

Maisons-Alfort, le 20 juin 2005

## AVIS

### de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur la demande d'avis portant sur l'autorisation d'emploi d'une glucose isomérase immobilisée, issue de la souche de *Streptomyces rubiginosus* SYC5406 génétiquement modifiée, pour la production de sirops à teneur élevée en fructose

Par courrier reçu le 17 février 2005, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 17 février 2005 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'avis portant sur l'autorisation d'emploi d'une glucose isomérase immobilisée, issue de la souche de *Streptomyces rubiginosus* SYC5406 génétiquement modifiée, pour la production de sirops à teneur élevée en fructose, adressée par le bureau C2.

#### Contexte du dossier :

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Biotechnologie », réuni le 21 avril 2005, l'Afssa a effectué auprès de la DGCCRF, le 25 avril 2005, une demande de compléments d'information sur les teneurs hors norme en cadmium et en plomb de différents lots de préparation enzymatique. Le 2 juin 2005, l'Afssa a reçu des compléments d'information sous forme de trois nouveaux certificats d'analyse.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Biotechnologie », réuni le 16 juin 2005, l'Afssa rend l'avis suivant :

#### Applications technologiques envisagées – mécanisme d'action

##### Activité enzymatique principale

Considérant que la D-glucose isomérase (EC 5.3.1.5) catalyse l'isomérisation du D-glucose en D-fructose ;

##### Activité enzymatique secondaire

Considérant qu'aucune activité enzymatique secondaire n'est indiquée ;

##### Applications technologiques

Considérant que la préparation enzymatique est un auxiliaire technologique destiné à la production d'hydrolysats de sirops à teneur élevée en fructose ;

#### Souche de production

##### Sécurité du micro-organisme producteur

Considérant que *Streptomyces rubiginosus* est un micro-organisme non pathogène et non toxigène ;

Considérant que *Streptomyces rubiginosus* est utilisé depuis 1985 pour la production de glucose isomérase ;

#### Obtention de la souche de production

Considérant que la souche de production de la préparation enzymatique est la souche de *Streptomyces rubiginosus* génétiquement modifiée SYC 5406 ;

Considérant que la souche de production SYC 5406 a été classée dans la classe 1, groupe I, confinement L1 par la CGG<sup>1</sup> pour la production de la glucose isomérase ;

Considérant que la séquence codante du gène d'intérêt est isolée de la souche C3 de *Streptomyces rubiginosus* ;

Considérant que le transgène est intégré dans un plasmide multicopies, réplcatif et non intégratif ;

#### **Procédé de fabrication de la préparation enzymatique**

Considérant que la préparation enzymatique est produite selon les Bonnes Pratiques de Fabrication pour l'alimentation et que le système de gestion de la qualité appliqué au processus de production de la préparation enzymatique est conforme aux exigences de la norme ISO 9001 : 2000 ;

Considérant que la production de la préparation enzymatique se fait par fermentation aérobie suivie d'une lyse cellulaire et que l'enzyme est ensuite immobilisée sur un support glutaraldéhyde/polyéthylène-imine ;

Considérant que les matières premières et auxiliaires technologiques utilisés sont de qualité appropriée pour une utilisation alimentaire ;

#### **Préparation enzymatique**

##### Critères de pureté

Considérant que les nouveaux certificats d'analyse du dossier de compléments d'information mentionnent des teneurs en cadmium et en plomb en accord avec les normes et donc que les teneurs en métaux lourds de la préparation enzymatique sont conformes aux normes en vigueur ;

Considérant que les critères de pureté chimique (teneurs en métaux lourds, absences de mycotoxines et d'activité antibiotique) et biologique (absences de contaminations microbiologiques et du micro-organisme de production) répondent aux exigences de l'arrêté du 5 septembre 1989 relatif à l'emploi de préparations enzymatiques dans la fabrication de certaines denrées et boissons destinées à l'alimentation humaine ;

##### Données de sécurité

Considérant que toutes les études de toxicité ont été réalisées selon les lignes directrices internationales de l'OCDE<sup>2</sup> et en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire ;

Considérant que le test de toxicité orale sub-chronique à 90 jours chez le rat n'a pas mis en évidence d'effet délétère et a permis de fixer la valeur NOAEL<sup>3</sup> à 85 mg TOS<sup>4</sup>/kg de poids corporel/jour ;

---

<sup>1</sup> Commission de Génie Génétique

<sup>2</sup> Organisation de Coopération et de Développement Economiques

<sup>3</sup> No Observed Adverse Effect Level

<sup>4</sup> Total Organic Solids

Considérant que l'étude de mutagénicité *in vitro* (test d'Ames sur des souches de *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli* auxotrophes) n'a révélé aucune augmentation du nombre de révertants en présence de la préparation enzymatique ;

Considérant que le test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes périphériques humains en culture n'a pas mis en évidence d'effet clastogène de la préparation enzymatique ;

Considérant que le facteur de sécurité calculé (rapport de la dose sans effet observé, établie par l'étude de toxicité à 90 jours, sur l'estimation de la consommation maximale de l'enzyme susceptible de se trouver dans la denrée alimentaire) est supérieur à 2000 ;

#### **Devenir de la préparation enzymatique dans le produit final**

Considérant que cette enzyme est immobilisée sur un support glutaraldéhyde/polyéthylène-imine ;

Considérant qu'aucune activité de l'enzyme n'a été détectée dans le produit final ;

#### **Conclusion**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments estime que l'emploi d'une glucose isomérase immobilisée, issue de la souche de *Streptomyces rubiginosus* SYC 5406 génétiquement modifiée, pour la production de sirops à teneur élevée en fructose ne présente pas de risque sanitaire pour le consommateur, dans les conditions d'emploi présentées par le pétitionnaire. L'Afssa rend un avis favorable à cette demande.

**Martin HIRSCH**