

Rapport sommaire sur l'évaluation des risques réalisée en vertu du paragraphe 108(1) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*

Déclaration de substances nouvelles 21300 : *Escherichia coli*, souche SYN1934v1

Décision réglementaire

En vertu des dispositions relatives aux substances biotechnologiques animées figurant à la Partie 6 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE), et conformément à l'article 108 de la *Loi*, le ministre de l'Environnement et le ministre de la Santé ont évalué les renseignements concernant la substance, qui est un organisme vivant. Il a été déterminé que la souche SYN1934v1 d'*Escherichia coli* (ci-après SYN1934v1) n'est pas soupçonnée d'être toxique et qu'elle ne devrait pas pénétrer dans l'environnement en une quantité, en une concentration ou dans des conditions de nature à avoir ou à pouvoir avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sa diversité biologique, de nature à constituer ou à pouvoir constituer un danger pour l'environnement essentiel pour la vie, ou de nature à constituer ou à pouvoir constituer un danger pour la vie ou la santé humaines au Canada. Par conséquent, aucune autre mesure n'est recommandée à la suite de cette évaluation.

Identité et utilisations déclarées et potentielles

SYN1934v1 est une bactérie génétiquement modifiée issue d'*E. coli* Nissle 1917 (EcN), une bactérie isolée des selles d'un soldat allemand pendant la Première Guerre mondiale. L'insertion de gènes codant plusieurs enzymes clés dans le génome de SYN1934v1 permet une absorption efficace de l'acide aminé phénylalanine dans le tractus gastro-intestinal de patients atteints de phénylcétonurie (PCU) et en permet la conversion en des métabolites non toxiques. Par conséquent, l'administration par voie orale de SYN1934v1 devrait réduire l'accumulation de taux nocifs de phénylalanine chez les patients atteints de PCU, qui pourraient autrement entraîner des symptômes graves chez ces personnes.

SYN1934v1 a été déclarée comme étant un médicament expérimental pour le traitement de la PCU chez l'adulte. D'autres utilisations potentielles pourraient inclure son utilisation dans un médicament commercial pour le traitement de la PCU ou pour d'autres fins thérapeutiques.

Évaluation de l'exposition

Le risque d'exposition environnementale associé à SYN1934v1 dans le cadre des activités déclarées est jugé faible pour les raisons suivantes :

1. SYN1934v1 est une bactérie génétiquement modifiée qui a des besoins nutritionnels particuliers, car elle est incapable de synthétiser un composé essentiel dont elle a besoin pour sa croissance. Par conséquent, SYN1934v1 ne peut survivre ou croître dans l'environnement sans une source exogène de ce composé essentiel, qui lui est fourni à l'étape de la production.

2. Les doses prévues de SYN1934v1 seront importées au Canada au cours de l'essai clinique pour le traitement de patients dans des établissements de soins de santé ou à domicile par des professionnels de la santé dûment formés.
3. SYN1934v1 sera vraisemblablement excrétée par les patients traités. Toutefois, la bactérie ne devrait pas survivre dans l'environnement, car le composé essentiel dont elle a besoin pour croître ne sera pas disponible. Par ailleurs, les modifications génétiques qu'elle a subies ne devraient pas lui conférer un avantage sélectif en matière de survie par rapport à l'organisme dont elle est issue, à savoir *E. coli* Nissle 1917 (EcN). Lorsque ces faits sont pris en considération ensemble, il en ressort que l'exposition environnementale devrait être faible.
4. Des mesures générales de biosécurité devraient être en place dans les établissements de soins de santé pendant la manipulation et l'administration de l'organisme déclaré, de même que des plans d'urgence en cas de déversement accidentel.

Le risque d'exposition humaine indirecte à SYN1934v1 dans l'environnement est jugé faible pour la raison suivante :

1. Même si SYN1934v1 est excrétée par les patients traités ou est libérée dans l'environnement en tant que déchet, l'exposition de la population générale est peu probable puisque la bactérie ne devrait pas survivre dans l'environnement en raison de ses besoins nutritionnels particuliers.

Les éléments suivants ont également été pris en compte dans les considérations relatives à la santé humaine et à l'exposition environnementale en ce qui concerne SYN1934v1 :

1. SYN1934v1 est destinée à être utilisée en tant que médicament expérimental pour le traitement de la PCU chez l'adulte. D'autres utilisations sont également possibles, notamment en tant que médicament commercial ou pour d'autres fins thérapeutiques en tant que probiotique. Quoi qu'il en soit, SYN1934v1 ne devrait pas croître dans l'environnement. Par conséquent, l'exposition environnementale ou l'exposition de la population générale ne devraient pas augmenter de façon notable en raison de l'utilisation commerciale de SYN1934v1.
2. Le déclarant n'a pas l'intention de produire la bactérie SYN1934v1 au Canada. Si la bactérie était produite au Canada, l'exposition environnementale ne devrait pas augmenter de façon notable en raison des besoins nutritionnels particuliers de la bactérie pour sa croissance.

Évaluation du danger

Le risque environnemental associé à SYN1934v1 est jugé faible pour les raisons suivantes :

1. Comme l'organisme dont elle est issue, soit EcN, la bactérie SYN1934v1 ne contient pas de plasmides portant des gènes de résistance aux antibiotiques. De plus, les gènes nuisibles hérités de l'organisme dont elle est issue ont été supprimés.
2. À la lumière des renseignements fournis par le déclarant et d'une nouvelle recherche dans les publications scientifiques sur le sujet, rien n'indique que SYN1934v1 aurait un quelconque effet négatif (pathogénicité ou toxicité) sur les plantes, les invertébrés ou les vertébrés aquatiques, ou encore sur les plantes, les invertébrés ou les vertébrés terrestres.

Le risque de danger pour la santé humaine associé à SYN1934v1 est jugé faible pour les raisons suivantes :

1. Comme l'organisme dont elle est issue, soit EcN, la bactérie SYN1934v1 ne contient pas de plasmides portant des gènes de résistance aux antibiotiques. De plus, SYN1934v1 est dépourvue des gènes nocifs généralement présents dans l'organisme dont elle est issue et dont on sait qu'ils causent des effets néfastes chez l'humain, car ces gènes ont été supprimés lors de la production de SYN1934v1.
2. Dans certains cas, la souche d'origine, soit EcN, pourrait entraîner un état septique chez les patients immunodéprimés ou les personnes atteintes de maladies chroniques sous-jacentes. Toutefois, les résultats d'études cliniques menées dans d'autres pays avec deux souches d'*E. coli* étroitement apparentées à la souche SYN1934v1, soit SYN1618 et SYN1934, ont révélé que ces deux souches sont sans danger¹.
3. SYN1934v1 est sensible à plusieurs antibiotiques de la famille des bêtalactamines, lesquels pourraient constituer un traitement efficace dans l'éventualité peu probable d'une infection.

Les dangers associés aux micro-organismes en milieu de travail devraient être classés en conséquence, selon le Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT)².

Les éléments suivants ont également été pris en compte dans l'évaluation du risque de danger pour la santé humaine et l'environnement en ce qui concerne SYN1934v1 :

1. SYN1934v1 est un agent pathogène du groupe de risque 1 pour les humains et les animaux d'après l'Agence de la santé publique du Canada. La souche dont elle est issue, soit EcN, est une souche commensale d'origine naturelle d'*E. coli* dont la commercialisation est autorisée au Canada depuis 2013.
2. Les résultats du séquençage du génome entier de SYN1934v1 fournis par le déclarant ont confirmé toutes les modifications génétiques prévues dans le génome de SYN1934v1.
3. L'étude menée par le déclarant pour déterminer les effets d'une souche étroitement apparentée (*E. coli* SYN 1618) chez la souris n'a pas révélé de mortalité ni d'effets néfastes sur la santé des animaux.

Caractérisation du risque

¹ Au Canada, l'innocuité, la qualité et l'efficacité des médicaments biologiques sont évaluées en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et de ses règlements d'application, administrés par la Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques de Santé Canada.

² Pour déterminer si un ou plusieurs des critères de l'article 64 de la LCPE sont satisfaits, on se fonde sur une évaluation des risques potentiels pour l'environnement et/ou la santé humaine associés à l'exposition dans l'environnement général. Pour les humains, cela inclut, sans toutefois s'y limiter, l'exposition par l'air, l'eau et l'utilisation de produits contenant la substance. Une conclusion établie aux termes de la LCPE n'est pas pertinente aux fins d'une évaluation en fonction des critères de danger précisés dans le *Règlement sur les produits dangereux*, lequel fait partie du cadre réglementaire du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT) et vise les produits destinés à être utilisés au travail, mais elle n'empêche pas une telle évaluation.

Le risque est généralement décrit comme la probabilité qu'un effet indésirable survienne en fonction des dangers et d'un scénario d'exposition précis. Dans le cas présent, l'organisme sera importé et utilisé en tant que médicament expérimental pour le traitement de la PCU ou pour d'autres fins thérapeutiques en tant que probiotique. En raison du faible risque de danger et du faible risque d'exposition, les risques pour l'environnement et pour la santé humaine associés à l'utilisation de SYN1934v1 en tant que médicament expérimental ou commercial pour le traitement de la PCU ou pour d'autres fins thérapeutiques en tant que probiotique sont jugés faibles.

Il a été jugé que les hypothèses formulées dans l'évaluation protègent suffisamment la population générale et les sous-populations qui pourraient être plus réceptives ou davantage exposées.

Conclusion de l'évaluation du risque

Aucune donnée ne laisse entendre qu'il y aurait un risque d'effets environnementaux indésirables aux taux d'exposition prévus pour l'environnement canadien à la suite de l'utilisation de SYN1934v1 en tant que médicament expérimental ou commercial pour le traitement de la PCU ou pour d'autres fins thérapeutiques en tant que probiotique. On ne soupçonne pas que le risque pour l'environnement associé à SYN1934v1 réponde aux critères énoncés aux alinéas 64a) ou b) de la LCPE. Aucune autre mesure n'est recommandée.

De même, aucune donnée ne laisse entendre qu'il y aurait un risque d'effets indésirables sur la santé humaine aux taux d'exposition prévus pour la population générale canadienne à la suite de l'utilisation de SYN1934v1 en tant que médicament expérimental ou commercial pour le traitement de la PCU ou pour d'autres fins thérapeutiques en tant que probiotique. On ne soupçonne pas que le risque pour la santé humaine associé à SYN1934v1 réponde aux critères énoncés à l'alinéa 64c) de la LCPE. Aucune autre mesure n'est recommandée.