

**LIGNES DIRECTRICES RELATIVES À
L'ÉVALUATION
DE L'INNOCUITÉ DES ALIMENTS NOUVEAUX**

VOLUME II

**Microorganismes et Plantes Modifiés
Génétiquement**

**Direction des aliments
Direction générale de la
protection de la santé
Santé Canada**

Septembre 1994

TABLE DES MATIÈRES

Partie 1.	INTRODUCTION
Partie 2.	MICROORGANISMES MODIFIÉS GÉNÉTIQUEMENT ET LEURS PRODUITS
2.0.0	AVANT-PROPOS
2.1.0	DÉVELOPPEMENT ET PRODUCTION DES ORGANISMES MODIFIÉS
2.1.1	Organismes hôte et donneur
2.1.2	ADN introduit ou modifié
2.1.3	Hôte modifié
2.1.4	Méthodologie
2.2.0	INFORMATION CONCERNANT LES PRODUITS
2.2.1	Microorganismes utilisés dans les aliments ou comme aliments
2.2.2	Produits microbiens utilisés dans les aliments
2.3.0	EXPOSITION ALIMENTAIRE
2.4.0	DONNÉES NUTRITIONNELLES
2.4.1	Teneur en éléments nutritifs
2.4.2	Biodisponibilité des éléments nutritifs
2.5.0	DONNÉES TOXICOLOGIQUES
2.5.1	Études effectuées sur des animaux de laboratoire
2.5.2	Considérations relatives à l'allergénicité
Partie 3.	PLANTES MODIFIÉES GÉNÉTIQUEMENT ET LEURS PRODUITS
3.0.0	AVANT-PROPOS
3.1.0	DÉVELOPPEMENT ET PRODUCTION DES PLANTES MODIFIÉES
3.1.1	Organismes hôte et donneur
3.1.2	Procédé de modification
3.1.3	Hôte modifié
3.1.4	Méthodologie
3.2.0	INFORMATION CONCERNANT LES PRODUITS
3.2.1	Plantes utilisées dans les aliments ou comme aliments
3.2.2	Produits de plantes utilisés dans les aliments

3.3.0 EXPOSITION ALIMENTAIRE

3.4.0 DONNÉES NUTRITIONNELLES

3.4.1 Teneur en éléments nutritifs

3.4.2 Biodisponibilité des éléments nutritifs

3.5.0 DONNÉES TOXICOLOGIQUES

3.5.1 Études effectuées sur des animaux de laboratoire

3.5.2 Considérations relatives à l'allergénicité

1. INTRODUCTION

Un nombre sans cesse croissant d'aliments entiers et de constituants alimentaires nouveaux sont le résultat de modifications apportées au patrimoine génétique de microorganismes, de plantes et d'animaux. Ces modifications visent à améliorer les caractéristiques des organismes cibles sur les plans de la culture, de la production, de la transformation et de la valeur nutritive. Dans bien des cas, les procédés de modification utilisés à cette fin sont plus rapides et plus efficaces que les techniques classiques d'élevage ou de culture. On considère habituellement que ces modifications génétiques n'entraînent pas une réduction ou une augmentation du risque intrinsèque associé aux organismes. Toutefois, le large éventail de modifications que permettent ces techniques de manipulation génétique, de même que le risque d'introduction de composés toxiques, d'effets secondaires et de changements imprévus dans les caractéristiques nutritionnelles et toxicologiques des produits visés qu'elles présentent pourraient soulever des problèmes de sécurité. De toute évidence, il convient de s'interroger sur l'innocuité des produits ayant fait l'objet de telles modifications. Dans le contexte de la réglementation proposée concernant les aliments nouveaux, il apparaît donc important d'élaborer un mécanisme approprié pour l'évaluation de l'innocuité des aliments modifiés génétiquement.

En accord avec les approches généralement reconnues, on se souciera davantage du produit fini plutôt que du procédé utilisé pour obtenir le produit fini. Toutefois, il est essentiel de bien comprendre les méthodes de fabrication utilisées afin de s'assurer que toutes les sources de préoccupation importantes reçoivent l'attention voulue. Moins il subsistera d'ambiguïtés quant à la nature d'un aliment nouveau ou de la méthode de fabrication utilisée, plus il sera facile d'examiner ses caractéristiques nutritionnelles ou toxicologiques.

Les mécanismes prévus pour l'évaluation de l'innocuité des constituants alimentaires ne renfermant qu'un seul produit chimique ou des mélanges de composition connue sont bien établis et reconnus à l'échelle internationale. Les additifs alimentaires nouveaux et les additifs alimentaires traditionnels produits par des organismes modifiés génétiquement devront pour leur part satisfaire aux exigences actuelles relatives aux données qui sont présentées à l'article B.16.002 dy *Règlement sur les aliments et drogues*. Il pourrait être difficile d'apprécier l'innocuité des produits dérivés d'organismes modifiés génétiquement uniquement sur la base des spécifications relatives à l'identification et à la pureté qui régissent actuellement l'évaluation des produits provenant de sources traditionnelles. Il pourrait donc être nécessaire d'élaborer des spécifications et des paramètres additionnels.

Il est plus complexe d'évaluer l'innocuité des aliments entiers dérivés de microorganismes, de plantes et d'animaux modifiés génétiquement que celle des constituants alimentaires ne renfermant qu'un seul produit chimique ou des mélanges de composition chimique bien établie qui sont destinés à être utilisés dans les aliments. Plusieurs facteurs devraient jouer un rôle déterminant dans l'établissement des exigences relatives à l'information requise aux fins de l'évaluation de l'innocuité de ces produits, notamment, l'existence de données témoignant d'une utilisation antérieure en tant qu'aliment, le degré de complexité de l'aliment entier et l'ampleur des

modifications apportées. Dans certains cas, l'évaluation pourrait être fondée sur une comparaison des caractéristiques moléculaires et de la composition et des propriétés toxicologiques et nutritionnelles de l'organisme modifié à celles d'un organisme analogue existant. Dans le cas des produits issus de modifications génétiques bien déterminées comportant des effets spécifiques, un examen de la documentation fournie sur le développement et la production de l'organisme modifié et une comparaison de la composition de ce dernier à celle d'un produit analogue non modifié pourraient suffire. En revanche, les produits résultant de modifications moins bien caractérisées ou présentant différences significatives par rapport à l'organisme servant de base de comparaison pourraient nécessiter une évaluation plus poussée. Il pourrait, par exemple, être nécessaire d'en évaluer les propriétés toxicologiques et nutritionnelles à l'aide, notamment, d'une série de tests *in vitro* et *in vivo* adaptés à ses caractéristiques. En cas de doute quant à l'allergénicité du produit, la Direction des aliments devrait être consultée afin de déterminer l'approche à adopter pour atténuer tout problème éventuel.

Dans tous les cas, on devra tenir compte du degré d'exposition aux organismes modifiés ou à leurs produits métaboliques dans l'établissement des exigences relatives aux informations requises aux fins de l'évaluation de l'innocuité.

La comparaison des caractéristiques moléculaires, de la composition et des propriétés nutritionnelles de l'organisme modifié à celles d'un organisme analogue existant, le cas échéant, devrait jouer un rôle déterminant dans l'évaluation de l'innocuité de cet organisme. En principe, une fois que l'équivalence en substance à un aliment existant a été établie, aucun test additionnel sur l'innocuité ne s'impose. Par contre, lorsque la similarité ou le degré d'équivalence ne peut pas être établi, une évaluation plus détaillée pourrait être nécessaire. Malheureusement, les données relatives à la composition des aliments existants sont souvent incomplètes et ne peuvent servir à l'évaluation des nouveaux produits. Il importe donc d'élaborer des bases de données internationales sur la composition des aliments traditionnels afin de se doter de tels outils de comparaison.

Les premières évaluations seront nécessairement effectuées cas par cas. Une fois que l'on aura acquis suffisamment d'expérience, peut-être sera-t-on en mesure d'élaborer des critères plus explicites qui élimineront le besoin de procéder à des évaluations détaillées de produits particuliers.

Les demandeurs qui envisagent de commercialiser des aliments nouveaux ou des produits existants modifiés sont invités à communiquer avec la Direction des aliments le plus rapidement possible afin d'obtenir des précisions sur les problèmes qui pourraient survenir.

1.1 OBJECTIFS

L'objet des présentes lignes directrices est de préciser les points qui devront être pris en considération dans l'évaluation de l'innocuité des aliments entiers ou des constituants alimentaires nouveaux fabriqués à l'aide d'organismes modifiés génétiquement. Elles doivent également servir

de base au dialogue entre les auteurs de demande d'autorisation et la Direction générale de la protection de la santé. Toutefois, le présent document ne vise pas à décrire de façon explicite tous les types de renseignements qui pourraient être requis aux fins de l'évaluation de l'innocuité.

1.2 AVIS

Les avis concernant les aliments nouveaux dérivés de ou incluant des plantes ou des microorganismes modifiés génétiquement devraient être envoyés à:

Section, Biotechnologie alimentaire
Direction des aliments
Direction générale de la protection de la santé
Santé Canada
4ème étage ouest
Centre de recherche Sir Frederick Banting
Pré Tunney
Ottawa (Ontario) K1A 0L2

2. MICROORGANISMES MODIFIÉS GÉNÉTIQUEMENT ET LEURS PRODUITS

2.0.0 AVANT-PROPOS

Les microorganismes occupent une place importante dans notre alimentation depuis des millénaires. On les consomme sous forme d'inoculum dans le lait fermenté, la viande et les légumes, ou on utilise leurs métabolites dans les aliments ou dans la transformation des aliments. Depuis quelques années, on produit des protéines d'organismes unicellulaires à des fins de consommation.

Les renseignements suivants devraient figurer dans la documentation fournie aux fins de l'évaluation de l'acceptabilité des microorganismes modifiés génétiquement et de leurs produits qui sont destinés à être utilisés dans les aliments ou comme aliments.

Par ailleurs, il importe de souligner que toutes les exigences relatives aux renseignements à fournir énoncées dans les présentes Lignes directrices ne s'appliquent pas nécessairement à tous les produits. Les manufacturiers sont invités à consulter la Direction des aliments au tout début de la phase de développement de leur produit afin de s'entendre sur la nature des informations nécessaires à l'évaluation de l'innocuité du produit en question.

2.1.0 DÉVELOPPEMENT ET PRODUCTION DES ORGANISMES MODIFIÉS

La documentation fournie aux fins de l'évaluation devrait être suffisante pour permettre de caractériser l'organisme modifié et de le comparer à un microorganisme analogue non modifié. Les données amassées au cours de la phase de développement devraient normalement permettre de mener à bien une bonne partie de ce travail de caractérisation.

Sont visés par les présentes lignes directrices les microorganismes modifiés génétiquement selon la technologie de l'acide nucléique recombinant et d'autres méthodes d'insertion d'ADN (fusion de protoplastes dans des cellules eucaryotes, micro-injection balistique, électroporation et autres méthodes analogues). Ces lignes directrices s'appliquent également aux microorganismes mis au point par délétion, réarrangement ou suppression de l'ADN natif, ainsi qu'à ceux qui sont le résultat de modifications génétiques induites intentionnellement par mutagenèse (par exemple, sous stimulation chimique, par exposition à des rayonnements UV ou par un traitement semblable) et qui altéreront le phénotype ou la composition du produit. Le degré de similitude ou d'équivalence du produit modifié avec des produits existants devrait cependant être pris en considération. Si jamais cela se révélait impossible, une évaluation plus approfondie pourrait s'imposer.

Les données fournies aux fins de l'évaluation devraient satisfaire au moins aux indications présentées dans les pages qui suivent. On devrait porter une attention particulière aux microorganismes modifiés dont le parent ou le vecteur provient d'une espèce reconnue comme étant toxigène. Dans la mesure du possible, les marqueurs de la transformation potentiellement

nocifs ne devraient pas se retrouver dans le produit fini. L'acceptabilité de chaque marqueur sera vérifiée cas par cas.

2.1.1 Organismes hôte, donneur et hôte intermédiaire

L'histoire naturelle de l'organisme donneur et de l'organisme hôte devrait faire l'objet d'un examen détaillé. Au nombre des aspects à considérer (la liste n'est pas exhaustive), mentionnons: la capacité de produire des toxines, la relation liant le microorganisme modifié à d'autres producteurs de toxines appartenant au même genre, la pathogénicité, l'utilisation du microorganisme à des fins alimentaires ou médicinales.

a) Identification :

- statut taxinomique du microorganisme (espèce et, s'il y a lieu, sous-espèce ou souche), étayé par des données techniques;
- autres noms (synonymes, noms communs, numéros de souche, numéro d'accès aux collections de cultures) du microorganisme;
- origine (environnementale/clinique/isolat d'aliment, collection de cultures) du microorganisme;
- données relatives au développement et à l'amélioration de la souche du microorganisme.

b) Pathogénicité du genre et de l'espèce.

c) Données relatives à la toxicogénicité potentielle du microorganisme.

d) Données permettant d'établir que l'utilisation prolongée du microorganisme ou de souches étroitement apparentées, en particulier dans les aliments, n'a pas soulevé de problème dans le passé.

2.1.2 ADN introduit ou modifié

a) Fonction de l'ADN introduit ou modifié

b) Localisation et importance de toute délétion

c) Localisation et orientation de tout réarrangement

d) Pour tout l'ADN introduit :

- source et description de tout l'ADN introduit;
 - séquence de l'ADN introduit, ou carte de restriction, s'il y a lieu;
 - caractéristiques du vecteur, en cas d'utilisation de vecteur;
 - absence des séquences reconnues comme codant pour des composés toxiques;
 - insertion limitée aux séquences responsables de fonctions précises;
 - conséquences associées à l'insertion de l'ADN limitées aux effets souhaités;
 - absence ou inactivation des marqueurs potentiellement nocifs;
 - absence de l'ADN de l'hôte intermédiaire non obligatoire.
- e) Pour toutes les modifications ne nécessitant pas l'introduction d'un ADN étranger :
- description de la modification;
 - manipulation se limitant aux modifications permettant d'obtenir les fonctions souhaitées;
 - identification des gènes visés par la modification, s'il y a lieu.

2.1.2.1 Régulation de l'expression

Il est nécessaire d'indiquer comment s'effectuera la régulation du ou des gènes insérés dans l'hôte modifié. On devrait préciser, notamment, si le ou les gènes sont inductibles ou constitutifs et fournir des détails sur le mécanisme de régulation en jeu. S'il s'agit d'un ou de gènes inductibles,

- a) on précisera la nature ou le mécanisme d'induction (p. ex., produit chimique, stade de développement);
- b) et l'on fournira des données permettant d'apprécier la stabilité de la régulation et de l'expression.

Si l'on modifie un ADN natif sans introduire un ADN étranger ou si l'on altère l'expression d'un ou de gènes natifs, on devrait fournir des détails sur le mécanisme de régulation du ou de gènes cibles, tel qu'indiqué en début de paragraphe.

2.1.3 Hôte modifié

- a) Description détaillée de la méthode de construction (ADN introduit) ou des autres manipulations effectuées pour induire une modification génétique;
- b) objectif, ou fonction souhaitée;
- c) profil des métabolites (comparaison phénotypique avec les organismes parents);
- d) statut taxinomique;
- e) activité biologique, croissance, caractéristiques physiologiques;
- f) pathogénicité potentielle;
- g) toxigénicité potentielle;
- h) description des méthodes de préservation et de culture de la souche du microorganisme;
- i) données concernant :
 - la possibilité d'effets secondaires sur la biochimie, la physiologie et le métabolisme secondaire, p. ex., non activation des gènes cryptiques (dormants);
 - la stabilité de la construction génétique en conditions typiques d'élaboration, dont les données permettant d'apprécier l'homogénéité ou l'hétérogénéité du produit;
 - la mobilisabilité de l'ADN introduit/modifié, p. ex., fréquence avec laquelle l'ADN inséré/introduit peut être transféré à partir du récepteur original

2.1.3.1 Matériel exprimé/effet

Il importe également de caractériser le matériel nouvellement exprimé, qu'il s'agisse de matériel natif introduit ou modifié.

Dans les cas où la modification entraîne la production d'une protéine nouvelle, il convient de décrire le matériel exprimé, d'en préciser la fonction et, s'il y a lieu, d'indiquer le degré de similarité avec des produits provenant de sources traditionnelles.

Dans certains cas, la modification peut non pas entraîner la production d'une nouvelle protéine, mais plutôt influencer sur la régulation, la transcription ou la translation de produits géniques natifs. La production d'ARNm antisens ou l'inhibition de la production d'enzymes régulatrices constituent de bons exemples d'un tel effet net. En pareils cas, on devrait fournir des données permettant d'établir la sensibilité et la spécificité de l'action souhaitée. Tout changement dans la régulation ou l'expression de gènes non visés chez l'hôte devrait être pris en considération dans l'évaluation de l'innocuité et de la valeur nutritionnelle des aliments dérivés d'organismes modifiés.

2.1.3.2 Métabolisme

Si les modifications génétiques entraînent une altération de l'expression des constituants ou des métabolites du microorganisme, il importe de préciser les effets secondaires potentiels de ces modifications sur les voies associées.

2.1.4 Méthodologie

La caractérisation des microorganismes modifiés repose dans une large mesure sur une bonne compréhension des mécanismes modulant l'expression des gènes insérés ou naturels. Au nombre des méthodes courantes qui conviennent le mieux pour obtenir de telles informations, mentionnons l'analyse de l'hybridation de l'acide nucléique, l'analyse du polymorphisme des sites de restriction, le séquençage, le typage des anticorps monoclonaux et les analyses chimiques spécifiques. Diverses techniques de biologie moléculaire permettent de déterminer plusieurs paramètres: la cinétique de l'expression des gènes et le niveau d'expression des gènes insérés ou bloqués; la spécificité de l'expression et la fidélité de la transcription et de la translation des produits géniques. Les progrès technologiques pourraient conduire à la mise au point d'autres méthodes.

2.2.0 INFORMATION CONCERNANT LES PRODUITS

2.2.1 Microorganismes utilisés dans les aliments ou comme aliments

Pour les microorganismes modifiés génétiquement qui sont destinés à être utilisés dans les aliments ou comme aliments, on devrait, en plus de satisfaire aux exigences énoncées dans les sections 2.1.0 à 2.1.3, fournir les éléments d'information suivants:

- une description du produit et des renseignements détaillés sur l'usage proposé incluant, s'il y a lieu, des diagrammes fonctionnels et des données sur les procédures opérationnelles et les programmes de contrôle et d'assurance de la qualité permettant de veiller à ce que la production se déroule conformément aux bonnes pratiques de fabrication.
- les caractéristiques de croissance et le profil des métabolites devraient être déterminés dans l'aliment dans lequel on se propose d'utiliser l'organisme. Des données techniques détaillées sur la composition du produit, fondées sur des analyses d'échantillons représentatifs de l'ensemble de la production, devraient être fournies. Ces données devraient rendre compte du degré de variabilité de la composition du produit destiné à la vente et visé par l'évaluation de l'innocuité. Les caractéristiques des nouveaux constituants, mis à part le produit résultant de la modification intentionnelle, devraient également être précisées.
- des analyses suffisamment approfondies pour permettre d'examiner les principales caractéristiques chimiques du produit de même que les principaux éléments nutritifs et non nutritifs qu'il renferme, notamment des toxines endogènes typiquement associées à l'organisme évalué ou à des organismes apparentés.

2.2.2 Produits microbiens utilisés dans les aliments

La présente section s'applique aux produits d'organismes modifiés génétiquement qui sont utilisés dans les aliments.

Il existe des exigences relatives aux données pour l'évaluation des additifs alimentaires, y compris les enzymes. Ces exigences ont dans le passé servi de fondement à l'évaluation d'autres constituants alimentaires tels que les substances aromatisantes. Dans certains cas, l'évaluation de l'innocuité des constituants alimentaires produits par des organismes modifiés génétiquement pourrait nécessiter l'utilisation d'une base de données comparable.

Selon la nature de la modification génétique, l'histoire de l'utilisation des organismes en cause, la précision de la caractérisation chimique et le degré d'exposition alimentaire prévu, il pourrait être nécessaire de fournir des données additionnelles. On examinera chaque situation individuellement afin d'établir la nature et l'étendue des données additionnelles à fournir.

2.2.2.1 Produits identiques à des additifs alimentaires autorisés

Dans le cas des produits présentés comme étant identiques à des additifs alimentaires autorisés, on devrait fournir des données permettant d'établir, sur la base d'une comparaison avec une source déjà autorisée, que la composition du produit n'a pas été altérée de façon significative. Les spécifications techniques et la base de données fournies à cette fin devraient inclure des données détaillées sur la nature et la composition du produit fabriqué selon le procédé établi. Ces données

devraient également refléter le degré d'uniformité ou de variabilité de la composition du produit fini et fournir des précisions sur les méthodes d'échantillonnage et d'analyse ayant servi à leur récolte et leur traitement.

Des données additionnelles seront requises lorsqu'il sera établi que la composition de l'additif proposé diffère substantiellement de celle d'un additif alimentaire déjà autorisé. Chaque situation fera l'objet d'un examen cas par cas visant à déterminer la nature des informations requises. Cet examen tiendra compte du degré d'exposition potentielle et de la nature et de l'ampleur des différences observées entre l'additif et la source autorisée.

2.2.2.2 Produits considérés comme étant des additifs alimentaires nouveaux

Le demandeur doit non seulement satisfaire aux exigences présentées dans le présent document, mais aussi aux exigences énoncées à l'article B.16.002 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Doivent figurer dans la demande les éléments d'information suivants :

- une description de l'additif alimentaire, y compris son nom chimique et le nom sous lequel on se propose de le vendre, le procédé prévu pour sa fabrication et des spécifications relatives à sa composition;
- des données permettant d'établir à quelle fin, dans quel aliment et en quelle quantité on prévoit utiliser le produit;
- une description de la méthode d'analyse permettant de déterminer la quantité d'additif alimentaire présente dans l'aliment;
- des données justifiant l'emploi proposé et la quantité prévue;
- des données établissant l'innocuité de l'additif alimentaire (incluant des données toxicologiques et des estimations du degré d'absorption prévu);
- des données concernant les concentrations de résidus si jamais l'additif était éliminé ou détruit ou réagissait avec d'autres substances.

2.2.2.3 Produits microbiens élaborés *in situ*

Les points présentés aux sections 2.2.1 et 2.2.2 devront être pris en considération dans l'évaluation de produits microbiens tels que les additifs alimentaires fabriqués *in situ*. Dans certains cas, on pourra utiliser aux fins de l'évaluation du produit fini les mêmes critères que ceux qui régissent déjà l'évaluation des produits fabriqués selon des procédés traditionnels. Toute autre altération de constituants ou de sous-produits cellulaires susceptibles d'être transférés à l'aliment par l'organisme modifié devrait également être documentée. Les données spécifiques pouvant être exigées pour un produit, pourraient dépendre des caractéristiques du produit.

2.3.0 EXPOSITION ALIMENTAIRE

L'estimation du degré d'exposition aux microorganismes modifiés et aux produits microbiens utilisés dans les aliments ou comme aliments pourra jouer un rôle déterminant dans l'établissement des exigences relatives aux données toxicologiques et nutritionnelles. On devrait normalement se préoccuper davantage des microorganismes (ou de leurs métabolites) qui forment des constituants importants d'un aliment que de ceux qui ont été éliminés du produit fini ou qui ne s'y retrouvent qu'en très faible quantité. On devrait également trouver dans la demande des données détaillées sur les concentrations de l'organisme modifié (et/ou de ses produits) dans l'aliment fini. Ces renseignements, associés aux prévisions relatives à l'usage et à la consommation de ce produit par le consommateur moyen et divers sous-groupes de la population, pourraient se révéler fort utiles dans l'estimation de l'exposition alimentaire globale. Dans certains cas, ces données indiqueront que l'exposition à l'aliment ou à un constituant alimentaire provenant d'une source modifiée génétiquement risque d'être élevée ou que l'introduction de cet aliment ou d'un de ses constituants risque d'entraîner un changement dans l'usage d'un produit existant analogue ou l'exposition à ce dernier. Ces facteurs devraient être pris en considération dans l'évaluation de l'innocuité. Dans le cas des substances déjà visées par les données d'innocuité existantes (p. ex., additifs alimentaires autorisés), toutes les données permettant d'entrevoir une hausse de l'exposition alimentaire devraient être prises en considération dans l'appréciation des mécanismes existants d'évaluation de l'innocuité.

2.4.0 DONNÉES NUTRITIONNELLES

L'introduction d'un produit destiné à occuper une place importante dans l'alimentation peut avoir de lourdes conséquences nutritionnelles pour l'ensemble de la population ou pour les sous-groupes (p. ex., les enfants) susceptibles de consommer ce produit en très grande quantité. Il pourrait être nécessaire d'évaluer ces conséquences. Une telle évaluation permettrait de veiller à ce que la santé nutritionnelle des consommateurs ne soit pas menacée par :

- la substitution de composants alimentaires de valeur nutritive connue (sur lesquels sont fondées les recommandations nutritionnelles et alimentaires) par d'autres constituants plus pauvres en éléments nutritifs;
- la réduction du taux d'absorption des éléments nutritifs due à la présence de concentrations anormalement élevées de certains éléments nutritifs ou de facteurs antinutritionnels susceptibles de réduire la valeur nutritive des autres composantes du régime alimentaire.

Le développement d'aliments ou de produits contenant des constituants alimentaires nouveaux issus de sources modifiées génétiquement devrait fournir une bonne occasion de recueillir des données sur la teneur en éléments nutritifs. Ces données pourraient faciliter considérablement l'évaluation des répercussions nutritionnelles. On devrait porter une attention spéciale aux points suivants (liste non exhaustive) :

2.4.1 Teneur en éléments nutritifs

- a) composition immédiate, p. ex., cendres, teneur en humidité, protéines brutes, graisses brutes, glucides bruts;
- b) teneur en protéines, en composés azotés non protéiques (p. ex., acides nucléiques et aminoglucosides), profil des acides aminés, en particulier les acides aminés inhabituels lorsqu'on soupçonnera leur présence (p. ex., acides aminés de forme D issus de protéines bactériennes).
- c) composition quantitative et qualitative des lipides totaux : composants saponifiables et non saponifiables, profil complet des acides gras, phospholipides, stéroïls, acides gras cycliques et acides gras reconnus comme étant toxiques;
- d) composition de la fraction glucidique : sucres, chitine, tannins, polysaccharides non amylacés et lignines;
- e) composition qualitative et quantitative des vitamines : analyse vitaminique complète;
- f) présence de facteurs antinutritionnels naturels ou accidentels : p. ex., phytates, inhibiteurs de la trypsine, etc.;
- g) stabilité à l'entreposage, évaluée d'après la dégradation des éléments nutritifs.

Pour évaluer la valeur nutritive d'un produit, on pourra se fonder, dans un premier temps, sur la teneur en éléments nutritifs. Toutefois, la découverte de constituants inhabituels ou imprévus devrait justifier une analyse plus approfondie.

2.4.2 Biodisponibilité des éléments nutritifs

Une analyse chimique du produit et une comparaison avec l'aliment à remplacer permet de résoudre bon nombre des préoccupations d'ordre nutritionnel liées au produit. Pour identifier les éléments nutritifs du produit, on pourra utiliser diverses techniques telles que la CLHP, le couplage CG-MS et d'autres méthodes analytiques conventionnelles.

Pour évaluer la valeur nutritionnelle des aliments issus de sources modifiées génétiquement et destinés à occuper une place importante dans l'alimentation des Canadiens et, de ce fait, à devenir une source d'éléments nutritifs importants, il pourrait être nécessaire de réaliser des recherches sur animaux.

2.5.0 DONNÉES TOXICOLOGIQUES

S'il reste des points obscurs après l'évaluation effectuée conformément aux sections précédentes, des études de toxicité pourraient être requises, sur l'aliment entier, sur les constituants alimentaires ou sur les composants particuliers en question. Ces études s'imposeront notamment lorsque l'exposition alimentaire à l'aliment contenant des composants nouveaux ou altérés risque d'être élevée. Toutefois, compte tenu de la diversité des produits issus de microorganismes modifiés qui peuvent être utilisés dans les aliments ou comme aliments, il est impossible de préciser le type ou l'ampleur des tests de toxicité qui seront requis dans chaque cas. Les exigences relatives à ces tests pourraient dépendre en partie des résultats de l'évaluation des données présentées conformément aux recommandations énoncées aux sections 2.1 à 2.4.

2.5.1 Études effectuées sur des animaux de laboratoire

Les études effectuées sur des animaux de laboratoire peuvent être conçues de façon à pouvoir examiner simultanément les préoccupations d'ordre nutritionnel et toxicologique. L'ampleur et le type de ces études seront déterminés selon l'information disponible pour le produit.

Pour mener à bien l'évaluation des constituants alimentaires provenant de microorganismes modifiés et destinés à être utilisés dans les aliments, on pourra utiliser les données toxicologiques qui régissent actuellement l'évaluation de produits analogues dérivés de sources traditionnelles. Dans le cadre de ces études toxicologiques, on cherche habituellement à évaluer des composés choisis ou des mélanges simples et à déterminer les doses journalières admissibles (DJA) pour le ou les composés visés par l'évaluation. Ces études visent à déterminer si le matériel évalué peut engendrer des effets indésirables à court ou à long terme (carcinogènes, génotoxiques, gènesiques, tératogènes, etc.). On devrait prendre en considération les résultats d'études pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) dans la conception des diverses études de toxicité. Divers protocoles reconnus à l'échelle internationale peuvent être utilisés pour mener à bien ces études, notamment ceux recommandés par l'OCDE.

L'application des protocoles courants de tests sur animaux de laboratoire à l'évaluation toxicologique d'aliments entiers ou de constituants alimentaires importants pose problème. Par exemple, l'incorporation d'une quantité adéquate (par rapport aux méthodes traditionnelles d'évaluation de l'innocuité) d'un aliment entier au régime alimentaire d'un animal de laboratoire entraîne généralement des problèmes d'ordre nutritionnel et/ou de palatabilité. Des modifications en conséquence pourraient devoir être apportées à l'approche traditionnelle.

2.5.2 Considérations relatives à l'allergénicité

Le potentiel de réponse allergène pourrait être analysé à la lumière de l'histoire des organismes hôtes et donneurs et les modifications entreprises. Lorsque ce potentiel existe, le demandeur devrait consulter la Direction des aliments.

3. PLANTES MODIFIÉES GÉNÉTIQUEMENT ET LEURS PRODUITS

3.0.0 AVANT-PROPOS

On utilise les plantes comme aliments, comme composants alimentaires ou comme produits de transformation alimentaires. Étant donné la grande diversité des procédés permettant de modifier les plantes et l'éventail des modifications réalisables, il n'existe pas de méthode unique d'évaluation de l'innocuité. Tant le type que la quantité de renseignements requis pour mener à bien cet exercice dépendent dans une large mesure des méthodes de modification utilisées et de l'ampleur des modifications réalisées.

Le moment où sont recueillies les données durant la phase de développement d'une nouvelle variété joue un rôle capital dans l'évaluation de l'innocuité. De nombreuses "plantes nouvelles" sont le résultat de croisements répétés entre l'organisme modifié initialement et la variété hôte. Certaines des données amassées durant les premières phases de ce processus pourraient être considérées aux fins de l'évaluation de l'innocuité du produit fini. Par exemple, la méthode de modification utilisée ainsi que la stabilité et la biologie moléculaire de l'espèce végétale transformée fournissent des indications fort utiles. La caractérisation chimique et toxicologique devrait toutefois porter essentiellement sur des lignes de produit converties, génétiquement stables, représentatives du produit fini.

Par ailleurs, il importe de souligner que toutes les exigences relatives aux renseignements à fournir énoncées dans les présentes Lignes directrices ne s'appliquent pas nécessairement à tous les produits. Les manufacturiers sont invités à consulter la Direction des aliments au tout début de la phase de développement de leur produit afin de s'entendre sur la nature des informations nécessaires à l'évaluation de l'innocuité du produit en question.

L'évaluation de l'acceptabilité des plantes modifiées génétiquement et de leurs produits destinés à être utilisés comme aliments ou dans les aliments devrait être fondée sur les éléments d'information suivants. Lorsqu'une plante modifiée génétiquement est jugée acceptable, les autres variétés développées au moyen de techniques de croisement traditionnelles ne devraient pas nécessiter d'avis.

3.1.0 DÉVELOPPEMENT ET PRODUCTION DE PLANTES MODIFIÉES

La documentation fournie aux fins de l'évaluation devrait être suffisante pour permettre de caractériser la plante modifiée et de la comparer à une plante analogue non modifiée. Les données amassées au cours de la phase de développement devraient normalement permettre de mener à bien une bonne partie de ce travail de caractérisation. Il faudrait porter une attention particulière à la présence ou aux concentrations de composés toxiques provenant de plantes modifiées dont les parents ou les vecteurs appartiennent à des espèces reconnues comme pouvant produire ces substances. Dans la mesure du possible, les marqueurs de la transformation potentiellement nocifs ne devraient pas se retrouver dans le produit fini. S'ils sont présents, l'acceptabilité de chacun des marqueurs se fera cas par cas.

3.1.1 Organismes hôte et donneur

L'histoire naturelle de l'organisme donneur et de l'organisme hôte devrait faire l'objet d'un examen détaillé. Au nombre des aspects à considérer (la liste n'est pas exhaustive), mentionnons: la capacité de produire des toxines, la relation liant la plante modifiée à d'autres producteurs de toxines appartenant au même genre, la pathogénicité et l'utilisation de la plante à des fins alimentaires ou médicinales.

3.1.2 Procédé de modification

Pour être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité d'un produit et d'en déterminer les effets secondaires potentiels, il importe de bien connaître le procédé utilisé pour induire la modification génétique. Il importe donc de fournir des données détaillées sur la source, la pureté et la stabilité de tout le matériel inséré.

Diverses méthodes permettent d'induire une modification génétique (la liste n'est pas exhaustive): techniques d'acide nucléique recombinant, gènes plasmidiques non insertionnels, vecteurs viraux ou autres systèmes de vecteurs simples ou multiples, et minichromosomes. On peut également recourir aux méthodes suivantes: mutagénèse sous stimulation physique ou chimique, variation somaclonale, récolte d'embryons ou fusion de protoplastes, ou toute méthode produisant des croisements génétiques variés. Il faudrait toutefois toujours prendre en considération le degré de ressemblance avec des produits existants.

On devrait bien documenter tous les aspects du système de transformation/ modification et identifier tous les éléments de régulation connus et les séquences codantes. On devrait en outre fournir des précisions concernant la construction du vecteur et la méthode de modification/transformation. Le système de transformation/modification devrait également être cartographié avec toute la précision permise par la technologie existante, de préférence à l'échelle de la séquence des bases.

Il faut aussi préciser la source et l'utilisation prévue de tous les éléments utilisés pour la construction du produit. Le potentiel de transformation/ modification des organismes exposés devrait également être précisé.

Si la transformation concerne une portion importante du matériel génétique (p. ex., échange de chromosomes, mélange génomique) ou si les changements ne peuvent être mis en évidence par analyse moléculaire (p. ex., mutagénèse induite par stimulation chimique ou radioexposition), il pourrait se révéler nécessaire, en l'absence de données détaillées sur les caractéristiques moléculaires, d'effectuer une caractérisation chimique et toxicologique plus approfondie du produit. La nature des renseignements requis pourrait dépendre des informations existantes concernant l'hôte, l'historique de son utilisation à des fins alimentaires, la production de composés toxiques, etc.

3.1.2.1 Expression liée au stade de développement, à la durée et au site

On devrait préciser si le ou les gènes sont inductibles ou constitutifs. S'il s'agit d'un ou de gènes inductibles, on identifiera l'agent responsable de l'induction. Si le but souhaité est de restreindre l'expression du ou des gènes introduits, on fournira des données sur le mécanisme d'expression. Il faudrait également fournir des précisions sur le mécanisme permettant de restreindre l'expression et indiquer comment la stabilité de cette restriction sera assurée.

3.1.3 Hôte modifié

Les caractéristiques de croissance de la plante modifiée et sa stabilité génétique devraient être prises en considération. La possibilité d'effets secondaires sur la biochimie, la physiologie et le métabolisme secondaire de l'espèce végétale hôte devrait également être déterminée. Lorsque de tels effets sont observés, il faut les caractériser.

En présence d'un transfert de propriétés pesticides ou d'une résistance accrue à l'égard des facteurs de stress environnementaux, des herbicides ou des pathogènes des plantes, il conviendrait de fournir le plus d'informations possible sur le "mécanisme d'action" et sur les conséquences de ce transfert sur la composition du végétal modifié (p. ex., accumulation de toxines naturelles, de résidus de pesticides, etc.).

3.1.3.1 Matériel exprimé/effet

Le matériel nouvellement exprimé, qu'il s'agisse de matériel natif introduit ou modifié, devrait être caractérisé.

Si la modification entraîne la formation d'un nouveau composé protéique, on devrait décrire ce composé, en préciser la fonction et, au besoin, fournir des indications sur le degré de similarité avec des produits provenant de sources traditionnelles.

Dans certains cas, la modification pourrait non pas entraîner la production d'un nouveau composé protéique, mais plutôt influencer sur la régulation (transcription ou translation) de produits géniques natifs. La production d'ARNm antisens ou l'inhibition de la production d'enzymes régulatrices constituent de bons exemples d'un tel effet net. En pareils cas, on devrait chercher à préciser la sensibilité et la spécificité de l'action souhaitée. Tout changement dans la régulation ou l'expression de gènes non visés chez l'hôte devrait être pris en considération dans l'évaluation de l'innocuité et de la valeur nutritionnelle des aliments produits à l'aide de plantes modifiées.

3.1.3.2 Métabolisme

Lorsque les modifications génétiques influent sur l'expression d'un constituant d'une espèce végétale existante, il faudrait fournir suffisamment de données sur les voies anaboliques et

cataboliques pour permettre l'évaluation des effets secondaires potentiels sur les voies associées et la production de métabolites.

3.1.4 Méthodologie

La caractérisation des plantes modifiées repose dans une large mesure sur une bonne compréhension des mécanismes modulant l'expression des gènes insérés ou naturels. Diverses méthodes permettent d'obtenir ces informations, notamment l'hybridation de l'acide nucléique, le typage des anticorps monoclonaux et certaines analyses chimiques spécifiques. Diverses techniques de biologie moléculaire peuvent fournir des indications utiles sur plusieurs paramètres, en particulier le numéro, la localisation et l'orientation du gène; la cinétique de l'expression des gènes et le niveau d'expression des gènes insérés ou bloqués; la spécificité de l'expression sur les plans tissulaires et temporel; et la fidélité de la transcription et de la translation des produits géniques. Les progrès technologiques pourraient conduire à la mise au point d'autres méthodes.

Les caractéristiques de la plante modifiée devraient être comparées à celles de la plante hôte non-modifiée, en tenant compte de la gamme connue de ces caractéristiques dans cette variété de plante. Des études spécifiques devraient incorporer la plante non-modifiée à des fins de comparaison.

3.2.0 INFORMATION CONCERNANT LES PRODUITS

On devrait également passer en revue toute la documentation traitant des aspects qu'il convient de considérer dans le cadre de l'évaluation de l'innocuité de l'espèce végétale hôte et des variétés apparentées qui ont servi au développement du végétal modifié. On procédera à un examen critique de la documentation faisant état d'une aptitude à produire des composés potentiellement toxiques, des données toxicologiques existantes, de l'historique de l'utilisation de l'espèce végétale hôte et des variétés apparentées utilisées dans le développement du végétal modifié.

L'objet des modifications pourrait être d'introduire des propriétés pesticides ou d'accroître la résistance aux pathogènes des plantes ou la tolérance à l'égard des agents de lutte phytosanitaire (p. ex., herbicides) ou des facteurs de stress environnementaux (froid, sécheresse, contaminants). En pareil cas, il pourrait être nécessaire de documenter l'accumulation, le métabolisme et le sort des métabolites des pathogènes des plantes, des contaminants potentiellement toxiques et des agents de lutte phytosanitaire dont l'utilisation à des fins de protection de l'espèce végétale étudiée est autorisée. Une bonne compréhension des mécanismes modulant l'expression du phénotype modifié pourrait nécessiter la collecte de données additionnelles. Si le mécanisme exact demeure inconnu, il pourrait être nécessaire de procéder à une étude plus approfondie des concentrations potentielles et du métabolisme des résidus dans le végétal modifié.

L'identification de nouveaux constituants ne résultant pas d'une modification génétique intentionnelle pourrait nécessiter des études supplémentaires.

3.2.1 Plantes utilisées comme aliments

Aux fins de l'évaluation de l'innocuité des plantes modifiées génétiquement qui sont ou seront utilisées comme aliments, on devrait non seulement satisfaire aux exigences énoncées dans les sections 3.1.0 à 3.1.3, mais aussi fournir les éléments d'information suivants :

- une description du produit végétal et des données détaillées concernant l'usage proposé, y compris des données sur le procédé de transformation et, s'il y a lieu, sur les programmes de contrôle de la qualité et d'assurance de la qualité;
- des données permettant de comparer la composition de l'aliment nouveau ou d'un constituant alimentaire nouveau à celle de l'hôte non modifié et, si nécessaire, à celle d'autres variétés de l'hôte type. Cette comparaison devrait être fondée sur l'analyse d'échantillons représentatifs, c'est-à-dire d'échantillons prélevés dans des régions représentatives durant plus d'une saison de croissance. Ces données devraient également rendre compte du degré d'uniformité ou de variabilité de la composition du produit fini et permettre une analyse/caractérisation des produits géniques (p. ex., dans le cas des protéines, on accordera une attention particulière aux modifications post-translacionnelles).

Cette comparaison analytique pourrait nécessiter un examen des principales caractéristiques chimiques et des principaux constituants nutritifs et non nutritifs. Au nombre des constituants non nutritifs présentant un intérêt particulier, mentionnons les toxines endogènes végétales et d'autres toxines naturelles typiquement associées à l'aliment, à ses parents et à des espèces apparentées.

Pour déterminer les exigences relatives aux données requises aux fins de l'évaluation des plantes ayant fait l'objet de modifications visant à les rendre plus résistantes aux pathogènes et à accroître leur tolérance à l'égard des agents de lutte phytosanitaire (p. ex., les herbicides) et des facteurs de stress environnementaux (p. ex., le froid, la sécheresse, la salinité et les contaminants), il faudra nécessairement procéder à un examen cas par cas.

3.2.2 Produits de plantes utilisés dans les aliments

La présente section s'applique aux produits de plantes modifiées génétiquement qui sont utilisés dans les aliments.

Il existe déjà des exigences relatives aux données à fournir pour l'évaluation des additifs alimentaires, y compris les enzymes. Ces exigences ont dans le passé servi de fondement à l'évaluation d'autres constituants alimentaires tels que les substances aromatisantes. Dans certains cas, l'évaluation de l'innocuité des constituants alimentaires dérivés de plantes et de substances végétales modifiés génétiquement pourrait nécessiter l'utilisation d'une base de données comparable.

Selon la nature de la modification génétique, l'histoire de l'utilisation des plantes considérées, la précision de la caractérisation chimique et le degré d'exposition alimentaire prévu, il pourrait être nécessaire de fournir des données autres que celles qui régissent déjà l'évaluation des additifs alimentaires provenant de sources existantes. Afin de déterminer la nature des données requises, chaque situation sera analysée cas par cas.

3.2.2.1 Produits identiques à des additifs alimentaires autorisés

Dans le cas des produits présentés comme étant identiques à des additifs alimentaires autorisés, on devra démontrer, sur la base d'une comparaison avec une source déjà autorisée, que la composition du produit n'a pas été altérée de façon significative. Les spécifications techniques et la base de données présentées à cette fin devraient fournir des indications précises sur la nature et la composition du produit. Ces données, fondées sur les résultats d'analyses d'échantillons représentatifs fabriqués selon le procédé établi, devraient également renseigner sur le degré d'uniformité ou de variabilité de la composition du produit fini et rendre compte des méthodes analytiques et des méthodes d'échantillonnage utilisées.

Dans les cas où il sera établi que la composition de l'additif proposé diffère de façon significative de celle d'un additif alimentaire déjà autorisé, il sera nécessaire de fournir des données additionnelles. La nature de ces informations fera l'objet d'un examen cas par cas, qui tiendra compte du degré d'exposition alimentaire potentielle, de même que de la nature et de l'étendue des différences observées entre l'additif évalué et la source autorisée.

3.2.2.2 Produits considérés comme additifs alimentaires nouveaux

En plus de fournir des informations sur la nature de la modification génétique subie par la plante, le demandeur doit satisfaire aux exigences présentées à l'article B.16.002 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Les éléments d'information suivants doivent figurer dans la demande :

- une description du produit, son nom chimique et le nom sous lequel on se propose de le vendre, le procédé de fabrication et les spécifications concernant sa composition;
- des données permettant d'établir à quelle fin, dans quel aliment et en quelle quantité on prévoit d'utiliser le produit;
- une description de la méthode d'analyse permettant de déterminer la quantité d'additif présente dans l'aliment;
- des données justifiant l'emploi proposé et la quantité utilisée;
- des données établissant l'innocuité de l'additif alimentaire (dont des données toxicologiques et des estimations du degré d'absorption prévu);

- des données sur les concentrations de résidus si jamais l'additif était éliminé ou détruit, ou réagissait avec d'autres substances.

3.3.0 EXPOSITION ALIMENTAIRE

L'estimation du degré d'exposition aux substances issues de plantes modifiées pourrait jouer un rôle déterminant dans l'établissement des exigences relatives aux données toxicologiques et nutritionnelles requises aux fins des évaluations de l'innocuité de ces mêmes substances. On devrait normalement se préoccuper davantage des substances issues de plantes modifiées ou de leurs métabolites qui forment des constituants importants d'un aliment que de celles qui ont été éliminées du produit fini. Le demandeur devrait également fournir des données détaillées sur les concentrations de matière végétale et/ou de ses produits dans l'aliment fini. Ces renseignements, associés aux prévisions relatives à l'usage et à la consommation de ce produit par le consommateur moyen et divers sous-groupes de la population, pourraient se révéler fort utiles dans l'estimation de l'exposition alimentaire globale. Dans certains cas, ces données indiqueront que l'exposition à l'aliment dérivé d'une source modifiée génétiquement risque d'être élevée ou que l'introduction de cet aliment ou d'un de ses constituants risque d'entraîner un changement dans l'usage d'un produit existant analogue ou dans l'exposition à ce dernier. Ces facteurs devraient être considérés dans l'évaluation de l'innocuité. Dans le cas des substances déjà visées par les données d'innocuité existantes (p. ex., additifs alimentaires ou produits chimiques agricoles autorisés), toutes les données permettant d'entrevoir une hausse du degré d'exposition alimentaire devraient être prises en considération dans l'appréciation des mécanismes existants d'évaluation de l'innocuité.

3.4.0 DONNÉES NUTRITIONNELLES

L'introduction sur le marché alimentaire canadien de plantes nouvelles ou jamais utilisées auparavant pourrait avoir d'importantes conséquences nutritionnelles pour l'ensemble de la population ou pour les sous-groupes (p. ex., les enfants) susceptibles de consommer ces produits en très grande quantité. Il pourrait être nécessaire d'évaluer ces conséquences. Une telle évaluation permettrait de veiller à ce que la santé nutritionnelle des consommateurs ne soit pas menacée par:

- la substitution de composants alimentaires de valeur nutritive connue (sur lesquels sont fondées les recommandations nutritionnelles et alimentaires) par d'autres constituants plus pauvres en éléments nutritifs;
- la distortion du taux d'absorption des éléments nutritifs due à la présence à des concentrations inhabituelles de certains éléments nutritifs ou de facteurs antinutritionnels susceptibles d'affecter la valeur nutritive des autres composantes du reste du régime alimentaire.

Le développement d'aliments ou de produits renfermant des constituants alimentaires nouveaux issus de sources modifiées génétiquement devrait fournir une bonne occasion de recueillir des données sur la teneur en éléments nutritifs. Ces données pourraient se révéler fort utiles dans l'évaluation des répercussions nutritionnelles. L'information nutritionnelle sur la plante modifiée génétiquement devrait converger sur l'importance dans l'alimentation de l'aliment provenant de la plante et pourrait inclure (liste non exhaustive):

3.4.1 Teneur en éléments nutritifs

- a) composition immédiate, p. ex., cendres, humidité, protéines brutes, graisses brutes, glucides bruts;
- b) teneur en protéines, en composés azotés non protéiques (p. ex., acides nucléiques et aminoglucosides), profil des acides aminés, en particulier les acides aminés inhabituels lorsqu'on soupçonnera leur présence (p. ex., acides aminés de type D issus de protéines bactériennes).
- c) composition quantitative et qualitative des lipides totaux: composants saponifiables et non saponifiables, profil complet des acides gras, phospholipides, stérols, acides gras cycliques et acides gras toxiques connus;
- d) composition de la fraction glucidique: sucres, chitine, tannins, polysaccharides non amylacés et lignines;
- e) composition qualitative et quantitative des vitamines: analyse vitaminique complète;
- f) présence de facteurs antinutritionnels naturels ou accidentels : p. ex., phytates, inhibiteurs de la trypsine, etc.;
- g) stabilité à l'entreposage, évaluée d'après la dégradation des éléments nutritifs.

Pour évaluer la valeur nutritive d'un produit, on pourra se fonder, dans un premier temps, sur la teneur en éléments nutritifs. Toutefois, la présence de constituants inhabituels ou imprévus nécessiterait une analyse plus approfondie.

3.4.2 Biodisponibilité des éléments nutritifs

Une analyse chimique du produit et une comparaison de ce dernier avec l'aliment à remplacer devrait fournir des réponses à bon nombre des questions concernant la biodisponibilité des éléments nutritifs. Pour identifier les éléments nutritifs, il est recommandé d'utiliser diverses techniques telles que la CLHP, le couplage CG-MS et d'autres méthodes analytiques conventionnelles.

L'évaluation de la valeur nutritionnelle des aliments issus de sources modifiées génétiquement et constituant une source d'éléments nutritifs importants pourrait nécessiter des recherches sur animaux.

3.5.0 DONNÉES TOXICOLOGIQUES

S'il reste des points obscurs après l'évaluation effectuée conformément aux sections précédentes, des études de toxicité pourraient être requises, sur l'aliment entier, sur les constituants alimentaires ou sur les composants particuliers en question. Ces études s'imposeront notamment lorsque l'exposition alimentaire à l'aliment contenant des composants nouveaux ou altérés risque d'être élevée. Toutefois, compte tenu de la diversité des produits issus de plantes modifiés qui peuvent être utilisés dans les aliments ou comme aliments, il est impossible de préciser le type ou l'ampleur des tests de toxicité qui seront requis dans chaque cas. Les exigences relatives à ces tests pourraient dépendre en partie des résultats de l'évaluation des données présentées conformément aux recommandations énoncées aux sections 3.1 à 3.4.

3.5.1 Études effectuées sur des animaux de laboratoire

Les études effectuées sur des animaux de laboratoire peuvent être conçues de façon à pouvoir examiner simultanément les préoccupations d'ordre nutritionnel et toxicologique. L'ampleur et le type de ces études seront déterminés selon l'information disponible pour le produit.

Pour mener à bien l'évaluation des constituants alimentaires provenant de plantes modifiés et destinés à être utilisés dans les aliments, on pourra utiliser les données toxicologiques qui régissent actuellement l'évaluation de produits analogues dérivés de sources traditionnelles. Dans le cadre de ces études toxicologiques, on cherche habituellement à évaluer des composés choisis ou des mélanges simples et à déterminer les doses journalières admissibles (DJA) pour le ou les composés visés par l'évaluation. Ces études visent à déterminer si le matériel évalué peut engendrer des effets indésirables à court ou à long terme (carcinogènes, génotoxiques, génésiques, tératogènes, etc.). On devrait prendre en considération les résultats d'études pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) dans la conception des diverses études de toxicité. Divers protocoles reconnus à l'échelle internationale peuvent être utilisés pour mener à bien ces études, notamment ceux recommandés par l'OCDE.

L'application des protocoles courants de tests sur animaux de laboratoire à l'évaluation toxicologique d'aliments entiers ou de constituants alimentaires importants pose problème. Par exemple, l'incorporation d'une quantité adéquate (par rapport aux méthodes traditionnelles d'évaluation de l'innocuité) d'un aliment entier au régime alimentaire d'un animal de laboratoire entraîne généralement des problèmes d'ordre nutritionnel et/ou de palatabilité. Des modifications en conséquence pourraient devoir être apportées à l'approche traditionnelle.

3.5.2 Considérations relatives à l'allergénicité

Le potentiel de réponse allergène pourrait être analysé à la lumière de l'histoire des organismes hôtes et donneurs et les modifications entreprises. Lorsque ce potentiel existe, le demandeur devrait consulter la Direction des aliments.