en segments faciles à traiter afin de rendre plus aisée la description des concepts ou des principes d'innocuité. En conséquence, les principes et les méthodes scientifiques devraient être appliqués d'une manière flexible, en prenant en considération la connaissance des paramètres suivants : les caractéristiques du (des) trait(s) récemment introduit(s) ; le risque d'exposition par l'alimentation ; la préparation et la transformation des aliments ou des constituants alimentaires ; les considérations d'ordre nutritionnel ; la toxicologie.

Concepts d'innocuité des aliments

L'innocuité des aliments destinés à la consommation humaine s'appuie sur le concept selon lequel on doit estimer, avec un degré de certitude raisonnable, que les utilisations prévues dans les conditions de consommation escomptées n'engendreront pas d'effet nocif. Historiquement, on considère, sur la base d'une longue expérience, que les aliments préparés et consommés selon les méthodes traditionnelles sont sans danger, même si ces aliments peuvent contenir des toxiques naturels ou des substances antinutritionnelles. En principe, on prend pour hypothèse l'innocuité de l'aliment, sauf si un danger important a été mis en évidence.

La biotechnologie moderne élargit le champ des modifications génétiques qui peuvent être effectuées sur les organismes destinés à l'alimentation et le champ des sources possibles d'aliments. On ne produit pas nécessairement ainsi des aliments plus dangereux que les aliments obtenus par les techniques classiques. Par conséquent, l'évaluation des aliments et des constituants alimentaires obtenus à partir d'organismes mis au point par l'application de techniques plus récentes ne nécessite ni un changement fondamental dans les principes établis, ni une norme différente en matière d'innocuité.

De surcroît, la précision caractéristique de certaines techniques moléculaires utilisées pour la mise au point d'organismes destinés à l'alimentation devrait permettre une évaluation directe et spécifique de l'innocuité, lorsqu'une telle évaluation est souhaitée. Les connaissances acquises par le recours à de telles méthodes pourraient également être utilisées pour aborder l'évaluation de l'innocuité des aliments ou constituants alimentaires nouveaux provenant d'organismes mis au point par des méthodes traditionnelles.

Considérations en matière d'innocuité et équivalence en substance

Dans le cas des aliments et des constituants alimentaires provenant d'organismes issus des applications de la biotechnologie moderne, l'approche la plus pratique pour la détermination de leur innocuité consiste à évaluer s'ils sont *équivalents en substance* à des denrées alimentaires analogues produites par des méthodes classiques, si elles existent. Il conviendrait de tenir compte de la transformation que l'aliment peut subir, ainsi que de l'usage prévu et de l'exposition. L'*exposition* englobe les paramètres tels que la quantité de l'aliment ou du constituant alimentaire dans le régime alimentaire, le profil de consommation et les caractéristiques des populations consommatrices. Cette approche fournit une base pour l'évaluation de l'innocuité des aliments et de leur qualité nutritive.

Le concept d'équivalence en substance est la concrétisation du principe selon lequel les organismes existants utilisés comme aliment ou comme source d'aliment peuvent servir de base pour la comparaison, sur le plan de l'innocuité de la consommation par l'homme, avec un aliment ou un constituant alimentaire modifié ou nouveau.

Si l'on considère un aliment traditionnel modifié pour lequel on dispose de vastes connaissances sur la gamme des toxiques possibles, les éléments nutritifs critiques ou d'autres caractéristiques significatives, le nouveau produit peut être comparé à l'ancien par des méthodes simples. Celles-ci peuvent inclure notamment les dosages analytiques traditionnels appropriés (par exemple teneur en alcaloïdes de la pomme de terre, teneur en cucurbitacine des cultivars de courge comestible et teneur en psoralènes du céleri) ou les marqueurs propres à une culture, à des fins de comparaison. La situation devient plus complexe lorsque les antécédents en matière d'origine, de composition et d'exposition sont moins bien connus ou lorsque les nouveaux produits ont peu de similitudes avec les produits établis, ou encore lorsqu'il n'existe en fait aucun produit correspondant obtenu par les méthodes classiques.

Pour démontrer une équivalence en substance, il faut prendre en considération plusieurs facteurs, notamment les suivants :

- connaissance de la composition et des caractéristiques du produit ou de l'organisme traditionnel ou parental ;
- connaissance des caractéristiques du nouveau composant ou trait découlant, selon le cas, des informations concernant : l'élément ou trait tel qu'il est exprimé dans l'organisme précurseur ou parental ; les techniques de transformation (en rapport avec la compréhension des caractéristiques du produit) incluant les vecteurs et tout gène marqueur utilisé ; les effets secondaires possibles de la modification ; la caractérisation de l'élément ou du trait tel qu'il est exprimé dans l'organisme modifié ;
- connaissance du nouveau produit/organisme doté du nouveau composant ou trait, incluant les caractéristiques et la composition (c'est-à-dire la quantité d'éléments

ou la gamme de l'expression du nouveau trait) en comparaison avec le produit traditionnel correspondant (c'est-à-dire l'aliment ou le constituant alimentaire existant).

Sur la base de l'étude des facteurs susmentionnés, si l'on sait d'une part qu'un nouvel aliment ou constituant alimentaire a été dérivé d'un organisme dont les traits nouvellement introduits ont été bien caractérisés, et si l'on estime d'autre part avec une certitude raisonnable que l'aliment n'est pas dangereux comparé au produit classique ou traditionnel correspondant, on peut considérer que cet aliment ou constituant alimentaire nouveau est équivalent en substance.

On trouvera ci-dessous les *principes de l'application du concept de l'équivalence en substance* à l'évaluation des aliments issus d'organismes mis au point par des applications de la biotechnologie :

- si l'on détermine que l'aliment ou le constituant alimentaire nouveau ou modifié est équivalent en substance à un aliment existant, il devrait être en principe inutile de se pencher davantage sur les questions relatives à son innocuité ou à sa qualité nutritionnelle ;
- de tels aliments, une fois leur équivalence en substance établie, sont traités de la même manière que les produits traditionnels correspondants ;
- lorsque l'on connaît moins bien les nouveaux aliments ou classes de nouveaux aliments ou constituants alimentaires, le concept d'équivalence en substance est plus difficile à appliquer ; on évalue alors ces nouveaux aliments ou constituants alimentaires en prenant en considération l'expérience acquise lors de l'évaluation de substances similaires (par exemple aliments entiers ou constituants alimentaires tels que protéines, lipides ou glucides) ;
- lorsqu'on a établi qu'un produit n'est pas équivalent en substance, les différences recensées doivent constituer le point de convergence des évaluations ultérieures ;
- lorsqu'il n'existe pas de base pour la comparaison d'un aliment ou constituant alimentaire nouveau, c'est-à-dire lorsqu'il n'existe pas de substance similaire ou correspondante qui aurait déjà été utilisée comme aliment, il convient alors d'évaluer le nouvel aliment ou constituant alimentaire sur la base de la composition et des propriétés qui lui sont propres.

A titre d'exemple de l'application de l'équivalence en substance, la pomme de terre est depuis longtemps partie intégrante du régime alimentaire de l'homme. La présence de protéines de capsid virale dans la pomme de terre est le fruit d'infections virales naturelles ; en conséquence, ces protéines sont depuis longtemps consommées par l'homme. Les protéines de capsid virale n'ont jamais été associées à un problème de toxicité et ne sont pas considérées comme un problème en matière d'innocuité des aliments. Par conséquent, une pomme de terre dans laquelle la protéine de la capsid d'un de ces virus est exprimée après l'introduction du gène correspondant par biotechnologie serait considérée comme équivalente en substance aux pommes de terre infectées qui sont depuis des siècles utilisées et consommées sans danger, à la condition que la quantité exprimée ne soit pas très différente de celle que l'on constate dans les infections naturelles. Cette analogie ne s'applique qu'aux protéines de capsid virale présentes dans la partie de la plante traditionnellement consommée, en tenant compte des caractéristiques du nouveau trait et des effets négatifs possibles de la modification sur la concentration

des alcaloïdes et les principaux amidons nutritifs, ainsi que de l'importance de la consommation.

On trouvera dans les paragraphes qui suivent quelques exemples spécifiques de considérations additionnelles, qu'il peut être nécessaire de prendre en compte lorsque l'on applique le concept de l'équivalence en substance.

Lors de l'évaluation de l'innocuité, il convient également de tenir compte des utilisations prévues et du degré d'exposition. Ce dernier aspect englobe notamment les effets de la part du régime alimentaire représentée par l'aliment ou le constituant alimentaire, le profil de la consommation et les caractéristiques des populations consommatrices (nouveaux-nés, personnes âgées, immuno-dépressifs, etc.).

Lorsque l'on considère l'innocuité, il peut être nécessaire d'évaluer les effets possibles se manifestant sous l'action de la cuisson ou d'un autre procédé de transformation. Ainsi, on sait depuis longtemps que la consommation de l'inhibiteur de la trypsine issu de certaines plantes légumineuses, comme le dolique de Chine, ne présente pas de danger dans les conditions de cuisson adéquates. Si cet inhibiteur est exprimé dans d'autres végétaux, il faut alors déterminer si, dans les conditions normales de consommation de cette plante, la cuisson est suffisante pour permettre son inactivation.

Dans certains cas particuliers, selon le produit consommé, la considération de l'innocuité peut également inclure la nécessité d'évaluer le risque de transfert du nouveau matériel génétique ainsi que ses répercussions sur la santé humaine. Par exemple, l'utilisation de certains marqueurs de la résistance aux antibiotiques dans les micro-organismes devrait être scrupuleusement étudiée, car leur transfert à la flore microbienne de l'intestin humain pourrait, s'il est confirmé, avoir des répercussions sur la santé.

Un autre aspect à prendre en considération est l'influence des modifications récemment introduites sur la valeur nutritionnelle de l'aliment ou du constituant alimentaire. Pour la majorité des modifications apportées, de tels changements sont peu vraisemblables. Néanmoins, lorsque les modifications concernent les voies métaboliques des macro- et des micro-nutriments clés, on augmente la possibilité d'un impact sur la valeur nutritionnelle. Ces impacts peuvent être significatifs dans les cas où l'aliment ou le constituant alimentaire modifié peut devenir une source majeure, dans l'alimentation, de la substance nutritive affectée.

Conclusions

La principale conclusion de ce rapport est la suivante : s'il est établi qu'un nouvel aliment ou constituant alimentaire est équivalent en substance à un aliment ou constituant alimentaire existant, il peut alors être traité de la même manière en ce qui concerne l'innocuité. Il n'y a pas lieu de prévoir de problèmes additionnels sur ce plan.

Lorsque l'équivalence en substance est plus difficile à établir car l'aliment ou le constituant alimentaire est soit moins connu, soit totalement nouveau, les différences mises en évidence ou les nouvelles caractéristiques doivent alors constituer la base d'études ultérieures en matière d'innocuité.

Le chapitre III contient un certain nombre d'exemples qui illustrent l'application pratique du concept et des principes sous-tendant l'évaluation de l'innocuité des nouveaux aliments ou constituants alimentaires, et notamment le concept de l'équivalence en

substance. En outre, ces exemples sont représentatifs de la gamme des nouveaux produits issus de la biotechnologie. Compte tenu de la très large applicabilité de l'équivalence en substance, le Groupe de travail estime que l'on parviendra à la conclusion que bon nombre de nouveaux aliments sont équivalents en substance à des produits existants.

Dans le cas des produits pour lesquels on ne pourra pas démontrer d'équivalence en substance ou pour lesquels il n'existe pas de produits traditionnels correspondants, des travaux ultérieurs seront utiles pour élargir nos connaissances sur les informations appropriées qui pourraient être requises ainsi que sur les méthodes devant être utilisées pour l'évaluation de l'innocuité.

Chapitre III

Études de cas illustrant l'application de l'équivalence en substance

Les études de cas proposées dans le présent chapitre sont principalement destinées à illustrer l'application du concept de l'équivalence en substance à l'évaluation de l'innocuité des nouveaux aliments ou constituants alimentaires issus de la biotechnologie. Elles ne constituent pas des évaluations ou des examens réglementaires, et ne doivent pas être considérés comme des observations sur l'innocuité des aliments ou des constituants alimentaires choisis.

Ces études ont été préparées par les experts indiqués. Si le Groupe de travail sur l'innocuité des aliments et la biotechnologie a discuté de chaque exemple, il n'y a eu cependant aucune tentative pour parvenir à un consensus sur les conclusions qu'ils contiennent.

Les concepts et les principes illustrés par ces études de cas portent uniquement sur l'innocuité des aliments. Toutes les références à d'éventuelles questions environnementales ont été supprimées, car elles débordent du cadre du mandat du groupe de travail sur l'innocuité des aliments et la biotechnologie.

Les études de cas étaient préparées selon le plan général suivant :

1. Points conceptuels à considérer

a) Concept de continuum

Par exemple, l'extension de l'utilisation de l'huile de colza FTAE au lait maternisé à partir de son emploi dans les applications traditionnelles des huiles végétales (margarine, shortening et huiles végétales et de table).

b) Considérations d'ordre temporel

Par exemple, la teneur plus élevée en acide érucique de l'huile de colza traditionnelle ou de l'huile de colza FTAE dans les années 1970 et 1980 par rapport aux valeurs plus basses dans les lignées cultivées de manière classique aujourd'hui.

c) Concept de «certitude raisonnable» de l'absence de danger découlant :

- des usages prévus,
- des conditions probables de consommation.

Par exemple, on estime avec une « certitude raisonnable », sur la base des preuves évaluées, que l'huile de colza FTAE se comporte comme les autres huiles végétales pour les usages traditionnels susmentionnés, dans les conditions maximales prévues de consommation (c'est-à-dire les hommes âgés de 20 à 30 ans). Ce n'était pas le cas pour son usage dans le lait maternisé.

d) Concept de l'équivalence en substance

Par exemple, on a comparé l'huile de colza FTAE à l'huile de colza traditionnelle et à d'autres huiles végétales de consommation courante et on a montré qu'elle est composée des mêmes constituants de base, exception faite d'une teneur plus faible en acide érucique, l'élément à l'origine des préoccupations.

e) Concept de variabilité

Par exemple, la concentration de l'alcaloïde tomatine est beaucoup plus élevée dans les tomates vertes que dans les tomates mûres.

f) Concept d'examen séquentiel (c'est-à-dire établissement de l'équivalence en substance suivi des procédures d'évaluation).

g) L'évaluation des gènes marqueurs dans une détermination d'équivalence en substance

Par exemple, l'utilisation de la résistance à la kanamycine dérivée de Tn5 n'est pas efficace contre les kanamycines utilisées actuellement à des fins médicales.

2. Organisme/produit

Quel est l'organisme/produit qui sera mangé par le consommateur ?

3. Évaluation traditionnelle du produit

Approches/considérations/résultats :

A quel type d'évaluation cet organisme ou ce produit est-il traditionnellement soumis ? Par exemple, la tomate peut être évaluée par le phytogénéticien lorsqu'une nouvelle variété est en train d'être mise au point, tandis que, dans le cas de la mycoprotéine, on ne dispose pas de procédure traditionnelle d'évaluation. Lorsque l'on évalue une tomate ou en cas de doute, on peut considérer le composé toxique tomatine. A la suite de cette évaluation, on peut conclure que la teneur en tomatine, si elle n'est pas un problème en temps normal, peut dans certains cas être préoccupante (indiquer les circonstances).

4. Base de données disponible pour l'évaluation traditionnelle

Existe-t-il une base de données dans votre pays/ministère contenant des informations utiles pour l'évaluation de ce produit? [Par exemple, la base de données des contaminants dans les produits alimentaires (COBA) élaborée par l'Institut national pour le contrôle de la qualité des produits agricoles au Danemark.]

5. Composant/produit original (incluant traits et sources)

Pour quelle raison ce produit est-il considéré comme un aliment original? Par exemple, la pomme de terre peut contenir un gène de résistance à un insecte, gène qui n'a jamais été consommé comme aliment auparavant, ou encore la mycoprotéine peut n'avoir jamais été considérée comme un aliment auparavant.

6. Procédures d'évaluation

A-t-on effectué des procédures ou des évaluations additionnelles, ou les procédures d'évaluation normales sont-elles suffisantes pour le nouvel aliment?

7. Justification des procédures d'évaluation additionnelles

Un bref commentaire sur la raison justifiant les procédures d'évaluation.

Chymosine dérivée de *Escherichia coli* K-12 et alpha-amylase de *Bacillus stearothermophilus* dérivée de *Bacillus subtilis*

Dr. Eric Flamm
Office of Biotechnology
United States Food and Drug Administration
États-Unis

Cas n° 1 Chymosine dérivée de *Escherichia coli* K-12

1. Points conceptuels à considérer

a) Continuums

Des préparations enzymatiques différentes peuvent être similaires pour certains attributs et différentes pour d'autres. On peut déterminer l'équivalence ou la similitude relative de différentes préparations enzymatiques en comparant les caractéristiques des enzymes elles-mêmes, les organismes à partir desquels elles sont produites, ainsi que les méthodes et les matériaux utilisés pour la fabrication de la préparation. L'importance de toute différence éventuelle dépendra de son influence sur l'innocuité et l'utilité des préparations.

Les méthodes d'évaluation de l'innocuité d'une préparation enzymatique sont largement acceptées sur le plan scientifique. Toutefois, il existe plus de controverses sur le plan des critères selon lesquels on décide à quel point une préparation enzymatique diffère suffisamment d'une préparation acceptée pour rendre nécessaire un examen formel visant à établir son innocuité. Par exemple, à quel point les changements des procédés de fabrication ou les modifications des souches deviennent-ils assez importants pour justifier un examen? A quel point l'équivalence en substance de deux préparations enzymatiques ne s'impose-t-elle plus d'elle-même? Il s'agit d'une question qui relève tout autant de la réglementation que de la science.

Deux lots différents de la même enzyme purifiés par les mêmes méthodes, provenant de la même souche d'organisme de production et ayant connu des conditions de croisances identiques, peuvent être considérés comme potentiellement différents si un léger changement d'activité a des conséquences significatives pour l'usage prévu. Réciproquement, deux enzymes différentes ayant des fonctions similaires mais produites par des méthodes différentes, provenant d'espèces différentes d'organismes placés dans des conditions de croissance différentes, peuvent être considérées comme équivalentes en substance si les différences n'ont pas de conséquences significatives sur l'innocuité et l'utilité des préparations. Le point auquel une préparation enzymatique diffère suffisam-

ment du produit traditionnel correspondant pour être considérée comme différente, et pour justifier une évaluation, est, là aussi, une question relevant tout autant de la réglementation que de la science.

En ce qui concerne la préparation de chymosine microbienne décrite *dans la première étude de cas*, l'activité fonctionnelle de la préparation est identique à celle du produit traditionnel correspondant, la présure d'origine animale. Toutefois, elle est produite par une méthode de fabrication totalement différente et, par conséquent, contient des impuretés tout à fait différentes. La United States Food and Drug Administration (FDA) a jugé que ces différences étaient assez significatives pour justifier un examen formel visant à déterminer si la nouvelle préparation était équivalente en substance à la préparation traditionnelle.

En revanche, la préparation d'alpha-amylase décrite *dans la deuxième étude de cas ci-dessous* a été dérivée du même organisme que celui traditionnellement utilisé comme source d'alpha-amylase, *Bacillus subtilis*, à ceci près qu'il s'agit d'une nouvelle souche. L'enzyme elle-même, l'alpha-amylase de *B. stearothermophilus*, a fait l'objet d'un examen indépendant qui a établi son innocuité pour utilisation dans les aliments lorsqu'elle est extraite de son organisme hôte d'origine. En outre, elle est similaire sur le plan fonctionnel à l'enzyme traditionnelle, et en diffère principalement par sa capacité d'agir à plus haute température. Ainsi, en termes de teneur et d'activité, la nouvelle préparation est très proche du produit traditionnel correspondant. La question de savoir si elles sont assez proches pour qu'un examen formel ne soit pas requis pour déterminer leur équivalence en substance relève de la réglementation.

b) Considérations d'ordre temporel

Les préparations enzymatiques microbiennes pour usage alimentaire dérivées d'organismes recombinants ne sont apparues que récemment. A ce stade précoce, elles peuvent être considérées comme plus originales, ou méritant un examen plus rigoureux qu'après la commercialisation d'un grand nombre de produits de ce type. Par exemple, la préparation d'alpha-amylase de *B. stearothermophilus* dérivée de *B. subtilis* n'aurait peut-être pas été traitée comme une nouvelle préparation exigeant un examen si elle avait été introduite ultérieurement, après que plusieurs produits similaires aient fait l'objet d'examens.

c) L'innocuité définie comme une «certitude raisonnable» de l'absence de danger découlant des usages prévus dans les conditions probables de consommation

Il n'est pas possible de répondre à toutes les questions relatives à l'innocuité d'un produit alimentaire nouveau (ou traditionnel, d'ailleurs). La norme d'innocuité généralement considérée comme acceptable est l'existence d'une certitude raisonnable de l'absence de danger découlant des usages prévus du produit dans les conditions probables de consommation.

L'usage prévu des préparations enzymatiques de catégorie alimentaire est d'ordinaire la transformation d'aliments ou d'ingrédients alimentaires par un procédé particulier. Si l'enzyme est généralement présente dans le produit alimentaire final, sa concentration reste très faible.

Les préparations enzymatiques commerciales à usage alimentaire, même si elles sont purifiées, contiennent en général des impuretés et peuvent comporter plus de débris cellulaires que d'enzyme. Par conséquent, pour évaluer l'innocuité d'une préparation enzymatique, il est au moins aussi important d'examiner les informations concernant la souche de production, le matériel et les méthodes utilisés pour la culture des organismes et la purification de l'enzyme que d'étudier les caractéristiques de l'enzyme elle-même.

En règle générale, lorsqu'on évalue l'innocuité de l'enzyme elle-même, on détermine la relation entre cette enzyme et d'autres enzymes utilisées dans les aliments ou dans la transformation des aliments. S'il s'agit d'un type communément utilisé dans les aliments ou dans la transformation des aliments qui ne possède aucune propriété inhabituelle susceptible d'être préoccupante, l'enzyme elle-même peut alors être considérée comme équivalente en substance à d'autres enzymes acceptées pour usage alimentaire. Compte tenu du fait que les enzymes pour usage alimentaire sont intrinsèquement sans risque, la détermination de l'équivalence en substance constitue en général une conclusion d'innocuité. Si l'enzyme possède des propriétés inhabituelles ou est d'un type qui n'a pas encore été utilisé dans les aliments, il faut alors disposer d'informations pour démontrer l'innocuité de l'enzyme pour son usage prévu.

Pour évaluer l'innocuité de l'organisme de production, on se demande en général s'il est pathogène ou s'il produit des toxines. Il faut que l'espèce à laquelle appartient l'organisme de production ait historiquement fait ses preuves en matière d'innocuité dans les aliments, ou encore que la documentation scientifique démontre que son utilisation est sans danger. Il faut également prouver que la souche particulière utilisée est sans danger, c'est-à-dire qu'elle ne possède pas de nouvelle propriété qui affecterait son utilisation en tant que source de préparation enzymatique pour usage alimentaire.

Pour évaluer l'innocuité des organismes de production recombinants, on détermine généralement en premier lieu si l'innocuité de l'organisme parent est acceptable pour son usage prévu. S'il en est ainsi, on étudie alors toutes les étapes de la construction de la souche afin de s'assurer que tous les vecteurs utilisés sont sans danger et que l'ADN inséré ne code pas pour la synthèse de protéines toxiques ou indésirables. La totalité du segment d'ADN cloné, incluant les séquences jouxtant le gène cible, doit être analysée. Si l'organisme donneur produit des toxines ou d'autres composés indésirables, il convient de produire des données démontrant que l'ADN codant pour la synthèse de ces substances n'a pas été accidentellement cloné en même temps que l'ADN cible.

Si l'innocuité de l'organisme parental pour fins d'utilisation dans la transformation des aliments n'a pas été établie, il faudrait probablement disposer d'informations substantielles, incluant les résultats d'essais toxicologiques, pour démontrer que la souche modifiée est acceptable pour usage alimentaire.

Comme nous le soulignons ci-dessous, on a démontré l'innocuité des préparations microbiennes de chymosine et d'alpha-amylase après évaluation des organismes de production, des enzymes et des procédés de fabrication. La méthode de fabrication détruit l'organisme de production et élimine la majeure partie des débris cellulaires, ce qui constitue un facteur additionnel assurant l'innocuité de la préparation.

d) Équivalence en substance

On peut considérer que des préparations d'enzymes microbiennes sont équivalentes en substance si trois conditions sont satisfaites : les enzymes elles-mêmes sont équivalentes en substance, possédant par exemple des usages prévus et des propriétés fonction-

nelles similaires; les micro-organismes dont elles sont dérivées sont équivalents en substance et sont, par exemple, des souches sans danger d'espèces ayant été utilisées depuis longtemps comme sources d'enzymes à usage alimentaire; enfin, les procédés de fabrication et de purification sont équivalents en substance. Toutefois, il n'existe pour l'instant pas de critères acceptés par lesquels l'équivalence en substance est déterminée pour chacun de ces paramètres.

Une nouvelle préparation enzymatique peut être équivalente en substance à une préparation acceptée, même si les organismes de production et les méthodes de fabrication ne le sont pas, tant que les différences n'ont pas d'effet sur l'innocuité de l'emploi de la préparation finale. Plus les nouveaux organismes de production ou les nouvelles méthodes de fabrication diffèrent des organismes et des méthodes traditionnels, plus importante sera la quantité d'informations nécessaire pour déterminer si la nouvelle préparation est équivalente en substance à l'ancienne.

Le concept d'équivalence en substance peut être appliqué de manière globale ou restreinte. Par exemple, toutes les enzymes de n'importe quel type servant à la transformation des aliments pourraient être considérées comme équivalentes en substance; ou encore, toutes les carbohydrases pourraient être considérées comme équivalentes en substance; ou toutes les amylases; ou toutes les alpha-amylases; ou toutes les alpha-amylases qui ont la même activité fonctionnelle dans les mêmes conditions et qui sont destinées à être employées dans les mêmes aliments. Les préparations d'enzymes équivalentes en substance peuvent alors être considérées comme des enzymes équivalentes en substance si elles sont produites par une souche sans danger d'une espèce microbienne ayant fait la preuve depuis longtemps de l'innocuité de son usage dans les aliments; ou seulement si elles sont produites par la même espèce microbienne; ou seulement si elles sont endogènes à et produites par la même espèce microbienne. En outre, les procédés de fabrication peuvent devoir satisfaire à certains critères pour garantir la conformité du produit final à des spécifications acceptables avant que l'on puisse considérer que les préparations enzymatiques sont équivalentes en substance.

Dans les évaluations de l'innocuité des deux préparations enzymatiques présentées ci-dessous, l'expression «équivalence en substance» n'a nulle part été employée par les évaluateurs. Toutefois, même si elle n'est pas présentée de cette manière, l'innocuité des préparations a été déterminée principalement en établissant que chacune était équivalente en substance à une préparation acceptée.

La chymosine dérivée d'*E. coli* K-12 a été obtenue à partir d'un organisme source complètement différent et par une méthode complètement différente de celles du produit traditionnel correspondant, la présure d'origine animale. Ainsi, les types d'impuretés susceptibles d'être présents diffèrent, et les caractéristiques significatives des préparations peuvent également différer. Pour déterminer si les préparations sont équivalentes en substance, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a comparé les activités enzymatiques des préparations et a évalué si les impuretés présentes dans la préparation microbienne affectaient l'innocuité de son utilisation. Comme nous le décrivons dans la section 3 ci-dessous, la FDA a déterminé que les enzymes elles-mêmes et l'activité fonctionnelle des préparations enzymatiques étaient équivalentes en substance, et que les impuretés présentes dans la préparation microbienne n'affectaient pas l'innocuité de son utilisation. Ainsi, même si les deux préparations sont nettement différentes et ne portent pas le même nom, elles sont équivalentes en substance sur le plan de l'innocuité et des fonctions.

Dans le cas de l'alpha-amylase de *B. stearothermophilus* obtenue à partir de *B. subtilis*, le comité conjoint FAO/OMS d'experts sur les additifs alimentaires (CCEAA) a évalué l'organisme de production et a déterminé que les modifications génétiques étaient bien caractérisées et n'entraînaient pas la production de toxines ou d'autres substances indésirables. Il pourrait par conséquent être considéré comme équivalent en substance à d'autres souches à usage alimentaire de *B. subtilis*. Le CCEAA a évalué l'enzyme et a conclu qu'il s'agissait de la même enzyme que celle produite par *B. stearothermophilus*. Le CCEAA a évalué la méthode de fabrication et a conclu qu'elle était conforme aux normes acceptables pour la production de préparations enzymatiques d'origine microbienne.

Ainsi, en déterminant que l'enzyme, l'organisme de production et la méthode de fabrication étaient équivalents en substance à des enzymes, des organismes de production et des méthodes de fabrication correspondants acceptés, le CCEAA a démontré l'innocuité de la nouvelle préparation enzymatique pour son usage prévu. Selon l'interprétation du concept d'équivalence en substance, on pourrait également conclure que la nouvelle préparation enzymatique est équivalente en substance à la préparation traditionnelle de *B. subtilis*, en dépit du fait que l'enzyme de *B. stearothermophilus* sera probablement utilisée avec des substrats différents en raison de sa capacité à digérer les amidons à des températures plus élevées.

e) Variabilité

Sans objet.

f) Examen séquentiel

La première étape de l'évaluation d'une nouvelle préparation enzymatique consiste à comparer les caractéristiques de l'enzyme elle-même, de l'organisme de production, et de la méthode de fabrication à celles du produit accepté le plus proche. On peut alors s'attacher aux différences entre les deux préparations afin de déterminer si celles-ci affectent l'innocuité de l'usage du nouveau produit.

Dans les cas où l'on détermine que l'enzyme, l'organisme de production et la méthode de fabrication sont équivalents en substance à des préparations enzymatiques acceptées, et lorsque l'usage du produit reste sans danger en dépit des nouvelles combinaisons, on peut établir l'innocuité de la nouvelle préparation. A défaut de produit correspondant déjà reconnu, ou lorsque les différences entre les deux préparations sont trop marquées pour permettre une comparaison significative, des informations additionnelles sont nécessaires pour établir l'innocuité de la préparation.

g) L'évaluation des gènes marqueurs dans une détermination d'équivalence en substance

Les organismes recombinants contiennent souvent des gènes marqueurs, dont certains codent pour la résistance à des antibiotiques ayant des applications thérapeutiques. La question de savoir si la présence d'un gène marqueur dans un organisme de production affecte son équivalence en substance avec une préparation acceptée et sans danger dépend de plusieurs considérations. Par exemple, le gène marqueur code-t-il pour la synthèse d'une protéine? Le cas échéant, quelle est la concentration à laquelle celle-ci

devrait être présente dans les aliments, quelle est sa fonction, et existe-t-il des doutes au sujet de son innocuité dans les aliments aux concentrations prévues ?

Dans le cas de la résistance aux antibiotiques, le gène marqueur code-t-il pour la résistance à une forme cliniquement utile d'un antibiotique ? Si oui, l'ingestion du produit au moment de l'utilisation thérapeutique de l'antibiotique interfère-t-elle avec l'efficacité clinique de l'antibiotique ? En général, on ne devrait pas s'attendre à ce que cet aspect constitue un problème pour les préparations enzymatiques. Les enzymes sont présentes en très faibles concentrations dans les aliments. Ainsi, les concentrations dans l'aliment de tout élément de la préparation actif contre l'antibiotique devraient presque toujours être négligeables sur le plan biologique.

Enfin, quel est le niveau probable de transfert horizontal du gène de résistance aux pathogènes dans l'aliment ou dans l'intestin du consommateur ? Pour qu'une préparation enzymatique dérivée d'un microbe résistant à un antibiotique soit équivalente en substance à une préparation dérivée d'un microbe sensible aux antibiotiques, le niveau probable de transfert doit être négligeable sur le plan biologique.

Dans le cas de la chymosine dérivée de *E. coli* K-12, on a estimé que le niveau de transfert du marqueur de la résistance à l'antibiotique était non significatif, car la méthode de purification a détruit l'organisme de production et dégradé son ADN en fragments plus petits que ceux du gène codant pour la résistance. Dans le cas de la préparation particulière d'alpha-amylase décrite ici, la souche de production ne comportait pas de gène intact de résistance à un antibiotique.

2. Organisme/produit : chymosine dérivée de *E. coli* K-12

La chymosine, également appelé rennine, est la principale enzyme de coagulation du lait présente dans la présure. La présure est dérivée de l'estomac d'une large gamme d'animaux, le plus souvent le veau non sevré, mais également le chevreau et l'agneau. On l'utilise depuis des millénaires pour la fabrication du fromage. La chymosine est une protéase qui hydrolyse une liaison de la kappa-caséine du lait, la coupant en deux peptides. Normalement, la kappa-caséine stabilise les micelles dans le lait. Lorsque la kappa-caséine est coupée, les micelles précipitent en lait caillé. Lorsqu'on a retiré le petit-lait liquide, on peut transformer le lait caillé en fromage ou en autres produits laitiers comme les desserts laitiers glacés.

3. Évaluation traditionnelle du produit

Comme nous l'avons mentionné plus haut dans la section 1.c), on évalue une nouvelle préparation enzymatique pour déterminer son innocuité pour son usage prévu. Cette évaluation s'intéresse principalement aux caractéristiques et aux propriétés de l'enzyme, de l'organisme de production, ainsi que du matériel et des méthodes utilisés dans le procédé de fabrication. La préparation de chymosine dérivée de *E. coli* se fait par une méthode totalement différente de celle de la présure. Par conséquent, il importait de déterminer si le changement de méthode de fabrication affectait l'innocuité de la préparation enzymatique.

L'innocuité de la chymosine dérivée de *E. coli* K-12 a été établie à partir des informations suivantes. Tout d'abord, on a montré que l'enzyme était sur les plans structural et fonctionnel identique à la chymosine de la présure, et que son utilisation à la place de celle-ci ne présente par conséquent pas de risque. Des données ont été fournies pour prouver que le gène de la prochymosine avait été cloné et qu'il est exprimé de manière adéquate dans ses hôtes microbiens pour produire une chymosine fonctionnelle.

Trois types de preuves différents ont été utilisés pour montrer que le gène correct avait été cloné. L'ADN cloné a été digéré par des enzymes de restriction et on a observé que les fragments produits correspondaient aux longueurs prédites à partir de la séquence de l'ADN du gène de la prochymosine. On a constaté que l'ADN cloné et l'ARN synthétisé à partir de celui-ci s'hybridaient de manière appropriée avec le gène de la prochymosine du veau. Enfin, on a trouvé que la séquence de l'ADN cloné correspondait à la séquence d'acides aminés de la protéine prochymosine.

La chymosine produite par le gène cloné de la prochymosine était de la taille et de l'activité biologique prévues. Par une électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de SDS, on a montré que la chymosine du gène cloné possède le même poids moléculaire que la chymosine dérivée de la présure du veau. Par ailleurs, par des essais de coagulation du lait effectués dans différentes conditions de température, de concentration saline et de pH, on a montré que la chymosine du gène cloné possédait la même activité fonctionnelle que celle provenant de la présure du veau.

Deuxièmement, on a trouvé que l'organisme de production *E. coli* K-12 constituait une source de chymosine sans danger, principalement sur la base de preuves publiées démontrant que *E. coli* K-12 est non pathogène et non toxigène. Ces preuves incluent les études publiées montrant que *E. coli* K-12 ne colonise pas l'intestin de l'homme ou des animaux après avoir été ingéré à des concentrations élevées (de 10^9 à 10^{10} organismes viables par ingestion), que la souche K-12 est largement utilisée dans les laboratoires comme organisme expérimental depuis 30 ans sans que soit rapporté aucun incident ou aucune maladie, qu'elle ne produit pas de toxines dont l'ingestion cause des maladies et qu'elle est virtuellement exempte de toutes les caractéristiques requises pour la pathogénèse. En outre, les souches non pathogènes de *E. coli* font partie de la flore normale du tractus gastro-intestinal humain, à raison de 10^6 à 10^8 organismes par gramme de contenu intestinal.

Troisièmement, on a établi que les méthodes de fermentation et de purification n'introduisent aucune substance dangereuse dans la préparation et permettent d'éliminer la majeure partie des débris cellulaires qu'elle contient. Tous les produits chimiques utilisés dans la fermentation et la purification sont approuvés pour usage dans les aliments. En éliminant la majeure partie des débris microbiens du produit final, le procédé de purification fournit une préparation dont la faible teneur en endotoxine a été jugée acceptable. L'endotoxine est un composant de la paroi cellulaire de *E. coli* qui peut poser des problèmes aux personnes ayant certains troubles du tractus intestinal. La teneur en endotoxine de la préparation de chymosine est comparable à celle de l'eau potable aux États-Unis.

On a également montré que la méthode de purification détruit les organismes *E. coli* et dégrade leur ADN, ce qui ajoute un niveau supplémentaire d'assurance de l'innocuité et élimine la possibilité qu'un gène de résistance à un antibiotique présent dans le vecteur soit transféré à un niveau biologiquement significatif à des pathogènes du consommateur ou dans l'aliment en contact avec la préparation enzymatique. On a fourni à l'appui des

données démontrant l'absence de niveaux détectables d'ADN transformable dans la préparation, ainsi que celle de fragments d'ADN d'une longueur supérieure à 200 bases, sur la base des hybridations avec marquage radioactif effectuées après électrophorèse sur gel. A titre de comparaison, la séquence codante du gène de la résistance à l'antibiotique portée par la souche de production avait une longueur de 858 bases.

Par ailleurs, afin de corroborer les preuves de l'innocuité, deux études d'alimentation à court terme ont été menées avec la préparation enzymatique, une étude d'alimentation de cinq jours chez le chien et une étude de gavage d'un mois chez le rat. Pour toutes les doses utilisées, aucun effet nocif n'a été observé lors de ces études.

Sur la base des informations susmentionnées et du fait que les consommateurs y seraient exposés à des concentrations très faibles, la FDA américaine a conclu à l'innocuité de la préparation de chymosine pour son usage prévu comme substance de remplacement de la présure.

4. Base de données

Aucune.

5. Composant/produit nouveau

La chymosine microbienne diffère du produit traditionnel correspondant, la présure, sur le plan des impuretés qu'elle contient, parce qu'elle est obtenue à partir d'un organisme source différent et par différentes méthodes de fabrication. En ce qui concerne tous les autres aspects, tels que l'activité, la fonction, l'usage et les composants actifs, les deux préparations sont équivalentes en substance, et sont en fait identiques.

6. Procédures d'évaluation additionnelles

La préparation enzymatique de chymosine a été soumise à une évaluation de l'innocuité car elle est fabriquée par une méthode complètement différente de celle du produit traditionnel correspondant, la présure d'origine animale. Elle n'a pas fait l'objet d'un examen simplement parce qu'elle provient d'un organisme recombinant. Les sections de l'examen qui pourraient être considérées comme spécifiques pour un organisme recombinant sont l'examen du marqueur de la résistance à un antibiotique et l'examen de la construction de la souche, incluant les informations concernant les vecteurs et les souches intermédiaires. Les micro-organismes non recombinants utilisés pour produire les enzymes à usage alimentaire n'ont pas reçu de marqueur de résistance aux antibiotiques et n'ont pas fait l'objet d'une construction de souche extensive.

7. Justification des procédures d'évaluation additionnelles

La préparation de chymosine est obtenue à partir d'un organisme source différent et d'un procédé de fabrication différent de celui de la présure. Chaque changement signifi-

catif en matière de source et de méthode de fabrication d'un produit se traduit en général par des changements dans les types d'impuretés présentes. Par conséquent, les spécifications établies pour une méthode de fabrication peuvent ne pas être appropriées à une méthode de fabrication différente. Il importe également de déterminer si des caractéristiques significatives affectant l'usage du produit ont été changées, c'est-à-dire si en fait le nouveau produit est équivalent en substance au produit traditionnel.

Cas n° 2 Alpha-analyse de *Bacillus stearothermophilus* dérivée de *Bacillus subtilis*

1. Points conceptuels

(voir Cas n° 1 ci-dessus).

2. Organisme/produit : alpha-amylase de *B. stearothermophilus* exprimée chez *B. subtilis*

Les amylases sont très couramment utilisées dans l'industrie alimentaire pour l'hydrolyse de l'amidon. L'alpha-amylase catalyse l'hydrolyse des liaisons 1.4-alpha-glucosidiques dans les polysaccharides courants. L'alpha-amylase bactérienne dérivée de *B. subtilis* est communément utilisée pour moduler la viscosité du sirop au chocolat depuis 1929 et dans l'industrie de la brasserie depuis 1936. La préparation enzymatique dérivée de ces différentes souches de *B. subtilis* est en général ajoutée directement à l'aliment devant être transformé et est ensuite éliminée du produit final par filtration.

3. Évaluation traditionnelle du produit

Comme nous l'avons mentionné plus haut à la section 1.c), on évalue une nouvelle préparation enzymatique afin d'établir son innocuité pour son usage prévu. Cette évaluation est axée sur les caractéristiques et les propriétés de l'enzyme, de l'organisme de production, ainsi que du matériel et des méthodes utilisés dans le procédé de fabrication. La question de savoir si l'évaluation effectuée sur la préparation d'alpha-amylase est « traditionnelle » ou « additionnelle » dépend que l'on estime ou pas qu'il s'agit d'une enzyme originale. Comme nous le mentionnons aux sections 1.a), 1.b), 1.d), il s'agit pour l'essentiel d'une question d'ordre réglementaire.

Si la préparation d'alpha-amylase était simplement considérée comme un autre exemple d'alpha-amylase de *B. subtilis*, c'est le fabricant qui se chargerait de l'évaluation traditionnelle du produit afin de déterminer que le nouvel exemple ne possède aucune propriété inhabituelle altérant son innocuité. Du moins par le passé, aucun examen formel n'était effectué par un organe de réglementation.

L'évaluation de l'innocuité a été axée sur : les propriétés structurales et fonctionnelles de l'enzyme ; l'innocuité des organismes donneur, hôte et intermédiaire – on a notamment cherché à déterminer si les modifications génétiques de l'organisme hôte entraînaient l'apparition de nouvelles propriétés susceptibles d'avoir des effets néfastes sur son innocuité dans l'usage prévu ; l'innocuité des vecteurs utilisés pour la construction de la souche ; le matériel et les méthodes utilisés pour la fermentation et la purification de l'enzyme.

Selon les conclusions du CCEAA, la souche de production n'est pas résistante aux antibiotiques, les souches donneuse (*B. stearothermophilus*), intermédiaire (*E. coli*) et hôte (*B. subtilis*) sont non pathogènes et non toxigènes, les vecteurs utilisés pour la

construction de la souche (pBR327, utilisé chez *E. coli* et pUB110, utilisé chez *B. subtilis*) sont bien caractérisés et ne codent pas pour la synthèse de toxines. La souche de production n'exprime pas de toxine de type Shiga, comme le montrent des essais effectués sur des cellules Vero, et n'exprime pas les entérotoxines staphylococciques A, B, C ou D, comme le montrent des essais immunologiques.

On a montré que l'alpha-amylase de *B. stearothermophilus* dérivée de *B. subtilis* possède la même activité spécifique à l'enzyme, le même poids moléculaire, la même carte peptidique et la même réactivité vis-à-vis des anticorps produits contre l'alpha-amylase dérivée de *B. stearothermophilus* que l'alpha-amylase de *B. stearothermophilus* dérivée de *B. stearothermophilus*. La préparation enzymatique n'a pas produit d'effets toxicologiques significatifs lors d'une étude d'alimentation de 13 semaines chez le chien, ni lors d'une étude de reproduction sur une génération chez le rat.

Selon les informations susmentionnées, et d'après les niveaux de la préparation enzymatique requis pour obtenir l'effet désiré, le CCEAA conclut à l'innocuité de la préparation enzymatique pour son usage prévu et conclut également qu'elle ne nécessite pas une dose journalière admissible numériquement précisée.

4. Base de données

Aucune.

5. Nouveau composant/produit

L'enzyme de *B. stearothermophilus* est exprimée à partir d'une souche de *B. subtilis*. Le clonage pourrait avoir affecté soit l'enzyme elle-même, soit la souche de production. La question de savoir si l'enzyme est considérée comme originale ou simplement comme un autre exemple de préparation de *B. subtilis* est une question d'ordre réglementaire, comme nous le mentionnons plus haut aux sections 1.a), 1.b), et 1.d).

6. Procédures d'évaluation additionnelles

Comme nous le mentionnons plus haut à la section 3, la question de savoir si l'évaluation effectuée sur la préparation d'alpha-amylase est «traditionnelle» ou «additionnelle» dépend si l'on considère ou non que l'enzyme est originale.

7. Justification des procédures d'évaluation additionnelles

La justification des procédures d'évaluation, qu'elles soient jugées additionnelles ou traditionnelles, était que l'enzyme, comme la souche de production, pourrait avoir été altérée par les manipulations génétiques de telle sorte que l'innocuité de l'enzyme pour son usage prévu en serait affectée.

Références

US Federal Register (1990), Vol. 55, pp. 10932-10936, 23 mars et ses références. Voir également Flamm, E. (1991), *Bio/Technology*, 9:349-351.

Trente-septième rapport du Comité conjoint FAO/OMS sur les additifs alimentaires, Série des rapports techniques de l'OMS n° 806 et ses références.

Bactéries lactiques

Dr. Hans Bergmans
Provisional Committee on Genetic Modification (VCOGEM)
Pays-Bas

Dr. Ib Knudsen
Head of Institute
National Food Agency
Institute of Toxicology
Danemark

1. Points conceptuels à considérer

a) Continuums

Traditionnellement, l'utilisation des bactéries lactiques n'est pas considérée comme un problème en matière d'innocuité des aliments. Cet aspect est traité à la section 3 ci-dessous.

b) Considérations d'ordre temporel

L'utilisation de bactéries lactiques modifiées par génie génétique coïncide avec celle de certains composés originaux utilisés dans l'industrie laitière, par exemple la chymosine obtenue par de nouveaux procédés biotechnologiques ou le lysozyme ajouté du blanc d'œuf. Cet aspect est traité aux sections 5 et 6.

c) Certitude raisonnable de l'absence de danger découlant des usages prévus

Cet aspect est traité aux sections 5 et 6.

d) Concept d'équivalence en substance

Cet aspect est traité aux sections 5 et 6.

e) Concept de variabilité

Sans objet.

f) Examen séquentiel

Cet aspect est traité aux sections 5 et 6.

g) Évaluation des gènes marqueurs

Cet aspect est traité à la section 6.

2. Organisme/produit

«Bactérie lactique» est un nom générique qui englobe les genres bactériens *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Pediococcus* et *Streptococcus*.

3. Évaluation traditionnelle du produit

Les bactéries lactiques peuvent être considérées comme des composants alimentaires des produits laitiers, ou encore comme des additifs alimentaires. Elles figurent, au même titre que les levures, parmi les organismes utilisés depuis le plus longtemps en biotechnologie classique.

A l'origine, on utilisait les bactéries lactiques présentes accidentellement dans les produits laitiers non fermentés, ce qui se pratique encore à une plus vaste échelle dans les fermes laitières des Pays-Bas. Au niveau de la production laitière industrielle, on utilise des cultures d'ensemencement («starter») afin d'avoir un meilleur contrôle sur la fermentation. Les cultures «starter» sont dérivées des bactéries lactiques présentes dans les produits laitiers classiques.

Traditionnellement, dans la plupart des pays, la procédure d'évaluation des nouvelles variétés de bactéries lactiques n'est pas assujettie à une réglementation, à ceci près que les bactéries utilisées doivent être sans danger. Les autres critères de l'évaluation sont la production d'acide, la saveur et les polysaccharides extracellulaires. Dans les pays où l'utilisation des cultures «starter» industrielles est assujettie à une réglementation, les bactéries lactiques sont normalement considérées comme non toxigènes et non pathogènes. Dans certains cas (yogourt), la législation relative aux aliments spécifie un nombre minimal de bactéries lactiques devant être présent dans le produit final.

4. Bases de données disponibles pour l'évaluation traditionnelle

Non disponible au Danemark ou aux Pays-Bas.

5. Composant/produit nouveau

Deux catégories de produits devraient être considérées :

- i) Les bactéries lactiques possédant des gènes homologues clonés, ou des gènes clonés dérivés d'autres bactéries lactiques ; par exemple les gènes codant pour des enzymes protéolytiques, des enzymes intervenant dans le métabolisme des sucres, la production de nisine, la production de bactériocines, et la résistance aux bactériophages.

- ii) Les bactéries lactiques possédant des gènes hétérologues, par exemple des gènes codant pour des fimbriae provenant d'autres sources procaryotes (bactéries), des gènes codant pour le lysozyme du blanc d'œuf ou la chymosine, ou encore des gènes codant pour des enzymes protéolytiques d'origine eucaryote végétale.

Les organismes de la catégorie i), ne seront probablement pas considérés comme originaux, sauf si les niveaux d'expression sont exceptionnellement élevés par rapport à ceux des organismes traditionnels.

Les organismes de la catégorie ii) sont originaux du moins en ce que ces produits géniques n'ont pas été activement synthétisés dans les produits laitiers, quoiqu'ils puissent être ajoutés au produit (par exemple lysozyme du blanc d'œuf, chymosine). L'addition à des produits laitiers de chymosine produite par des bactéries *Escherichia coli* transgéniques est autorisée (voir l'étude de cas).

6. Procédures d'évaluation additionnelles

Dans le cas des souches traditionnelles de bactéries lactiques, aucune évaluation spéciale ne serait requise. Dans l'évaluation de l'innocuité des organismes de la catégorie *i)*, la bactérie doit satisfaire à des impératifs d'innocuité. On peut conclure à l'équivalence en substance de ces bactéries, selon le degré d'expression des transgènes.

L'évaluation des organismes de la catégorie *ii)* devrait en règle générale s'appuyer sur l'hypothèse que ces organismes sont considérés comme originaux. Leur évaluation devrait se faire au cas par cas et devrait prendre en considération *tant* le produit du gène à titre de composé en relation avec les produits laitiers traditionnels *que* l'effet du nouveau trait en relation avec la fonction de l'organisme dans son habitat traditionnel, dans la mesure où cet effet se rapporte à l'innocuité des aliments. L'évaluation des organismes de la catégorie *ii)* peut dans certains cas particuliers suivre le paradigme de l'équivalence en substance.

Le transfert horizontal de gènes est considéré comme une autre question relative à l'innocuité de l'usage de bactéries modifiées par voie génétique dans les aliments. Comme il est probable qu'un transfert génique se produise par l'un ou l'autre des mécanismes classiques de transfert (conjugaison, transduction, transformation, ainsi que l'influence de la transposition sur ces derniers), il peut être nécessaire de procéder à une estimation additionnelle des risques afin d'évaluer la possibilité de l'apparition de micro-organismes nouveaux, soit dans le tube digestif, soit dans les eaux usées, qui pourraient avoir un effet nocif en pénétrant dans la chaîne alimentaire.

7. Justification des procédures d'évaluation

Le clonage des gènes des bactéries lactiques dans d'autres bactéries lactiques ne mène en général pas à la production de composés originaux qui n'ont jamais encore été consommés, si l'on peut exclure les effets néfastes de la surproduction ou de l'influence exercée sur les voies métaboliques. Dans certains cas particuliers (par exemple le transfert de gènes de bactériocine), il pourrait être nécessaire d'inclure, dans l'évaluation, des considérations relatives à la dynamique des populations.

Par l'expression de gènes eucaryotes chez les procaryotes, on obtient en général le même produit génique que celui que l'on retrouve dans les cellules eucaryotes, exception faite de l'absence de l'étape de modification post-traduction dans le système procaryote. Dans la procédure d'évaluation, ces bactéries devraient être considérées comme originales et faire l'objet d'examens au cas par cas.

Les gènes marqueurs ne constitueront probablement pas un problème si les mêmes gènes sont également présents dans la population traditionnelle de bactéries lactiques.

Huile de colza à faible teneur en acide érucique (FTAE)

Dr. S.W. Gunner
Directeur général
Direction des aliments
Direction générale de la protection de la santé
Santé et Bien-être social
Canada

L'huile de colza à faible teneur en acide érucique (FTAE) sert d'exemple pour l'évaluation d'un aliment «original». Quoique ce produit n'ait pas été obtenu par des modifications d'ordre biotechnologique et qu'il ne puisse aujourd'hui être considéré comme original, le fait qu'il ait été reconnu comme un ingrédient alimentaire généralement inoffensif (inscrit sur la liste GRAS – Generally Recognised As Safe) illustre l'application de plusieurs des principes élaborés par le Groupe de travail en ce qui concerne l'établissement de l'innocuité.

Le présent sommaire décrit les grandes lignes de la pétition soumise pour l'inscription de l'huile FTAE sur la liste GRAS¹ ainsi que les résultats de l'évaluation².

1. Points conceptuels à considérer

L'étude du cas de l'huile FTAE illustre un certain nombre des points conceptuels ayant trait à l'évaluation des aliments et des constituants alimentaires originaux. Le concept de *continuums* dans l'utilisation des aliments – c'est-à-dire usages allant des applications alimentaires spécialisées à l'usage alimentaire général – est démontré par les discussions sur l'usage proposé de l'huile FTAE dans le lait maternisé à titre distinct des applications alimentaires d'une manière générale. On note aussi l'évolution des produits au fil du temps, avec une diminution concomitante de leur degré de nouveauté (considérations d'ordre temporel).

L'exemple de l'huile FTAE démontre également le concept de la certitude raisonnable de l'absence de danger, prenant en considération les *continuums* des usages prévus et des conditions probables de consommation à la place des huiles «traditionnelles». Cette étude de cas illustre aussi l'application du concept d'«équivalence en substance», en ce sens que l'on a démontré que l'huile FTAE est très similaire à l'huile de colza traditionnelle et aux huiles végétales de consommation courante et qu'elle est constituée des

mêmes éléments de base, exception faite de la faible teneur en acide érucique, le composant préoccupant. Pour établir l'équivalence en substance, on a également pris en considération la variabilité des renseignements contenus dans la base de données disponible pour les produits en question, ainsi que dans les estimations de la consommation.

2. Organisme/produit

Huile de colza à faible teneur en acide érucique (huile FTAE).

3. Évaluation traditionnelle du produit

L'huile de colza est depuis longtemps utilisée comme source d'huile comestible dans plusieurs pays européens ainsi qu'en Chine, en Inde et au Japon. Le Canada a commencé la culture du colza dans les années 1940, afin d'approvisionner le marché de l'huile tant intérieur qu'étranger. L'huile extraite du colza cultivé avant 1971 contenait des concentrations élevées d'un acide gras appelé acide érucique. La teneur en acide érucique de cette huile était très variable, mais était en général comprise entre 30 et 60 pour cent.

Face aux inquiétudes suscitées par les effets sur la santé de teneurs élevées en acide érucique (lésions cardiaques chez les animaux de laboratoire), on a tenté dans les années 1960 de mettre au point au Canada des souches de *Brassica napus* et de *B. campestris* ayant une faible teneur en acide érucique. En 1974, les nouvelles variétés capables de produire de l'huile contenant moins de 5 pour cent d'acide érucique constituaient la quasi totalité des cultures canadiennes de colza. Au fil des ans, la teneur en acide érucique a continué à diminuer grâce aux méthodes d'amélioration sélective des plantes. Dans la pétition relative à l'inscription de l'huile FTAE sur la liste GRAS, l'huile FTAE a été définie comme de l'huile de colza ne contenant pas plus de 2 pour cent d'acide érucique sur la base de sa teneur totale en acide gras.

4. Bases de données disponibles pour l'évaluation traditionnelle

Il existe des bases de données relatives à la composition d'un certain nombre de graisses et d'huiles comestibles, au niveau national et international. On a également élaboré des normes d'identité et de composition des graisses et des huiles, telles celles du Codex Alimentarius. La norme Codex pour l'huile FTAE comestible (norme Codex 123-1981) inclut les huiles dans lesquelles la teneur en acide érucique atteint 5 pour cent des acides gras totaux. Les principaux acides gras dans l'huile FTAE sont, outre l'acide érucique, l'acide palmitique (2.5 à 6 pour cent), l'acide oléique (50 à 66 pour cent), l'acide linoléique (18 à 30 pour cent) et l'acide linoléique (6 à 14 pour cent).

L'évaluation des graisses et des huiles «traditionnelles» prend normalement en considération l'historique de l'utilisation, ainsi que les informations provenant d'études chez l'humain et chez les animaux d'expérimentation sur l'innocuité, les propriétés nutritionnelles et l'exposition, en plus des données sur la caractérisation et la composition du produit.

5. Composant/produit nouveau

Au moment de la pétition pour l'inscription sur la liste GRAS, le caractère « original » de ce produit se rapportait à sa faible teneur en acide érucique par rapport au produit correspondant « traditionnel ». L'huile FTAE est actuellement la principale huile de colza disponible sur le marché.

6. Procédures d'évaluation additionnelles

Nous avons obtenu des informations détaillées sur la composition de l'huile FTAE, ses usages proposés, la part qu'elle tient dans l'alimentation, les données nutritionnelles et toxicologiques, présentées ci-dessous.

Informations sur le produit :

a) Composition

Des échantillons d'huile vierge et raffinée ont été caractérisés en termes de composition en acides gras. Les teneurs en acide érucique étaient immanquablement faibles. En 1982 par exemple, elles se chiffraient en moyenne à 1.2 pour cent. Il n'a pas été possible de procéder à une comparaison précise entre l'huile FTAE et les autres huiles végétales, parce que la composition des huiles végétales varie en fonction de la variété de la plante et des conditions de pousse. Toutefois, les données soumises indiquent que l'huile FTAE raffinée et désodorisée était constituée principalement de triglycérides (96.5 pour cent). Hormis la présence de l'acide érucique en faible concentration, les teneurs de chaque acide gras étaient comparables à celles que l'on retrouve dans les autres huiles traditionnelles, par exemple soja, maïs, arachide, carthame, olive et tournesol.

Les questions ayant trait aux niveaux de résidus de pesticides et aux contaminants présents naturellement dans l'huile FTAE, comme les mycotoxines, ont également été examinées dans le cadre de cet examen, mais n'ont pas été jugées préoccupantes.

b) Exposition par l'alimentation

L'huile FTAE peut être utilisée seule à titre d'huile de table ou végétale; toutefois, elle est d'ordinaire mélangée à d'autres huiles végétales pour la production de margarine, de shortening, d'huile de table et d'huile végétale. Les différents mélanges ou formulations possèdent des propriétés physiques différentes qui sont spécifiquement obtenues pour différentes applications. En 1977, l'huile FTAE représentait 33 pour cent des graisses utilisées dans la margarine, 20 pour cent des graisses utilisées dans le shortening et 52 pour cent des graisses utilisées dans l'huile de table.

Les valeurs de la consommation par l'alimentation, pour les graisses et les huiles totales, ont été mises au point en utilisant les données sur la consommation apparente des aliments par personne et les résultats de l'enquête sur la consommation des aliments réalisée par Nutrition Canada (1971-72). Ces données et ces informations concernant la proportion d'huile FTAE dans les produits tels que la margarine, le shortening et l'huile de table, ont servi de base à l'estimation des consommations moyenne et maximale d'huile FTAE par personne. Des calculs additionnels dans lesquels on a supposé que

toutes les graisses visibles étaient de l'huile FTAE ont été faits afin d'estimer la consommation dans le segment de la population absorbant la plus grande quantité de matières grasses (hommes de 20 à 30 ans). On a également calculé des estimations de l'exposition à l'acide érucique.

c) Données nutritionnelles

Des études d'alimentation ont été menées sur des animaux de laboratoire comme le rat, le chien, le singe et le cochon, afin d'évaluer le caractère adéquat sur le plan nutritionnel et la digestibilité de l'huile FTAE. On a également effectué des études contrôlées chez l'homme sur des sujets volontaires.

d) Toxicologie

On disposait d'une somme considérable de données sur les effets sur les animaux de laboratoire de l'ingestion d'huile de colza contenant différentes concentrations d'acide érucique, ainsi que d'autres huiles végétales. L'apparition de lésions cardiaques dans certaines lignées de rats de laboratoire a semblé particulièrement préoccupante. On a donc présenté une justification détaillée, dans laquelle on a conclu que le rat de laboratoire, en particulier la lignée Sprague-Dawley, pourrait être exceptionnellement vulnérable aux lésions cardiaques lorsqu'il ingère des huiles végétales. Cette justification a été élaborée en étudiant et en comparant les résultats d'expériences effectuées sur une vaste gamme d'espèces animales avec des huiles provenant de différentes sources. Les études sur l'huile FTAE ont été faites chez le singe, le chien et le cochon et n'ont mis en évidence aucune augmentation significative des lésions myocardiques par rapport aux animaux alimentés avec un régime témoin. Les résultats de ces études et d'autres expériences corroborent la conclusion selon laquelle la réaction observée chez les animaux de laboratoire ayant ingéré de l'huile FTAE n'est pas différente de celles observées après ingestion d'autres huiles alimentaires. D'autres effets, notamment la mortalité par agression par le froid et l'utilisation réduite de l'énergie, n'ont été observés que lorsque les sujets étaient exposés à des teneurs en acide érucique largement supérieures à celles prévues pour l'homme consommant cette huile.

7. Justification des procédures d'évaluation et commentaire sur l'approche de l'évaluation de l'huile FTAE

a) Caractérisation du produit

La caractérisation du produit est une exigence essentielle dans l'évaluation des ingrédients alimentaires originaux. Des données ont été fournies pour démontrer l'équivalence en substance des huiles «nouvelle» et «traditionnelle»; en d'autres termes, on a montré que l'huile FTAE était constituée des mêmes éléments de base que l'huile de colza traditionnelle ainsi que d'autres huiles végétales de consommation courante, hormis la présence d'acide érucique en faible concentration.

La démonstration de l'équivalence en substance, qui a pris en considération la variabilité inhérente des bases de données sur la composition des huiles et des graisses, a constitué un facteur décisif dans le processus d'évaluation et dans l'élaboration de la justification de l'inscription du produit sur la liste GRAS.

b) Exposition par l'alimentation

Lors de l'évaluation de l'innocuité des aliments et des constituants alimentaires, on considère qu'il est nécessaire de disposer d'informations sur l'exposition. On a mis au point des estimations détaillées de la consommation possible d'huile FTAE et d'acide érucique en fonction des domaines réels d'utilisation au Canada, des projections des niveaux maximum d'utilisation et de la consommation par habitant d'huiles et de graisses. Le niveau supérieur estimé d'exposition à l'acide érucique et l'exposition imputable à l'usage alimentaire général de l'huile FTAE n'ont pas été jugés préoccupants sur le plan de l'innocuité, excepté dans le cas du lait maternisé (voir « Vue d'ensemble et conclusion », deuxième paragraphe).

c) Acceptabilité/caractère adéquat sur le plan nutritionnel

Les données considérées pour l'évaluation du caractère adéquat sur le plan nutritionnel de la nouvelle huile étaient analogues à celles que l'on considérerait pour toute huile nouvelle. La composition de l'huile a été déterminée et, à part la présence de l'acide érucique, on a trouvé que les teneurs en acides gras étaient comparables à celles des huiles végétales de consommation courante. Dans la mesure où la population dans son ensemble est considérée, aucune question particulière n'a été soulevée quant à la digestibilité ou au caractère adéquat sur le plan nutritionnel des denrées alimentaires contenant de l'huile FTAE plutôt que des huiles végétales traditionnelles, susceptible de proscrire un tel usage.

d) Toxicologie

En raison de l'inquiétude causée par les effets sur le système cardiaque des huiles de colza en général, on a jugé nécessaire de disposer des résultats d'études toxicologiques chez les animaux. L'approche adoptée était d'élaborer la base de données toxicologiques à l'appui, incluant une masse importante de données publiées dans les revues scientifiques, d'expliquer les observations faites chez différentes espèces animales et de fournir une justification des effets observés.

Vue d'ensemble et conclusion

L'étude du cas de l'huile FTAE illustre l'évaluation de l'innocuité pour la consommation par l'homme d'un ingrédient « original ». Elle comprend une description de l'historique de l'utilisation alimentaire de l'huile de colza « traditionnelle » correspondante et fournit des informations de base sur la mise au point de variétés « originales » à faible teneur en acide érucique. La composition de la nouvelle huile a été décrite en détail et une comparaison a été faite en ce qui concerne les similitudes avec l'huile de colza traditionnelle et d'autres huiles végétales courantes, afin d'illustrer le concept de l'équivalence en substance en tenant compte de facteurs comme l'estimation de l'exposition.

Cette étude illustre également la nécessité d'examiner les *continuums* des usages des aliments et de disposer des données à l'appui disponibles en ce qui concerne les applications spécifiques. La proposition d'origine de l'usage de l'huile FTAE incluait à la fois son utilisation dans le lait maternisé et son usage général dans les aliments. Toutefois, comme il a été jugé nécessaire de disposer de données supplémentaires sur les propriétés

d'un certain nombre d'huiles alimentaires utilisées dans le lait maternisé, cet usage particulier de l'huile FTAE n'a pas fait l'objet d'un examen et son statut de produit généralement reconnu inoffensif n'a pas été établi à ce moment-là.

En raison des craintes suscitées par l'acide érucique dans l'huile de colza « traditionnelle » comme dans l'huile FTAE, on a jugé que les résultats des études toxicologiques constituaient un volet important et nécessaire de l'évaluation. On a examiné une base de données toxicologiques détaillées, en s'intéressant particulièrement aux effets cardiaques notés chez les animaux de laboratoire. Une justification scientifique, corroborée par les résultats d'études d'alimentation chez plusieurs espèces animales avec différentes huiles végétales, a été fournie pour démontrer « l'innocuité de l'huile FTAE pour la consommation humaine en tant que matière grasse ou huile dans les aliments, lorsqu'elle est utilisée conformément aux bonnes pratiques de fabrication en vigueur ». En 1985, l'huile FTAE a été inscrite sur la liste GRAS.

Notes et références

1. *US Federal Register* (1982), « Agriculture Canada, Direction de la recherche ; Filing of Petition for Affirmation of G.R.A.S. Status », Vol. 47, n° 157, p. 35342, 18 août.
2. *US Federal Register* (1985), « Direct Food Substances Affirmed as General Recognized as Safe : Low Erucic Acid Rapeseed Oil », Vol. 50, n° 18, pp. 3745-3755, 28 janvier.

Mycoprotéine

Dr. D.A. Jonas
Ministry of Agriculture, Fisheries and Food
Food Science Division II
Royaume-Uni

1. Points conceptuels à considérer

Le concept de « certitude raisonnable d'absence de danger » prend en considération :

- les usages prévus ;
- les conditions de consommation escomptées.

Les preuves à l'appui de ce concept proviennent des essais toxicologiques et nutritionnels exhaustifs effectués sur la mycoprotéine. On trouvera de plus amples détails à la section intitulée « Procédures d'évaluation additionnelles » à titre d'aliment original (section 6).

Dans cette étude, le concept de « continuum » démontre que la mycoprotéine se situe à l'extrémité du *continuum* de l'originalité. C'est ce que nous montrons dans les sections 5 et 6.

Une fois établie l'innocuité de la mycoprotéine produite par un procédé particulier, on peut appliquer dans le futur le concept d'« équivalence en substance » à la mycoprotéine produite selon ce procédé ayant subi des changements mineurs. C'est ce que nous traitons dans la section « Addendum ».

2. Produit/organisme

La mycoprotéine est un aliment à teneur élevée en fibres et à faible teneur en graisses dérivé d'une souche naturelle non pathogène du champignon filamenteux *Fusarium graminearum*. Sa teneur en protéines est comparable à celle de l'œuf entier et sa texture évoque celle de la viande maigre.

La mycoprotéine est produite par la fermentation contrôlée dans des conditions d'asepsie du champignon dans un milieu riche en glucides. Au moment de la récolte, le mélange que l'on récupère, composé de mycéliums et du milieu de fermentation, est soumis à un choc thermique destiné à réduire la teneur en ARN des mycéliums et est ensuite filtré pour éliminer le milieu de fermentation. Après avoir ajouté des arômes

végétaux et du blanc d'œuf, on cuit la mycoprotéine et, selon le type de produit dans lequel elle doit être utilisée, on la découpe en tranches, en dés ou en lamelles.

3. Évaluation traditionnelle du produit

A défaut d'aliment traditionnel correspondant à la mycoprotéine, il a fallu mettre au point une procédure totalement nouvelle pour évaluer ce produit.

A la lumière de l'évaluation et de l'expérience acquise, il devrait être possible de faciliter les évaluations futures de protéines issues d'organismes unicellulaires tout aussi originaux (concept de *continuum*).

4. Bases de données disponibles pour l'évaluation traditionnelle

Compte tenu du fait que la mycoprotéine est un aliment original auquel ne correspond aucun produit traditionnel, on ne disposait pas de base de données pour l'évaluation de ce type de produit. L'évaluation s'est appuyée sur des informations détaillées sur la composition et l'innocuité de la souche particulière de *F. graminearum* utilisée pour la production de la mycoprotéine.

5. Composant/produit original

La mycoprotéine a été le premier aliment réellement original dont l'innocuité de l'utilisation a fait l'objet d'une évaluation au Royaume-Uni (concept de *continuum*).

6. Procédures d'évaluation additionnelles

Les développeurs ont soumis des données détaillées pour l'examen, tant sur le procédé de fabrication que sur le produit.

a) Organisme

Les informations sur la taxonomie de *F. graminearum* ont été fournies et le potentiel de production de mycotoxines par la souche utilisée pour produire la mycoprotéine a été évalué. Aucune formation détectable de mycotoxine n'a été décelée ni dans les conditions de fermentation, ni dans les conditions expérimentales, permettant d'induire la production de mycotoxines chez d'autres souches de *F. graminearum*.

b) Procédé

Le milieu de culture est une solution aqueuse de glucides auxquels ont été ajoutés plusieurs micronutriments. Les glucides ne peuvent provenir que de sources approuvées dans le cadre de la spécification finale.

Les cultures d'inoculum sont maintenues dans des conditions d'asepsie. Des essais de dépistage de la contamination et de la stabilité des souches sont effectués à tous les stades de la procédure de fermentation.

La fermentation s'effectue dans des conditions d'asepsie et est contrôlée par un système de surveillance tant en ligne que hors ligne. Un certain nombre de paramètres sont mesurés, notamment la teneur en oxygène dissous, le pH et les matières en suspension. En outre, la fermentation fait l'objet d'une surveillance périodique visant à empêcher l'apparition d'organismes étrangers et de mutants.

Conformément aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé, formulées en 1972, selon lesquelles les protéines produites par les organismes unicellulaires destinées à la consommation par les êtres humains adultes ne doivent pas apporter plus de 2 grammes d'ARN par jour, on a cherché à mettre au point une méthode efficace de réduction de la teneur en ARN des champignons récoltés. On a découvert que le choc thermique réduisait la teneur en ARN du produit d'environ 90 pour cent.

La mycoprotéine, récupérée par filtration, après le traitement par choc thermique, du mélange du milieu de culture et des produits de la dégradation de l'ARN, contient environ 30 pour cent de matières solides.

c) Produit

Les données analytiques soumises sur la composition de la mycoprotéine typique incluaient les détails sur les paramètres suivants : substances azotées, acides aminés, glucides, fibres, lipides, minéraux et vitamines. On n'a détecté aucun acide gras ou composé azoté inhabituel (par exemple isomères D des acides aminés) et le principal glucide était la chitine.

L'évaluation de l'innocuité visait à détecter la présence éventuelle de substances toxiques dans la mycoprotéine. Compte tenu du fait qu'il était impossible de prédire quelles seraient ces substances et, partant, quel serait l'effet des procédures d'extraction et de concentration sur celles-ci, une batterie de tests de toxicité a été mise en application sur le produit entier.

Aucun effet nocif relié à la dose qui soit significatif dans le cadre de l'évaluation de l'innocuité pour l'humain n'a été relevé dans les études effectuées. Toutefois, certains problèmes découlaient de la formulation des régimes alimentaires des animaux d'expérimentation, à savoir l'incorporation de teneurs élevées en protéines.

Chez les animaux, on a procédé à des études d'alimentation sur la mycoprotéine afin d'étudier la qualité de la protéine, les acides aminés limitants, la disponibilité des acides aminés et l'énergie métabolisable. On a également étudié l'effet de la chitine sur l'absorption des acides aminés, des vitamines et des minéraux.

Aucun résultat n'a été obtenu mettant en évidence un effet antinutritionnel de la mycoprotéine. Au contraire, d'après les études nutritionnelles effectuées chez l'humain, la mycoprotéine est une source de protéines de bonne qualité.

Aucun effet toxique majeur consécutif à l'ingestion de la mycoprotéine par l'humain n'a été mis en évidence, et les études sur l'allergénicité sur des sujets volontaires n'ont fourni aucune preuve concluante de réaction allergique. Toutefois, des antigènes standard pour les tests cutanés ont été produits avant que le produit ne soit mis sur le marché afin de permettre l'identification de toute réaction clinique à la mycoprotéine.

A partir des propriétés de la mycoprotéine, il a été possible de définir les marchés potentiels et, partant, d'évaluer la consommation possible.

D'après les résultats des études toxicologiques et de l'évaluation de la production potentielle de mycotoxine par la souche *Fusarium*, il n'existe pas de risque d'effet toxicologique découlant de l'usage de la mycoprotéine comme aliment humain, pourvu que le produit qui est vendu soit conforme aux mêmes spécifications que le produit qui a été soumis aux essais.

Les études nutritionnelles ont démontré que la mycoprotéine peut être une source de protéines de bonne qualité et qu'elle ne comporte aucun facteur antinutritionnel.

Après l'évaluation de ces données par les autorités britanniques, on est convenu des spécifications relatives au produit et au procédé et on a donné le feu vert à l'introduction de la mycoprotéine dans un marché-test, dans un secteur géographique limité. Aucune réaction indésirable n'a été signalée lors des tests de commercialisation auxquels participaient 4 000 personnes et, par conséquent, on a autorisé la commercialisation du produit dans l'ensemble du pays.

7. Justification des procédures d'évaluation

Il n'existe pas d'antécédents en matière de consommation de la mycoprotéine. L'évaluation de l'innocuité de la mycoprotéine utilisée comme aliment humain a porté principalement sur les effets toxicologiques et nutritionnels potentiels, puisque le produit était conforme aux spécifications microbiologiques du Protein Advisory Group (PAG) pour les protéines issues d'organismes unicellulaires (cf. *PAG Bulletin*, 1970, Vol. 4, n° 3).

D'après les données analytiques, on n'entrevoit aucun problème toxicologique découlant des principaux constituants de la mycoprotéine (protéines, graisses et glucides). Toutefois, des études ont été spécifiquement conçues pour étudier les aspects les plus préoccupants, à savoir le potentiel de production de mycotoxines et la valeur nutritionnelle de la chitine présente. En outre, on a conçu et mis en application une batterie de tests pour déterminer la présence ou l'absence de toxines inconnues (concept d'examen séquentiel).

Addendum

Après avoir évalué la mycoprotéine et établi son innocuité comme aliment humain, il a été nécessaire d'apporter des changements au procédé de production afin d'accroître la capacité de production dans l'optique de la commercialisation.

Organisme/produit :

Mycoprotéine.

Évaluation traditionnelle du produit :

Une procédure a été mise sur pied pour la demande relative au produit d'origine.

Base de données disponible pour l'évaluation traditionnelle :

Les informations qui ont été soumises dans la demande relative au produit d'origine constituaient une base de données.

Composant/produit original :

Les autorités britanniques ont demandé des données supplémentaires pour démontrer que la mycoprotéine produite dans un bioréacteur à agitation par circulation d'air était suffisamment similaire à celle produite dans un réacteur à agitation pour que l'on puisse établir son innocuité comme aliment humain.

Levure de boulanger modifiée par génie génétique

Dr. D.A. Jonas
Ministry of Agriculture, Fisheries and Food
Food Science Division II
Royaume-Uni

1. Points conceptuels à considérer

Une «considération d'ordre temporel» est l'utilisation, depuis plusieurs siècles, de *Saccharomyces cerevisiae* pour faire lever le pain, mentionnée à la section 3 ci-dessous.

Le concept d'«équivalence en substance» est abordé dans la section 6, où l'on décrit l'évaluation de la levure de boulanger modifiée par génie génétique et où l'on compare ses caractéristiques avec celles de la souche non modifiée. Ce concept est également mentionné à la section 7.

Le concept de «certitude raisonnable» découle du concept d'«équivalence en substance» dans ce cas, et est traité à la section 7.

2. Organisme/produit

Levure de boulanger *S. cerevisiae* modifiée par génie génétique.

3. Évaluation traditionnelle du produit

Traditionnellement, les nouvelles souches de levure de boulanger ne font pas l'objet d'une évaluation de l'innocuité, car il s'agit d'une espèce non pathogène qui est utilisée pour faire lever le pain depuis plusieurs siècles (considération d'ordre temporel).

4. Bases de données disponibles pour l'évaluation traditionnelle

Il n'existe aucune base de données formelle sur la composition des souches de levure de boulanger pour faciliter l'évaluation de ce produit, même si bon nombre de souches ont été stéréotypées. Toutefois, la société qui a fait la soumission pour l'évaluation de l'innocuité de la levure de boulanger modifiée par génie génétique a fourni les informations comparatives nécessaires relatives aux souches classiques.

5. Composant/produit original

Une souche de levure de boulanger traditionnellement utilisée pour faire lever la pâte sucrée a été modifiée par génie génétique pour faire lever la pâte sucrée et la pâte légère. La modification a permis d'accroître la sécrétion des enzymes responsables de la fermentation du maltose, la maltase et la maltose perméase, en particulier dans les premiers stades du processus de levage. La levure de boulanger modifiée possède une vitesse de métabolisme plus élevée et libère des quantités plus importantes de gaz carbonique à un stade plus précoce du processus de levage que la souche parentale non modifiée. On a découvert que cette caractéristique réduit le temps requis pour le levage.

6. Procédures d'évaluation additionnelles

Compte tenu du fait que la nouvelle souche de levure est obtenue par manipulation génétique, elle a fait l'objet d'une évaluation visant à établir qu'elle ne présentait pas de risque plus important que la souche non modifiée pour les travailleurs de la production et de la boulangerie, pour l'environnement ou pour le consommateur d'aliments contenant la levure (concept d'équivalence en substance). L'évaluation de l'innocuité de la levure modifiée pour les travailleurs et pour l'environnement n'est pas décrite dans cette étude.

L'évaluation de la nouvelle souche à titre d'aliment original a pris en considération le fait que des cellules mortes et des cellules vivantes peuvent être consommées. Les aspects spécifiques examinés incluaient :

a) Les caractéristiques des organismes hôte et donneur

L'organisme hôte est une souche bien caractérisée de l'espèce non pathogène *S. cerevisiae* qui est très largement utilisée dans la production industrielle de levure de boulanger pour le levage de la pâte sucrée. Les promoteurs naturels inductibles des gènes de la maltase et de la maltose perméase ont été enlevés et remplacés par des promoteurs constitutifs et forts provenant de la même souche de levure de boulanger.

b) La procédure de modification génétique

L'ADN donneur a été prélevé en totalité dans l'organisme *S. cerevisiae*, hormis certains petits fragments d'ADN synthétique non transcrits utilisés comme séquences de liaison. Il était constitué des gènes codant pour les enzymes maltase et maltose perméase, ainsi que de deux promoteurs constitutifs forts et bien caractérisés.

A chaque étape de la procédure de transformation, le fragment d'ADN construit a été cloné chez *E. coli* et on a eu recours à la digestion par des enzymes de restriction et/ou à l'analyse de la séquence pour confirmer que les séquences étaient bien celles prévues.

On disposait d'une représentation schématique du segment inséré indiquant son emplacement sur le chromosome. Cela a permis de confirmer que l'insertion ne risquait pas d'engendrer des effets négatifs.

La procédure de transformation a été conçue pour assurer que le segment construit était intégré dans le chromosome et était exempt de tout ADN hétérologue. Les marqueurs de la résistance aux antibiotiques utilisés pour faciliter la procédure de transforma-

tion ont été éliminés et il ne restait aucune séquence procaryote dans la levure modifiée par génie génétique.

c) Organisme modifié par génie génétique

Les profils d'hybridation de l'ADN provenant de la souche modifiée par génie génétique sont restés identiques après 100 générations de croissance végétative, indiquant que la souche est aussi stable que les souches classiques (concept d'équivalence en substance).

Toutes les séquences d'ADN hétérologue procaryote ont été éliminées durant la procédure de transformation et des expériences de transfert par la méthode de Southern ont démontré la stabilité du segment inséré. Le transfert à d'autres organismes de l'ADN de la levure de boulanger modifiée par génie génétique est peu vraisemblable. On sait que, lors de la mort cellulaire dans les souches non modifiées de *S. cerevisiae*, l'autolyse du contenu des cellules se produit avant la destruction de la paroi cellulaire et aucun ADN libre, susceptible d'être absorbé par d'autres organismes, n'est libéré. Il ne se produit pas d'appariement ou d'échange normal d'ADN entre *S. cerevisiae* et les bactéries et les champignons pathogènes connus; en outre, *S. cerevisiae* n'est porteuse d'aucun virus à ADN connu qui serait susceptible de transférer son ADN à d'autres organismes. Ainsi, le risque de transfert d'ADN depuis la levure de boulanger modifiée par génie génétique ne serait pas différent de celui de la souche parentale non modifiée (concept d'équivalence en substance).

La production de métabolites toxiques par les souches modifiées par génie génétique est peu probable pour plusieurs raisons : l'organisme hôte est non pathogène; l'ADN donneur provient de la même souche que celui de l'hôte; seuls les promoteurs homologues constitutifs ont été réarrangés et seules les activités initiales des gènes responsables de la synthèse de la maltase et de la maltose perméase sont affectées. Les réactions biochimiques se produisant durant le processus de levage sont les mêmes dans la souche modifiée par génie génétique que dans la souche non modifiée, car toutes deux produisent la maltase et la maltose perméase, quoique de manière moins efficace dans la souche non modifiée (concept d'équivalence en substance).

7. Justification des procédures d'évaluation additionnelles

En théorie, les changements apportés à la levure de boulanger par le biais des techniques de génie génétique pourraient avoir été obtenus par le biais de la technique classique de croisement des levures. Si l'on avait utilisé cette dernière méthode, la nouvelle souche de levure de boulanger n'aurait pas été soumise à l'évaluation détaillée décrite ici.

Les données présentées pour l'évaluation de l'innocuité ont démontré que la levure de boulanger modifiée par génie génétique est suffisamment similaire à la souche non modifiée en ce qui concerne sa stabilité, le risque de transfert génique et le risque de production de toxines pour ne pas présenter de danger plus important pour le consommateur que la souche non modifiée (concept d'équivalence en substance). Étant donné que l'on prend comme hypothèse l'innocuité des souches non modifiées, l'innocuité de la souche modifiée, laquelle est équivalente en substance à une souche non modifiée, est ainsi établie (concept de certitude raisonnable).

Tomate

Dr. Folmer D. Eriksen et Dr. Jan Pedersen
National Food Agency of Denmark
Institute of Toxicology
Danemark

1. Points conceptuels à considérer

Même si cette étude n'est pas construite sur un cas particulier, il convient de considérer certains points généraux lors de l'évaluation d'une tomate modifiée par génie génétique. Ces points seront l'un des éléments principaux pour établir le concept d'*équivalence en substance*. L'un des autres points à considérer dans cette évaluation sera, bien sûr, le(s) nouveau(x) trait(s).

Une description de la tomate actuelle spécifiant la teneur et la variation des différentes substances contribuera à la discussion du *concept de variabilité*.

Par ailleurs, afin de formuler des commentaires plus spécifiques sur les tomates produites par génie génétique, nous discuterons de quelques exemples tirés de publications scientifiques décrivant ces tomates.

2. Organisme/produit

Organisme : Lycopersicon esculentum, tomate.

Tomates transgéniques utilisées à titre d'exemple dans le présent article :

- Tomates *résistantes au glyphosate*, obtenues par l'insertion d'un gène codant pour la 5-énolpyrovylyshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS). L'EPSPS que l'on trouve normalement dans la plante est inactivée par le glyphosate (Roundup). Le gène inséré est identique au gène que l'on trouve normalement dans la plante, exception faite de quelques changements (mutations) apportés à la séquence de l'ADN.
- Tomates *résistantes aux virus*, obtenues par l'insertion d'un gène codant pour une protéine de capsid virale (cP). Cette protéine se trouve normalement dans la plante lorsque celle-ci est infectée par le virus et lui confère une résistance au virus en question.
- Tomates ayant un *processus de mûrissement prolongé*, obtenues par l'insertion d'ADN codant pour une séquence d'ARN anti-sens qui inactive partiellement la séquence codante du gène de la polygalacturonase (PG).

Dans tous les exemples susmentionnés, il y a également insertion de gènes marqueurs conférant aux plantes une résistance à un antibiotique, par exemple la kanamycine.

Produit consommé :

Le fruit mûr cru ou le fruit vert non mûr pour les conserves (marinades). On peut également peler le fruit mûr et le mettre en conserve pour utilisation ultérieure. Quand les tomates doivent être transportées sur de grandes distances, elles sont souvent récoltées lorsqu'elles sont vertes et non mûres. Les tomates vertes sont moins sensibles aux chocs que les fruits mûrs et, une fois mûres, leur durée de vie est plus longue que celle des fruits récoltés lorsqu'ils sont rouges.

Les autres parties de la plante ne sont pas utilisées à des fins alimentaires.

3. Évaluation traditionnelle du produit

Au Danemark, les variétés de tomates traditionnelles sont fréquemment testées par des études de cultivars, prenant spécialement en considération les nouveaux cultivars sur le marché. Après la récolte, on procède à une évaluation de la qualité de chaque cultivar basée sur des paramètres tels que le rendement, la texture, le goût et la saveur. En outre, on dose les constituants chimiques comme les acides, les sucres et divers éléments nutritifs. L'étude la plus récente a été effectuée en 1988 (Willumsen *et al.*, 1990).

Considérée au Danemark comme un aliment important pour l'ingestion de certains éléments nutritifs, la tomate est inscrite sur la liste du système danois de surveillance des aliments. A ce titre, la tomate fait l'objet tous les cinq ans d'une analyse visant à déterminer la teneur en éléments nutritifs importants dans certains cultivars choisis. Les résultats de la première période de cinq ans sont rapportés dans la revue *Food Monitoring in Denmark* (LST, 1990a). Le deuxième cycle du système de surveillance des fruits et des légumes s'est terminé en 1988 (LST, 1990b). Outre ces études effectuées tous les cinq ans, une investigation spéciale sur la teneur en éléments nutritifs de différents cultivars de la tomate a été effectuée afin d'influencer le choix des variétés destinées à la commercialisation. Les éléments nutritifs qui sont considérés comme importants pour les tomates et qui sont donc inclus dans le système de surveillance des aliments sont la vitamine C, la folacine, la vitamine B1 et la vitamine B6. Cependant, en raison des capacités réelles en matière de dosage, seule la vitamine C a été incluse dans le premier cycle.

Aucune différence importante dans la teneur en éléments nutritifs n'a été trouvée dans chacune des études, et on note une bonne correspondance avec la table danoise de composition des aliments (Moller, 1989). Les chiffres qui suivent sont des exemples de teneurs normales telles celles présentées dans la table de composition des aliments.

Vitamine C :	11.3-23.1 mg/100 g
Folacine :	31 mg/100 g
Vitamine B1 :	0.016-0.053 mg/100 g
Vitamine B6 :	0.0074-0.154 mg/100 g

Jusqu'à présent, aucune toxine naturelle n'a été incluse, ni dans les études des cultivars ni dans le système de surveillance des aliments. Cette situation tient d'une part à l'absence d'une méthode analytique approuvée et, d'autre part, au fait que cette question n'a jamais semblé constituer un problème. Toutefois, il conviendrait de considérer le

besoin d'entreprendre des études dans ce domaine pour l'avenir, afin d'établir un « niveau normal » pour les alcaloïdes dans les cultivars traditionnels de la tomate.

4. Base de données disponible pour l'évaluation traditionnelle

Au Danemark, à l'Institut de toxicologie, on construit une base de données contenant des informations sur les substances naturelles toxiques, les substances nutritives et les substances aromatisantes dans les 250 végétaux les plus couramment consommés par l'être humain. Cette base de données est destinée à servir de référence pour l'évaluation des aliments en général.

5. Produit/composant original

Pour savoir si une tomate mise au point par une application de la biotechnologie est *équivalente en substance* à une tomate classique analogue, il faut connaître l'organisme parental. Il est impossible de mesurer chaque substance ayant des effets potentiellement nocifs ou chaque substance ayant une importance nutritionnelle dans une plante; par conséquent, il est important d'axer les efforts sur les teneurs des substances clés, c'est-à-dire des éléments qui pourraient influencer les caractéristiques de la plante en ce qui concerne la santé. L'alpha-tomatine, le toxique présent à l'état naturel dans la tomate, est une de ces substances.

La teneur en alpha-tomatine diminue au fur et à mesure du mûrissement du fruit (0.87 mg de tomatine par gramme de poids frais dans le fruit vert, 0.45 mg dans le fruit jaune et 0.36 mg dans le fruit rouge; Jadhav *et al.*, 1981). Le fruit mûr perd pratiquement toute sa tomatine lorsqu'on le laisse sur les plants pendant 2 à 3 jours. L'alpha-tomatine n'est pas mobile dans la plante et, par conséquent, la teneur en tomatine est déterminée seulement par la synthèse et par la dégradation dans le fruit (Eltayeb et Roddick, 1985).

L'alpha-tomatine de la tomate cultivée ne cause qu'une inactivation mineure de l'acétylcholinestérase en comparaison avec l'effet des glyco-alcaloïdes de la pomme de terre (solanine et chaconine), mais sa toxicité est à peu près similaire à celle de la solanine et de la chaconine (Keeler *et al.*, 1991). L'administration de tomatine par gavage à des hamsters provoque de graves altérations de la muqueuse gastrique et de la muqueuse intestinale, comparables aux changements induits par des doses équimolaires de solanine et de chaconine (Baker *et al.*, 1991). L'alpha-tomatine n'est pas tératogène (Keeler *et al.*, 1991).

Les souches parentales sauvages de la tomate contiennent souvent des gènes de résistance intéressants pour le phytogénéticien responsable de l'amélioration des tomates. Par contre, plusieurs souches parentales sauvages contiennent divers glyco-alcaloïdes en concentrations élevées. Par exemple, la variété *Lycopersicon hirsutum glabratum* (résistante aux insectes) possède une teneur exceptionnellement élevée de ces composés (3.39 mg par g de poids frais) dans le fruit vert mûr (Van Gelder et De Ponti, 1987). Issus du genre *solanum*, d'autres glyco-alcaloïdes que l'alpha-tomatine peuvent être introduits dans le plant de tomate par des croisements entre souches éloignées. Une nouvelle biotechnique, la fusion de cellules somatiques, peut produire les mêmes résultats que les

croisements entre souches éloignées. Le génie génétique permet l'introggression dans la tomate de gènes provenant virtuellement de n'importe quel organisme.

Si la dégradation de l'alpha-tomatine dans les fruits de la tomate en cours de mûrissement est tributaire d'une enzyme spécifique à un substrat, comme l'affirme Juvik (1977), le processus pourrait en théorie être facilement bloqué; on obtiendrait ainsi des modifications des taux d'alpha-tomatine dans le fruit mûr sans aucun autre effet sur la tomate.

Une base de données de référence pour les substances pouvant avoir des effets nocifs et les substances importantes sur le plan nutritionnel dans la plante permet de procéder à l'évaluation des risques sur une base scientifique; par exemple, grâce à l'établissement d'une liste des teneurs maximales (ou minimales) admissibles pour certains composés en particulier, en fonction des tomates actuelles. Une telle liste serait utile aux phytogénéticiens et aux autorités lors de l'évaluation de nouvelles lignées de tomate. A partir de cette liste, on pourrait sélectionner les substances clés. Le nombre de substances clés varie selon le cas à l'étude; ainsi, il peut être nécessaire d'ajouter une substance clé additionnelle pour l'évaluation des plantes contenant une forte concentration d'agents de résistance aux insectes parasites. Le tableau suivant indique les toxines connues et certaines autres substances que l'on retrouve dans la tomate avec des effets pouvant être contraires. A partir de cette liste, on peut déduire que seule l'alpha-tomatine est une substance clé générale.

Composants toxiques de la tomate

- + : composant trouvé dans le fruit, mais on ne possède pas de quantification
- : composant non trouvé dans le fruit

Composant toxique

Alpha-tomatine	0-0.87 mg/g
Tomatidine aglycone de la tomatine	+
Saponines	+
Coumarines	-
Lectines	+
Sérotonine	-
Acide oxalique	0.012-0.015 mg/g
Inhibiteur de protéase	+
Histamine	+ (jus de tomate)

Tomate résistante au glyphosate :

L'enzyme EPSPS qui confère cette résistance a été analysée et possède la même activité enzymatique que l'enzyme correspondante, l'EPSPS existant à l'état naturel dans les plantes. Selon les recherches effectuées (Kishore et Shah, 1988, article de synthèse), les différences restent confinées à l'affinité de l'enzyme pour le glyphosate. Si les résultats de telles analyses ne montrent aucune autre différence, la nouvelle enzyme devrait être considérée comme équivalente en substance en ce qui concerne l'innocuité alimentaire.

Tomate résistante aux virus :

Afin d'établir si la protéine de capsid virale présente dans le fruit de la tomate transgénique doit être considérée comme équivalente en substance, il faut disposer de données additionnelles sur les concentrations naturelles de la protéine capsidique dans le fruit de la tomate. La décision sur l'équivalence en substance pourrait être basée sur la méthode suivante : 1) en partant des données disponibles sur les variations et les teneurs normales de protéine capsidique dans le fruit de la tomate et des caractéristiques de l'exposition, on détermine la teneur maximale (teneur M) en protéine capsidique dans le fruit de la tomate dont on peut, avec un degré de certitude élevé, affirmer l'innocuité sur une base scientifique (une teneur plus élevée pourrait ne pas être dangereuse, mais l'on ne dispose pas de preuves scientifiques pour l'affirmer); 2) si la teneur en protéine moyenne capsidique dans le fruit vert, etc., des tomates tant témoins que transgéniques est plus élevée que la teneur M, le fruit de la tomate ne devrait pas être considéré comme équivalent en substance.

Tomates avec processus de mûrissement prolongé :

Compte tenu du fait qu'il n'existe aucun rapport concernant des effets particuliers contraires à l'innocuité alimentaire qui seraient causés par des molécules d'ADN ou d'ARN dans les plantes, l'ARN anti-sens ne devrait pas être considéré comme un nouveau produit et son innocuité devrait être établie sans autre analyse (il faudrait exiger des données prouvant qu'aucune nouvelle protéine n'est produite à partir de cet ARN anti-sens). Le principal objectif dans ce cas sera de s'intéresser principalement aux impacts que subira la plante lors de la diminution du niveau de polygalacturonase et de faire attention à tout autre changement que l'on pourrait constater, par exemple en raison d'une variation somaclonale (c'est-à-dire de considérer les différences au niveau des substances clés en utilisant la table de référence). Le développement du fruit, dans la tomate transgénique, étant normal mais plus lent, on ne prévoit pas l'apparition de changements « secondaires ».

Gènes marqueurs :

Du point de vue de l'innocuité, les gènes marqueurs devraient être considérés comme tout autre gène inséré. Le fait qu'un bon gène marqueur puisse en théorie être inséré dans toutes les plantes transgéniques devrait être pris en considération lors de l'évaluation. Si le gène ne peut pas être accepté dans toutes les plantes, il peut être nécessaire de procéder à une vérification lorsque la première évaluation du gène marqueur est faite.

6. Procédures d'évaluation additionnelles

Tomate résistante au glyphosate :

Pas d'autre évaluation du gène inséré codant pour l'EPSPS.

Tomate résistante aux virus :

En cas de rejet de l'équivalence en substance en raison de la teneur élevée en protéine capsidique de la plante, il convient de procéder à une étude plus détaillée de la protéine. Peut-être à partir des connaissances suivantes : 1) il s'agit d'une protéine ayant une fonction structurale (constitution de la capsid du virus), 2) la protéine ne possède pas de fonction enzymatique et 3) la protéine a fait les preuves (de façon assez restreinte)

de son innocuité par la consommation de tomates infectées, on peut déterminer que la protéine ne pose pas de risque pour la santé humaine et peut être utilisée dans les croisements à venir.

Tomate avec processus de mûrissement prolongé :

Pas d'autres évaluation du nouveau produit, l'ARN anti-sens.

7. Justification des procédures d'évaluation additionnelles

Facteurs conduisant au rejet de l'équivalence en substance :

- a) la teneur de l'une ou de plusieurs des substances clés change de manière significative dans un sens défavorable du point de vue de l'innocuité alimentaire;
- b) le produit des gènes insérés se retrouve à des concentrations bien supérieures à celles que l'on observe normalement dans la plante; ou encore, le produit n'existe pas naturellement dans la plante.

Autres remarques : l'évaluation des nouvelles tomates devrait être fondée sur le cas où la tomate représente la partie principale du repas (pire éventualité).

Références

- Baker, D. C., R. F. Keeler et W. Gaffield (1991), «Toxicosis from steroidal alkaloids of *Solanum* species», *Handbook of Natural Toxins*, Vol. 6 (Toxicology of Plant and Fungal Compounds), R. F. Keeler et A. T. Tu (eds.), pp. 71-82.
- Eltayeb, E. A. et J. G. Roddick (1985), «Biosynthesis and degradation of alpha-tomatine in developing tomato fruits», *Phytochemistry*, 24:253-257.
- Jadhav, S. J., R. P. Sharma et D. K. Slaunkhe (1981), «Naturally occurring toxic alkaloids in foods», *CRC Crit. Rev. toxicol.*, 9:21-104.
- Juvik, J. A. (1977), «Alpha-tomatine and tomato fruit quality», *Second Tomato Quality Workshop*, University of California at Davis, États-Unis, pp. 68-72.
- Keeler, R. F., D. C. Baker et W. Gaffield (1991), «Teratogenic *Solanum* species and the responsible teratogens», *Handbook of Natural Toxins*, Vol. 6 (Toxicology of Plant and Fungal Compounds), R. F. Keeler et A. T. Tu (eds.), pp. 83-99.
- Kishore, G. M. et D. M. Shah (1988), «Amino acid biosynthesis inhibitors as herbicides», *Ann. Rev. Biochem.*, 57:627-663.
- LST (1990a), *Food Monitoring in Denmark – Nutrients and Contaminants 1983-1987*, Publikation nr. 195, Levnedsmiddelstyrelsen (National Food Agency). (Traduit en anglais.)
- LST (1990b), *Overvagningsystem for naeringsstoffer – frugt og grøntsager* (Food Monitoring System – Fruit and Vegetables), Publikation nr. 193, Levnedsmiddelstyrelsen (National Food Agency). (Partiellement traduit en anglais.)
- Moller, A (ed.) (1989), *Levnedsmiddeltabeller 1989*, Storkokkencentret, Levnedsmiddelstyrelsen.
- Van Gelder, W. M. J. et O. M. B. De Ponti (1987), «Alpha-tomatine and other steroidal glycoalkaloids in fruits of tomato lines resistant of the glasshouse whitefly» (*Trialeurodes vaporariorum* Westw.), *Euphytica*, 36:555-561.
- Willumsen, J., K. Rasmussen, K. Kaack, T. Leth et B. Okholm-Hansen (1990), «Sorter af vækst hustomat» (cultivars of greenhouse tomatoes), *Havebrug-Gron viden 55*, Landbrugsministeriet, Statens Planteavlfsforsog. (Disponible seulement en danois.)

Pomme de terre

Dr. Hans Bergmans
Provisional Committee on Genetic Modification (VCOGEM)
Pays-Bas

1. Points conceptuels à considérer

a) Continuum

En ce qui concerne la pomme de terre, et les solanacées en général, la question de l'innocuité alimentaire porte principalement sur la teneur en glyco-alcaloïdes des tubercules. Il s'agit d'une question bien connue grâce aux méthodes de la génétique classique ; par suite des tentatives pour produire des variétés résistantes aux maladies par des croisements avec des lignées parentales sauvages de *Solanum tuberosum*, les glyco-alcaloïdes des lignées parentales sauvages ont fait leur apparition dans la pomme de terre. Ceci est brièvement mentionné à la section 3. Le recours à la biotechnologie moderne peut amplifier les problèmes, car la teneur en glyco-alcaloïdes d'une nouvelle variété peut différer considérablement de celle de la variété parentale en raison de la variation somaclonale. Compte tenu du fait que toutes les variétés de pomme de terre disponibles modifiées par génie génétique sont passées par un stade de clonage somatique, les variations des teneurs en glyco-alcaloïdes seront très probablement imputables à cet effet, le risque d'effets pléiotropiques de la modification génétique réelle étant bien moindre.

b) Considérations d'ordre temporel

La protéine de la capsid du PVX était présente dans les lots commerciaux de pomme de terre avant même que ce fait soit réalisé par les phytogénéticiens et par les cultivateurs. Le grand public l'ignore, car la présence de cette protéine n'influe pas sur la qualité alimentaire de la pomme de terre (voir section 5).

c) La «certitude raisonnable» de l'absence de danger

Compte tenu du fait que la pomme de terre n'est en aucune circonstance consommée crue (du moins en grande quantité), on peut prendre pour acquis que tout gène étranger introduit sera dénaturé dans l'aliment consommé (voir section 6).

d) Le concept d'équivalence en substance

L'équivalence en substance de la pomme de terre résistante au PVX est la principale question traitée à la section 5.

e) Le concept de variabilité

La variabilité des teneurs en glyco-alcaloïdes est abordée de manière détaillée à la section 3 ainsi que dans la section «Continuums» ci-dessus.

f) Examen séquentiel

Dans le cas de la pomme de terre résistante au PVX, l'examen devrait commencer par l'étude du critère classique de la teneur en glyco-alcaloïdes (section 3), suivie par celle du niveau d'expression de la protéine de la capsid du PVX par rapport aux niveaux d'expression «classique» obtenus par infection virale (section 5); enfin, il faudrait étudier l'expression du gène marqueur sélectif de néomycine phosphotransférase (NPT-II) (section 6).

g) Évaluation des gènes marqueurs

Il s'agit de la dernière étape de l'examen séquentiel (section 6).

2. Organisme/produit

La pomme de terre et les produits de la pomme de terre sont utilisés comme aliments de diverses manières. Dans tous les cas, la pomme de terre est chauffée (par exemple cuite ou frite) avant d'être consommée. Parfois, on consomme le tubercule entier (avec sa peau). Pour la production de l'amidon à l'échelle industrielle, on utilise des cultivars particuliers.

3. Évaluation traditionnelle du produit

Aux Pays-Bas, les nouvelles variétés de pomme de terre ne peuvent être commercialisées qu'après avoir été inscrites sur la liste des variétés de cultures agricoles. Cette exigence s'applique également à la commercialisation d'une variété au sein de la CEE et, réciproquement, la commercialisation de toute variété inscrite sur la liste est autorisée sur le marché européen. Le premier critère d'inscription sur la liste est le suivant : une nouvelle variété doit être réellement originale, c'est-à-dire qu'elle doit posséder certains traits qui la distinguent suffisamment des autres variétés pour un usage donné, qu'il s'agisse de la consommation ordinaire, du traitement pour consommation spéciale (pommes chips, croustilles), ou de leur usage industriel.

Quelques milliers d'essais pour la mise au point d'une nouvelle variété sont effectués chaque année. Les essais se déroulent sur trois années consécutives, sur des parcelles expérimentales à petite échelle à environ 30 endroits différents aux Pays-Bas.

Parmi les traits considérés pour les essais, seule la détermination de la teneur en glyco-alcaloïdes totaux des tubercules concerne l'innocuité des aliments. La teneur dépendant largement d'un grand nombre de facteurs – lieu de pousse, moment de la récolte, conditions d'entreposage, partie du tubercule testée (peau, cœur) –, les teneurs maximales admissibles dans la pomme de terre pour fins de consommation sont données en termes de la moyenne des teneurs dans deux «variétés standard» (Irene et Eersteling). Dans les pommes de terre industrielles, on autorise des concentrations de glyco-alcaloïdes

supérieures à celles des pommes de terre destinées à la consommation. Il existe une « limite absolue », même si celle-ci n'est pas réglementée, de 100 mg/kg. Une teneur trop élevée en glyco-alcaloïdes est en fait le seul trait qui puisse faire obstacle à la commercialisation d'une variété de pomme de terre ; le problème de l'innocuité a déjà été relevé en génétique classique, car on sait que les concentrations de glyco-alcaloïdes sont modifiées dans le résultat des croisements entre *Solanum tuberosum* et les lignées parentales sauvages de *Solanum*.

Tous les autres traits testés sont des traits plus ou moins désirables, qui peuvent rendre une variété de pomme de terre plus appropriée à certains types d'utilisation, ou à la croissance sur certains sols. Les traits testés sont les suivants : maturité précoce, développement du feuillage, couleur de la peau, couleur jaune de la chair, nombre, taille, forme et uniformité des tubercules, fréquence des tubercules ne correspondant pas aux normes, rendement commercialisable, teneur en matière sèche, germination durant la conservation, qualité de consommation (cuite selon les goûts hollandais), résistance aux infections virales, bactériennes et fongiques, résistance aux nématodes, sensibilité à l'endommagement pendant la récolte, résistance à la seconde pousse et au drageonnement.

Les données figurant dans la liste des variétés fournissent un cadre bien défini pour la détermination de l'équivalence en substance.

4. Base de données disponible pour l'évaluation traditionnelle

La liste descriptive des variétés de cultures agricoles inclut des compilations de données expérimentales obtenues pour différentes variétés. Les valeurs absolues de la teneur en glyco-alcaloïdes totaux de différentes variétés ne sont pas directement disponibles, car ces valeurs sont trop tributaires des conditions expérimentales et sont en fait inutiles pour le profane.

La base de données hollandaise COBA (base de données sur les contaminants dans les denrées alimentaires), qui appartient à l'Institut national du contrôle de la qualité des produits agricoles, contient des informations publiques sur les contaminants présents dans les aliments disponibles sur le marché. Les principales données disponibles sur les contaminants dans la pomme de terre concernent les concentrations de métaux lourds et de nitrates. Les données sont dérivées de la surveillance des produits agricoles sur le marché.

5. Produit original

Aux Pays-Bas, plusieurs pommes de terre modifiées par génie génétique font, ou feront très prochainement, l'objet d'essais dans le cadre d'expériences sur le terrain à petite échelle. Les traits nouveaux introduits par modification génétique incluent la résistance aux herbicides, la résistance aux virus (protéines des capsides virales), la production de pesticides (toxine Bt), la production de bactériocides (apidaccine, cropine) et la modification des voies de la biosynthèse de l'amidon. De ces modifications génétiques, seules les modifications de la biosynthèse de l'amidon n'influeraient pas sur les propriétés alimentaires de la pomme de terre à l'étude. Dans les autres cas, un gène

nouveau qui n'était pas présent dans le pool génique de *Solanum tuberosum*, ou chez les solanacées en général, est introduit.

Le cas de la résistance des pommes de terre au virus X de la pomme de terre (PVX) par l'expression d'un gène cloné codant pour la protéine de la capsid du PVX offre un exemple probant de l'application de l'équivalence en substance à l'évaluation d'un aliment original issu de la biotechnologie, et d'un produit qui sera sur le marché dans un avenir très proche. Dans les lignées transgéniques testées, la protéine de la capsid virale est exprimée dans tous les tissus de la plante grâce à un promoteur constitutif (le promoteur 35S du virus de la mosaïque du chou-fleur). L'expression du même gène se produit lors des infections virales naturelles, lesquelles sont depuis toujours très courantes, car le virus est endémique aux Pays-Bas. Le niveau d'expression de la protéine de la capsid dans les infections naturelles est plus élevé d'au moins un ordre de grandeur par rapport à celui de la variété de pomme de terre transgénique destinée à la commercialisation. La pomme de terre transgénique devrait être considérée comme originale en ce sens que la protéine de l'enveloppe virale n'a jamais été délibérément ajoutée à l'aliment, alors qu'elle est présente, quoique sous une forme différente, c'est-à-dire à titre d'élément structural de la capsid virale, sans engendrer aucun effet néfaste sur le plan de l'innocuité alimentaire.

6. Procédures d'évaluation additionnelles

Quoique le nouveau règlement pour la commercialisation des aliments originaux fasse encore l'objet de discussions au sein de deux comités (conseil des aliments et conseil de la santé publique) aux Pays-Bas, on peut s'attendre à ce que les pommes de terre exprimant la protéine de la capsid virale du PVX soient considérées comme équivalentes en substance; elles ne devraient donc pas faire l'objet d'essais approfondis préalables à la commercialisation.

L'évaluation du gène marqueur sélectif NPT-II pourrait également suivre l'exemple de l'équivalence en substance (voir section 7); si cela n'était pas acceptable, on pourrait exiger des essais toxicologiques (études d'alimentation sur 90 jours) pour étudier cette question.

7. Justification des procédures d'évaluation

La protéine de la capsid du PVX est présente dans les pommes de terre classiques, par suite d'une infection virale dans la capsid virale. Quoiqu'elle puisse être différente sur le plan structural de la protéine soluble exprimée dans la plante transgénique, les protéines seront l'une et l'autre dénaturées dans l'aliment tel qu'il est consommé (c'est-à-dire cuit) et seront par conséquent très probablement équivalentes en substance. Les niveaux d'expression sont considérablement plus élevés dans les tubercules des plantes classiques infectées que dans les plantes transgéniques.

Le produit du gène NPT-II est présent dans l'intestin humain et provient de bactéries lysées porteuses de Tn5. Il peut ici être nécessaire de prendre en considération les niveaux d'expression. La modification post-traduction du produit du gène NPT-II peut avoir lieu dans l'environnement eucaryote, ce qui pourrait causer des réactions allergiques. Toutefois, les propriétés allergènes des aliments ne constituent pas une question pertinente pour l'approbation pré-commercialisation des aliments classiques. Compte tenu du fait que le produit du gène sera dénaturé dans les conditions d'emploi prévues, son activité enzymatique n'est pas une question pertinente en matière d'innocuité alimentaire des pommes de terre transgéniques.

Riz

Dr. Akira Hasebe
Deputy Director
Biotechnology Division
Research Council Secretariat
Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries
Japon

Dr. Ken-ichi Hayashi
Senior Advisor
Society for Techno-Innovation on Agriculture, Forestry and Fisheries
Japon

1. Points conceptuels à considérer

Le gène de la protéine de la capsid du virus des stries du riz (RSV) a été introduit dans les plants de riz par électroporation. Les plants de riz transgéniques ainsi produits ont exprimé la protéine de la capsid et ont manifesté un niveau significatif de résistance à l'infection virale.

Le riz (*Oryza sativa* L.) est l'une des cultures vivrières les plus importantes au monde et est produit dans plus de 70 pays^{1,2}. Le riz est devenu une denrée alimentaire précieuse avant même l'avènement de l'écriture. Au Japon, la culture du riz remonte à plus de 2 000 ans et le riz est depuis plusieurs siècles l'aliment de subsistance le plus important dans ce pays. Les grains de riz sont consommés par les humains de tous âges. La manière la plus courante de le faire cuire est de le faire bouillir dans l'eau.

Sur les quelque 120 000 variétés existant au total dans le monde et qui se subdivisent en trois groupes variétaux, Indica, Javanica et Japonica, le Japon en conserve environ 20 000, principalement du type Japonica. L'amélioration des variétés de riz moderne ayant recours à l'hybridation artificielle a commencé au Japon en 1904. Jusqu'à présent, plus de 300 cultivars ont été mis au point dans le cadre du programme gouvernemental d'amélioration. Récemment, les gouvernements préfectoraux et le secteur privé ont commencé à participer à l'amélioration des variétés de riz. Les trois principaux objectifs étaient les suivants : rendement élevé, résistance aux parasites et aux maladies, et bonne qualité alimentaire ; plus récemment, ces deux derniers ont fait l'objet d'un intérêt accru.

Les caractéristiques des grains de riz varient considérablement d'une variété à l'autre. Elles incluent la taille, la forme, la couleur, l'odeur, les diverses caractéristiques physiques ainsi que la composition chimique.

La mouture abrasive permet d'éliminer les couches extérieures, ce qui produit du riz blanchi ou poli ainsi que deux sous-produits, le son et les polissures de riz. La mouture vise à améliorer l'appétibilité et la digestion du riz. Le son peut constituer de 8.8 à 11.5 pour cent du poids du riz brun, les polissures de 1.2 à 2.2 pour cent, le riz blanchi de 86.0 à 90 pour cent. La concentration moyenne des principaux constituants du riz brun est d'environ 74 pour cent pour les hydrates de carbone, de 7 pour cent pour les protéines et de 2 pour cent pour les graisses^{3,4}. La répartition des protéines est la suivante : 14 pour cent dans le son, 3 pour cent dans les polissures et 83 pour cent dans le riz blanchi. La teneur en protéines de la couche externe est égale environ au double de celle du grain blanchi ; on trouve dans un exemple 14.8 pour cent pour la couche extérieure et 7.4 pour cent pour la partie intérieure⁵. Cela indique que la fraction riche en protéines du grain blanchi est éliminée par le procédé de mouture avant que le riz soit cuit pour fins de consommation.

Le RSV est l'une des menaces les plus graves pour les plants de riz où il provoque des dommages importants, non seulement au Japon, mais aussi en Corée, en Chine et ailleurs. L'infection de la plante par le RSV peut réduire considérablement le rendement et la qualité du riz. Le RSV est transmis par la delphacine brune du riz, *Laodelphax striatellus*. Les épandages de pesticides pour éliminer l'insecte responsable de la transmission du virus sont des opérations longues, coûteuses et pas encore complètement efficaces.

En ce qui concerne le plant de riz transgénique résistant au RSV, la protéine de la capsidite produite par le gène transféré issu du RSV constitue 0.5 pour cent de la teneur en protéines solubles totales dans les feuilles ; la valeur dans les grains n'a pas encore été établie. Par ailleurs, il est très peu probable que la modification génétique ait entraîné des changements significatifs dans la composition des grains de riz par rapport au produit traditionnel correspondant, le plant de riz infecté par voie naturelle. De fait, les grains de riz provenant de plants infectés par voie naturelle sont consommés sans danger par l'être humain depuis plusieurs siècles. En conséquence, la protéine de la capsidite dans les grains de riz transgéniques, dans la présente étude de cas, si l'on prend en considération les caractéristiques du nouveau trait et le degré d'exposition par l'alimentation, peut être considérée comme équivalente en substance à la protéine de la capsidite dans les grains de riz infectés qui sont depuis longtemps utilisés et consommés sans danger.

La considération de l'innocuité peut également inclure la nécessité d'évaluer le risque du transfert du nouveau marqueur génétique (ici, le marqueur de la résistance à l'hygromycine) ainsi que ses effets pour la santé humaine^{6,7}.

2. Organisme/produit

Dans cette étude de cas, nous nous intéresserons aux grains de riz provenant de plants obtenus par génie génétique résistants à l'infection par le RSV.

3. Évaluation traditionnelle du produit

Comme c'est le grain de riz blanchi qui est destiné à être consommé par l'humain, on accorde une importance particulière aux caractéristiques du grain lorsqu'une nouvelle

variété de riz est mise au point au Japon. Les caractéristiques examinées incluent la forme, la taille, la couleur, le poids pour 1 000 grains, l'apparence, la teneur en protéine et en amylose. Ces valeurs, conjuguées à d'autres caractéristiques, constituent un ensemble d'informations nécessaires pour l'homologation des nouveaux cultivars. Lorsque les cultivateurs vendent les grains de riz au gouvernement, il existe un système de normalisation. On évalue notamment le poids volumique, le rapport des grains parfaits, la teneur en eau, le rapport d'inclusion de matières étrangères, etc⁸.

Depuis plusieurs siècles, les habitants de tous les pays de la planète consomment du riz sans que l'on ait pu mettre en évidence des effets nocifs ou une quelconque toxicité. Fort d'une longue expérience en matière de consommation de riz, le public est fermement convaincu de l'innocuité de cet aliment. Par conséquent, en vertu de la loi sur les graines et les plants (ministère de l'Agriculture, de la Forêt et des Pêches ou MAFF), aucune évaluation de l'innocuité n'est requise pour les grains de riz issus de plants cultivés de manière naturelle. En vertu de la loi sur l'hygiène des aliments (ministère de la Santé et du Bien-être social), la présence des résidus de pesticides et celle des métaux lourds sont réglementées.

4. Base de données disponible pour l'évaluation traditionnelle

A la station expérimentale agricole nationale d'Hokuriku du MAFF, 6 000 cultivars, incluant Japonica, ont été collectés et évalués. Par ailleurs, à l'institut national des ressources agrobiologiques du ministère de l'agriculture, de la forêt et des pêches (MAFF), on a collecté 5 000 cultivars de riz étrangers et on les a évalués. Une base de données informatisée est disponible dans chacun des instituts. Au centre national sur les plasmas germinatifs du MAFF, des travaux préliminaires sont en cours pour mettre sur pied une base de données à l'échelle nationale, qui sera accessible aux stations de phytogénétique de l'ensemble du pays.

5. Composant/produit original (incluant traits et sources)

Un plant de riz produit par génie génétique a été mis au point à partir d'un protoplaste auquel on a inséré par électroporation un gène codant pour la protéine du virus des stries du riz (RSV) (1.8 kb) et un gène codant pour la résistance à l'hygromycine (1.0 kb) servant de marqueur^{9, 10}.

L'incorporation du gène de la protéine de la capsid du RSV au génome de la plante a été confirmée par une hybridation par la méthode de Southern; la stabilité génétique de la transmission et de l'expression du gène a été confirmée par une analyse selon la méthode de transfert Western. Par ailleurs, dans le test d'inoculation artificielle, les plants de riz transformés ont manifesté un niveau significatif de résistance à l'infection par le RSV. Les plants de riz transformés sont phénotypiquement normaux et fertiles sur le plan de la mise à graine.

Ainsi, une nouvelle caractéristique des grains de riz dans cette étude de cas est la présence, dans ces grains, d'ADN étranger contenant le gène codant pour la protéine de la capsid du RSV ainsi que le gène de la résistance à l'hygromycine.

6. Procédures d'évaluation additionnelles

Comme nous l'avons indiqué ci-dessus, les grains de riz produits par les plants ayant poussé de manière naturelle, qu'ils soient ou non infectés par le RSV, ont été jugés sans danger et sont consommés par les humains de tous âges depuis des siècles. De plus, comme nous l'avons indiqué, les plants de riz transformés présentent des caractéristiques normales sur le plan de la croissance et de la fertilité et sont indifférenciables des plants de riz parentaux.

Si les grains de riz contenant les nouveaux traits sont considérés comme équivalents en substance, il n'y aura pas d'évaluation additionnelle. Toutefois, dans le cas contraire, une nouvelle évaluation additionnelle s'imposera, conformément aux procédures réglementaires en vigueur au niveau national.

Notes et références

1. International Rice Research Institute (1988), *World Rice Statistics, 1987*, p. 257.
2. International Rice Research Institute (1990), *IRRI 1989, Planning for the 1990's*, p. 72.
3. Taira, H. (1988), «Protein and Fat in Rice Grains», *Rice Plant and Rice Grain*, pp. 103-129. (Disponible seulement en japonais.)
4. Juliano, B. O. (1972), «The Rice Caryopsis and Its Composition», *Rice, Chemistry and Technology*, D.F. Houston (ed.), ASCC, Inc., pp. 16-74.
5. Barber, S. (1972), «Milled Rice and Changes During Ageing», *Rice, Chemistry and Technology*, D.F. Houston (ed.), ASCC, Inc., pp. 215-263.
6. International Food Biotechnology Council (1990a), «Methods of Genetic Modification and Their Use», *Biotechnologies and Food : Assuring the Safety of Foods Produced by Genetic Modification*, Partie 2 de *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Vol. 12, n° 3 (décembre), pp. 79-113.
7. International Food Biotechnology Council (1990b), «Safety Evaluation of Whole Foods and Other Complex Mixtures», *Biotechnologies and Food : Assuring the Safety of Foods Produced by Genetic Modification*, Partie 2 de *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Vol. 12, n° 3 (décembre), p. 136-158.
8. Hoshikawa, K. (1989), «Quality of Rice», *The Growing Rice Plant, an Anatomical Monograph*, Nobunkyo, pp. 289-297.
9. Hayakawa, T., *et al.* (1991), «Genetically engineered rice resistant to rice stripe virus, an insect transmitted virus», *Proceedings of 3rd International Congress of the International Society for Plant Molecular Biology*.
10. Ohtsuki, Y., *et al.* (1990), «Transgenic rice plants which express coat protein gene of rice stripe virus», *Abstract 13th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan*, p. 296. (Disponible seulement en japonais.)

Animaux

Dr. David Berkowitz
Office of Biotechnology
United States Food and Drug Administration
États-Unis

avec l'assistance de :
Dr. Vimala Sarma
Genetic Manipulation Advisory Committee
Australie

***Cas n° 1* Animaux produits par des expériences de transgénèse**

1. Points conceptuels à considérer

Le présent exemple traite de la viande provenant de sujets apparemment non transformés dans des expériences de transgénèse mettant en cause des animaux produits de façon traditionnelle utilisés dans l'alimentation. On y suppose que le matériel de transformation est bien caractérisé et n'est pas infectieux.

Au moment où cette étude a été rédigée, la plupart des animaux transgéniques étaient obtenus par injection d'ADN dans le pronucléus d'un ovule fécondé. Le taux de réussite de cette technique est faible chez le porc et le bétail. En général, pas plus de 5 pour cent des animaux produits manifestent clairement le trait associé à l'ADN injecté et peuvent, de ce fait, être réellement considérés comme transgéniques. Si l'on pouvait démontrer que les 95 pour cent restants ne sont absolument pas transgéniques, on pourrait alors affirmer qu'ils sont équivalents en substance aux animaux produits de façon traditionnelle et il devrait être possible, par conséquent, de les commercialiser comme aliments. En principe, il n'est pas possible de démontrer sans équivoque que toute cellule de l'organisme d'un animal est exempte d'un transgène donné. Mais, si les critères décrits ci-dessous se trouvaient être remplis, ce ne serait plus nécessaire et l'animal pourrait être considéré comme équivalent en substance aux animaux non traités.

2. Organisme/produit

Le produit considéré dans le présent exemple est constitué par les parties comestibles du porc et du bétail, mais on pourrait également appliquer cette étude à d'autres

produits de la viande et de la volaille dérivés des animaux utilisés couramment dans l'alimentation.

3. Évaluation traditionnelle du produit

Les renseignements sur l'élevage des animaux traditionnellement utilisés dans l'alimentation, notamment le porc et le bétail, remontent à l'antiquité. Durant ces longues années, on n'a jamais mis en cause une race ou une lignée particulière d'un animal utilisé communément dans l'alimentation en ce qui concerne les problèmes d'innocuité alimentaire.

Les animaux produits de façon traditionnelle font l'objet d'inspections sur le plan des maladies et de la «salubrité». Par ailleurs, si les animaux ont été traités avec des produits pharmacologiques, les taux de ces substances dans les tissus doivent être sans danger ou être inférieurs aux valeurs admissibles établies avant que les animaux ne soient commercialisés sous forme de denrées alimentaires.

Les animaux sélectionnés par les programmes d'élevage traditionnel et destinés à être utilisés comme aliments n'ont pas fait l'objet d'examen particuliers en matière d'innocuité alimentaire.

4. Bases de données disponibles pour l'évaluation traditionnelle

Les pays de l'OCDE ont des normes similaires en ce qui concerne l'inspection *ante mortem* et *post mortem* des animaux à l'abattoir, ainsi que pour la transformation des produits qui en découlent. Les normes organoleptiques sont bien établies et sont assorties d'analyses en laboratoire pour la détection des agents infectieux et des résidus de produits pharmaceutiques ou chimiques. On dispose d'une grande quantité de données de base sur la composition et les concentrations des éléments normaux dans les produits à base de viande.

5. Composant/produit original

Les animaux peuvent être considérés comme non transgéniques et par conséquent comme équivalents en substance aux animaux produits de façon traditionnelle si la présence du transgène n'est pas directement détectée, ou si son absence peut être déduite sur la base d'un certain nombre de critères supplémentaires.

La réaction en chaîne de la polymérase (RCP) permet de détecter les gènes insérés à de très faibles concentrations, très facilement dans un nombre de cellules aussi bas que 0.1 pour cent des cellules examinées¹. En d'autres termes, on est presque certain de pouvoir détecter un transgène s'il est présent dans plus que quelques cellules. On dit des animaux qui ont incorporé le transgène dans certaines de leurs cellules, mais pas toutes, qu'ils sont «mosaïques». Le mosaïcisme est une possibilité qui ne peut pas être définitivement écartée par la technique de RCP, car il est toujours possible qu'une faible fraction de cellules, voire une seule cellule de l'animal, soit porteuse du transgène.

La présence d'un faible pourcentage de cellules transgéniques dans un organisme mosaïque aura vraisemblablement peu de conséquence en ce qui concerne l'innocuité alimentaire. L'utilisation des trois critères ci-dessous en plus de la technique de RCP devrait étayer les arguments en faveur de l'équivalence en substance avec les animaux parentaux non transformés :

- a) le produit du gène inséré n'est pas détecté;
- b) il n'y a aucune expression phénotypique évidente du transgène;
- c) l'animal est sain.

Étant donné que les gènes exercent leurs effets au moyen de leurs produits, la non-détection du produit du gène est une autre indication de l'absence du gène ou de sa non-expression. On peut parvenir à la même conclusion si aucune des caractéristiques phénotypiques associées au transgène n'est présente. Enfin, la nécessité de disposer d'un animal sain rend peu probable la possibilité qu'un transgène non détecté ait causé un effet secondaire ou pléiotropique inattendu.

Par conséquent, on peut considérer que les animaux provenant d'expériences transgéniques sont équivalents en substance aux animaux élevés par des méthodes traditionnelles si le transgène n'est pas détecté par une mesure directe, et si les trois critères susmentionnés sont satisfaits.

Cas n° 2 Porc transgénique pour la production de somatotropine porcine

1. Points conceptuels à considérer

Le présent exemple décrit l'établissement de l'équivalence en substance du porc possédant un transgène de la somatotropine porcine. On peut affirmer que ces animaux transgéniques sont équivalents en substance aux animaux traditionnels à partir de l'évaluation de quatre caractéristiques : le produit du gène, l'ADN, l'organisme et les effets pléiotropiques possibles. L'exemple illustre l'utilisation des concepts de « certitude raisonnable » et d'« examen séquentiel ».

2. Produit/organisme

Le produit considéré dans cet exemple est constitué par les parties comestibles du porc porteur du transgène de la somatotropine porcine.

3. Évaluation traditionnelle du produit

Comme dans le cas n° 1 ci-dessus.

4. Base de données disponible pour l'évaluation traditionnelle

Elle est la même que dans le cas n° 1. Toutefois, les animaux traditionnellement sélectionnés pour leur pauvreté en graisses ou leur croissance rapide devraient être inclus dans la base de données. Certains de ces animaux (par exemple les vaches laitières) ont des taux de somatotropine élevés.

5. Composant/produit original

Des porcs transgéniques sains porteurs du gène de la somatotropine porcine ont été produits en Australie. Ce gène produit une molécule de somatotropine identique à la somatotropine native du porc. De surcroît, le gène est lié à un promoteur fabriqué en modifiant le promoteur de la métallothionine, ce qui permet de stopper l'expression du gène en supprimant le zinc et le cuivre de l'alimentation. L'équivalence en substance est établie par un examen séquentiel des produits du gène, de l'ADN, de l'organisme et des effets pléiotropiques possibles.

Le produit du transgène est la somatotropine porcine. Toutefois, parce que le promoteur de la métallothionine permet d'inactiver le transgène en supprimant le zinc de l'alimentation, le taux de somatotropine n'est pas différent de celui des animaux témoins

au moment de la commercialisation. Le promoteur de la métallothionine n'engendre pas de produit.

L'ADN inséré dans ces porcs n'est pas infectieux. L'ADN non infectieux est équivalent en substance à l'ADN contenu dans l'alimentation humaine, qui inclut tout le matériel génétique provenant de tous les organismes consommés.

Les animaux transgéniques possèdent toutes les caractéristiques et l'aspect des organismes traditionnels, exception faite des traits modifiés associés au gène de la somatotropine. Les animaux sont par conséquent considérés comme équivalents en substance aux animaux traditionnels.

Il est peu vraisemblable que les effets pléiotropiques constituent un problème pour l'innocuité alimentaire des animaux sains. Ces effets inattendus sont causés par l'insertion non contrôlée du transgène en un site chromosomique, insertion qui accroît ou diminue l'expression de l'un des gènes de l'animal hôte, qui peut inactiver un gène, ou encore qui peut modifier le métabolisme normal de la cellule ou sa duplication. Si l'animal est sain, on peut supposer avec une certitude raisonnable l'innocuité de l'animal en tant qu'aliment, car des niveaux dangereux d'un produit de gène pharmacologiquement actif affecteraient la santé de l'animal lui-même.

On établit l'équivalence en substance en déterminant que le produit du gène est identique sur le plan structural à la somatotropine porcine normale et que la concentration n'est pas supérieure aux valeurs normales. L'ADN du transgène n'est pas infectieux, l'animal a une apparence normale et il n'existe aucun signe d'effets pléiotropiques.

Notes et références

1. Stetler-Stevenson, M., *et al.* (1988), *Blood*, 72:1822-1825. Les auteurs affirment qu'il existe une sensibilité potentielle de détection d'un gène dans 2×10^5 cellules.

Annexe I

Mandat du groupe de travail sur l'innocuité des aliments

1. Portée et objectifs

Le Groupe de travail sur l'innocuité des aliments du Groupe des experts nationaux sur la sécurité et les réglementations en biotechnologie (GEN) traitera des questions et des principes scientifiques mis en cause dans l'évaluation de l'innocuité de l'emploi¹ des nouveaux aliments ou constituants alimentaires. On accordera une attention particulière aux nouveaux aliments et constituants alimentaires produits par la biotechnologie. Le Groupe de travail ne traitera pas des principes scientifiques relatifs à l'évaluation de l'innocuité des additifs alimentaires, des contaminants, des adjuvants de fabrication et des matériaux de conditionnement. Ces principes sont bien établis à l'échelle tant nationale qu'internationale. De même, le Groupe de travail n'abordera pas les principes de la sécurité de ces produits pour l'environnement, car cet aspect a déjà fait l'objet de publications de l'OCDE et d'autres groupes de travail du GEN.

2. Les concepts sous-tendant les travaux

Compte tenu des multiples avantages pour la santé, la nutrition, la préservation et la production des aliments que l'on peut tirer de l'introduction de nouveaux aliments et constituants alimentaires produits par la biotechnologie dans les disponibilités alimentaires, les buts des présents travaux sont les suivants :

- a) élaborer les principes scientifiques nécessaires pour assurer que l'innocuité des nouveaux aliments et constituants alimentaires sera à tout le moins équivalente en substance à celle des produits traditionnels correspondants largement acceptés ;
- b) développer des principes scientifiques touchant particulièrement à l'innocuité de l'emploi des nouveaux aliments ou constituants alimentaires d'origine microbienne, végétale ou animale ;
- c) explorer les procédures visant à maintenir la flexibilité et le caractère opportun des principes, une fois élaborés ;
- d) prendre en considération les principes, critères, procédures, arbres décisionnels, méthodes, lignes directrices ainsi que les résultats des réalisations scientifiques récentes en relation avec l'évaluation de l'innocuité alimentaire déjà disponibles ou en préparation ;
- e) mettre en commun les idées, les données et les informations des experts, des pays Membres et des autres organisations internationales, notamment l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) ainsi que les autres corps consultatifs concernés sur l'innocuité des aliments, afin d'accroître la coopération et d'harmoniser les résultats des présents travaux.

3. Questions devant être abordées

Les questions devant être abordées par le Groupe de travail sont les suivantes :

- a) les principes scientifiques qui sous-tendent la définition d'un nouvel aliment ou constituant alimentaire;
- b) le recensement des méthodes permettant de distinguer les nouveaux aliments ou constituants alimentaires et les produits traditionnels correspondants;
- c) considérant l'innocuité des aliments et des constituants alimentaires traditionnels, établir si ces aliments et les jugements sur leur innocuité constituent un cadre de référence satisfaisant pour évaluer l'innocuité des nouveaux aliments ou constituants alimentaires;
- d) déterminer les méthodes permettant d'établir l'équivalence en substance de l'innocuité des nouveaux aliments ou constituants alimentaires avec les produits traditionnels correspondants;
- e) identification des méthodes devant être utilisées pour établir l'innocuité des nouveaux aliments ou constituants alimentaires pour lesquels il n'existe pas de produit traditionnel correspondant.

4. Approches et processus à employer

- a) Les modèles ou les exemples de nouveaux aliments ou de constituants alimentaires seront recensés et les informations disponibles quant à l'évaluation de leur innocuité seront recueillies et utilisées pour faciliter la mise au point et/ou la démonstration de l'applicabilité des principes scientifiques proposés et des méthodes connexes pour évaluer l'usage des nouveaux aliments ou constituants alimentaires.
- b) Le Groupe de travail aidera le Secrétariat à collecter et à diffuser rapidement la documentation existante. A la suite d'un examen des données disponibles, le Secrétariat, en consultation avec le président, préparera un document afin de faciliter la première réunion du Groupe de travail.
- c) Le Groupe de travail doit se réunir au printemps 1991 pour élaborer une version préliminaire de l'énoncé des méthodes et des principes scientifiques. Avant la réunion, les membres du groupe consulteront les instances nationales compétentes afin d'obtenir leurs commentaires sur les informations et les documents préparatoires disponibles. A la suite de la réunion, les experts du Groupe de travail devraient solliciter les commentaires des organismes ou ministères appropriés et les transmettre au président et au Secrétariat afin qu'ils puissent être utilisés pour réviser la version préliminaire de l'énoncé des principes.
- d) Le document préliminaire de l'énoncé des principes sera transmis aux membres du Groupe des experts gouvernementaux sur la sécurité et les réglementations en biotechnologie en août 1991. Les membres du GEN pourront alors examiner le document préliminaire et formuler leurs commentaires avant la réunion plénière suivante.

Notes et références

1. L'innocuité de l'emploi s'appuie sur le concept selon lequel il devrait exister une probabilité raisonnable de l'absence de danger résultant des usages prévus. En ce qui concerne les aliments et les constituants alimentaires, l'emploi sans danger est celui qui présente un risque socialement acceptable dans les conditions prévues de consommation.

Annexe II

Liste sélective de documents ou de publications relatifs à l'évaluation de l'innocuité des aliments

Le Groupe de travail a examiné un certain nombre de documents et publications, disponibles dans les pays de l'OCDE, relatifs à l'évaluation de l'innocuité des aliments. Parmi ceux-ci :

Advisory Committee on Novel Foods and Processes (1991), *Department of Health Report on Health and Social Subjects n° 38. Guidelines on the Assessment of Novel Foods and Processes*, London (HMSO). Adresse : Administrative Secretary, Advisory Committee on Novel Foods and Processes, Room 609, Eileen House, 80/94 Newington Causeway, Londres SE1 6EF, Royaume-Uni.

ILSI (International Life Sciences Institute) (1989), *Assessment of Novel Foods. A Discussion Paper Prepared by an ILSI Europe Technical Committee on Novel Foods*. Adresse : ILSI European Branch, Avenue E. Mounier 83 – Bte 6, B-1200, Bruxelles, Belgique. Téléfax : (32)(2) 762-00-44.

International Food Biotechnology Council (1990), *Biotechnologies and Food : Assuring the Safety of Foods Produced by Genetic Modification, Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Vol. 12, n° 3 (décembre). Adresse : International Food Biotechnology Council, 1126 Sixteenth Street, NW, Suite 300, Washington, D.C. 20036, États-Unis.

Japan Food Sanitation Council (1991), *Guidelines for Foods and Food Additives Produced by Recombinant DNA Techniques* (sont également inclus, *Basic Principles on Safety Assessment for Foods and Food Additives Produced by Biotechnology* et *Guidelines for Manufacturing Foods and Food Additives by Application of Recombinant DNA Techniques*). ISBN 4-8058-0960-4 C2045. (Traduit en anglais.) Disponible auprès de : Chuo Hoki Publishing Company, 2-27-4 Yoyogi, Shibuya, Tokyo, 151, Japon. Téléphone : (81)(3) 3379-3861. Prix : Y 2000.

Japanese Research and Development Association for Bioreactor System in Food Industry (1991), *Guidelines for Quality Assurance of Food Produced by Bioreactor*. Adresse : Kodenba-chou 17-17, Nihonbashi, Chiyodaku, Tokyo, Japon. Téléfax : (81)(3) 3663-7684.

National Agricultural Biotechnology Council (1990), *Agricultural Biotechnology, Food Safety and Nutritional Quality for the Consumer*, NABC Report n° 2. Adresse : NABC, 159 Biotechnology Building, Cornell University, Ithaca, New York 14853-2703, États-Unis. (Gratuit pour un exemplaire; exemplaires supplémentaires disponibles au prix de \$ 5.00).

Nordic Working Group on Food Toxicology and Risk Evaluation (1991), *Food and New Biotechnology – Novelty, safety and control aspects of foods made by new biotechnology*, Nord 1991 : 18. Adresse : Nordic Council of Ministers, Store Strandstraede 18, DK-1255 Copenhagen K, Danemark.

Organisation mondiale de la santé (1987), *Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food*, IPCS Environmental Health Criteria 70. Adresse : Distribution et vente, Organisation mondiale de la santé, 1211 Genève 27, Suisse.

Organisation mondiale de la santé (1991), *Strategies for Assessing the Safety of Foods Produced by Biotechnology, Report of a Joint FAO/WHO Consultation*. Adresse : Distribution et vente, Organisation mondiale de la santé, 1211 Genève 27, Suisse.

United States Environmental Protection Agency (1989), *Pesticide Assessment Guidelines : Subdivision M – Microbial and Biochemical Pest Control Agents (Part A)*, n° PB89-211676. Disponible auprès de : National Technical Information Service, US Department of Commerce, 5285 Port Royal Road, Springfield, Virginia 22161, États-Unis. Téléfax : (1)(703) 321-8199.

Annexe III

Liste des participants
Groupe de travail de l'OCDE sur l'innocuité des aliments et la biotechnologie

Président

Dr. Frank Young
Deputy Assistant Secretary
Department of Health and Human Services
Washington, D.C.
États-Unis

ALLEMAGNE

Prof. Dr. Klaus Dieter Jany
Federal Research Centre for Nutrition (BFE)
Karlsruhe

Dr. Manfred J. J. Schmitz
Ministry of Health (BMG)
Bonn

AUSTRALIE

Dr. Vimala Sarma
Secretary, Genetic Manipulation Advisory Committee
Canberra

AUTRICHE

Dr. Helmut Schwab
Institut für Biotechnologie
Graz

BELGIQUE

M. Jan de Brabandere
Belgian Science Policy Office
Bruxelles

M. Ch. Cremer
Inspection Denrées Alimentaires
Ministère de la Santé publique
Bruxelles

CANADA

Dr. Terry Walker
Industry, Science and Technology
Ottawa

Dr. Sol Gunner
Directeur général, Direction des aliments
Direction générale de la protection de la santé
Santé et Bien-être social Canada
Ottawa

Dr. Jean Hollebhone
Directeur, IPP Div. Contrôle des pesticides
Agriculture Canada
Ottawa

DANEMARK

Dr. Ib Knudsen
Head of Institute
National Food Agency of Denmark
Institute of Toxicology
Søborg

M. Jøern Mahler
Novo-Nordisk
Bagsvaerd

Dr. Folmer D. Eriksen
Scientific Officer
National Food Agency of Denmark
Institute of Toxicology
Søborg

Dr. Ilona Krypsin-Soerensen
Scientific Officer
National Food Agency of Denmark
Institute of Toxicology
Søborg

Mme Inge Meyland
Senior Scientific Officer
National Food Agency of Denmark
Institute of Toxicology
Søborg

Dr. Jan Pedersen
Scientific Officer
National Food Agency of Denmark
Institute of Toxicology
Søborg

Dr. Joergen Schlundt
Scientific Officer
National Food Agency of Denmark
Institute of Toxicology
Søborg

ÉTATS-UNIS

Dr. David Berkowitz
Director, Technology Transfer and Co-ordination Staff
USDA-FSIS
Washington, D.C.

Dr. James Maryanski
FDA Center for Food Safety and Applied Nutrition
Washington, D.C.

Dr. Lawrence Zeph
US EPA
Washington, D.C.

Dr. Eric Flamm
US FDA, Office of Biotechnology
Rockville, Maryland

Dr. Sue A. Tolin
Department of Plant Pathology
Virginia Polytechnic Institute
Blacksburg, Virginia

Dr. Sally MaCammon
Animal and Plant Health Inspection Service
USDA
Washington, D.C.

Dr. Henry I. Miller
US FDA, Office of Biotechnology,
Rockville, Maryland

Dr. John J. Cahrssen
Associate Director
President's Council on Competitiveness
Office of the Vice President
The White House
Washington, D.C.

FINLANDE

Dr. Anja Hallikainen
Senior Research Officer
National Food Administration
Helsinki

FRANCE

M. Philippe Guignard
Ministère de l'Agriculture et de la Forêt
Direction générale de l'alimentation
Paris

M. Jean-Marc Bournigal
Ministère de l'Agriculture et de la Forêt
Direction générale de l'alimentation
Paris

M. Hubert Serry-Wilszek
Ministère de l'Agriculture et de la Forêt
Direction générale de l'alimentation
Paris

M. Francis Duchiron
ORSAN
Les Ulis

M. Olivier Pierre
Ministère de l'Économie, des Finances et du Budget
Paris

Mme Michèle Vallet
Ministère de la Santé
Paris

Dr. Pierre Dupuy
Comité de la santé publique
Ministère de la Santé
INRA
Dijon

GRÈCE

Dr. Spyridon B. Litsas
General Secretariat of Research and Technology
Athènes

ITALIE

M. Vincenzo Lungagnani
ASSOBIOTEC
Milan

JAPON

M. Yuichiro Hirano
Food Sanitation Division
Ministry of Health and Welfare
Tokyo

M. Hidemasa Yamamoto
Deputy Director
Environmental Research and Technology Division
Planning and Co-ordination Bureau
Environment Agency
Tokyo

M. Akihiko Mine
Japan Bioindustry Association
Tokyo

Dr. Shizuo Kadoya
Japan Health Science Foundation
Tokyo

M. Michitaru Abe
Deputy Director, Economic Affairs Division
Pharmaceutical Affairs Bureau
Ministry of Health and Welfare
Tokyo

M. Hisao Uchida
Teikyo University
Tokyo

Dr. Akira Hasebe
Biotechnology Division
Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries
Tokyo

M. Osamu Tasaka
OCDE
Japanese Permanent Delegation
Paris

Dr. Koichi Takinami
Japan Bioindustry Association
Tokyo

M. Masaru Masuda
Director, Biochemical Industry Division
Basic Industries Bureau
Ministry of International Trade and Industry
Tokyo

Dr. Koichiro Nakagawa
Ministry of Health and Welfare
Food Sanitation Division
Tokyo

Dr. Ken-ichi Hayashi
Society for Techno-Innovation
of Agriculture, Forestry and Fisheries
Tokyo

NORVÈGE

Mme Grete Gjertsen
Adviser
Ministry of Health and Social Affairs
Oslo

PAYS-BAS

Dr. Hans Bergmans
Secretary VCOGEM
Provisional Committee on Genetic Modification
Utrecht

PORTUGAL

Prof. Luis Archer
Faculdade Ciências e Tecnologia
Universidade Nova de Lisboa
Monte da Caparica

ROYAUME-UNI

Dr. David Jonas
Ministry of Agriculture, Fisheries and Food
Londres

Mme Ranjini Rasaiah
Ministry of Agriculture, Fisheries and Food
Londres

SUÈDE

Dr. Gustaf Brunivs
The Swedish and DNA Advisory Committee
Solna

SUISSE

Dr. Martin Kuenzi
Ciba-Geigy AG
Pharmaceutical Division Biotechnology
Basel

Dr. Josef Schlatter
Institute of Toxicology
Schwerzenbach

EX-RÉPUBLIQUE SOCIALISTE FÉDÉRATIVE DE YOUGOSLAVIE

Dr. Zuezdana Popovic
Institute of Molecular Genetics and Genetic Engineering
Belgrade

COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES (CCE)

M. H. Pedersen
DG-X1/A/2
Directorate General
Environment Nuclear Safety and Civil Protection
Bruxelles

M. P.S. Gray
DG III/C
Internal Market and Industrial Affairs
Bruxelles

M. M.A. Granero-Rosell
Directorate General
Internal Market and Industrial Affairs
Foodstuffs Division DG-III/C/I
Bruxelles

SECRÉTARIAT DE L'OCDE

Dr. Victor Morgenroth
Direction de l'environnement

Mme Bruna Teso
Direction de la science, de la technologie et de l'industrie

Dr. Seizo Sumida
Direction de la science, de la technologie et de l'industrie

Dr. Salomon Wald
Direction de la science, de la technologie et de l'industrie

Dr. Peter W. E. Kearns
Direction de l'environnement

**MAIN SALES OUTLETS OF OECD PUBLICATIONS
PRINCIPAUX POINTS DE VENTE DES PUBLICATIONS DE L'OCDE**

ARGENTINA - ARGENTINE

Carlos Hirsch S.R.L.
Galería Güemes, Florida 165, 4º Piso
1333 Buenos Aires Tel. (1) 331.1787 y 331.2391
Telefax: (1) 331.1787

AUSTRALIA - AUSTRALIE

D.A. Information Services
648 Whitehorse Road, P.O.B 163
Mitcham, Victoria 3132 Tel. (03) 873.4411
Telefax: (03) 873.5679

AUSTRIA - AUTRICHE

Gerold & Co.
Graben 31
Wien I Tel. (0222) 533.50.14

BELGIUM - BELGIQUE

Jean De Lannoy
Avenue du Roi 202
B-1060 Bruxelles Tel. (02) 538.51.69/538.08.41
Telefax: (02) 538.08.41

CANADA

Renouf Publishing Company Ltd.
1294 Algoma Road
Ottawa, ON K1B 3W8 Tel. (613) 741.4333
Telefax: (613) 741.5439

Stores:

61 Sparks Street
Ottawa, ON K1P 5R1 Tel. (613) 238.8985
211 Yonge Street
Toronto, ON M5B 1M4 Tel. (416) 363.3171

Les Éditions La Liberté Inc.
3020 Chemin Sainte-Foy
Sainte-Foy, PQ G1X 3V6 Tel. (418) 658.3763
Telefax: (418) 658.3763

Federal Publications

165 University Avenue
Toronto, ON M5H 3B8 Tel. (416) 581.1552
Telefax: (416) 581.1743

Les Publications Fédérales

1185 Avenue de l'Université
Montréal, PQ H3B 3A7 Tel. (514) 954.1633
Telefax: (514) 954.1633

CHINA - CHINE

China National Publications Import
Export Corporation (CNPIEC)
16 Gongti E. Road, Chaoyang District
P.O. Box 88 or 50
Beijing 100704 PR Tel. (01) 506.6688
Telefax: (01) 506.3101

DENMARK - DANEMARK

Munksgaard Export and Subscription Service
35, Nørre Søgade, P.O. Box 2148
DK-1016 København K Tel. (33) 12.85.70
Telefax: (33) 12.93.87

FINLAND - FINLANDE

Akateeminen Kirjakauppa
Keskuskatu 1, P.O. Box 128
00100 Helsinki Tel. (358 0) 12141
Telefax: (358 0) 121.4441

FRANCE

OECD/OCDE
Mail Orders/Commandes par correspondance:
2, rue André-Pascal
75775 Paris Cedex 16 Tel. (33-1) 45.24.82.00
Telefax: (33-1) 45.24.81.76 or (33-1) 45.24.85.00
Telex: 640048 OCDE

OECD Bookshop/Librairie de l'OCDE :

33, rue Octave-Feuillet
75016 Paris Tel. (33-1) 45.24.81.67
(33-1) 45.24.81.81

Documentation Française

29, quai Voltaire
75007 Paris Tel. 40.15.70.00

Gibert Jeune (Droit-Économie)
6, place Saint-Michel
75006 Paris Tel. 43.25.91.19

Librairie du Commerce International
10, avenue d'Iéna
75016 Paris Tel. 40.73.34.60

Librairie Dunod
Université Paris-Dauphine
Place du Maréchal de Lattre de Tassigny
75016 Paris Tel. 47.27.18.56

Librairie Lavoisier
11, rue Lavoisier
75008 Paris Tel. 42.65.39.95

Librairie L.G.D.J. - Montchrestien
20, rue Soufflot
75005 Paris Tel. 46.33.89.85

Librairie des Sciences Politiques
30, rue Saint-Guillaume
75007 Paris Tel. 45.48.36.02

P.U.F.
49, boulevard Saint-Michel
75005 Paris Tel. 43.25.83.40

Librairie de l'Université
12a, rue Nazareth
13100 Aix-en-Provence Tel. (16) 42.26.18.08

Documentation Française
165, rue Garibaldi
69003 Lyon Tel. (16) 78.63.32.23

Librairie Decitre
29, place Bellecour
69002 Lyon Tel. (16) 72.40.54.54

GERMANY - ALLEMAGNE

OECD Publications and Information Centre
August-Bebel-Allee 6
D-W 5300 Bonn 2 Tel. (0228) 959.120
Telefax: (0228) 959.12.17

GREECE - GRÈCE

Librairie Kauffmann
Mavrokordatou 9
106 78 Athens Tel. 322.21.60
Telefax: 363.39.67

HONG-KONG

Swindon Book Co. Ltd.
13-15 Lock Road
Kowloon, Hong Kong Tel. 366.80.31
Telefax: 739.49.75

HUNGARY - HONGRIE

Euro Info Service
kázmér u.45
1121 Budapest Tel. (1) 182.00.44
Telefax: (1) 182.00.44

ICELAND - ISLANDE

Mál Mog Menning
Laugavegi 18, Pósthólf 392
121 Reykjavik Tel. 162.35.23

INDIA - INDE

Oxford Book and Stationery Co.
Scindia House
New Delhi 110001 Tel. (11) 331.5896/5308
Telefax: (11) 332.5993

17 Park Street
Calcutta 700016 Tel. 240832

INDONESIA - INDONÉSIE

Pdii-Lipi
P.O. Box 269/JKSMG/88
Jakarta 12790 Tel. 583467
Telex: 62 875

IRELAND - IRLANDE

TDC Publishers - Library Suppliers
12 North Frederick Street
Dublin 1 Tel. 74.48.35/74.96.77
Telefax: 74.84.16

ISRAEL

Electronic Publications only
Publications électroniques seulement
Sophist Systems Ltd.
71 Allenby Street
Tel-Aviv 65134 Tel. 3-29.00.21
Telefax: 3-29.92.39

ITALY - ITALIE

Libreria Commissionaria Sansoni
Via Duca di Calabria 1/1
50125 Firenze Tel. (055) 64.54.15
Telefax: (055) 64.12.57

Via Bartolini 29
20155 Milano Tel. (02) 36.50.83

Editrice e Libreria Herder
Piazza Montecitorio 120
00186 Roma Tel. 679.46.28
Telefax: 678.47.51

Libreria Hoepli
Via Hoepli 5
20121 Milano Tel. (02) 86.54.46
Telefax: (02) 805.28.86

Libreria Scientifica
Dott. Lucio de Biasio 'Aeiou'
Via Coronelli, 6
20146 Milano Tel. (02) 48.95.45.52
Telefax: (02) 48.95.45.48

JAPAN - JAPON

OECD Publications and Information Centre
Landic Akasaka Building
2-3-4 Akasaka, Minato-ku
Tokyo 107 Tel. (81.3) 3586.2016
Telefax: (81.3) 3584.7929

KOREA - CORÉE

Kyobo Book Centre Co. Ltd.
P.O. Box 1658, Kwang Hwa Moon
Seoul Tel. 730.78.91
Telefax: 735.00.30

MALAYSIA - MALAISIE

Co-operative Bookshop Ltd.
University of Malaya
P.O. Box 1127, Jalan Pantai Baru
59700 Kuala Lumpur
Malaysia Tel. 756.5000/756.5425
Telefax: 757.3661

MEXICO - MEXIQUE

Revistas y Periodicos Internacionales S.A. de C.V.
Florencia 57 - 1004
Mexico, D.F. 06600 Tel. 207.81.00
Telefax: 208.39.79

NETHERLANDS - PAYS-BAS

SDU Uitgeverij
Christoffel Plantijnstraat 2
Postbus 20014
2500 EA's-Gravenhage Tel. (070 3) 78.99.11
Voor bestellingen: Tel. (070 3) 78.98.80
Telefax: (070 3) 47.63.51

**NEW ZEALAND
NOUVELLE-ZÉLANDE**

Legislation Services
P.O. Box 12418
Thorndon, Wellington Tel. (04) 496.5652
Telefax: (04) 496.5698

NORWAY - NORVÈGE

Narvesen Info Center - NIC
 Bertrand Narvesens vei 2
 P.O. Box 6125 Etterstad
 0602 Oslo 6
 Tel. (02) 57.33.00
 Telefax: (02) 68.19.01

PAKISTAN

Mirza Book Agency
 65 Shahrah Quaid-E-Azam
 Lahore 54000
 Tel. (42) 353.601
 Telefax: (42) 231.730

PHILIPPINE - PHILIPPINES

International Book Center
 5th Floor, Filipinas Life Bldg.
 Ayala Avenue
 Metro Manila
 Tel. 81.96.76
 Telex 23312 RHP PH

PORTUGAL

Livraria Portugal
 Rua do Carmo 70-74
 Apart. 2681
 1117 Lisboa Codex
 Tel.: (01) 347.49.82/3/4/5
 Telefax: (01) 347.02.64

SINGAPORE - SINGAPOUR

Information Publications Pte. Ltd.
 41, Kallang Pudding, No. 04-03
 Singapore 1334
 Tel. 741.5166
 Telefax: 742.9356

SPAIN - ESPAGNE

Mundi-Prensa Libros S.A.
 Castelló 37, Apartado 1223
 Madrid 28001
 Tel. (91) 431.33.99
 Telefax: (91) 575.39.98

Libreria Internacional AEDOS

Consejo de Ciento 391
 08009 - Barcelona
 Tel. (93) 488.34.92
 Telefax: (93) 487.76.59

Llibreria de la Generalitat

Palau Moja
 Rambla dels Estudis, 118
 08002 - Barcelona
 (Subscripcions) Tel. (93) 318.80.12
 (Publicacions) Tel. (93) 302.67.23
 Telefax: (93) 412.18.54

SRI LANKA

Centre for Policy Research
 c/o Colombo Agencies Ltd.
 No. 300-304, Galle Road
 Colombo 3
 Tel. (1) 574240, 573551-2
 Telefax: (1) 575394, 510711

SWEDEN - SUÈDE

Fritzes Fackboks-företaget
 Box 16356
 Regeringsgatan 12
 103 27 Stockholm
 Tel. (08) 690.90.90
 Telefax: (08) 20.50.21

Subscription Agency - Agence d'abonnements

Wennergren-Williams AB
 P.O. Box 1305
 171 25 Solna
 Tél. (08) 705.97.50
 Téléfax : (08) 27.00.71

SWITZERLAND - SUISSE

Maditec S.A. (Books and Periodicals - Livres
 et périodiques)
 Chemin des Palettes 4
 Case postale 2066
 1020 Renens 1
 Tel. (021) 635.08.65
 Telefax: (021) 635.07.80

Librairie Payot S.A.

4, place Pépinet
 1003 Lausanne
 Tel. (021) 341.33.48
 Telefax: (021) 341.33.45

Librairie Unilivres

6, rue de Candolle
 1205 Genève
 Tel. (022) 320.26.23
 Telefax: (022) 329.73.18

Subscription Agency - Agence d'abonnement

Dynapresse Marketing S.A.
 38 avenue Vibert
 1227 Carouge
 Tel.: (022) 308.07.89
 Telefax : (022) 308.07.99

See also - Voir aussi :

OECD Publications and Information Centre
 August-Bebel-Allee 6
 D-W 5300 Bonn 2 (Germany) Tel. (0228) 959.120
 Telefax: (0228) 959.12.17

TAIWAN - FORMOSE

Good Faith Worldwide Int'l. Co. Ltd.
 9th Floor, No. 118, Sec. 2
 Chung Hsiao E. Road
 Taipei
 Tel. (02) 391.7396/391.7397
 Telefax: (02) 394.9176

THAILAND - THAÏLANDE

Suksit Siam Co. Ltd.
 113, 115 Fuang Nakhon Rd.
 Opp. Wat Rajbopith
 Bangkok 10200
 Tel. (662) 251.1630
 Telefax: (662) 236.7783

TURKEY - TURQUIE

Kültür Yayinlari Is-Türk Ltd. Sti.
 Atatürk Bulvari No. 191/Kat 13
 Kavaklidere/Ankara Tel. 428.11.40 Ext. 2458
 Dolmabahce Cad. No. 29
 Besiktas/Istanbul
 Tel. 260.71.88
 Telex: 43482B

UNITED KINGDOM - ROYAUME-UNI

HMSO
 Gen. enquiries Tel. (071) 873 0011

Postal orders only:

P.O. Box 276, London SW8 5DT
 Personal Callers HMSO Bookshop
 49 High Holborn, London WC1V 6HB
 Telefax: (071) 873 8200

Branches at: Belfast, Birmingham, Bristol, Edinburgh, Manchester

UNITED STATES - ÉTATS-UNIS

OECD Publications and Information Centre
 2001 L Street N.W., Suite 700
 Washington, D.C. 20036-4910 Tel. (202) 785.6323
 Telefax: (202) 785.0350

VENEZUELA

Libreria del Este
 Avda F. Miranda 52, Aptdo. 60337
 Edificio Galipán
 Caracas 106 Tel. 951.1705/951.2307/951.1297
 Telegram: Libreste Caracas

Subscription to OECD periodicals may also be placed through main subscription agencies.

Les abonnements aux publications périodiques de l'OCDE peuvent être souscrits auprès des principales agences d'abonnement.

Orders and inquiries from countries where Distributors have not yet been appointed should be sent to: OECD Publications Service, 2 rue André-Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France.

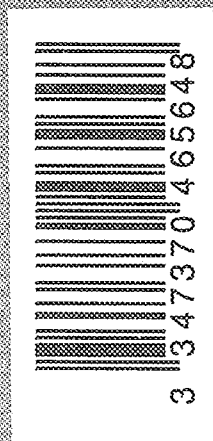
Les commandes provenant de pays où l'OCDE n'a pas encore désigné de distributeur devraient être adressées à : OCDE, Service des Publications, 2, rue André-Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France.

ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ DES DENRÉES ALIMENTAIRES ISSUES DE LA BIOTECHNOLOGIE MODERNE

CONCEPTS ET PRINCIPES

La biotechnologie moderne élargit l'éventail des modifications génétiques que l'on peut apporter aux organismes alimentaires et accroît la diversité des sources possibles de denrées alimentaires. Cet ouvrage définit les principes scientifiques à respecter dans les évaluations de sécurité des nouveaux aliments et constituants alimentaires, sur la base d'une comparaison avec des aliments dont la consommation n'a jamais soulevé de problème.

Le Groupe d'experts nationaux de l'OCDE sur la sécurité en biotechnologie est convenu que la méthode la plus commode pour établir l'innocuité des aliments issus de la biotechnologie moderne consiste à examiner s'ils sont «substantiellement équivalents» à des produits alimentaires traditionnels analogues. Les études de cas réunies dans ce volume illustrent l'application du concept d'équivalence substantielle.



(93 93 04 2) ISBN 92-64-23859-X

FF 80