

## Sommaire

Résumé	Page
<b>1. Introduction</b>	<b>1</b>
<b>2. Généralités</b>	<b>1</b>
<b>3. Champ d'application et définitions</b>	<b>2</b>
<b>4. État de la technique dans la production d'animaux génétiquement modifiés</b>	<b>4</b>
4.1 Introduction	4
4.2 Techniques et applications	4
4.3 Les risques alimentaires associés à la production d'animaux génétiquement modifiés	5
4.4 Perspectives ultérieures	10
<b>5. Approches de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés d'animaux génétiquement modifiés</b>	<b>12</b>
5.1 Introduction	12
5.2 Principes généraux	12
5.3 Surveillance après mise sur le marché	19
<b>6. Problèmes de sécurité sanitaire propres aux aliments dérivés des biotechnologies</b>	<b>20</b>
6.1 Introduction	20
6.2 Analyse phénotypique	20
6.3 Surveillance après mise sur le marché - systèmes de traçage des produits	21
6.4 Perspectives ultérieures	21
<b>7. Instruments de réglementation internationaux</b>	<b>22</b>
7.1 Codex Alimentarius	22
7.2 Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques	23
<b>8. Aspects éthiques</b>	<b>24</b>
8.1 Introduction	24
8.2 Éthique de l'environnement et bien-être des animaux	24
8.3 Incertitudes	24
8.4 Transparence et débat public	25
8.5 Le rôle des principes éthiques dans les évaluations	25
8.6 Une évaluation éthique schématisée	25

<b>9. Conclusions</b>	<b>26</b>
<b>10. Recommandations</b>	<b>28</b>
<b>11. Références</b>	<b>31</b>
<b>12. Bibliographie sélective</b>	<b>32</b>
<b>Annexe 1: Liste des participants</b>	<b>35</b>
<b>Annexe 2: Liste des documents</b>	<b>41</b>

## Résumé

Une consultation mixte FAO/OMS d'experts sur l'évaluation sanitaire des aliments issus d'animaux génétiquement modifiés (y compris les poissons), s'est tenue du 17 au 21 novembre 2003, à Rome, au Siège de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO).

Cette consultation avait pour objectif de fournir un avis scientifique à la FAO, l'OMS et leurs États Membres sur l'évaluation sanitaire des aliments issus d'animaux génétiquement modifiés (y compris les poissons). La question au centre des discussions était de savoir quelles stratégies étaient indiquées et pouvaient se prêter à l'évaluation de la sécurité sanitaire des animaux génétiquement modifiés. Ont par ailleurs été abordés des problèmes spécifiques découlant de la production d'animaux génétiquement modifiés et des questions d'ordre écologique et éthique. Toutes les questions écologiques n'ont pas été traitées, les travaux de la Consultation ayant porté principalement sur le rapport entre l'introduction d'animaux génétiquement modifiés dans l'environnement et la sécurité sanitaire des aliments. La Consultation a aussi évoqué des considérations éthiques se rapportant directement à l'évaluation scientifique des aliments dérivés d'animaux génétiquement modifiés.

Certains avantages potentiels des animaux génétiquement modifiés, tels que l'amélioration de la production animale et de la qualité des produits, la création de produits nouveaux d'origine animale, pourraient se réaliser à court ou à moyen terme. Parmi les autres applications susceptibles d'apparaître à plus long terme, on peut citer l'utilisation des animaux génétiquement modifiés comme indicateurs biologiques, ou leur utilisation dans la lutte biologique ou pour la xénotransplantation.

Des efforts devraient être faits pour rendre d'emblée les animaux génétiquement modifiés plus sûrs, par exemple en choisissant judicieusement les buts de la sélection, en améliorant les techniques telles que la conception des vecteurs et en évitant les séquences d'ADN inutiles telles que les gènes marqueurs qui posent des problèmes de sécurité.

L'évaluation de la sécurité sanitaire des animaux génétiquement modifiés et des produits dérivés peut, dans une large mesure, être effectuée cas par cas en suivant les grandes lignes définies pour l'évaluation des végétaux génétiquement modifiés et des produits qui en sont dérivés. La première étape de l'évaluation de la sécurité sanitaire sera donc une étude comparative de la sécurité sanitaire de l'animal génétiquement modifié et d'un animal traditionnel de référence qui comportera une évaluation de l'ingestion alimentaire et sera suivie, le cas échéant, d'une caractérisation complète des risques.

Une évaluation de la sécurité sanitaire des aliments issus d'animaux génétiquement modifiés rigoureusement conduite avant leur commercialisation devrait donner des garanties suffisantes quant à leur innocuité. Il conviendrait d'étudier plus précisément le recours à la surveillance après la mise sur le marché comme moyen d'obtenir des informations sur les effets potentiels à long terme ou les effets inattendus indésirables ou bénéfiques des aliments issus d'animaux génétiquement modifiés ou d'aliments traditionnels. La surveillance après mise sur le marché pourrait être utile dans certains cas où des interrogations bien définies requièrent, par exemple, une estimation plus précise de l'ingestion et des conséquences nutritionnelles d'aliments dérivés d'animaux génétiquement modifiés, ou une meilleure estimation du devenir dans l'environnement des animaux génétiquement modifiés et de leurs transgènes.

Des bases de données accessibles sur les variations naturelles des éléments essentiels composant les produits d'origine animale constituent des outils indispensables pour évaluer les effets non intentionnels des modifications génétiques. Il est nécessaire de disposer d'une base de données accessible partout dans le monde, reliée à toutes les activités menées dans ce domaine et fournissant des informations sur les méthodes de détection et d'identification et sur les matériaux de référence pour les produits alimentaires dérivés d'animaux génétiquement modifiés commercialisés ou en développement.

Le renforcement des capacités en matière d'évaluation de la sécurité sanitaire et de gestion des animaux génétiquement modifiés, y compris les aspects environnementaux et éthiques liés à la sécurité sanitaire, est une nécessité, particulièrement dans les pays en développement.

La Consultation a recommandé la mise en place, dès les premiers stades, d'un débat participatif associant toutes les parties concernées et le public et comportant la communication des avantages potentiels, des risques et des incertitudes associés à la manipulation génétique des animaux.

Il est nécessaire de définir un cadre pour l'examen sous l'angle éthique des biotechnologies animales. Ce cadre devrait rendre l'évaluation plus transparente, plus méthodique, et plus apte à entrer dans le champ de l'assurance de qualité.

## 1. Introduction

Une consultation mixte FAO/OMS d'experts sur l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés d'animaux génétiquement modifiés (y compris les poissons), a eu lieu du 17 au 21 novembre 2003 à Rome, au Siège de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO). Dix-huit experts au total, parmi eux les auteurs des documents de travail, ont participé à la Consultation. La liste complète des participants figure à l'annexe 1.

M. Hartwig de Haen, Directeur général adjoint, Département économique et social de la FAO, a ouvert la Consultation au nom de la FAO et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Dans ses propos liminaires, M. de Haen a souligné l'importance des questions de sécurité sanitaire des aliments pour les gouvernements membres et les consommateurs, et le rôle joué par la FAO et l'OMS, par les avis scientifiques et les conseils techniques que ces organisations donnent aux responsables des politiques et de la réglementation en matière de sécurité sanitaire des aliments pour améliorer, d'une manière générale, la sécurité sanitaire des aliments et accroître la confiance des consommateurs dans la sécurité des approvisionnements alimentaires.

M. de Haen a évoqué l'utilisation croissante de la biotechnologie moderne dans la production alimentaire et les avantages qu'elle pouvait avoir pour la sécurité alimentaire, la qualité nutritionnelle de certains aliments de base et, plus généralement, la santé de l'homme. Il a cependant indiqué que, malgré les assurances données par les scientifiques et les responsables de la réglementation quant à l'absence d'éléments prouvant que les produits génétiquement modifiés exerçaient des effets néfastes sur la santé, les consommateurs de nombreux pays de par le monde restaient sceptiques à l'égard de ces produits en général et demandaient que l'évaluation de leur sécurité sanitaire soit plus transparente.

L'intervenant a souligné l'importance de cette consultation d'experts qui fournirait de nouveaux conseils scientifiques pour l'évaluation de la sécurité des aliments dérivés d'animaux génétiquement modifiés (y compris les poissons). Ces produits étaient en développement dans de nombreuses parties du monde, et c'était le moment de s'occuper de leur innocuité pour les consommateurs et pour l'environnement. Il fallait aussi examiner les questions éthiques entourant l'application des techniques géniques au règne animal.

M. de Haen a rappelé aux participants que leur statut à cette consultation était celui d'experts de la FAO et de l'OMS représentant la communauté scientifique internationale et qu'ils intervenaient en leur qualité propre, et non en tant que représentants de leurs institutions ou gouvernements respectifs.

On a noté que tous les experts avaient remis une déclaration de non conflit d'intérêts.

La Consultation a désigné M. H. Kuiper comme Président et M<sup>me</sup> A. Kapuscinski comme Rapporteur.

## 2. Généralités

À sa vingt-troisième session, en 1999, la Commission du Codex Alimentarius a institué le Groupe spécial intergouvernemental sur les aliments issus des biotechnologies qu'il a chargé de créer des normes, des directives et des recommandations sur les aliments issus de la technologie moderne. Pour assister le Groupe spécial dans ses travaux, la FAO et l'OMS ont organisé une série de

consultations d'experts sur les aspects touchant à la sécurité sanitaire et à la valeur nutritionnelle des aliments génétiquement modifiés qui ont jeté les bases scientifiques des travaux du Groupe spécial du Codex. Ces consultations d'experts, tout en traitant de questions étroitement liées aux travaux du Groupe spécial, étaient complètement indépendantes du processus de négociation intergouvernemental et ont traité le sujet d'un point de vue purement scientifique.

Trois consultations d'experts ont été organisées sur les sujets suivants:

- aspects de la salubrité des aliments génétiquement modifiés d'origine végétale (Genève, 29 mai -2 juin 2000);
- évaluation de l'allergénicité des aliments génétiquement modifiés (Evaluation of allergenicity of genetically modified foods - Rome, 22 - 25 janvier 2001);
- évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de microorganismes génétiquement modifiés (Safety assessment of foods derived from genetically modified micro-organisms - Genève, 24 -28 septembre 2001).

Les résultats de ces consultations ont été largement utilisés par le Groupe spécial sur les aliments dérivés des biotechnologies pour définir des principes et des directives pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments génétiquement modifiés (voir la section 7).

L'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments issus d'animaux génétiquement modifiés a été le sujet de plusieurs réunions d'experts, notamment dans le cadre de l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE, 1992, 1993), de la FAO et l'OMS (1991, 1996, 2000), de la Société royale du Canada (2001), du Council of the Royal Society du Royaume-Uni (2001), et du National Research Council des États-Unis (NRC, 2002). Les réunions d'experts de l'OCDE et de la FAO et l'OMS portaient sur l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments génétiquement modifiés en général, tandis que les autres réunions concernaient spécifiquement l'évaluation sanitaire des aliments issus d'animaux et de poissons génétiquement modifiés.

L'expérience acquise en matière d'évaluation sanitaire d'animaux génétiquement modifiés est encore très limitée, mais l'évaluation peut s'appuyer sur celle des végétaux génétiquement modifiés car les méthodes de base pour l'évaluation du matériel végétal peuvent aussi s'appliquer aux produits génétiquement modifiés d'origine animale.

### **3. Champ d'application et définitions**

La Consultation a porté spécifiquement sur les animaux génétiquement modifiés, y compris les poissons. Dans la suite du présent rapport, les termes « animaux génétiquement modifiés » désigneront les espèces terrestres et aquatiques.

La manipulation génétique des animaux est un ensemble de techniques en évolution rapide ayant de nombreuses applications intéressantes ou prometteuses. Elle peut être utilisée:

- dans la recherche biomédicale fondamentale pour améliorer nos connaissances génétiques et physiologiques;
- pour créer des modèles de maladies humaines;
- pour la production de protéines ou d'autres substances à visée thérapeutique;
- comme autre source de tissus cellulaires et d'organes pour la xénotransplantation;
- pour obtenir ou améliorer des propriétés recherchées chez des animaux d'élevage, y compris les poissons, tels que la résistance aux maladies et la production alimentaire.

La Consultation s'est principalement intéressée à la dernière application de cette technologie, c'est-à-dire aux aliments issus d'animaux génétiquement modifiés.

La Consultation avait pour objectif de donner un avis scientifique à la FAO et l'OMS et à leurs États Membres sur l'évaluation sanitaire des aliments issus d'animaux génétiquement modifiés. La majeure partie du temps a été consacré à étudier quelles étaient les stratégies indiquées pouvant se prêter à l'évaluation sanitaire des aliments issus d'animaux génétiquement modifiés et plus particulièrement des poissons. Ont par ailleurs été abordés des problèmes spécifiques découlant de la production d'animaux génétiquement modifiés et des questions d'ordre écologique et éthique. Toutes les questions écologiques n'ont pas été traitées, les travaux de la Consultation ayant porté principalement sur le lien entre l'introduction d'animaux génétiquement modifiés dans l'environnement et la sécurité sanitaire des aliments. On a jugé qu'il importait d'inclure des considérations éthiques dans le champ de la consultation en raison des inquiétudes suscitées par cette nouvelle technologie dans l'opinion publique.

La Consultation n'a pas étudié exhaustivement l'aspect sanitaire du clonage, en particulier des transplantations de noyaux de cellules somatiques.

**Définitions** - Les définitions suivantes ont été utilisées pour cette Consultation:

*Biotechnologie moderne* s'entend:

- i) de l'application de techniques *in vitro* aux acides nucléiques, y compris la recombinaison de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'introduction directe d'acides nucléiques dans des cellules ou organites,
- ii) de la fusion cellulaire d'organismes n'appartenant pas à une même famille taxonomique,

qui surmontent les barrières naturelles de la physiologie de la reproduction ou de la recombinaison et qui ne sont pas des techniques utilisées pour la reproduction et la sélection de type classique.<sup>1</sup>

*Animaux à ADN recombiné* s'entend des espèces terrestres et aquatiques dont le matériel génétique a été modifié par l'application de techniques *in vitro* aux acides nucléiques comportant la recombinaison de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'introduction directe d'acides nucléiques dans des cellules ou organites.

Les expressions *animaux génétiquement modifiés* et *animaux transgéniques* sont utilisées indifféremment pour désigner les animaux à ADN recombiné.

*Transgène* s'entend de l'ADN recombiné qui a été introduit dans le génome de l'animal génétiquement modifié.

*Animal traditionnel de référence* s'entend

- d'une espèce terrestre ou aquatique n'ayant pas subi de modification génétique, de même source génétique que l'animal génétiquement modifié, et dont les antécédents font état d'une utilisation sûre au niveau de la production et/ou de la transformation d'aliments; ou
- d'aliments produits à l'aide d'animaux traditionnels non modifiés et pour lesquels existe une expérience de sécurité basée sur une utilisation courante en production alimentaire.

<sup>1</sup> Définition reprise du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques relatif à la Convention sur la diversité biologique.

## **4. État de la technique dans la production d'animaux génétiquement modifiés**

### **4.1 Introduction**

L'évaluation de la sécurité des aliments dérivés d'animaux génétiquement modifiés doit être fondée sur une connaissance des méthodes de transgénèse, les applications attendues et les résultats possibles de l'intégration et de l'expression des transgènes. Dans ce contexte, la Consultation a examiné les dangers possibles de l'expression de transgènes sur l'animal et sur les questions environnementales touchant à la santé humaine. La Consultation a aussi examiné les perspectives ultérieures de développement, d'utilisation et de surveillance de la transgénèse pour la production d'animaux destinés à la consommation.

La Consultation a aussi noté que des insectes génétiquement modifiés étaient produits, bien que ce ne soit pas, au stade actuel, pour la production alimentaire. Les questions posées par les insectes génétiquement modifiés devaient être examinées, mais elles n'entraient pas dans le champ des travaux de cette consultation d'experts.

### **4.2 Techniques et applications**

#### **4.2.1 Techniques**

Plusieurs techniques peuvent être appliquées pour transférer des gènes dans un animal (Houdebine, 2003). Elles se différencient par leur plus ou moins bonne adaptation aux différentes catégories d'animaux, par l'efficacité de la transformation et par leurs conséquences pour l'évaluation des risques.

La méthode de transfert de gènes utilisée dépend de l'existence connue d'un gène codant pour un produit conférant une propriété intéressante. Le gène à transférer est incorporé dans un vecteur d'expression qui contient également des éléments génétiques régulateurs de son expression. L'utilisation de types de vecteurs d'expression différents offre des avantages méthodologiques selon les catégories d'animaux et influe aussi sur la probabilité d'apparition de risques génétiques ou immunologiques. Les biotechnologistes peuvent transférer délibérément dans un hôte:

- un gène de fusion, gène codant pour un produit intéressant, associé à un élément régulateur de son expression dans l'hôte;
- un transposon, élément d'ADN capable de s'extraire d'un emplacement dans le génome et de s'insérer à un autre emplacement, et qui a été modifié de manière à contenir le gène de fusion
- un rétrovirus, virus capable de s'intégrer dans le génome et d'être exprimé sous l'action des processus de réplication de la cellule hôte, et qui a été modifié de manière à contenir le gène de fusion.

De nombreux vecteurs d'expression contiennent des gènes marqueurs. Certains gènes marqueurs sont de simples indicateurs de la réussite du transfert de gènes, mais d'autres codent pour des produits géniques, ce qui permet de détecter les individus transgéniques, par exemple en employant des antibiotiques.

Les méthodes courantes d'introduction d'un vecteur d'expression dans l'hôte sont:

- la micro-injection, c'est-à-dire l'introduction directe du vecteur d'expression dans des ovocytes fécondés ou des cellules hôtes à l'aide d'une fine aiguille de verre;
- l'électroporation, qui consiste à introduire le vecteur d'expression dans les ovules fécondés ou les cellules hôtes à l'aide d'impulsions électriques provoquant l'ouverture passagère de pores dans la membrane des cellules hôtes;
- le bombardement de particules: des particules d'or sont enduites du vecteur d'expression qui est introduit dans les cellules hôtes par bombardement des particules;
- la transformation cellulaire, suivie du clonage. Étant donné qu'il est plus simple d'ajouter ou de supprimer des gènes avec des cellules en culture qu'avec des ovules fécondés, les noyaux de cellules dont la transformation a réussi peuvent être transférés dans des ovocytes énucléés et implantés chez des mères porteuses pour produire des animaux clonés par cellules somatiques, qui sont aussi des animaux transgéniques;
- la transformation de gamètes: des gènes peuvent être introduits dans des ovocytes ou des spermatozoïdes et les gamètes transformés utilisés pour la fécondation, engendrant un animal entier.

L'application de l'une ou l'autre de ces méthodes permettra de réussir la transformation d'un faible pourcentage des animaux ainsi produits. Les individus transgéniques peuvent ensuite être repérés et reproduits pour donner une lignée transgénique.

#### **4.2.2 Les applications et leurs avantages potentiels**

Des animaux transgéniques exprimant un gène transféré ont été créés, ou sont susceptibles de l'être, pour diverses applications offrant toute une série d'avantages possibles en matière de production alimentaire ou de santé humaine (tableau 1). Les animaux de ce type en sont à différents stades de développement. Les premières demandes d'agrément pour des animaux transgéniques destinés à la production alimentaire concernent plusieurs espèces de poissons possédant des gènes supplémentaires d'hormone de croissance exprimés.

La production de mammifères d'élevage transgéniques est difficile et coûteuse, en particulier à cause du faible taux de reproduction et de fécondation et de développement internes de ces animaux. Parmi les premiers individus transgéniques d'une lignée, bon nombre sont des animaux mosaïques en ce qui concerne le transgène, c'est-à-dire qu'ils en sont porteurs dans certaines cellules et pas dans d'autres. Pour ces raisons, le développement de mammifères d'élevage transgéniques n'a guère avancé. Pourtant, des noyaux de cellules mises en culture ou de cellules transformées issues d'un animal mosaïque peuvent être utilisées comme matériel de donneur pour réaliser des clonages de cellules somatiques par transfert de noyaux permettant d'obtenir des individus transgéniques dans toutes leurs cellules. Cette méthode pourrait en fin de compte être utilisée pour produire des lignées transgéniques destinées à la production alimentaire, comme cela se fait déjà avec la création de porcs destinés à la xénotransplantation; dans ce cas, plusieurs transgènes devront être exprimés et plusieurs gènes endogènes désactivés.

#### **4.3 Les risques alimentaires associés à la production d'animaux génétiquement modifiés**

Nous examinerons, dans le texte qui suit, les dangers liés aux méthodes de transgénèse et à l'introduction dans l'environnement d'animaux génétiquement modifiés ayant une influence sur la sécurité sanitaire des aliments. Les dangers possibles de la transgénèse exposés ci-dessous doivent

être mis en perspective en examinant leur probabilité relative et le degré de nocivité qu'ils représentent. On remarquera que ces dangers ne sont pas propres à la transgénèse.

#### 4.3.1. La transgénétique

L'introduction d'un transgène dans un animal n'est pas un processus maîtrisé avec précision et elle peut aboutir à différents résultats en ce qui concerne l'intégration, l'expression et la stabilité du transgène dans l'hôte.

Le résultat recherché est généralement l'intégration stable d'une copie unique du transgène en un seul emplacement du génome qui ne soit pas un gène fonctionnel ou un élément de régulation. Or, on observe fréquemment d'autres résultats, que ce soit l'intégration de copies multiples du transgène en un même site, ou l'insertion du transgène en de multiples emplacements du génome. L'insertion du transgène dans un gène hôte peut éteindre ce gène, mettant parfois en péril la viabilité ou la santé de l'hôte. L'insertion d'un transgène peut parfois influencer sur l'expression d'un ou de plusieurs autres gènes. Un transgène peut être réarrangé avant l'intégration et devenir ainsi non fonctionnel. Durant le processus de transgénèse, des séquences indésirées d'ADN peuvent s'insérer dans le génome, telles que des gènes marqueurs ou des marqueurs détectables provenant du vecteur d'expression ou de l'ADN bactérien de contamination restant de la production du vecteur. Les dangers résultant d'incidents d'insertion ou d'une instabilité génétique peuvent être identifiés par dépistage et éliminés par l'abattage des individus présentant des effets indésirables pendant le développement de la lignée transgénétique.

L'expression du transgène devrait, dans l'idéal, n'avoir aucun effet indésirable sur l'expression d'autres gènes hôtes ou sur la santé de l'hôte. Ce n'est pas toujours le cas. Le transgène peut être rendu muet par méthylation ou par d'autres mécanismes. Du fait que l'expression du transgène est souvent commandée par des éléments de régulation nouveaux en dehors des mécanismes normaux de rétroaction homéostatique de l'hôte, l'expression du transgène peut avoir des effets pléiotropiques, c'est-à-dire des effets sur de multiples propriétés de l'hôte. Des pléiotropies notables ont été observées chez les animaux exprimant des gènes d'hormone de croissance introduits, notamment chez des porcs, des ovins et des poissons présentant toute une série d'anomalies morphologiques ou métaboliques. D'autres pléiotropies telles qu'un accroissement du rendement de carcasse peuvent être positives. Une expression ectopique du transgène peut se produire dans des tissus, chez un animal d'un sexe ou à un âge de la vie auxquels on ne l'attend pas et peut être préjudiciable à la santé de l'hôte et à la sécurité des aliments que celui-ci sert à produire. Les dangers provenant de l'expression du transgène peuvent être repérés par dépistage et éliminés par l'abattage des individus présentant des phénotypes d'expression indésirables au cours du développement de la lignée transgénétique.

L'utilisation de virus ou de transposons comme vecteurs présente le danger d'un déplacement ultérieur du transgène dans le génome. Les travaux menés sur la drosophile permettent de penser qu'il existe, avec les transposons, une probabilité accrue de déplacement à la suite de l'hybridation dans une nouvelle souche. Bien que les vecteurs aient été conçus de manière à être exempts de toutes les séquences d'ADN nécessaires pour prendre la forme de virions ou pour transposer, il est théoriquement possible qu'ils se recombinent avec d'autres séquences d'ADN dans le génome, par exemple avec des éléments endogènes transposables ou avec des virus ou des transposons exogènes pour devenir contagieux ou mobiles. La mise au point et l'utilisation de vecteurs bien conçus permettra de réduire la probabilité de ces dangers.

La création de porcs destinés à la xénotransplantation consiste à supprimer l'expression de molécules qui suscitent une réponse immunitaire chez l'homme et à introduire des molécules qui rendent la surface des cellules porcines plus semblable à celle des cellules humaines. De ce fait, les porcs risquent de devenir plus vulnérables face aux virus humains. Ils constitueraient un deuxième hôte susceptible de transmettre des maladies humaines, et ainsi s'ouvrirait une nouvelle voie d'évolution des virus porcins permettant leur adaptation à l'homme. Ce danger pourrait théoriquement être minimisé en utilisant des races porcines portant peu d'endovirus connus pour créer des lignées destinées à la xénotransplantation et en maintenant ces lignées en stricte quarantaine.

### **4.3.2 Clonage**

Le clonage, qui peut être utilisé pour multiplier des animaux génétiquement modifiés, pose des problèmes qui lui sont propres. La Consultation ne s'est toutefois pas penchée sur les risques associés au clonage proprement dit (en particulier le transfert nucléaire de cellules somatiques).

Le clonage par transfert nucléaire de cellules somatiques nécessite de reprogrammer le génome à partir d'une cellule différenciée pour lui permettre d'effectuer l'embryogenèse. Cela provoque une altération plus ou moins importante de l'expression des gènes, surtout dans les premiers temps de la vie du clone. Les effets de l'altération de l'expression des gènes et des manipulations reproductives nécessaires au processus de clonage peuvent induire des taux élevés de mortalité prénatale et post-natale et des anomalies morphologiques et physiologiques chez l'individu cloné, qui peuvent être préjudiciables à la santé de l'animal et à la sécurité sanitaire des aliments (National Research Council, 2002). L'observation du nombre limité de descendants d'animaux clonés produits à ce jour permet de penser qu'ils ont des chances d'être normaux du point de vue phénotypique.

### **4.3.3 Considérations écologiques susceptibles d'influer sur la sécurité sanitaire des aliments**

Les avantages et les risques que peuvent comporter pour l'environnement les animaux génétiquement modifiés diffèrent selon les animaux (National Research Council, 2002; Pew Initiative on Food and Biotechnology, 2003; Scientists' Working Group on Biosafety, 1998). Nous n'aborderons pas, dans le présent exposé, l'ensemble des questions touchant à l'environnement, mais nous concentrerons plutôt sur le lien entre l'introduction dans l'environnement d'animaux génétiquement modifiés et la sécurité sanitaire des aliments. La possibilité de dispersion d'animaux génétiquement modifiés ou de leurs transgènes dans l'environnement représente un danger écologique créant une voie de pénétration dans l'alimentation humaine.

La pénétration possible d'animaux génétiquement modifiés dans les aliments par le biais de l'environnement varie en fonction de la propension des animaux à pénétrer et à se propager dans l'environnement, des moyens utilisés par les systèmes agricoles pour réduire la fuite des animaux, et du fait de savoir si les hommes chassent et pêchent ou non les mêmes espèces. Certains animaux d'élevage sont souvent transportés et vendus vivants, ce qui représente des voies supplémentaires de pénétration accidentelle dans l'environnement. Des poissons ou crustacés génétiquement modifiés qui se sont échappés ou leurs descendants pourraient être pêchés sans être détectés comme tels et consommés par l'homme. L'état actuel du développement d'animaux génétiquement modifiés laisse penser que ce problème pourrait se poser aux responsables de la sécurité sanitaire des aliments dans un premier temps avec les poissons et crustacés, puis avec certains types de volailles génétiquement modifiées tels que les canards et les cailles.

Les espèces clés, ou taxons, d'animaux génétiquement modifiés peuvent être classées selon leur aptitude à retourner à l'état sauvage, la probabilité qu'elles ont d'échapper à la captivité, leur mobilité et leurs antécédents de perturbation des communautés écologiques. Un tel classement en ordre décroissant donnerait, pour l'Amérique du Nord (National Research Council, 2002) les insectes, les crustacés, les poissons, les rats et souris, les chats, les porcs, les chèvres, les chevaux, les lapins, les chiens, les poulets, les moutons et les bovins. À l'échelle régionale, la pertinence de ce classement pour la sécurité sanitaire des aliments dépend de l'importance de la consommation de ces animaux par l'homme. Par ailleurs, la place dans le classement varie d'une région à une autre en raison des différences de conditions du milieu, mais les mêmes facteurs de risque sont applicables.

L'évaluation du passage possible dans l'environnement d'animaux génétiquement modifiés ou de leurs transgènes devrait être réalisée cas par cas pour chaque combinaison de l'événement d'intégration (c'est-à-dire la lignée transgénique) et des conditions du milieu environnant. Il faudrait comparer l'animal génétiquement modifié avec l'animal traditionnel de référence, c'est-à-dire l'animal non modifié issu de la même source génétique, et estimer la probabilité de déplacement de l'animal génétiquement modifié ou de son ou ses transgène(s) dans l'environnement à partir du risque estimé d'échappement. Pour cela, il convient de déterminer si:

- par rapport à l'animal traditionnel de référence, l'animal génétiquement modifié présente une possibilité plus faible, égale ou supérieure de transmission de gènes à des animaux apparentés sauvages ou retournés à l'état sauvage dans l'écosystème d'arrivée. Des études récentes montrent que le transgène pourrait disparaître spontanément en l'espace de quelques générations ou qu'il pourrait se propager dans la population naturelle et, éventuellement, en affecter l'effectif (Muir et Howard, 2001, 2002). Pour ce qui concerne la pénétration dans l'alimentation, la disparition spontanée serait l'issue la plus sûre, mais ces animaux pourraient malgré tout parvenir dans les aliments du fait que le processus de disparition risque de prendre une ou plusieurs générations;
- par rapport à l'animal traditionnel de référence, l'animal génétiquement modifié a des possibilités plus faibles, égales ou supérieures d'envahir un écosystème et de s'y implanter en tant qu'espèce exotique, surtout si cet écosystème compte peu ou pas d'animaux apparentés sauvages ou retournés à l'état sauvage.

#### **4.3.3.1 État des méthodes permettant d'estimer la pénétration possible dans l'environnement**

Les méthodes permettant de caractériser de la manière la plus fiable la pénétration possible dans l'environnement n'ont pas encore été uniformisées. La méthode de l'aptitude nette à la reproduction (net-fitness) (Muir et Howard, 2001, 2002) est une approche systématique et complète fondée sur la biologie contemporaine de l'évolution et des populations (National Research Council, 2002; Pew Initiative on Food and Biotechnology, 2003). Le processus comporte deux étapes: 1) mesurer les caractères composant l'aptitude nette à la reproduction tout au long du cycle de vie de l'animal génétiquement modifié, de l'animal traditionnel de référence ou d'animaux sauvages apparentés et des croisements entre les deux; et 2) intégrer les données obtenues à l'étape 1 dans un modèle de simulation permettant de prédire le sort du transgène pendant plusieurs générations. Les prédictions obtenues par cette méthode doivent être validées, et les premières expériences sont en cours pour ce faire. Un projet, par exemple, étudie sur des poissons transgéniques la validité des prédictions du modèle d'aptitude à la reproduction (on en trouvera un résumé à l'adresse suivante: [www.reeusda.gov/crgam/biotechrisk/biot00ls.htm](http://www.reeusda.gov/crgam/biotechrisk/biot00ls.htm)). Il conviendra par ailleurs de développer la stochasticité du modèle, d'augmenter le nombre de ses paramètres et de le rendre plus convivial à

utiliser. Les données nécessaires pour appliquer cette méthode manquent encore pour la plupart des animaux génétiquement modifiés, et des efforts ont été engagés récemment pour recueillir celles qui existent concernant certains poissons génétiquement modifiés.

#### **4.3.3.2 Confinement des animaux génétiquement modifiés**

Si les conclusions qui ressortent à la fois de la caractérisation des risques pour l'environnement (examinés plus haut) et de l'évaluation de la sécurité sanitaire (examinée à la section 5) sont que les animaux génétiquement modifiés ou leurs transgènes se disperseront dans l'environnement au point de constituer un risque pour l'approvisionnement alimentaire de l'homme, les responsables de la gestion des risques devront envisager d'appliquer des mesures de confinement pour empêcher ou réduire la fuite d'animaux génétiquement modifiés ou de leurs gamètes viables dans l'environnement. Le but premier de ces mesures devrait être d'empêcher toute dispersion. À défaut de pouvoir le faire, elles devront être complétées par d'autres méthodes garantissant que les individus qui réussiraient à s'échapper ne pourront se reproduire.

Différents systèmes d'aquaculture prévoient des mesures biologiques, mécaniques et physico-chimiques de confinement des poissons et crustacés qu'ils produisent (Agricultural Biotechnology Research Advisory Committee, 1995; Scientist's Working Group on Biosafety, 1998; Kapuscinski, 2003). Les mesures de confinement biologique consistent normalement à perturber la capacité de reproduction de l'animal, par exemple en stérilisant les poissons ou les crustacés en induisant une triploïdie, c'est-à-dire que les individus obtenus ont trois jeux de chromosomes au lieu des deux normaux. Le confinement mécanique consiste à utiliser un instrument pour empêcher les animaux de s'échapper du système d'aquaculture (par exemple les grillages dans les canalisations d'évacuation des bassins ou des étangs de pisciculture à terre) ou pour limiter le phénomène. Les mesures de confinement physiques consistent à rendre mortelle une voie de fuite en modifiant l'attribut physique de l'eau (par exemple en chauffant l'eau d'évacuation à une température létale, puis en la refroidissant avant de la rejeter). D'autres systèmes de confinement pourraient être créés pour les animaux terrestres génétiquement modifiés.

Dans de nombreux cas, il faut recourir à des mesures de confinement multiples, aucune mesure utilisée seule n'étant d'une efficacité totale. On peut, par exemple, recourir à des populations de saumons triploïdes entièrement femelles pour s'assurer que tout individu susceptible de s'échapper du confinement physique est incapable de se reproduire dans la nature. Il faut par ailleurs contrôler strictement les mesures de confinement.

Il sera nécessaire de créer et de valider des méthodes plus fiables pour rendre stériles les animaux génétiquement modifiés, en particulier les poissons et les crustacés. L'amélioration des méthodes pourrait consister à intégrer des protocoles reproductibles pour induire la triploïdie (qui s'appliqueraient aux animaux autres que les oiseaux et les mammifères), et de nouvelles méthodes pourraient être créées pour induire la stérilité par des traitements chimiques ou des transferts de gènes, par exemple en insérant des gènes anti-sens qui perturberaient les étapes essentielles des voies endocrines contrôlant le développement reproducteur.

#### **4.3.3.3 Surveillance de la pénétration et de la dispersion dans l'environnement**

À l'avenir, la production à grande échelle de certains animaux génétiquement modifiés pourrait être subordonnée à l'obtention d'une autorisation, comportant ou non l'autorisation d'introduire ces animaux dans la filière de l'alimentation humaine. En pareille situation, il importerait d'étudier s'il faut exercer une surveillance après commercialisation pour détecter tout passage

imprévu dans l'environnement d'animaux génétiquement modifiés et de leurs transgènes représentant des dangers pour la sécurité sanitaire des aliments. La détection de ces animaux et de leurs transgènes dans l'environnement consistera probablement à appliquer deux catégories bien établies de méthodes scientifiques: 1) des marqueurs d'ADN à visée diagnostique, et 2) des protocoles de prélèvement qui soient adaptés en termes d'efficacité statistique et en termes de coût. Il faudra cependant développer pleinement des protocoles d'application de ces méthodes à la détection, après leur commercialisation, des animaux génétiquement modifiés et de leurs transgènes dispersés dans l'environnement. La surveillance peut également être utile pour garantir le confinement d'animaux génétiquement modifiés pendant les activités de recherche et de développement.

#### **4.4 Perspectives ultérieures**

La concrétisation de tous les avantages pouvant résulter de l'utilisation d'animaux génétiquement modifiés dépendra des avancées qui seront réalisées dans les aspects techniques de leur production. Il faudra, par exemple, recourir à des méthodes moléculaires innovantes pour remédier aux limitations auxquelles on se heurte actuellement avec les intégrations peu fréquentes et aléatoires, l'extinction de gènes ou les effets épistatiques et pléiotropiques des transgènes. L'innovation pourrait consister à utiliser de meilleurs vecteurs d'expression pour cibler précisément l'emplacement des transgènes dans le génome hôte, ou à incorporer les transgènes sur des chromosomes artificiels de bactéries ou de levures pour les introduire dans l'hôte. Avec l'expérience, les techniques d'expression de gènes antisens et d'inactivation de gènes par recombinaison homologue permettront l'extinction de gènes ciblés. D'autres avancées, en particulier le développement de cellules souches embryonnaires ou de cellules germinales primordiales d'autres espèces animales permettra d'effectuer des manipulations génétiques plus nombreuses sur ces espèces. L'identification et le transfert de gènes favoriseront des usages alimentaires bénéfiques, mais il faudra évaluer leur incidence sur la sécurité sanitaire des aliments et leurs effets sur l'environnement (par exemple les insectes, tels les abeilles, ayant un rôle dans la sécurité sanitaire des aliments). Le transfert de nouveaux gènes et les progrès des techniques de transfert et de clonage ouvriront de nouvelles possibilités pour la santé humaine grâce à la création de modèles animaux de maladies humaines, à l'expression de protéines pharmaceutiques et à la création de lignées génétiques destinées à la xénotransplantation. Bien que l'on puisse prévoir de nombreuses retombées de la transformation génétique des animaux, celle-ci exigera des conditions plus rigoureuses d'évaluation et de gestion des risques et de communication sur les risques.

TABLEAU 1. Exemples d'applications du transfert génétique aux animaux

Application	Résultat recherché	Exemple	Observations
Amélioration de la production animale	Augmentation du rendement par l'accélération du rythme de croissance ou l'amélioration de l'efficacité alimentaire	Gène de l'hormone de croissance dans le saumon de l'Atlantique, la carpe commune et le tilapia du Nil	
	Résistance accrue aux maladies	Gène de la lactoferrine dans la carpe, gène de la cécropine dans le poisson chat	
	Tolérance accrue aux conditions du milieu, par exemple aux basses températures	Protéine antigel dans le saumon de l'Atlantique et le poisson rouge	La tolérance au froid s'améliore chez le poisson rouge mais non chez le saumon
	Plus grande digestibilité des ingrédients alimentaires	Gène de la phytase dans le porc	La même approche pourrait être utilisée pour adapter les poissons carnivores à une alimentation végétale
Amélioration de la qualité des produits	Modification des profils nutritionnels	Teneur réduite en lactose dans le lait	
	Suppression des agents allergènes des aliments	Supprimer le gène de la protéine allergène chez la crevette	
Produits nouveaux	Animaux d'ornement nouveaux	Gènes de protéines fluorescentes exprimés chez le poisson zèbre	
	Produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire	Gènes d'anticorps monoclonaux, de la lysozyme, de l'insuline, etc., exprimés dans le lait ou le sang d'animaux d'élevage	
	Produits industriels	Fil d'araignée exprimé dans le lait de chèvre	
Indicateurs biologiques	Détecteurs de pollution	Expression de gènes indicateurs liés au promoteur de la métallothionéine chez les vairons exposés à des métaux lourds	
Santé humaine	Cellules, tissus et organes pour la xénotransplantation	Inactivation de la galactosyltransférase chez le porc	Le clonage peut aussi être nécessaire
Médecine vétérinaire	Prévention des encéphalopathies spongiformes transmissibles	Inactivation du gène Prn-p chez les bovins et les ovins	Prévention de la maladie de la vache folle et de la tremblante du mouton
Lutte biologique	Insectes utiles résistant aux pesticides	Introduction d'un gène de résistance aux pesticides chez les prédateurs et les parasitoïdes	Possibilité d'utiliser à la fois des moyens chimiques et des moyens biologiques de lutte contre les insectes nuisibles
	Lutte contre la contagion	Introduire des gènes de résistance au parasite <i>Plasmodium</i> chez le moustique <i>Anopheles</i>	Susceptible de réduire la transmission de la malaria
	Maîtrise de la reproduction et du sexage	Introduire un gène antisens pour la GnRH ou aromatase	Susceptible d'être utilisée pour contenir les espèces exotiques invasives

Sources: NRC, 2002; Kapuscinski, 2003.

## **5. Approches de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés d'animaux génétiquement modifiés**

### **5.1 Introduction**

L'évaluation de la sécurité sanitaire des animaux génétiquement modifiés et des produits qui en sont dérivés peut dans une large mesure être effectuée selon les grandes lignes définies pour l'évaluation des végétaux génétiquement modifiés et des produits dérivés. Ainsi, la première étape de l'évaluation de l'innocuité sera une étude comparative de la sécurité sanitaire de l'animal génétiquement modifié et d'un élément de comparaison approprié, avec évaluation de l'ingestion alimentaire suivie, le cas échéant, d'une caractérisation complète des risques.

### **5.2 Principes généraux**

#### **5.2.1 Étude comparative de la sécurité sanitaire**

De par leurs antécédents d'utilisation sûre, les produits alimentaires traditionnels sont généralement reconnus comme des références possibles pour évaluer la sécurité sanitaire des aliments génétiquement modifiés. On parle généralement de principe d'équivalence substantielle. L'idée fondamentale est que les produits alimentaires nouveaux dérivés d'organismes génétiquement modifiés (OGM) devraient être au moins aussi sûrs que les produits traditionnels qu'ils sont susceptibles de remplacer dans l'alimentation.

L'équivalence substantielle n'est pas en soi une évaluation de la sécurité, mais plutôt le point de départ utilisé pour structurer l'évaluation de la sécurité d'un aliment génétiquement modifié par rapport au produit traditionnel de référence. Depuis sa création, ce concept a évolué (FAO/OMS, 2000). Plus récemment, on a suggéré de le remplacer par le concept plus large d'évaluation comparative de la sécurité sanitaire (Kok et Kuiper, 2003). La Consultation a reconnu que cette approche d'évaluation comparative de la sécurité sanitaire était applicable aussi bien aux animaux qu'aux végétaux génétiquement modifiés.

L'évaluation comparative de la sécurité sanitaire est, pour l'essentiel, une approche en deux étapes. La première comprend une comparaison exhaustive avec le produit de référence étroitement apparenté pour déterminer toute différence susceptible d'avoir des répercussions sur le consommateur en termes de sécurité sanitaire. Cette comparaison porte à la fois sur les caractéristiques phénotypiques et sur l'analyse nutritionnelle. L'analyse phénotypique devrait aussi comprendre des paramètres sanitaires de référence. L'analyse nutritionnelle portera sur les principales substances présentes dans les produits animaux examinés et évoluera pour être toujours à la pointe de la technique.

La seconde étape de l'évaluation comparative de la sécurité sanitaire comprend l'étude toxicologique et nutritionnelle des différences observées entre l'animal génétiquement modifié et l'animal traditionnel de référence. À l'issue de cette seconde étape, il peut être nécessaire de procéder à de nouveaux essais pouvant entraîner un processus itératif afin d'obtenir tous les renseignements pertinents pour la caractérisation finale des risques.

Les éléments d'information qu'il convient d'examiner dans la première phase sont les suivants:

- le processus de transformation de la modification génétique, y compris la séquence du matériel inséré avant et après la transformation;
- le nombre de copies et le ou les site(s) d'insertion;
- l'analyse de la séquence du ou des site(s) d'insertion, c'est-à-dire des régions contiguës;
- la stabilité de l'intégration (générations multiples);
- l'innocuité de toutes les protéines nouvellement exprimées, y compris l'évaluation de leur allergénicité;
- l'apparition et les conséquences d'effets non intentionnels;
- le rôle du nouvel aliment dérivé de l'animal génétiquement modifié dans l'alimentation;
- l'effet possible de la transformation ou de l'altération du nouveau produit alimentaire génétiquement modifié.

On trouvera dans les Directives du Codex (Commission du Codex Alimentarius, 2003) des critères plus précis de caractérisation moléculaire, que l'OCDE cherche actuellement à développer.

En termes d'évaluation classique des risques, l'approche de l'évaluation comparative de la sécurité sanitaire fait qu'il sera généralement nécessaire, pour des produits alimentaires complexes, y compris les aliments dérivés d'animaux génétiquement modifiés, de procéder à la fois à une identification et à une caractérisation des dangers, et d'évaluer l'ingestion alimentaire pour pouvoir caractériser pleinement le risque.

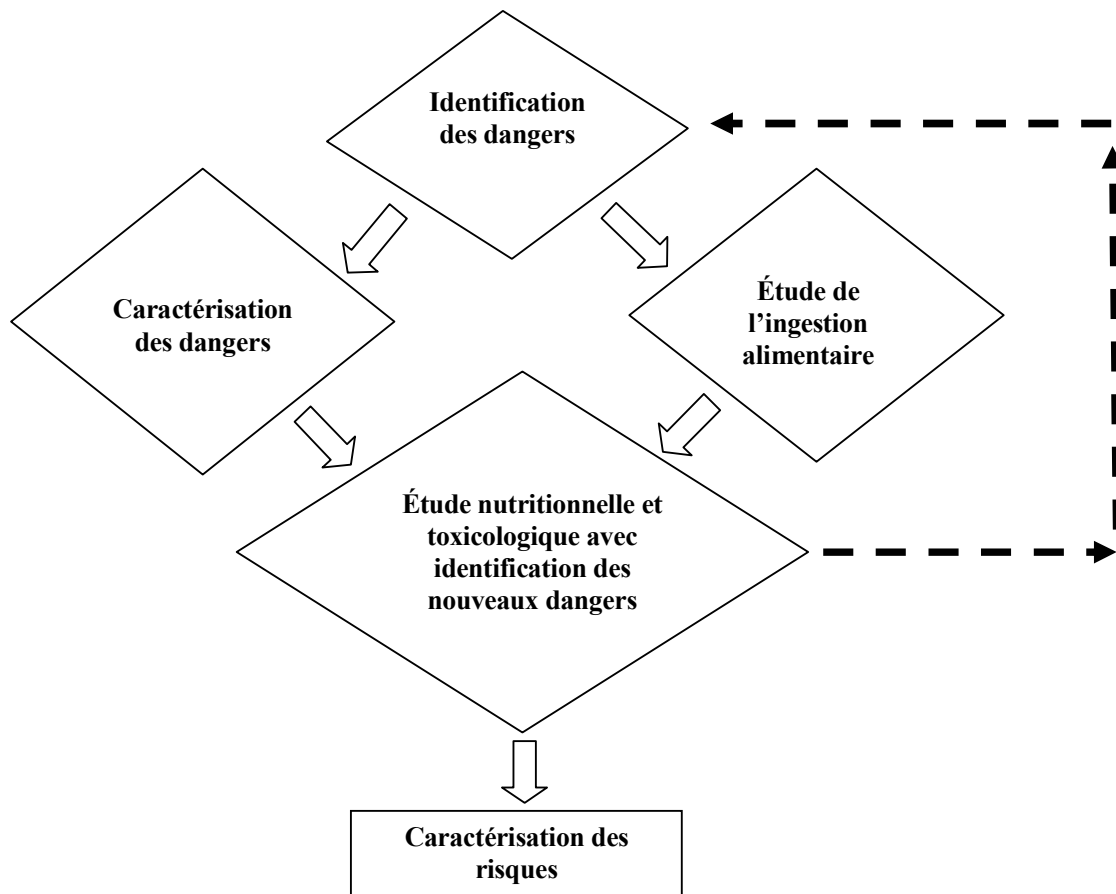


FIGURE. Description schématique du processus d'évaluation des risques

## **5.2.2 Identification et caractérisation des dangers**

L'identification et la caractérisation des dangers constituent normalement les premières étapes de toute évaluation des risques. Toute différence constatée à l'issue de l'évaluation comparative de la sécurité sanitaire peut servir d'équivalent aux phases d'identification et de caractérisation des dangers dans le modèle classique d'évaluation des risques. Toutefois, dans le cas d'aliments complexes dérivés d'OGM, l'identification et la caractérisation des dangers ne seront pas aussi faciles à réaliser que dans le cas d'éléments chimiques simples bien caractérisés en raison de la diversité et de l'amplitude des effets non intentionnels susceptibles de se produire au cours des essais portant sur des produits alimentaires complexes.

### **5.2.2.1 Caractérisation moléculaire**

Il sera généralement demandé d'effectuer une caractérisation moléculaire générale de la construction génétique insérée, à la fois avant et après l'insertion. La caractérisation moléculaire devrait en outre comprendre une analyse du nombre de copies et une analyse des séquences des régions contiguës du site d'insertion afin de repérer tout effet non intentionnel.

### **5.2.2.2 Sécurité sanitaire du produit génique**

La sécurité sanitaire du produit génique doit être évaluée cas par cas. Selon ce que l'on sait du produit exprimé, l'évaluation peut aller d'une évaluation limitée aux données disponibles sur la protéine telles que la séquence des acides aminés et les taux d'expression dans les différents tissus, à des études complètes de toxicité avec études sur les animaux, dans le cas de protéines moins bien étudiées. Théoriquement, la production d'animaux génétiquement modifiés peut avoir pour résultat d'introduire dans l'alimentation humaine de nombreuses protéines nouvelles sans historique d'utilisation sans danger. L'évaluation des protéines nouvelles devrait s'appuyer sur les connaissances courantes des substances toxiques, voire comprendre une recherche d'homologie de séquences avec des toxines connues, et sur la fonction de la protéine nouvelle. Dans le cas de protéines inconnues, une procédure complète de vérification classique de l'absence de toxicité devra faire partie de l'évaluation.

À cet égard, il convient d'opérer une distinction entre les animaux génétiquement modifiés à des fins alimentaires et ceux qui le sont à des fins pharmaceutiques, pour la xénotransplantation ou à des fins industrielles. Bien que tous les animaux génétiquement modifiés et leurs dérivés relevant de cette dernière catégorie ne soient pas destinés à des usages alimentaires, ces animaux peuvent pénétrer dans l'alimentation soit directement, soit indirectement, et il convient donc d'évaluer les dangers qu'ils peuvent contenir.

Jusqu'ici, le nombre de gènes différents utilisés pour la production d'animaux génétiquement modifiés à des fins alimentaires reste assez limité lorsqu'on le compare à celui des végétaux, mais cette situation pourrait évoluer avec les progrès du séquençage du génome, susceptible de fournir une abondance d'informations sur les voies physiologiques importantes des animaux.

### **5.2.2.3 Allergénicité**

Dans le cas des protéines nouvellement exprimées chez un animal génétiquement modifié, le pouvoir allergène de la protéine devra être recherché. Lorsque l'animal doit produire des protéines spécifiques bien caractérisées, il faudra établir si les modifications post-traductionnelles rendent ces

protéines comparables aux mêmes substances produites par des sources plus traditionnelles, afin d'évaluer si les protéines nouvellement synthétisées possèdent des propriétés toxicologiques ou allergéniques modifiées.

Il est admis qu'il n'existe pas un paramètre unique capable de prédire le pouvoir allergène d'une substance. Récemment, une stratégie a été mise au point pour évaluer l'allergénicité des produits issus de la biotechnologie (FAO/OMS, 2001; Commission du Codex Alimentarius, 2003) sur la base des paramètres suivants: source du gène, homologie de séquences, analyse du sérum de patients connus pour être allergiques à l'organisme source ou à des sources apparentées éloignées, résistance à la pepsine, prévalence du caractère et évaluation à l'aide de modèles animaux.

La Consultation s'est accordée à reconnaître que les stratégies et les méthodes d'évaluation du pouvoir allergène des animaux génétiquement modifiés ne s'écarteraient pas fondamentalement de celles actuellement employées pour les végétaux. Il a été reconnu que les modèles animaux d'étude du pouvoir allergène, même s'ils ne sont pas encore validés, peuvent être utiles pour trouver d'éventuels facteurs allergènes. Il est recommandé de poursuivre les efforts pour développer et valider ces modèles.

#### **5.2.2.4 Transferts de gènes**

La construction d'ADN utilisée pour modifier la constitution génétique de l'animal devrait être étudiée, surtout si le gène ou son promoteur est dérivé d'une source virale, puisqu'un transfert ou une recombinaison peuvent se produire horizontalement. De plus, les matériaux dérivés d'un hôte bactérien peuvent contenir des fragments supplémentaires d'ADN qui n'ont aucun rapport avec le gène ciblé (National Research Council, 2002). L'introduction par inadvertance de telles séquences dans la lignée germinale d'un animal génétiquement modifié risque non seulement de créer des dégâts génétiques accidentels, mais aussi de contribuer, par recombinaison, à la création de nouveaux virus infectieux. On en trouve un exemple bien connu dans la production d'un virus de la leucémie murine capable de répliquer pendant la culture d'un vecteur contenant un gène de la globine (Purcell *et al.*, 1996).

Il existe aussi une possibilité de transfert horizontal du gène hybride: l'ADN étranger ingéré dans la nourriture peut ne pas être complètement dégradé dans le tractus digestif des souris et des porcs (Chowdhury *et al.*, 2003; Schubert *et al.* 1997; Schubert *et al.*, 1998). Pour l'évaluation de la sécurité sanitaire, il est prudent de supposer que des fragments d'ADN peuvent survivre dans le tractus digestif et être absorbés soit par la microflore intestinale, soit par les cellules somatiques tapissant l'intestin.

L'évaluation de la sécurité sanitaire de la construction génétique devrait aussi inclure les gènes marqueurs. Les gènes marqueurs couramment employés sont des gènes qui codent pour la résistance aux antibiotiques. L'évaluation des risques de ces gènes détectables devrait porter sur le transfert de ces gènes aux microorganismes résidant dans le tractus digestif de l'homme ou de l'animal. Toutefois, comme il n'est pas possible d'exclure totalement un tel transfert, l'évaluation de la sécurité devrait aussi analyser les informations sur le rôle de l'antibiotique dans la médecine humaine et vétérinaire.

En général, la Consultation a préconisé d'éviter l'utilisation de toute séquence d'ADN inutile, y compris les gènes marqueurs, dans la construction génétique.

### 5.2.2.5 Effets non intentionnels

Les effets non intentionnels potentiels constituent un sujet de préoccupation important dans le cas des animaux génétiquement modifiés et soulignent combien il est difficile de formuler des considérations génériques plutôt que de procéder cas par cas. Les effets non intentionnels se subdivisent en effets dus à l'insertion, liés au site d'insertion du fragment de gène étranger, et en effets secondaires, liés à la nature des produits d'expression des gènes introduits. L'approche principale pour détecter d'éventuels effets non intentionnels chez un animal transgénique est d'ordre phénotypique et comprend une analyse nutritionnelle visant à comparer le nouvel organisme alimentaire avec l'organisme traditionnel de référence.

En général, l'analyse nutritionnelle doit être réalisée à l'aide de méthodes scientifiques validées. Les stratégies d'analyse nutritionnelle des produits alimentaires dérivés d'animaux génétiquement modifiés ne diffèrent pas fondamentalement de celles employées pour les végétaux, qui consistent à identifier et analyser les substances essentielles par espèce. En outre, pour pouvoir interpréter convenablement les données résultant de l'analyse nutritionnelle d'un produit donné d'origine animale, il conviendra de connaître la variation naturelle des macro, micro et, le cas échéant, anti-nutriments.

Les animaux génétiquement modifiés hémizygotes destinés à la commercialisation constituent un cas particulier. Si le caractère est hérité sur le mode récessif et ne s'exprime que chez un homozygote récessif, il peut être prudent d'évaluer à la fois l'animal hémizygote et l'animal homozygote pour rechercher les effets délétères possibles du caractère spécifique.

Pour l'avenir, l'analyse nutritionnelle peut aussi s'appuyer sur une comparaison impartiale du profil du produit alimentaire génétiquement modifié et du produit traditionnel de référence. Des techniques pour l'établissement de profils sont en voie d'être créées. Elles se subdivisent en trois sous-catégories, génomique, protéomique et métabolomique, et permettront de déceler les différences entre les animaux génétiquement modifiés et les animaux traditionnels de référence pour ce qui concerne, respectivement, les produits de transcription des gènes, les protéines et les métabolites. Cependant, aucune de ces techniques n'est encore validée pour le moment ni prête à être employée couramment dans l'évaluation des risques.

### 5.2.3. Évaluation de l'ingestion alimentaire

Tandis que l'on utilise, dans l'évaluation des risques classique, l'expression « évaluation de l'exposition » pour parler de l'exposition à des dangers, la Consultation a estimé que l'expression « évaluation de l'ingestion alimentaire » était plus appropriée dans le cas des produits alimentaires. L'étude de l'ingestion alimentaire porte sur des aliments complexes, et non sur des composés chimiques séparés, dont l'introduction dans l'approvisionnement alimentaire est susceptible d'influer sur le régime alimentaire et les modes de consommation en général.

L'étude de l'ingestion alimentaire a pour but d'évaluer la quantité d'un aliment ou d'un ingrédient alimentaire qu'une personne ou un groupe de population peut consommer. Il n'existe jusqu'ici pas de critères exactement définis quant aux facteurs à prendre en considération dans une étude d'ingestion alimentaire avant mise sur le marché d'un produit alimentaire nouveau et complexe. Certains modèles d'ingestion alimentaire prennent comme point de départ de leurs hypothèses la production par habitant, tandis que d'autres partent de la distribution par habitant. L'étude peut aussi tenir compte du procédé de cuisson et de préparation de l'aliment. Certains gouvernements ont mis

en place un traçage des aliments d'origine animale, qui permet d'obtenir, à partir des données ainsi créées, des données précises sur la consommation après commercialisation. Les études de l'ingestion alimentaire comprendront également une estimation de la mesure dans laquelle les produits alimentaires courants seront remplacés par le produit nouveau dérivé d'un animal transgénique. Ainsi, la précision de l'étude de l'ingestion d'aliments dérivés d'animaux transgéniques dépend des données disponibles sur les habitudes de consommation de certains groupes de consommateurs et de la validité des paramètres sous-jacents. Les groupes de consommateurs spécifiques peuvent être des groupes d'âge différents, ou encore des groupes plus vulnérables tels que les femmes enceintes ou allaitantes, ou des groupes de patients spécifiques.

L'étude de l'ingestion alimentaire devra s'appuyer non seulement sur les données disponibles concernant la consommation, mais aussi sur la connaissance que nous avons de la biodisponibilité des composants alimentaires étudiés dans le tractus digestif. Des modèles mathématiques probabilistes d'intégration de la consommation et de la distribution des aliments peuvent, dans des cas déterminés, être utilisés de manière comparative pour estimer plus précisément l'ingestion future.

#### **5.2.4 Évaluation toxicologique intégrée**

Après la phase d'identification et de caractérisation des dangers et d'étude de l'ingestion alimentaire, une évaluation toxicologique intégrée combinera toutes les informations relatives à la sécurité sanitaire des denrées alimentaires complexes issues d'animaux génétiquement modifiés. Cette évaluation devra déterminer quelles sont les questions de sécurité sanitaire pouvant nécessiter des études supplémentaires, y compris des études de toxicité classiques.

En général, il ne sera pas possible de soumettre des produits complexes d'origine animale aux études classiques de toxicité sur des animaux couramment employés pour des composés uniques. Les études classiques dans lesquelles on mesure les réactions physiologiques en fonction des doses administrées sont compliquées si l'on administre à l'animal de laboratoire des doses de tissus comestibles d'un animal génétiquement modifié. Si la modification génétique entraîne l'expression de protéines nouvelles ou si l'analyse nutritionnelle révèle une altération du produit protéique endogène ou du métabolite, l'approche toxicologique classique voudrait que la teneur en produit de l'alimentation de l'animal de laboratoire soit augmentée au point de déséquilibrer l'alimentation ce qui pourrait conduire à des observations toxicologiques qui ne seraient pas imputables au produit étudié. Les limites de l'application des études de toxicité usuelles à des aliments entiers ont aussi été discutées (Commission du Codex Alimentarius, 2003).

En certaines occasions, lorsque la modification génétique entraîne l'augmentation d'une protéine spécifique (exogène), par exemple directement dérivée du gène hybride, les études traditionnelles resteraient valables pour évaluer cette protéine. D'un autre côté, il peut y avoir des exemples d'accroissement des teneurs de l'aliment génétiquement modifié en protéine endogène qui sont largement supérieures aux teneurs physiologiques dans l'espèce animale donnée. Il peut alors s'avérer prudent, dans certains cas, d'étudier (de surcroît) cette élévation de la protéine sur des animaux.

#### **5.2.5 Évaluation nutritionnelle intégrée**

Afin de déterminer quels sont les aspects nutritionnels dont l'étude doit être poursuivie, l'évaluation nutritionnelle intégrée devra recenser tous les éléments d'information relatifs aux aspects nutritionnels du produit alimentaire complexe dérivé d'animaux transgéniques. Cette évaluation viendra s'ajouter à l'évaluation toxicologique intégrée.

L'analyse nutritionnelle devrait porter en particulier sur le remplacement possible de produits alimentaires importants du point de vue nutritionnel par les aliments nouveaux dérivés d'animaux génétiquement modifiés, susceptibles de présenter des caractéristiques modifiées. Les éléments d'information nécessaires pour l'analyse nutritionnelle seront pour une grande part fournis par l'évaluation comparative initiale de la sécurité sanitaire, y compris l'analyse nutritionnelle (en particulier des macro et micronutriments et des facteurs antinutritionnels), et par les taux de consommation estimés. Les modifications détectées dans les produits alimentaires dérivés d'animaux génétiquement modifiés par rapport aux produits traditionnels de référence seront étudiées en évaluant l'importance des différences de composition pour les consommateurs en général et, dans certains cas, pour des groupes spécifiques de consommateurs. Les aspects nutritionnels des aliments dérivés d'OGM peuvent prendre une importance croissante avec l'augmentation de la présence sur le marché de produits alimentaires dont la composition a été modifiée. L'évaluation nutritionnelle des produits alimentaires dérivés d'animaux génétiquement modifiés dépend donc des données relatives à la consommation habituelle de produits d'origine animale par différents groupes de consommateurs et doit tenir compte des différences géographiques et démographiques. Les groupes particuliers de consommateurs méritant d'être pris en considération sont les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes âgées et les personnes présentant un déficit immunitaire.

Les micronutriments sont les vitamines et les sels minéraux indispensables au fonctionnement physiologique et biochimique normal. La carence aussi bien que l'excès d'un micronutriment peuvent provoquer des problèmes de santé, ce qui souligne l'importance de cette catégorie de composés. Les macronutriments, qui comprennent les lipides, les protéides et les glucides, sont présents dans l'alimentation en quantités importantes. L'évaluation du facteur de remplacement d'importantes sources animales de micro et de macronutriments par des produits dérivés d'animaux transgéniques prend donc une importance capitale dans l'éventualité d'une modification des teneurs en nutriments. La biodisponibilité des micro et macronutriments importants présents dans les tissus provenant d'animaux génétiquement modifiés est aussi cruciale à cet égard.

### **5.2.6 Caractérisation des risques**

La caractérisation des risques est l'étape finale du processus d'évaluation des risques, et elle consiste à intégrer les résultats des évaluations toxicologique et nutritionnelle complètes afin de dégager une conclusion générale sur la sécurité sanitaire du produit alimentaire.

Le critère de base de l'innocuité d'un aliment nouveau dérivé d'OGM, y compris les animaux transgéniques, devra dans tous les cas être la conclusion que ce produit est au moins aussi sûr que le produit traditionnel de référence. Si, après l'étude comparative initiale de la sécurité sanitaire, des questions subsistent quant à l'innocuité des aliments dérivés d'animaux génétiquement modifiés, des essais supplémentaires peuvent être requis, y compris des études sur les animaux portant sur l'aliment entier ou sur certains tissus ou extraits. Si, à l'issue d'une étude complète de la sécurité sanitaire, le produit ne satisfait pas au critère d'innocuité, à savoir être aussi sûr que le produit traditionnel de référence, la commercialisation du produit dérivé d'animaux génétiquement modifiés ne devrait pas être autorisée. La caractérisation des risques devrait être établie cas par cas pour les produits alimentaires dérivés d'animaux transgéniques.

### 5.3 Surveillance après mise sur le marché

En règle générale, les problèmes éventuels de sécurité sanitaire devraient être traités convenablement par une évaluation rigoureuse avant la mise sur le marché, la faisabilité d'études après commercialisation étant actuellement très limitée.

Une surveillance après mise sur le marché peut toutefois, dans certaines circonstances, constituer une mesure de gestion des risques appropriée. Il convient de s'interroger, cas par cas, sur sa nécessité et son utilité lors de l'évaluation des risques, et de réfléchir aux conditions de sa réalisation dans le cadre de la gestion des risques.

Le recours à la surveillance après mise sur le marché comme instrument d'acquisition de renseignements sur les effets possibles à long terme ou les effets inattendus, néfastes ou bénéfiques, des aliments dérivés d'animaux génétiquement modifiés ou traditionnels mérite réflexion. Cette surveillance pourrait être utile dans certains cas où des interrogations bien définies requièrent, par exemple, une estimation plus précise de l'ingestion et/ou des conséquences nutritionnelles d'un aliment dérivé d'animaux génétiquement modifiés.

En ce qui concerne les substances médicamenteuses dérivées d'animaux transgéniques, les systèmes existants de pharmacovigilance seront appliqués pour suivre tout effet secondaire imprévu et non intentionnel des substances médicamenteuses isolées. Il en ira de même dans le cadre vétérinaire pour l'animal génétiquement modifié lui-même lorsqu'il a été modifié pour la production de substances hormonales ou de substances prophylactiques: les systèmes de pharmacovigilance pourraient contribuer à détecter des effets secondaires indésirables du produit d'expression introduit dans l'animal génétiquement modifié qui n'auraient pas été détectés dans la phase préalable à la commercialisation. À cette fin, les animaux génétiquement modifiés devraient alors être inclus dans les systèmes de pharmacovigilance sur la base d'une administration « interne » de la substance vétérinaire en question.

Il importe de noter que le traçage des produits et les systèmes de contrôle qui s'y rapportent peuvent être moins simples dans le cas d'organismes chimériques du fait que les parties de l'animal destiné à l'alimentation auront des constitutions génétiques différentes, ce qui compliquera grandement les analyses de contrôle des systèmes de traçage des produits.

Selon les questions et les besoins en termes de gestion des risques auxquels répond la création de systèmes de surveillance après mise sur le marché, les informations communiquées aux consommateurs sur le produit pourront cependant nécessiter des ajustements. Afin de permettre aux consommateurs d'établir un lien entre des effets indésirables, par exemple allergènes, et un produit alimentaire dérivé d'un animal transgénique, il peut s'avérer nécessaire non seulement d'étiqueter le produit comme étant dérivé d'un animal génétiquement modifié, mais aussi de fournir des informations sur l'origine spécifique de l'animal génétiquement modifié, par exemple en ajoutant sur l'étiquette le code d'identification spécifique d'un acte d'intégration unique.

Pour mettre en place des systèmes adéquats de traçage des produits et séparer les produits qui ont de ceux qui n'ont pas fait l'objet d'une évaluation de la sécurité sanitaire, il sera nécessaire d'avoir des renseignements sur la séquence de l'élément inséré et les régions contiguës, et d'avoir les matériaux de référence de l'animal transgénique et de l'animal traditionnel de référence. Il est préférable d'utiliser, pour la détection, une séquence de taille relativement petite susceptible d'être décelée dans tous les types de produits, y compris les produits transformés.

## **6. Problèmes de sécurité sanitaire propres aux aliments dérivés des biotechnologies**

### **6.1 Introduction**

La présente section traite des problèmes spécifiques souvent évoqués à propos de la sécurité sanitaire des aliments génétiquement modifiés. Il s'agit notamment de l'analyse phénotypique, l'échantillonnage, l'analyse nutritionnelle et la surveillance après mise sur le marché. Nous évaluerons, dans ce qui suit, les connaissances acquises sur ces sujets et la définition d'approches scientifiques susceptibles d'être utilisées pour évaluer les risques éventuels pour la santé.

### **6.2 Analyse phénotypique**

Le processus de sélection des premiers fondateurs sera très limité par comparaison au domaine végétal où l'on crible des milliers de calcs génétiquement modifiés pour l'incorporation du fragment de transgène, puis on observe leurs caractéristiques phénotypiques. Cela signifie que la fourchette de variation entre les animaux ayant subi les mêmes modifications génétiques sera assez étroite et que les différences détectées entre les animaux seront difficiles à interpréter.

#### **6.2.1 Caractéristiques phénotypiques**

L'analyse phénotypique portera sur l'analyse nutritionnelle mais aussi sur des paramètres de performance générale (tels que le rythme de croissance, l'efficacité alimentaire, la reproduction, des paramètres cliniques), la résistance aux maladies et, selon l'animal et la modification génétique, la colonisation par des agents pathogènes susceptibles d'avoir une incidence sur la sécurité sanitaire des aliments, et leur excrétion.

Dans certains cas, l'analyse phénotypique peut aussi être indiquée après transformation ou, pour le poisson, à différentes étapes de son altération. Des amines biogènes peuvent par exemple se former pendant la détérioration du saumon, du thon, du hareng et d'autres espèces. De même, il peut y avoir formation de formaldéhyde dans les crevettes, le cabillaud, le merlu et de nombreuses autres espèces en cours d'altération.

#### **6.2.2 Échantillonnage**

Le nombre d'animaux génétiquement modifiés et d'animaux traditionnels de référence nécessaires, par espèce, pour l'analyse nutritionnelle doit être déterminé afin que les résultats soient statistiquement fiables, c'est-à-dire qu'il faut réaliser une analyse de puissance. Il faudra par ailleurs décider quels sont les tissus comestibles et les produits à analyser dans les différentes espèces animales.

Il est clair que, dans le cas des poissons génétiquement modifiés et d'autres espèces aquatiques, le nombre des individus pouvant être soumis à une analyse nutritionnelle sera plus élevé que dans celui, par exemple, du gros bétail. Afin d'obtenir des résultats statistiquement significatifs dans les deux cas, il faudra:

- avoir des informations sur la variation naturelle dans les différents tissus;
- appliquer des conditions d'expérimentation homogènes aux animaux génétiquement modifiés et aux animaux traditionnels de référence;

- effectuer les prélèvements de tissus et autres produits animaux dans des conditions homogènes, notamment quant au stade de développement, à l'âge ou au poids de commercialisation.

Si l'on prend l'exemple d'un poisson génétiquement modifié dans le génome duquel a été introduit un gène d'hormone de croissance, les prélèvements aux fins de l'analyse nutritionnelle seront effectués en fonction du poids de commercialisation plutôt que de l'âge.

### **6.2.3 Analyse nutritionnelle**

Pour l'analyse des produits alimentaires dérivés d'animaux génétiquement modifiés, il convient d'appliquer la même approche de base que pour les végétaux. Comme pour les végétaux génétiquement modifiés, il conviendra de déterminer quels sont les constituants essentiels du tissu, notamment nutriments, et quels sont les composés susceptibles d'avoir des effets néfastes sur la santé humaine, par exemple la thiaminase dans le poisson (Kleter et Kuiper, 2002), ou les esters de cire dans les stromatés (Nichols, Mooney et Elliot, 201). La liste des constituants essentiels par tissu devra être flexible et pouvoir être adaptée de manière continue en fonction de l'état de la science. Il importe de produire des données de référence sur la variation naturelle des différents constituants dans les différents tissus. Il conviendra d'évaluer les bases de données existantes concernant la composition des produits alimentaires d'origine animale pour voir si les données qu'elles contiennent ont une qualité suffisante pour être utiles dans une analyse nutritionnelle comparative.

### **6.3 Surveillance après mise sur le marché - systèmes de traçage des produits**

La surveillance après mise sur le marché requiert des données relatives à l'ingestion et, éventuellement, la mise en place de systèmes adéquats de traçage des produits. À cet égard, le secteur des aliments d'origine animale présente des avantages par rapport à celui des végétaux, où les systèmes de traçage sont encore pratiquement inexistantes. Dans le secteur de la production animale, des systèmes de ce type sont déjà bien implantés dans certains pays et pour certaines filières de production d'aliments d'origine animale, et de nombreuses autres initiatives ont été lancées dans ce domaine. Il faudra néanmoins continuer à les développer et les adapter pour pouvoir les utiliser aux fins de la surveillance après mise sur le marché.

### **6.4 Perspectives ultérieures**

Les programmes en cours sur le génome permettront de développer l'utilisation des manipulations génétiques dans la production animale. La diversité des gènes pouvant être utilisés ira en augmentant et il deviendra peut-être aussi plus facile de transférer des voies entières du métabolisme. On peut prévoir que le nombre de produits dérivés d'animaux génétiquement modifiés possédant des caractéristiques sanitaires améliorées augmentera, et que l'on produira par exemple davantage de porcs dont la viande offre une meilleure composition nutritionnelle, ou des crevettes moins allergènes.

Grâce au développement des connaissances sur la physiologie des animaux destinés à l'alimentation, le nombre d'effets secondaires d'une modification génétique imprévisibles et qu'il n'est pas possible d'analyser dans une étude ciblée pourra diminuer, réduisant ainsi théoriquement le nombre des effets inattendus d'une transformation.

Le développement et la validation des méthodes de profilage dans les domaines de la génomique, de la transcriptomique, de la protéomique et de la métabolomique permettront de mieux connaître les effets non intentionnels d'une transformation.

L'amélioration du traçage des produits et des systèmes de transfert de l'information peut faciliter la mise en place de systèmes de surveillance après mise sur le marché qui permettent d'évaluer les effets à long terme de produits alimentaires complexes, parmi lesquels les produits alimentaires dérivés d'animaux génétiquement modifiés.

## **7. Instruments de réglementation internationaux**

### **7.1 Codex Alimentarius**

En juillet 2003, la Commission du Codex Alimentarius a adopté les textes suivants:

- *Principes pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes*

Ces principes visent à définir un cadre général pour la réalisation d'analyses des risques et l'étude des aspects ayant trait à la sécurité sanitaire et à la valeur nutritionnelle des aliments dérivés des biotechnologies. Le « traçage des produits » est mentionné dans le texte comme un instrument spécifique facilitant l'application de mesures de gestion des risques.

Les aspects essentiels de ces principes sont les suivants:

- une évaluation de la sécurité sanitaire devrait être réalisée avant la mise sur le marché, cas par cas, pour tout aliment produit à l'aide de la biotechnologie. L'évaluation devrait s'appuyer sur des données scientifiques solides, obtenues par des méthodes appropriées et analysées à l'aide de techniques statistiques appropriées. Les données et les informations utilisées pour cette évaluation devraient présenter un niveau de qualité leur permettant de soutenir un examen scientifique critique;
  - l'évaluation de la sécurité sanitaire s'appuie sur une analyse comparative avec un « produit traditionnel de référence » visant à garantir que l'aliment produit par une technique génétique n'est pas moins sûr que les aliments normalement consommés par la population;
  - les mesures de gestion des risques doivent être proportionnées aux risques identifiés dans l'évaluation de la sécurité sanitaire et comprennent par exemple des mesures telles que l'étiquetage, la surveillance après commercialisation et le traçage des produits;
  - les définitions employées dans les Principes pour l'analyse des risques liés aux aliments dérivés des biotechnologies modernes sont identiques à celles du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques, de sorte que les textes du Codex relatifs à la sécurité sanitaire des aliments sont compatibles avec celui du Protocole de Cartagena relatif à la biosécurité et à la protection de l'environnement, et qu'ils se renforcent mutuellement.
- *Directives du Codex régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné*

Ces directives, qui s'appuient sur les principes mentionnés ci-dessus, décrivent les méthodes à appliquer dans la conduite d'une évaluation de la sécurité sanitaire s'agissant spécifiquement d'aliments issus de végétaux à ADN recombiné. La base de cette évaluation est une approche comparative reposant sur la notion d'« équivalence substantielle », qui met l'accent sur la différence entre les aliments dérivés de végétaux à ADN recombiné et les aliments traditionnels de référence.

Les directives accordent une attention particulière à la question du pouvoir allergène des nouvelles variétés de végétaux génétiquement modifiés. Une annexe décrivant l'évaluation de l'allergénicité a également été arrêtée.

- *Directives du Codex régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments produits à l'aide de microorganismes à ADN recombiné*

Fondées sur les « Principes » mentionnés plus haut, ces directives décrivent la méthodologie à suivre dans la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire en ce qui concerne spécifiquement les aliments issus de microorganismes à ADN recombiné. La base est analogue à celle des directives relatives aux végétaux à ADN recombiné, mais des éléments propres aux microorganismes ont été mis en exergue.

Les aspects essentiels de ces directives sont les suivants:

- des conseils détaillés sont donnés pas à pas sur la manière de conduire une évaluation de la sécurité sanitaire, notamment en ce qui concerne la nature des données à recueillir et les éléments à prendre en considération dans la décision autorisant à considérer les aliments produits à l'aide de microorganismes à ADN recombiné comme propres à la consommation humaine;
- les directives permettent de comparer les évaluations de la sécurité sanitaire effectuées par différentes autorités nationales;
- elles permettent aux autorités nationales qui ne souhaitent pas réaliser leur propre évaluation (d'un coût assez élevé) d'utiliser celles d'autres autorités nationales, pour autant qu'elles soient conformes aux directives du Codex;
- elles constituent une base pour une évaluation ultérieure de la sécurité sanitaire d'aliments susceptible d'être réalisée par la FAO et l'OMS, si ces deux institutions décident de procéder à l'évaluation cas par cas de la sécurité sanitaire.

## **7.2 Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques**

Le Protocole de Cartagena est un instrument international contraignant qui régit les mouvements transfrontières d'organismes vivants modifiés résultant de la biotechnologie moderne dans le but de protéger l'environnement. L'axe central du protocole est la procédure d'accord préalable en connaissance de cause, selon laquelle le consentement du pays importateur doit être acquis avant l'expédition et l'introduction d'un organisme vivant modifié dans son environnement.

Le protocole fixe un ensemble harmonisé de règles et procédures internationales destinées à faire en sorte que les pays reçoivent les renseignements nécessaires par l'intermédiaire du Centre d'échange pour la prévention des risques biotechnologiques. Ce système d'information par Internet permet aux pays de prendre des décisions en connaissance de cause avant d'autoriser l'importation d'organismes vivants modifiés. Le Protocole prévoit également que les expéditions d'organismes vivants modifiés sont accompagnées des documents d'identification appropriés. Ce protocole est entré en vigueur le 11 septembre 2003. Il est important de noter qu'à présent, aucun cadre n'a été arrêté au niveau international pour étudier les aspects éthiques de l'utilisation des biotechnologies modernes.

## **8. Aspects éthiques**

### **8.1 Introduction**

La production d'animaux génétiquement modifiés soulève diverses préoccupations éthiques légitimes. La nécessité d'aborder ces préoccupations avec un esprit ouvert et sans préjugés est amplifiée par une partie critique de l'opinion publique qui met en cause certaines des réalisations de la biotechnologie moderne. La prise de décisions et l'adoption de politiques responsables imposent d'inclure les considérations éthiques parmi les facteurs saillants dès les étapes préparatoires de l'analyse des risques.

L'éthique prend ses racines à la fois dans les religions et dans les philosophies séculières, mais le sens moral et la conscience de valeurs morales sont partagés par tous les individus. L'éthique comporte une dimension positive tenant à la conception que nous avons de ce qui est bien dans la vie et la société, et une dimension négative qui tient à ce que nous jugeons comme moralement condamnable. Si l'on considère, par exemple, les pratiques alimentaires dictées par la religion en matière de consommation de viande de porc, l'utilisation de matériel génétique provenant de porcs pourrait poser des problèmes.

### **8.2 Éthique de l'environnement et bien-être des animaux**

Dans de vastes pans de l'éthique occidentale dominante, l'être humain est au coeur de nos préoccupations morales. Les progrès de la connaissance ont incité de nombreuses personnes à prendre conscience du fait qu'il existait de nombreuses raisons d'étendre les préoccupations d'ordre moral au règne animal, voire aux écosystèmes. On en est ainsi arrivé à débattre du statut moral des animaux et à porter une attention accrue à la question du bien-être des animaux, qui a aussi un lien avec les animaux transgéniques. Les premières expériences menées sur des saumons à croissance augmentée, par exemple, ont fait apparaître des difformités crâniennes chez certains individus (Devlin *et al.*, 1995). En règle générale, la volonté d'utiliser des animaux génétiquement modifiés pour la production de nourriture va de pair avec un souci du producteur d'assurer ou d'améliorer la santé des animaux et de préserver leur bien-être, mais cette règle n'est pas infaillible. C'est pourquoi il incombe aux organismes compétents d'évaluer, cas par cas, ce qui relève du bien-être des animaux dans le cas des animaux transgéniques.

### **8.3 Incertitudes**

La prise de décisions responsables du point de vue éthique impose, entre autres choses, de recourir aux meilleures connaissances existantes et d'avoir conscience des incertitudes dont elles peuvent être entourées. Si l'on s'accorde généralement à reconnaître qu'une bonne évaluation des risques doit s'accompagner d'une certaine dose d'incertitude, les instruments utilisés couramment pour rendre visibles ces incertitudes restent limités. Toutefois, la recherche a beaucoup progressé sur ce sujet au cours de la dernière décennie, et il existe maintenant des instruments intéressants et utiles pour représenter les incertitudes (Walker *et al.*, 2003). C'est important d'un point de vue éthique parce que, dans certains cas, les incertitudes sont dues à l'état de nos connaissances (et indiquent donc souvent qu'il faut poursuivre la recherche), alors que dans d'autres, elles sont liées à des caractéristiques intrinsèques du système étudié, par exemple le chaos ou la complexité, ou à des états d'équilibre multiples sans changement d'état linéaire et déterministe. Dans ces derniers cas de prévisibilité intrinsèquement limitée, il nous faut adopter un mode responsable de gestion des incertitudes. Ce point a une importance à la fois pour l'utilisation du principe de précaution dans la gestion des risques et pour la communication et la présentation de résultats scientifiques comme base

de cette gestion. Le principe de précaution ne repose pas sur une notion irréaliste de risque zéro. La meilleure précaution réside parfois dans un développement soigneusement maîtrisé, contrôlé et progressif. Il est indispensable que l'on se préoccupe explicitement des incertitudes contenues dans nos évaluations et que l'on adopte des schémas pour les gérer de manière responsable.

#### **8.4 Transparence et débat public**

Reconnaître l'autonomie du consommateur et son droit de faire librement et en connaissance de cause des choix sur le marché est un des aspects de la gestion responsable. Les craintes qui s'expriment dans certains courants d'opinion quant au fait que les nouvelles techniques génétiques pourraient ne pas être utilisées à des fins « justes » ou justifiées du point de vue éthique en sont un autre. La répartition des risques et des avantages peut poser des problèmes moraux, et les avantages peuvent paraître insuffisants. Actuellement, même le manque de données sur cette répartition est un sujet de préoccupation. La fracture technologique et la répartition déséquilibrée des avantages et des risques entre pays développés et pays en développement suscitent des préoccupations du même ordre. Le problème prend souvent d'autant plus d'acuité qu'entrent en ligne de compte des droits de propriété intellectuelle ou des brevets donnant l'avantage au bastion de la connaissance scientifique et technologie. Les questions d'équité et de justice sont donc manifestement importantes. Toutes ces considérations convergent vers la dimension positive de l'éthique, c'est-à-dire un débat sur la finalité, les avantages et les risques. C'est une nécessité pour la société d'aborder ces questions de front et dès les premiers stades du développement (Sagar, Daemrich et Ashiya, 2000; Kapuscinski *et al.*, 2003). Il faut donc anticiper par l'évaluation, et il importe d'expliquer la nécessité que ces évaluations soient éclairées par des données scientifiques. Les responsables de la gestion des risques et de la prise des décisions devraient s'atteler à cette tâche en collaboration avec les parties concernées.

#### **8.5 Le rôle des principes éthiques dans les évaluations**

Dans le domaine de la santé et de la médecine humaine, il est maintenant d'usage de réaliser des études éthiques pratiques. Quatre principes fondamentaux sont posés dans le domaine biomédical: respect de l'autonomie, volonté d'aider, volonté de ne pas nuire, et justice (Beauchamp et Childress, 2001). Ces principes semblent être largement acceptés, correspondre à des théories éthiques importantes et s'appliquer à la plupart des problèmes qui se présentent dans le domaine biomédical. Dans le domaine des animaux génétiquement modifiés, un cadre analogue devra être mis en place si l'éthique doit effectivement devenir partie intégrante de la réglementation et des conseils en matière de politique d'orientation. Des prolongements des principes du domaine biomédical à d'autres aspects technologiques et environnementaux ont été créés, par exemple sous la forme d'une « grille éthique » (Mephram, 1996; Kaiser et Forsberg, 2000; Schroeder et Palmer, 2003). L'idée directrice, dans ce cadre, est de combiner l'utilisation de divers principes avec les perspectives liées aux intérêts des différents acteurs et d'autres organismes susceptibles d'être affectés et leur environnement. Le paragraphe suivant présente une version schématique d'une approche de ce type. La raison d'être de ces cadres et approches est de rendre l'évaluation éthique plus transparente et plus méthodique, et donc de la faire entrer dans le champ de l'assurance de qualité.

#### **8.6 Une évaluation éthique schématisée**

En supposant que nous voulions étudier les aspects éthiques d'une certaine modification génétique à réaliser à des fins alimentaires dans une espèce de poisson d'une région donnée, si nous suivons l'approche de la grille éthique, nous commencerons par nous demander qui sont les parties concernées. Nous devons aussi nous entendre sur les organismes susceptibles d'être affectés et leurs

composantes de l'environnement, par exemple les poissons et autres biotes. Il faudra alors établir un jeu de principes éthiques tels que justice/équité, dignité/autonomie et des considérations de bien-être comportant à la fois l'élimination de facteurs négatifs et l'accroissement de facteurs positifs du bien-être. Une fois établie une entente commune sur ces principes, il importera de spécifier les principes pour chaque perspective d'intérêt. Avec la présentation d'un exemple de grille éthique (voir le tableau 2), il devient évident que certaines des cases de ce tableau (indiquées en grisé) ont un rapport direct avec la description scientifique contenue dans l'évaluation de la sécurité et des avantages des animaux génétiquement modifiés. Il y a donc chevauchement entre l'évaluation éthique et l'évaluation et la gestion des risques. Il est maintenant possible de préciser dans la grille les conséquences spécifiques de la nouvelle technologie et les incertitudes dans nos connaissances. Cela permet d'élargir la vision des problèmes.

TABLEAU 2. Schéma de grille éthique (ayant valeur d'exemple uniquement - les cases en grisé sont aussi directement liées à la description scientifique de l'évaluation de la sécurité et des avantages des animaux génétiquement modifiés)

<b>Grille éthique concernant les poissons génétiquement modifiés:</b>	Bien-être (réduction des facteurs négatifs)	Bien-être (promotion des facteurs positifs)	Dignité/autonomie	Justice/équité
Petits producteurs	Dépendance à l'égard de la nature et des sociétés	Revenus suffisants et sécurité de l'emploi	Liberté d'adopter ou de ne pas adopter	Traitement commercial équitable
Consommateurs	Aliments sûrs	Qualité nutritionnelle	Respect du choix du consommateur (étiquetage)	Caractère abordable de l'aliment
Poisson traité	Traitement correct des animaux	Résistance accrue aux maladies	Liberté de comportement	Respect des capacités naturelles (telos)
Biotes	Pollution et contraintes imposées aux ressources naturelles	Durabilité accrue	Maintien de la biodiversité	Aucune contrainte supplémentaire imposée aux ressources naturelles régionales

## 9. Conclusions

1. Certains avantages potentiels des animaux génétiquement modifiés tels qu'une amélioration de la production animale et de la qualité des produits, ou l'apparition de produits nouveaux d'origine animale, pourraient se réaliser à court ou à moyen terme. Parmi les autres applications possibles à plus long terme, on peut citer l'utilisation d'animaux transgéniques comme indicateurs biologiques, ou encore leur utilisation dans la lutte biologique ou pour la xénotransplantation.
2. Divers dangers d'ordre génétique et immunologique peuvent être dus à l'intégration, l'expression ou à l'instabilité des transgènes. Les résultats escomptés des travaux de recherche et de développement sur la conception des vecteurs (y compris l'utilisation d'éléments isolants ou d'éléments frontière et la suppression des gènes de résistance aux antibiotiques) permettront d'écarter ou de réduire certains problèmes de sécurité sanitaire et, ainsi, de concevoir et de produire des animaux génétiquement modifiés présentant d'emblée une sécurité accrue.

3. La xénotransplantation offre des avantages pour les êtres humains receveurs de cellules, de tissus et d'organes, mais présente aussi, pour eux et pour la population humaine, des dangers qui tiennent au fait qu'il est possible que des maladies se transmettent plus facilement entre les porcs et les êtres humains et que les porcs servent d'hôtes permettant le développement de nouveaux agents pathogènes pour l'homme. Il existe par ailleurs une possibilité que les produits provenant d'animaux créés pour la xénotransplantation pénètrent dans l'alimentation de l'homme, ce qui constituerait un danger pour la sécurité sanitaire des aliments.
4. La probabilité de la pénétration et de la persistance d'animaux génétiquement modifiés dans l'environnement variera en fonction des taxons, des systèmes de production, des caractères modifiés et des milieux receveurs. La dispersion et la persistance de poissons et de crustacés transgéniques ou de leurs transgènes dans l'environnement pourraient constituer une voie de pénétration indirecte dans l'alimentation humaine de produits issus d'animaux génétiquement modifiés. Cela tient au fait que des individus échappés ou leurs descendants pourraient par la suite être capturés au cours d'opérations de pêche visant leur espèce. Des mécanismes analogues pourraient s'appliquer à des volailles telles que canards et cailles, chassés pour le sport ou pour la nourriture. Le transport et la vente de poissons et de volailles transgéniques vivants constituent aussi une voie de fuite d'animaux transgéniques et un risque de pénétration dans l'environnement.
5. Lorsque la pénétration d'animaux génétiquement modifiés dans l'alimentation par le biais de l'environnement constitue un risque pour la sécurité sanitaire présentant une probabilité élevée, il est indispensable que les animaux soient confinés. Toutefois, les normes actuelles de confinement applicables à la recherche sur des animaux génétiquement modifiés ne visent pas la production commerciale d'animaux transgéniques.
6. La stérilisation fait disparaître le risque de dissémination de transgènes dans l'environnement, mais n'élimine pas tous les risques de nocivité écologique. La triploïdie monosexue est la meilleure méthode qui existe pour stériliser les poissons et crustacés, mais elle nécessite absolument des contrôles rigoureux.
7. Il existe des méthodes permettant de détecter des animaux génétiquement modifiés après leur libération dans l'environnement, mais il reste encore à définir et à valider des protocoles d'application. Diverses méthodes écologiques pourraient être utilisées pour déterminer, après leur libération, si des animaux génétiquement modifiés sont nocifs pour l'environnement, mais elles sont très difficiles à appliquer.
8. L'évaluation de la sécurité sanitaire des animaux génétiquement modifiés et des aliments qui en sont issus peut, dans une large mesure, être réalisée selon les directives déjà établies pour l'évaluation des plantes à ADN recombiné et leurs dérivés destinés à être consommés. La première étape de l'évaluation de la sécurité sanitaire sera donc une étude comparative de la sécurité sanitaire de l'animal génétiquement modifié et de l'animal traditionnel de référence, qui comportera une étude de l'ingestion alimentaire et sera suivie d'une caractérisation complète des risques.
9. Du fait que chaque animal génétiquement modifié (fondateur) possèdera une constitution génétique propre par l'intégration de la construction génétique, l'évaluation de la sécurité sanitaire devrait être effectuée cas par cas, même si une même construction génétique a été utilisée pour la modification. Si l'amélioration des techniques génétiques (par exemple la

recombinaison homologue et l'insertion avec isolant) devait permettre, à l'avenir, de réduire les possibilités d'effets liés à l'insertion, il serait envisageable de passer à des méthodes plus génériques pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des animaux génétiquement modifiés et des produits qui en sont issus.

10. La comparaison entre la situation des animaux et celle des végétaux génétiquement modifiés fait apparaître quelques grandes différences. Premièrement, le nombre d'animaux génétiquement modifiés issus d'un animal génétiquement modifié fondateur est généralement très inférieur, à l'exception des animaux aquatiques, au nombre de modifications effectuées sur des végétaux génétiquement modifiés et au nombre de végétaux des générations qui en sont issues. Cela pourrait avoir pour conséquence que le nombre d'animaux disponibles pour les études comparatives de la sécurité sanitaire serait limité, ce qui obligerait à recueillir davantage de données historiques que dans le cas des plantes, pour lesquelles les données sont déjà plus nombreuses. La seconde différence réside dans l'omniprésence de toxines naturelles dans les produits végétaux et la rareté des cas où il s'est avéré que des produits animaux contenaient des substances antinutritives pour l'homme. En revanche, les zoonoses et les organismes pathogènes pour l'homme provenant du genre animal sont un sujet d'inquiétude dont il convient de tenir compte dans le cas des animaux génétiquement modifiés.
11. Une évaluation rigoureuse avant mise sur le marché de la sécurité sanitaire des aliments issus d'animaux génétiquement modifiés devrait donner des assurances suffisantes quant à leur innocuité. Le recours à la surveillance après mise sur le marché devrait être envisagé comme moyen d'obtenir des informations sur les effets potentiels à long terme ou les effets inattendus indésirables ou bénéfiques des aliments issus d'animaux génétiquement modifiés ou d'animaux traditionnels. Cette surveillance pourrait être utile dans certains cas où des interrogations bien définies requièrent, par exemple, une estimation plus précise de l'ingestion et des conséquences nutritionnelles d'aliments dérivés d'animaux génétiquement modifiés, ou une meilleure estimation du devenir dans l'environnement des animaux génétiquement modifiés et de leurs transgènes.

## **10. Recommandations**

1. Les efforts devraient tendre à rendre dès le départ les animaux génétiquement modifiés sans danger, par exemple en choisissant judicieusement les buts de la sélection et en améliorant la conception des vecteurs. Il est indispensable d'améliorer les systèmes vecteurs-transformation (en développant, par exemple, la recombinaison homologue ou l'insertion avec isolant) afin de réduire le caractère aléatoire de l'insertion de gènes et, par voie de conséquence, de réduire les effets non intentionnels. La Consultation a recommandé d'éviter l'utilisation de séquences d'ADN inutiles dans la construction génétique, y compris les gènes marqueurs.
2. Il est recommandé de poursuivre l'uniformisation de la caractérisation moléculaire pour l'étendre aux régions contiguës.
3. La constitution de bases de données sur la variation naturelle des constituants essentiels des produits d'origine animale, y compris les produits à base de poisson, sera un élément important pour pouvoir évaluer les effets non intentionnels d'une modification génétique.

4. La Consultation est convenue que les stratégies et méthodes d'étude de l'allergénicité des animaux génétiquement modifiés ne diffèrent pas fondamentalement de celles actuellement utilisées pour évaluer les végétaux génétiquement modifiés. Il a été admis que les modèles animaux d'étude du pouvoir allergène, même en l'absence de validation, pouvaient être utiles pour identifier d'éventuels allergènes. La Consultation a recommandé que les efforts soient poursuivis pour développer et valider ces modèles. Des recherches supplémentaires devraient être consacrées à l'étude des mécanismes de l'allergénicité.
5. Il faut améliorer l'accès et l'interconnexion des bases de données existantes ou constituer une base de données centralisée concernant les épitopes linéaires et structurels et créer des instruments utiles pour rechercher le pouvoir allergène des transgènes.
6. Il est clair qu'il faut poursuivre le développement d'outils de profilage génomique, protéomique et métabolomique et d'instruments de détection des effets non intentionnels.
7. Il est indispensable de disposer d'une base de données accessible partout dans le monde, reliée aux activités menées dans ce domaine, et contenant des informations sur les méthodes de détection et d'identification et sur les matériels de référence pour les produits alimentaires dérivés d'animaux génétiquement modifiés présents sur le marché ou en cours de développement.
8. L'évaluation cas par cas des avantages et des risques pour l'environnement que présentent les animaux génétiquement modifiés devrait étudier chaque lignée transgénique (c'est-à-dire les individus ayant un génotype transgénique unique) en fonction des conditions écologiques locales, des modes d'agriculture et du mode d'alimentation humain. Il est indispensable d'étudier le cycle entier de la vie de l'animal, par exemple en estimant l'aptitude nette à la survie et à la reproduction, pour prévoir la probabilité de passage dans l'environnement de l'animal génétiquement modifié ou de ses transgènes. Il convient d'appliquer à l'analyse des risques et à la vérification de la sécurité sanitaire les principes établis de la biologie de l'évolution contemporaine, de biologie des populations et de l'écologie.
9. Il convient d'affiner les modèles prédictifs et les données à prendre en compte dans l'évaluation des risques pour l'environnement. Les méthodes employées pour produire des données doivent être validées, et des ensembles de données constitués pour réduire les principales lacunes dans les connaissances actuelles.
10. Des méthodes harmonisées de confinement des animaux génétiquement modifiés devraient être créées et validées pour permettre la gestion des risques lorsque la dispersion dans l'environnement d'animaux génétiquement modifiés ou de leurs transgènes constitue un danger pour la sécurité sanitaire des aliments. Le doublement des mesures peut s'avérer nécessaire pour que le confinement soit fiable. Il est également nécessaire d'améliorer les méthodes de stérilisation de certains animaux génétiquement modifiés et de mettre en place des systèmes de contrôle rigoureux pour toutes les espèces.
11. Le renforcement des capacités est une nécessité, particulièrement dans les pays en développement, en ce qui concerne la sécurité sanitaire des aliments et la gestion des animaux génétiquement modifiés, y compris les aspects écologiques et éthiques relatifs à la sécurité sanitaire des aliments.

12. La Consultation a appelé au renforcement de la coordination entre les organismes officiels nationaux et intergouvernementaux chargés de la sécurité sanitaire des aliments, de l'environnement, de l'agriculture et du commerce lorsqu'il s'agit d'évaluer et de gérer les risques liés aux animaux génétiquement modifiés. Cela est par ailleurs indispensable pour réagir à la pénétration accidentelle d'animaux génétiquement modifiés qui ne sont pas destinés à l'alimentation humaine dans les approvisionnements alimentaires.
13. La Consultation a recommandé d'associer toutes les parties concernées et le public à un débat participatif en faisant connaître les avantages potentiels, les risques et les incertitudes liés à la modification génétique des animaux afin de mieux informer la population et d'accroître la confiance. Le débat participatif devrait être engagé dès le début du développement des produits et à des points clés du processus de prise de décision.
14. Étant donné que les diverses parties ne se sont pas encore entendues sur un cadre universel pour l'évaluation pratique des aspects éthiques des biotechnologies animales, il est recommandé que l'OMS et la FAO cherchent à définir, en coopération avec les autres organisations concernées, les cadres nécessaires pour cette tâche, lesquels devraient rendre les évaluations éthiques plus transparentes et plus méthodiques, et ainsi les faire entrer dans le champ de l'assurance de qualité.

## 11. Références

- Agricultural Biotechnology Research Advisory Committee.** 1995. *Performance standards for safely conducting research with genetically modified fish and shellfish*. Working Group on Aquatic Biotechnology and Environmental Safety, Document No. 95-01. Washington, DC, United States Department of Agriculture.
- Beauchamp, T.L. & Childress, J.F.** 2001. *Principles of biomedical ethics*. 5th ed. (1st ed. 1979). Oxford, UK, Oxford University Press.
- Chowdhury, E.H., Kuribara, H., Hino, A., Sultana, P., Mikami, O., Shimada, N., Guruge, N.S., Saito, M. & Nakajima, Y.** 2003. Detection of corn intrinsic and recombinant DNA fragments and Cry1Ab protein in the gastrointestinal contents of pigs fed genetically modified corn Bt11. *Journal of Animal Science*, 81: 2546–2551.
- Codex Alimentarius Commission.** 2003. Report of the 26th session of the Codex Alimentarius Commission, July 2003. Rome, FAO.
- Devlin, R.H., Yesaki, T.H., Donaldson, E.M. & Hew, C.-L.** 1995. Transmission and phenotypic effects of an antifreeze/GH gene construct in coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*). *Aquaculture*, 137: 161–169.
- FAO/WHO.** 2000. *Safety aspects of genetically modified foods of plant origin*. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Foods Derived from Biotechnology, Geneva, Switzerland. Rome, FAO. [www.fao.org/es/esn/gm/biotec-e.htm](http://www.fao.org/es/esn/gm/biotec-e.htm)
- FAO/WHO.** 2001. *Evaluation of allergenicity of genetically modified foods*. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Foods Derived from Biotechnology, Geneva, Switzerland. Rome, FAO. [www.fao.org/es/esn/gm/biotec-e.htm](http://www.fao.org/es/esn/gm/biotec-e.htm)
- Houdebine, L.M.** 2003. *Animal transgenesis and cloning*. New York, John Wiley and Sons.
- Kaiser, M. & Forsberg, E.-M.** 2000. Assessing fisheries – using an ethical matrix in a participatory process. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics*, 14: 91–200.
- Kapuscinski, A.R.** 2003. Marine GEOs: products in the pipeline. *Marine Biotechnology Briefs*, 1 (February 2003): 1–5 plus tables and hotlinks. Online at: [www.fw.umn.edu/isees/MarineBrief](http://www.fw.umn.edu/isees/MarineBrief)
- Kapuscinski, A.R., Goodman, R.M., Hann, S.D., Jacobs, L.R., Pullins, E.E., Johnson, C.S., Kinsey, J.D., Krall, R.L., La Viña, A.G.M., Mellon, M.G. & Ruttan, V.W.** 2003. Making safety first a reality for biotechnology products. *Nature Biotechnology*, 21(6): 599–601.
- Kleter, G.A. & Kuiper, H.A.** 2002. Considerations for the assessment of the safety of genetically modified animals used for human food or animal feed. *Livestock Production Science*, 74: 275–285.
- Kok, E.J. & Kuiper, H.A.** 2003. Comparative safety assessment for biotech crops. *Trends Biotechnology*, 21: 439–444.
- Mepham, T.B.** 1996. Ethical analysis of food biotechnologies: an evaluative framework. In T.B. Mepham, ed. *Food Ethics*, pp. 101–119. London, Routledge.
- Muir, W.M. & Howard, R.D.** 2001. Fitness components and ecological risk of transgenic release: a model using Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *The American Naturalist*, 158: 1–16.
- Muir, W.M. & Howard, R.D.** 2002. Assessment of possible ecological risks and hazards of transgenic fish with implications for other sexually reproducing organisms. *Transgenic Research*, 11: 101–114.

- National Research Council (NRC).** 2002. *Animal biotechnology: science-based concerns*. Washington, DC, National Academies Press.
- Nichols, P.D., Mooney, P.D. & Elliot, N.G.** 2001. Unusually high levels of non-saponifiable lipids in the fishes escolar and rudder fish identification by gas and thin layer chromatography. *Journal of Chromatography*, 936(1-2): 183–191.
- Pew Initiative on Food and Biotechnology.** 2003. *Future fish: issues in science and regulation of transgenic fish*. Washington, DC, Pew Initiative on Food and Biotechnology. 72 pp. Online at: [www.pewagbiotech.org](http://www.pewagbiotech.org)
- Purcell, D.F., Broscius, C.M., Vanin, E.F., Buckler, C.E., Nienhuis, A.W. & Martin, M.A.** 1996. An array of murine leukemia virus-related elements is transmitted and expressed in a primate recipient of retroviral gene transfer. *Journal of Virology*, 70: 887–897.
- Sagar, A., Daemmrich, A. & Ashiya, M.** 2000. The tragedy of the commoners: biotechnology and its publics. *Nature Biotechnology*, 18 (January 2000): 2–4.
- Schroeder, D. & Palmer, C.** 2003. Technology assessment and the ethical matrix. *Poiesis and Praxis*, 1: 295–307.
- Schubbert, R., Renz, D., Schmitz, B. & Doerfler, W.** 1997. Foreign (M13) DNA ingested by mice reaches peripheral leukocytes, spleen, and liver via the intestinal wall mucosa and can be covalently linked to mouse DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 94: 961–966.
- Schubbert, R., Hohlweg, U., Renz, D. & Doerfler, W.** 1998. On the fate of orally ingested foreign DNA in mice: chromosomal association and placental transmission to the fetus. *Molecular and General Genetics*, 259: 569–576.
- Scientists' Working Group on Biosafety.** 1998. *A manual for assessing ecological and human health effects of genetically engineered organisms*. Edmonds, WA, USA, Edmonds Institute. 200 pp. + appendices. Online at: [www.edmonds-institute.org/manual](http://www.edmonds-institute.org/manual)
- Walker, W.E., Harremoës, P., Rotmans, J. et al.** 2003. Defining uncertainty – a conceptual basis for uncertainty management in model-based decision support. *Integrated Assessment*, 4(1): 5–17.

## 12. Bibliographie sélective

- Barlow, S.M., Greig, J.B., Bridges, J.W., Carere, A., Carpy, A.J.M., Galli, C.L., Kleiner, J., Knudsen, I., Koeter, H.B.W.M., Levy, L.S., Madsen, C., Mayer, S., Narbonne, J.-F., Pfannkuch, F., Prodanchuk, M.G., Smith, M.R. & Steinberg, P.** 2002. Hazard identification by methods of animal-based toxicology. *Food and Chemical Toxicology*, 40(2-3): 145–191.
- Brophy, B., Smolenski, G., Wheeler, T., Wells, D., L'Huillier, Ph. & Laible, G.** 2003. *Nature Biotechnology*, 21: 157–162.
- Cockburn, A.** 2003. Assuring the safety of genetically modified (GM) foods: the importance of a holistic, integrative approach. *Journal of Biotechnology*, 98(1): 79–106.
- Colman, A.** 1999. Dolly, Polly and other “ollys”: likely impact of cloning technology on biomedical uses of livestock. *Genetic Analysis: Biomolecular Engineering (1999)*, 15: 167–173.
- FAO/WHO.** 1991. *Strategies for assessing the safety of foods produced by biotechnology*. Report of a Joint FAO/WHO Consultation. Geneva, Switzerland, World Health Organization.
- FAO/WHO.** 1996. *Biotechnology and food safety*. Report of a Joint FAO/WHO Consultation. FAO Food and Nutrition Paper No. 61. Rome, FAO. [www.fao.org/es/ESN/food/risk\\_biotech\\_food\\_en.stm](http://www.fao.org/es/ESN/food/risk_biotech_food_en.stm)

- Garnier, J.-P., Klont, R. & Plastow, G.** 2003. The potential impact of current animal research on the meat industry and consumer attitudes towards meat. *Meat Science*, 63(1): 79–88.
- Golovan, S.P., Meidinger, R.G., Ajakaiye, A., Cottrill, M., Wiederkehr, M.Z., Barney, D.J., Plante, C., Pollard, J.W., Fan, M.Z., Hayes, M.A., Laursen, J., Hjorth, J.P., Hacker, R.R., Phillips, J.P. & Forsberg, C.W.** 2001. Pigs expressing salivary phytase produce low-phosphorus manure. *Nature Biotechnology*, (Aug.) 19(8): 741–745.
- Gygi, S.P., Rochon, Y., Franza, B.R. & Aebersold, R.** 1999. Correlation between protein and mRNA abundance in yeast. *Molecular and Cellular Biology*, 19: 1720–1730.
- Gygi, S.P., Corthals, G.L., Zhang, Y., Rochon, Y. & Aebersold, R.** 2000. Evaluation of two-dimensional gel electrophoresis-based proteome analysis technology. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 97: 9390–9395.
- Hileman, R.E., Silvanovich, A., Goodman, R.E., Rice, E.A., Holleschak, G., Astwood, J.D. & Hefle, S.L.** 2002. Bioinformatic methods for allergenicity assessment using a comprehensive allergen database. *International Archives of Allergy and Immunology*, 128: 280–291.
- Houdebine, L.-M.** 2002. Antibody manufacture in transgenic animals and comparisons with other systems. *Current Opinion in Biotechnology*, 13(6): 625–629.
- Hlywka, J.J., Reid, J.E. & Munro, I.C.** 2003. The use of consumption data to assess exposure to biotechnology-derived foods and the feasibility of identifying effects on human health through post-market monitoring. *Food and Chemical Toxicology*, 41: 1273–1282.
- IFBC.** 1990. Biotechnologies and food: Assuring the safety of foods produced by genetic modification. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 12: S1–S196.
- König, A., Cockburn, A., Crevel, R.W.R., Debruyne, E., Grafstroem, R., Hammerling, U., Kimber, I., Knudsen, I., Kuiper, H.A., Peijnenburg, A.A.C.M., Penninks, A.H., Poulsen, M., Schauzu, M. & Wal, J.M.** 2004. Assessment of the Safety of foods derived from genetically modified (GM) crops. *Food and Chemical Toxicology*. (Submitted)
- Kuiper, H.A., Kleter, G.A., Noteborn, H.P.J.M. & Kok, E.J.** 2002. Substantial equivalence – an appropriate paradigm for the safety assessment of genetically modified foods. *Toxicology*, 181-182: 427–431.
- Kuiper, H.A., Kleter, G.A., Noteborn, H.P.J.M. & Kok, E.J.** 2001. Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods. *Plant Journal*, 27: 503–528.
- MacBeath, G. & Schreiber, S.L.** 2000. Printing proteins as microarrays for high-throughput function determination. *Science*, 289: 1760–1763.
- Maclean, N.** 2003. Genetically modified fish and their effects on food quality and human health and nutrition. *Trends in Food Science and Technology*, 14: 242–252.
- Mepham, T.B.** 2000. A framework for the ethical analysis of novel foods: the ethical matrix. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics*, 12: 165–176.
- Metcalf, D.D., Astwood, J.D., Townsend, R., Sampson, H.A., Taylor, S.L. & Fuchs, R.L.** 1996. Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 36 (Suppl.): S165–186.
- Niemann, H., Rath, D. & Wrenzycki, C.** 2003. Advances in biotechnology: new tools in future pig production for agriculture and biomedicine. *Reproduction in Domestic Animals*, 38(2): 82–89.

- OECD.** 1993. *Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology: concepts and principles*. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development. [www.oecd.org/pdf/M00034000/M00034525.pdf](http://www.oecd.org/pdf/M00034000/M00034525.pdf)
- OECD.** 1996. *Food safety evaluation*. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development.
- OECD.** 2003. Consensus documents for the work on the safety of novel foods and feed. Task Force for the Safety of Novel Foods and Feed. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development. [www.oecd.org/oecd/pages/home/displaygeneral/0,3380,EN-document-530-nodirectorate-no-27-24778-32,00.html](http://www.oecd.org/oecd/pages/home/displaygeneral/0,3380,EN-document-530-nodirectorate-no-27-24778-32,00.html)
- Renwick, A.G., Barlow, S.M., Hertz-Picciotto, I., Boobis, A.R., Dybing, E., Edler, L., Eisenbrandt, G., Greg, J.B., Kleiner, J., Lambe, J., Muller, D.J.G., Smith, M.R., Tritscher, A., Tuijtelaars, S., van den Brandt, P.A., Walker, R. & Kroes, R.** 2003. Risk characterization of chemicals in food and diet. *Food and Chemical Toxicology*, 41: 1211–1271.
- Templin, M.F., Stoll, D., Schrenk, M., Traub, P.C., Vohringer, C.F. & Joos, T.O.** 2002. Protein microarray technology. *Drug Discovery Today*, 7: 815–822.
- Van den Eede, G., Aarts, H., Buhk, H.-J., Corthier, G., Flint, H.J., Hammes, W., Jacobsen, B., Midtvedt, T., Van der Vossen, J., Von Wright, A., Wackernagel, W. & Wilcks, A.** 2004. The relevance of gene transfer to the safety of food and feed derived from gm-plant. *Food and Chemical Toxicology*. (Submitted)
- Wheeler, M.B., Bleck, G.T. & Donovan, S.M.** 2001. Transgenic alteration of sow milk to improve piglet growth and health. *Reproduction Supplement*, 58: 313–324.
- Zhang, Q., Tiersch, T.R. & Cooper, R.K.** 1998. Inducible expression of green fluorescent protein within channel catfish cells by a cecropin gene promoter. *Gene*, 216: 207–213.
- Ziomek, C.A.** 1998. Commercialization of proteins produced in the mammary gland. *Theriogenology*, 49: 139–144.

## Liste des participants

### **EXPERTS**

#### **Ambali, Aggrey**

Professeur d'université, Département de biologie  
University of Malawi, Chancellor College, PO Box 280, Zomba  
Malawi  
Téléphone: +265 1 525-636/524-545  
Télécopie: +265 1 525-636/525-829  
Mobile: +265 9 950-783  
Courriel: [aambali@sdpn.org.mw](mailto:aambali@sdpn.org.mw) or [bioeroc@sdpn.org.mw](mailto:bioeroc@sdpn.org.mw)

#### **Benfey, Tillmann**

Département de biologie  
10 Bailey Drive, University of New Brunswick, PO Box 4400, Fredericton, New Brunswick  
Canada E3B 5A3  
Téléphone: +506 452-6293  
Télécopie: +506 453-3583  
Courriel: [benfey@unb.ca](mailto:benfey@unb.ca)

*Auteur du document de travail intitulé: Environmental impacts of genetically modified animals.*

#### **Dunham, Rex**

Directeur du Programme sur les poissons transgéniques à l'Université d'Auburn  
Alumni Professor, Department of Fisheries and Allied Aquacultures  
203 Swingle Hall, Auburn University, AL 36849  
États-Unis  
Téléphone: +1 334 844-9121  
Télécopie: +1 334 844-9208  
Courriel: [rdunham@acesag.auburn.edu](mailto:rdunham@acesag.auburn.edu)

*Auteur du document de travail intitulé: Status of genetically modified (transgenic) fish: research and application.*

#### **Forsberg, Cecil**

Professeur d'université, Département de microbiologie  
University of Guelph, Guelph, Ontario  
Canada  
Téléphone: +1 519 8244120  
Télécopie: +1 519 8371802  
Courriel: [cforsber@uoguelph.ca](mailto:cforsber@uoguelph.ca)

#### **Ghareyazie, Behzad**

Directeur Général, Institut de recherche sur les biotechnologies agricoles  
Seed and Plant Improvement Institute Campus, Mahdasht Road 31585-4119 Karaj  
Iran  
Téléphone: +98 261 2709485  
Télécopie: +98 261 2704539  
Courriel: [ghareyazie@yahoo.com](mailto:ghareyazie@yahoo.com)

**Hallerman, Eric**

Professeur d'université, Département de la pêche et des sciences de la nature  
College of Natural Resources, Virginia Polytechnic Institute and State University  
Blacksburg VA 24061

États-Unis

Téléphone: +1 540 231-3257

Télécopie: +1 540 231-7580

Courriel: [ehallerm@vt.edu](mailto:ehallerm@vt.edu)

*Auteur du document de travail intitulé: Hazards associated with transgenesis methods.*

**Hansen, Michael**

Chercheur associé, Consumer Policy Institute/Consumers Union  
101 Truman Avenue, Yonkers, NY 10703-1057

États-Unis

Téléphone: +1 914 378-2452

Courriel: [hansmi@consumer.org](mailto:hansmi@consumer.org) et [rabito@consumer.org](mailto:rabito@consumer.org)

**Houdebine, Louis-Marie**

Chef, Laboratoire de différenciation cellulaire

INRA Jouy-en-Josas, Biologie du Développement et Biotechnologies, INRA  
78352, Jouy en Josas Cedex

France

Téléphone: +33 01 34-65-25-40

Télécopie: +33 01 34-65-22-41

Courriel: [houdebine@jouy.inra.fr](mailto:houdebine@jouy.inra.fr)

*Auteur du document de travail intitulé: Generation and use of genetically modified farm animals.*

**Jones, Wendelyn**

Pharmacologue, Section de la chimie des résidus, Division de la sécurité sanitaire des aliments  
Office of New Animal Drug Evaluation

Center for Veterinary Medicine, Food and Drug Administration

7500 Standish Place, Rockville, MD 20855

États-Unis

Téléphone: +1 301 827-6978

Télécopie +1 301 594-2298

Courriel: [wjones@cvm.fda.gov](mailto:wjones@cvm.fda.gov)

*Auteur du document de travail intitulé: The food safety risk assessment of GM animals.*

**Kaiser, Matthias**

Directeur, National Committee for Research Ethics in Science and Technology (NENT)

Prinsensgate 18, PO Box 522 Sentrum

N-0105, Oslo

Norvège

Téléphone: +47 23318304

Télécopie: +47 23318301

Mobile: +47 91733928

Courriel: [matthias.kaiser@ctikkom.no](mailto:matthias.kaiser@ctikkom.no)

*Auteur du document de travail intitulé: Ethical issues surrounding GM-animals / GM fish production.*

**Kapuscinski, Anne (Rapporteur)**

Professeur d'université, Département de la pêche, de la nature et de la biologie de la conservation  
 et Directeur, Institut du développement social, économique et écologique durable  
 University of Minnesota, 200 Hodson Hall  
 1980 Folwell Avenue, St. Paul, MN 55108  
 États-Unis  
 Téléphone: +1 612 624-7719  
 Télécopie: +1 612 625-5299  
 Courriel [kapus001@umn.edu](mailto:kapus001@umn.edu) et [isees@umn.edu](mailto:isees@umn.edu)

**Kelly, Lisa**

Responsable scientifique, Office de l'évaluation scientifique des risques  
 Food Standards Australia New Zealand  
 55 Blackall Street, Barton ACT 2600, PO Box 7186, Canberra BC, ACT 2610  
 Australie  
 Téléphone: +61 3 6248-8649  
 Télécopie: +61 3 6248-8649  
 Courriel: [lisa.kelly@foodstandards.gov.au](mailto:lisa.kelly@foodstandards.gov.au)

**Kok, Esther Jeannette**

Responsable scientifique, Biotechnologie et sécurité sanitaire des produits, Département de la  
 sécurité sanitaire des aliments et de la santé  
 RIKILT Institute of Food Safety, PO Box 230, 6700 AE Wageningen  
 Pays-Bas  
 Téléphone: +31 317 475417  
 Télécopie: +31 317 417717  
 Courriel: [esther.kok@wur.nl](mailto:esther.kok@wur.nl)

*Auteur du document de travail intitulé: The food safety risk assessment of GM animals.*

**Kuiper, Harm Albert (Chairperson)**

Directeur des opérations internationales et Chef de programme  
 RIKILT Institute of Food Safety, Bornsesteeg 45, 6708 PD Wageningen  
 Pays-Bas  
 Téléphone: +31 317 475422  
 Télécopie: +31 317 417717  
 Courriel: [harry.kuiper@wur.nl](mailto:harry.kuiper@wur.nl)  
 Internet homepage: [www.rikilt.wageningen-ur.nl](http://www.rikilt.wageningen-ur.nl)

**Rehbein, Hartmut**

Directeur, Laboratoire de biochimie  
 et Directeur par interim de l'Institut de technologie de la pêche et de la qualité du poisson  
 Federal Research Centre for Fisheries  
 Institute for Fishery Technology and Fish Quality, Palmaille 9, D-22767 Hamburg  
 Allemagne  
 Téléphone: +49 40 38905167  
 Télécopie: +49 40 38905262  
 Courriel: [rehbein.ibt@bfa-fisch.de](mailto:rehbein.ibt@bfa-fisch.de)

**Rodríguez, Mallon Alina**

Investigadora en Proyectos de Biotecnología Acuática  
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, PO Box 6162, La Habana 10600  
Cuba  
Téléphone: +53 7 271-6413/271-6022 Ext. 5126  
Télécopie: +53 7 33-1779  
Courriel: [alina.rodriguez@cigb.edu.cu](mailto:alina.rodriguez@cigb.edu.cu)

**Sorensen, Ilona Kryspin**

Chef de section, Biologie moléculaire  
Division of Biochemical and Molecular Toxicology  
Danish National Food Agency's Institute of Toxicology  
Mørkhøj Bygade 19, 2860 Søborg  
Danemark  
Téléphone: +45 339-56613  
Télécopie: +45 339-56001  
Courriel: [iks@fdir.dk](mailto:iks@fdir.dk)

**Xiang, Jianhai**

Directeur, Institut d'océanologie  
Chinese Academy of Sciences, No.7 Nanhai Road, 266071, Qingdao  
R.P. de Chine  
Téléphone: +86 53 22898568  
Télécopie: +86 53 22898578  
Mobile: +13808965099  
Courriel: [jhxiang@ms.qdio.ac.cn](mailto:jhxiang@ms.qdio.ac.cn)

***OBSERVATEURS D'ORGANISATIONS INTERNATIONALES*****Allan, John**

Cadre associé  
Commission du Codex Alimentarius, Division de l'alimentation et de la nutrition, FAO  
Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome  
Italie  
Téléphone: +39 0657053283  
Télécopie: +39 0657054593  
Courriel: [john.allan@fao.org](mailto:john.allan@fao.org)

**Breton, Anne**

Cadre associé  
Commission du Codex Alimentarius, Division de l'alimentation et de la nutrition, FAO  
Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome  
Italie  
Téléphone: +39 0657056210  
Télécopie: +39 0657054593  
Courriel: [anne.breton@fao.org](mailto:anne.breton@fao.org)

**Endo, Yoshihide**

Chargé des normes alimentaires

Commission du Codex Alimentarius, Division de l'alimentation et de la nutrition, FAO

Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome

Italie

Téléphone: +39 0657054796

Télécopie: +39 0657054593

Courriel: [yoshihide.endo@fao.org](mailto:yoshihide.endo@fao.org)

**Ichinose, Atsushi**

Directeur Adjoint, Département de la sécurité sanitaire des aliments

Ministry of Health, Labour and Welfare

1-2-2, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo, 100-8916

Japon

Téléphone: +81 3 3595-2326

Télécopie: +81 3 3503-7965

Courriel: [ichinose-atsushi@mhlw.go.jp](mailto:ichinose-atsushi@mhlw.go.jp)

**Maskeliunas, Jeronimas**

Chargé des normes alimentaires

Commission du Codex Alimentarius, Division de l'alimentation et de la nutrition, FAO

Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome

Italie

Téléphone: +39 0657053967

Télécopie: +39 0657054593

Courriel: [jeronimas.maskeliunas@fao.org](mailto:jeronimas.maskeliunas@fao.org)

***SECRETARIAT FAO/OMS*****Boutrif, Ezzeddine**

Fonctionnaire principal

Service de la qualité des aliments et des normes alimentaires, FAO

Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome

Italie

Téléphone: +39 0657056156

Télécopie: +39 0657054593

Courriel: [ezzeddine.boutrif@fao.org](mailto:ezzeddine.boutrif@fao.org)

**Merlin, Paul**

Chercheur invité

Service de la qualité des aliments et des normes alimentaires, FAO

Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome

Italie

Téléphone: +39 0657055854

Télécopie: +39 0657054593

Courriel: [paul.merlin@fao.org](mailto:paul.merlin@fao.org)

**Bartley, Devin**

Fonctionnaire principal (ressources halieutiques)  
Département des pêches, FAO  
Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome  
Italie  
Téléphone: +39 0657054376  
Courriel: [devin.bartley@fao.org](mailto:devin.bartley@fao.org)

**Schlundt, Jorgen**

Directeur  
Département de la salubrité des aliments, OMS  
20 Avenue Appia, CH-1211 Genève 27  
Suisse  
Téléphone: +41 22 7913445  
Télécopie: +41 22 7914807  
Courriel: [schlundtj@who.int](mailto:schlundtj@who.int)

**Toyofuku, Hajime**

Fonctionnaire technique  
Département de la salubrité des aliments, OMS  
20 Avenue Appia, CH-1211 Genève 27  
Suisse  
Téléphone: +41 22 7913536  
Télécopie: +41 22 7914807  
Courriel: [toyofukuh@who.int](mailto:toyofukuh@who.int)

**Lekoape, Kele**

Scientifique  
Département de la salubrité des aliments, OMS  
20 Avenue Appia, CH-1211 Genève 27  
Suisse  
Téléphone: +41 22 7914235  
Télécopie: +41 22 7914807  
Courriel: [lekoapek@who.int](mailto:lekoapek@who.int)

**Haslberger Alexander**

Consultant OMS  
Professor, University of Vienna  
Microbiology and Genetics, A-1030 Vienna  
Autriche  
Téléphone: +43 6771 2211212  
Courriel: [alexander.halsberger@univie.ac.at](mailto:alexander.halsberger@univie.ac.at)

## Liste des documents

**Benfey, Tillmann**

Environmental impacts of genetically modified animals

**Dunham, Rex**

Status of genetically modified (transgenic) fish: research and application

**Hallerman, Eric**

Hazards associated with transgenesis methods

**Houdebine, Louis-Marie**

Generation and use of genetically modified farm animals

**Kaiser, Matthias**

Ethical issues surrounding GM-animals/GM-fish production

**Kok, Esther Jeannette and Jones, Wendelyn**

The food safety risk assessment of GM animals

**Rapport d'une consultation mixte FAO/OMS d'experts**

Allergenicity of Foods Derived from Biotechnology, 22–25 janvier 2001

Evaluation of allergenicity of genetically modified foods

**Food Safety Programme, Organization mondiale de la santé**

20 questions on genetically modified (GM) foods

**Rapport d'un séminaire conjoint OMS/EURO–ANPA**

Release of Genetically Modified Organisms in the Environment: is it a Health Hazard?

7–9 septembre 2000, Rome, Italie

**Rapport d'une consultation conjointe d'experts FAO/WHO**

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

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

**Rapport d'une consultation mixte FAO/OMS d'experts**

Safety assessment of foods derived from genetically modified micro-organisms

24–28 septembre 2001, OMS, Genève, Suisse

**Codex Alimentarius**

Principes et directives du Codex concernant les aliments issus des biotechnologies

CAC/GL 46-2003