

**ÉTATS-UNIS – MAINTIEN DE LA SUSPENSION
D'OBLIGATIONS DANS LE DIFFÉREND
CE – HORMONES**

Rapport du Groupe spécial

Addendum

Le présent addendum contient l'annexe F du rapport du Groupe spécial qui se trouve dans le document WT/DS320/R. Les autres annexes sont reproduites dans les addenda suivants:

- Annexe A: Add.1
- Annexe B: Add.2
- Annexe C: Add.3
- Annexe D: Add.4
- Annexe E: Add.5
- Annexe G: Add.7

ANNEXE F

**OBSERVATIONS DES PARTIES SUR LES RÉPONSES DES EXPERTS
SCIENTIFIQUES, DU CODEX, DU JECFA ET DU CIRC
AUX QUESTIONS POSÉES PAR LE GROUPE SPÉCIAL
ET OBSERVATIONS DES PARTIES SUR LES
OBSERVATIONS DES AUTRES PARTIES**

Table des matières		Page
Annexe F-1	Observations des Communautés européennes sur les réponses des experts scientifiques aux questions posées par le Groupe spécial (30 juin 2006)	F-2
Annexe F-2	Observations des Communautés européennes sur les réponses du Codex, du JECFA et du CIRC aux questions posées par le Groupe spécial (30 juin 2006)	F-48
Annexe F-3	Observations des Communautés européennes relatives aux observations des États-Unis et du Canada sur les réponses des experts scientifiques aux questions posées par le Groupe spécial (12 juillet 2006)	F-63
Annexe F-4	Observations des États-Unis sur les réponses des experts scientifiques, du Codex, du JECFA et du CIRC aux questions posées par le Groupe spécial (30 juin 2006)	F-118
Annexe F-5	Observations des États-Unis relatives aux observations des Communautés européennes sur les réponses des experts scientifiques, du Codex, du JECFA et du CIRC aux questions posées par le Groupe spécial (12 juillet 2006)	F-165

ANNEXE F-1

OBSERVATIONS DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES SUR LES RÉPONSES DES EXPERTS SCIENTIFIQUES AUX QUESTIONS POSÉES PAR LE GROUPE SPÉCIAL

(30 juin 2006)

A. DÉFINITIONS GÉNÉRALES

Q1. Veuillez donner une définition brève et élémentaire des six hormones en question (œstradiol-17 β , progestérone, testostérone, acétate de trenbolone, zéranol et acétate de mélangestrol), le cas échéant, en précisant la source de la définition.

Observations des CE

La réponse de M. Boisseau ne tient pas compte des progrès accomplis au sujet de la toxicologie de ces hormones – et de l'œstradiol en particulier – depuis les 70^{ème} et 80^{ème} rapports du JECFA. Depuis lors, de nouvelles données concernant les résidus tissulaires et leurs conséquences toxicologiques ont été publiées. Dans sa réponse, M. Boisseau se contente d'une définition réglementaire restrictive. Plus précisément, eu égard à l'œstradiol, l'aromatisation des androgènes en œstrogènes est également très importante dans le tissu adipeux. Dans les définitions qu'il utilise, le site de production dans l'organisme humain est limité à la source primitive et il ne s'attarde pas sur les variations qui peuvent se produire au cours de l'existence du sujet. Par ailleurs, la définition ne fait pas ressortir que le zéranol est un œstrogène très puissant. Le zéranol n'est pas un "œstrogène naturel" auquel l'être humain est exposé. En fait, il faut veiller soigneusement à éviter la présence de champignons du genre fusarium dans la nourriture destinée aux animaux et tout particulièrement dans les produits destinés à la consommation humaine. En ce qui concerne l'implantation de ces hormones, M. Boisseau utilise le présent de l'indicatif ("l'oreille est éliminée") alors que, justement, on n'en sait rien et qu'en tout état de cause, il n'est pas certain que ce soit toujours le cas en pratique. Il aurait donc dû dire que "l'oreille devrait être éliminée lors de l'abattage". De plus, l'implant peut être posé au niveau du fanon et pas seulement au niveau de l'oreille, notamment dans le cas d'implantations multiples. Par ailleurs, selon certaines recommandations nouvelles relatives à l'utilisation de la trenbolone, il est possible de poser des implants à plusieurs reprises chez des bouvillons ou des génisses.

Q2. Veuillez fournir la définition des termes suivants, dans la mesure où ils ont trait aux hormones en question, le cas échéant en précisant la source de la définition: anabolisants, stéroïdes, œstrogènes stéroïdiens, composé initial/métabolites, métabolites à structure catéchol, mitogénicité, mutagénicité, activité androgène/œstrogène génotoxicité, pouvoir génotoxique, cancérogénicité et tumorigénicité. Dans vos réponses, veuillez à signaler et à décrire les différences pertinentes entre ces termes.

Observations des CE

La réponse de M. Boisseau, à savoir "j'ai indiqué dans mon message électronique du 26 avril 2006 que je ne pensais pas être en mesure de répondre à cette question" jette le doute sur la fiabilité de sa réponse à la question n° 1 et, en fait, aux autres questions. Comme les CE l'ont fait remarquer lors du processus de sélection, M. Boisseau n'est pas du tout un spécialiste de ces substances et il ne semble pas avoir effectué de travaux de recherche particuliers concernant ces produits au cours de sa vie professionnelle. Il l'a d'ailleurs reconnu explicitement dans le courriel qu'il

a adressé au secrétariat du Groupe spécial et dans lequel il précise: "*je n'ai pas joint de publication car je n'ai rien publié sur les hormones*".

B. TECHNIQUES D'ÉVALUATION DES RISQUES

Q3. Veuillez énumérer les documents internationaux d'orientation ayant un rapport avec la conduite d'une évaluation des risques liés aux résidus de médicaments vétérinaires. Depuis quand ces documents sont-ils disponibles? Veuillez également indiquer si des travaux sur ce thème sont en cours au sein du Codex.

Observations des CE

Les Communautés européennes sont d'accord avec ce que dit M. Boisseau, à savoir qu'il n'existe pas actuellement de document international d'orientation en rapport avec la conduite d'une évaluation des risques liés aux résidus de médicaments vétérinaires, notamment dans le cas des six hormones en question. En fait, les documents auxquels M. Boobis fait allusion ne sont pas "des techniques d'évaluation élaborées par les organisations internationales concernées", au sens de l'article 5:1 de l'*Accord SPS*. Ce sont des documents circonstanciels et officieux qui n'ont aucune valeur légale. En outre, lorsque les Communautés européennes ont évalué ces hormones, elles ont appliqué la législation usuelle pour l'évaluation de ce type de substances, qui est en parfait accord avec les définitions générales de l'analyse des risques telles qu'elles figurent dans le dernier Manuel de procédure du Codex Alimentarius.

Par ailleurs, l'affirmation de M. Boisseau selon laquelle "*La situation est similaire dans l'Union européenne. Le CMV a évalué toutes les substances pharmacologiquement actives utilisées en médecine vétérinaire sans publier de directive écrite en matière d'évaluation des risques*" est fausse. En effet, l'administration de ces hormones pour stimuler la croissance animale n'est pas du ressort du CMV (Comité des médicaments vétérinaires); cette question relève du CSMVSP (Comité scientifique des mesures vétérinaires en rapport avec la santé publique). Ce comité ainsi que les Communautés européennes d'une façon générale, appliquent, pour l'évaluation des risques, des principes et des techniques de pointe dont le Codex Alimentarius envisage seulement maintenant la mise en pratique officielle. Voir par exemple la Décision de la Commission européenne 97/579/CE du 23 juillet 1997 instituant des comités scientifiques dans le domaine de la santé des consommateurs et de la sûreté alimentaire, qui a créé le CSMVSP, (J.O. L 237 du 28 août 1997, pages 18 à 23) et l'Opinion du Comité directeur scientifique chargé de l'harmonisation des procédures d'évaluation des risques adoptée les 26 et 27 octobre 2000 et que l'on peut consulter à l'adresse Internet suivante: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out82_en.html. Ces principes avancés d'analyse des risques sont systématiquement appliqués par les Communautés européennes depuis quelque temps et en tout cas bien avant 1997.¹ Ils ont été appliqués lorsque le CSMVSP a évalué ces six hormones en 1999, 2000 et 2002 et depuis lors officiellement réaffirmés dans la législation pertinente des CE, notamment dans le Règlement (CE) n° 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires, J.O. L 31 du 1^{er} février 2002, pages 1 à 24, notamment à l'article 6.

Q4. Les Communautés européennes affirment qu'il n'existe "aucune norme du Codex concernant de façon spécifique l'évaluation des risques liés aux effets des résidus de médicaments vétérinaires", mais une norme générale relative à l'évaluation microbiologique. Cela est-il exact? Sur quels principes ou lignes directrices se fonde le JECFA pour réaliser ses

¹ Voir, par exemple, la Directive de la Commission 93/67/CE du 20 juillet 1993 établissant les principes d'évaluation des risques pour l'homme et l'environnement des substances notifiées conformément à la Directive du Conseil 67/548/CEE, J.O. L 227 du 8 septembre 1993, pages 9 à 18.

évaluations de risques en ce qui concerne les hormones en question? [voir le paragraphe n° 192 de la communication présentée par les CE à titre de réfutation (affaire États-Unis)]

Observations des CE

Comme elles l'ont déjà expliqué ci-dessus dans leurs observations au sujet des réponses à la question n° 3, les Communautés européennes admettent avec M. Boisseau qu'"il n'existe aucune norme du Codex concernant de façon spécifique l'évaluation des risques liés aux effets des résidus de médicaments vétérinaires". Ni les travaux du PISC, ni les critères d'hygiène de l'environnement n° 70, ni la monographie n° 43 publiée dans la série correspondante de l'OMS mentionnés respectivement par MM. Boobis et Guttenplan ne constituent des "techniques d'évaluation" des risques juridiquement contraignantes au sens de l'article 5:1 de l'*Accord SPS*. Les Communautés européennes sont très en avance sur le JECFA en ce qui concerne l'application, à l'analyse des risques, de techniques d'une acceptabilité générale, comme on l'a déjà expliqué dans les observations sur la question n° 3 en faisant référence à la législation CE correspondante. Les documents CE cités plus haut sont accessibles au public, mais ils peuvent également être communiqués sur demande au Groupe spécial.

Q5. Veuillez décrire brièvement les trois volets du processus d'analyse des risques (évaluation des risques, gestion des risques et communication sur les risques), et expliquer en quoi ils diffèrent.

Observations des CE

Les Communautés européennes sont d'avis que la question du Groupe spécial est sans grand intérêt s'agissant des points qui font l'objet de la présente discussion. Il semble en effet que le Groupe spécial ne prenne pas en considération le fait que l'Organe d'appel, dans son rapport au sujet de l'affaire *Hormones*, a précisé que l'expression "évaluation des risques" qui figure dans l'*Accord SPS* est d'une portée plus large car elle couvre également les éléments d'appréciation, les considérations, les objectifs et les facteurs qui sont également pris en compte lors de la phase de "gestion des risques".² Les réponses fournies par l'ensemble des scientifiques ne tiennent donc pas compte des prescriptions légales de l'*Accord SPS* dans ce domaine, selon l'interprétation de l'Organe d'appel. Quoi qu'il en soit, les Communautés européennes ont de toute manière appliqué les trois volets du processus d'analyse des risques, comme indiqué plus haut ainsi que dans leur réponse du 3 octobre 2005 à la question n° 24 posée par le Groupe spécial.

En outre, dans aucune de leurs réponses les scientifiques ne décrivent comment les choses se passent effectivement au niveau du Codex. En réalité, c'est le JECFA qui, comme il l'a fait avec les hormones en question, se charge la plupart du temps de l'évaluation et de la gestion des risques (ce qu'admet M. Boisseau), de sorte que les décisions ou recommandations ultérieures de la Commission du Codex Alimentarius se réduisent à de simples formalités. D'ailleurs, les rapports et les monographies du JECFA sont rédigés de telle manière qu'ils ne laissent pratiquement plus aucune latitude aux membres de la Commission du Codex Alimentarius pour décider du niveau approprié de protection sanitaire à recommander ou des options qui s'offrent à eux pour la gestion du risque. C'est encore une des raisons qui ont amené les Communautés européennes à considérer que les recommandations du Codex au sujet de ces hormones ne permettaient pas d'assurer le niveau de protection qu'elle juge approprié sur son territoire.

Q6. Veuillez donner une brève description des quatre étapes de l'évaluation des risques (identification des dangers, caractérisation des dangers, évaluation de l'exposition et caractérisation des risques) signalées par le Codex, en indiquant les sources pertinentes.

² Voir le rapport de l'Organe d'appel dans *CE – Hormones*, aux paragraphes 181 et 206.

Observations des CE

Les Communautés européennes ne voient pas l'intérêt de cette question relativement à l'objet de la présente controverse et aux réponses correspondantes de MM. Boisseau et Boobis. Ce genre de distinction formelle entre les divers volets de l'évaluation des risques ne figure pas dans l'*Accord SPS* et il est clair que ceux-ci ne sont pas juridiquement contraignants puisque ce ne sont pas des "techniques d'évaluation" des risques au sens de l'article 5:1 de l'*Accord SPS*. De plus, comme l'Organe d'appel l'a jugé dans l'affaire *Hormones* (au paragraphe 181), "la distinction que le Groupe spécial semble avoir établie pour parvenir à sa notion restrictive d'évaluation des risques ou pour étayer cette notion n'a aucun fondement dans le texte de l'Accord". Toutefois, et c'est plus important, si ces quatre étapes ne sont pas formellement désignées dans le document d'évaluation des risques d'un membre, cela ne signifie pas qu'il y ait faute ou manque de rigueur scientifique. Par exemple, dans leurs déclarations, les deux scientifiques précités paraissent considérer comme sans importance certains résidus qui ne sont pas pharmacologiquement actifs mais seraient susceptibles de perturber les fonctions métaboliques normales des cellules en raison de leur propension intrinsèque, sur le plan chimique, à former des adduits covalents avec des molécules biologiques (la trenbolone, par exemple, qui forme une grande quantité d'adduits avec les protéines). En principe, cet effet biologique devrait être examiné séparément et en plus des effets hormonaux. Toutefois, cela n'a encore jamais été fait par le JECFA ou les parties défenderesses lors de l'évaluation de ces hormones aux fins de la stimulation de la croissance animale. Il est donc difficile, dans ces conditions, de savoir ce qui constitue réellement un résidu marqueur d'un composé ayant une certaine toxicité sans aucun rapport avec les effets hormonaux.

Q7. Veuillez formuler des observations concernant la déclaration des CE figurant au paragraphe 140 des réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial, selon laquelle "quelle que soit la méthode d'évaluation des risques suivie, toutes sont fondées sur une approche déterministe de la caractérisation des risques, et présentent de sérieuses limitations dans des situations non linéaires, comme dans le cas présent en ce qui concerne les hormones". À votre avis, l'orientation actuellement proposée par la Commission du Codex Alimentarius en matière d'évaluation des risques apporte-t-elle une solution à ces situations? Les évaluations de risques concernant les hormones en cause, effectuées par le JECFA en 1988 et 1999, étaient-elles adaptées à ces situations? [voir les observations du Canada, au paragraphe 72 de sa communication présentée à titre de réfutation]

Observations des CE

Les Communautés européennes notent en premier lieu que M. Boisseau admet que "lors de l'évaluation de l'œstradiol-17 β , en 1987 et 1999, aucune orientation concernant l'évaluation des risques n'était disponible sur cette question". Il poursuit cependant en affirmant que le JECFA n'a, ni en 1987, ni en 1999, pris en considération ce genre de situation non linéaire, en dépit du fait qu'il avait indiqué, dans son rapport de 1999 que "l'œstradiol-17 β est potentiellement génotoxique". Il n'en reste pas moins que la démarche du JECFA manque de rigueur scientifique, comme M. Boobis l'admet maintenant lorsqu'il déclare qu'aujourd'hui "en pratique, dans la mesure où les résidus de médicaments vétérinaires présents dans les aliments peuvent être évités par la non-utilisation du médicament, il est probable que le Comité mixte aurait refusé d'établir une DJA".

Les Communautés européennes constatent cependant que l'argumentation de MM. Boisseau et Boobis présente des faiblesses fondamentales. En effet, l'accumulation depuis 1999 d'un aussi grand nombre de faits contrôlés par des pairs montre clairement que l'œstradiol-17 β est un cancérigène direct et qu'il n'agit pas uniquement par le truchement des récepteurs hormonaux. Outre les études contrôlées par des pairs dont il est fait état dans les évaluations des risques auxquelles les CE ont procédé en 1999, 2000 et 2002, il conviendrait également de citer le travail de Hari K. Bhat, Gloria Calaf, Tom K. Hei, Theresa Loya et Jaydutt V. Vagdama: *Critical role of oxidative stress in*

estrogen-induced carcinogenesis, publié dans les Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 100 (2003) 3913-3918, qui met en lumière le rôle indispensable des dérivés catéchiques de l'œstradiol ou d'autres catéchols (2/4-hydroxy-œstradiol-alpha dérivé de l'œstradiol-alpha, ménadione) dans l'induction du stress oxydant conduisant à l'apparition de tumeurs rénales chez le hamster utilisé comme modèle de cancérogénèse. Voir également les deux articles de J. Russo et collaborateurs: *17β-Estradiol is carcinogenic in human breast epithelial cells* et *Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells*, publiés dans le Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, respectivement dans le vol. 80 (2002) 149-162 et le vol. 87 (2003) 1-25).

D'un point de vue plus systématique, les idées de M. Boobis prêtent également le flanc à la critique car le concept de seuil est une notion théorique qui permet de justifier l'utilisation de la DSEIO et de fixer une DJA. Dans le travail du JECFA, la DSEIO est considérée comme la preuve concrète de l'existence d'un seuil. Cependant, il n'est possible d'établir l'existence d'un véritable seuil que sur un nombre infiniment grand d'animaux: on ne peut donc pas déterminer l'intervalle de dose entre le seuil réel et la DSEIO. Dans une population humaine génétiquement et phénotypiquement hétérogène, il existe un risque d'effets indésirables dus aux hormones endogènes. En outre il y a forcément une certaine répartition de la consommation de viande et de la sensibilité aux effets hormonaux dans la population humaine. Nous savons que les hormones endogènes présentes chez l'homme et l'animal provoquent des effets indésirables très divers qui vont d'anomalies de la fonction de reproduction à la formation de tumeurs malignes. On voit donc, sur la base de ces considérations, qu'une fraction ou une autre de la population va se trouver exposée à un risque plus élevé d'effets hormonaux indésirables – quelle que soit la dose – dus à la consommation de viande provenant d'animaux traités aux hormones. Il existe un certain nombre de publications – dont certaines ont été soumises au Groupe spécial par les Communautés européennes – qui analysent la notion de seuil ainsi que l'activité des hormones à très faible dose. Ces publications sont les suivantes:

Gaylor, D. W., Sheehan, D. M., Young, J. F. et Mattison, D. R.: The threshold dose question in teratogenesis (Letter). *Teratology*, 38:389-391, 1988.

Sheehan, D. M. et vom Saal, F. S.: Low dose effects of endocrine disruptors – a challenge for risk assessment. *Risk Policy Report*, 31-39, livraison du 19 septembre 1997.

Sheehan, D. M., Willingham, E., Gaylor, D., Bergeron, J. M. et Crews, D.: No threshold dose for œstradiol-induced sex reversal of turtle embryos: How little is too much? *Environmental Health Perspectives* 107:155-159, 1999.

Sheehan, D. M.: Activity of environmentally low doses of endocrine disruptors and the Bisphenol A controversy: Initial results confirmed, in *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 224:57-60, 2000.

Blair, R. M., Fang, H., Gaylor, D., Sheehan, D. M.: Threshold analysis of selected dose-response data for endocrine disruptors, in *APMIS* 109:198-208, 2001.

Q8. Veuillez décrire la procédure suivie par le JECFA pour fixer des doses journalières admissibles et élaborer des recommandations en matière de limite maximale de résidus. Veuillez signaler et décrire les éventuelles mesures prises au cours du processus d'évaluation des risques pour incorporer une marge de sécurité dans la recommandation finale.

Observations des CE

Les réponses données par MM. Boisseau et Boobis sont des considérations théoriques qui n'ont guère d'intérêt scientifique pour ce qui concerne l'innocuité de ces hormones. Par exemple, pour être valables, des études chez l'homme devraient porter sur une population énorme et elles souffriraient sérieusement des facteurs de confusion dus aux traitements hormonaux pour raison

médicale ou à l'exposition environnementale à ces composés. Par ailleurs, scientifiquement parlant, on ne peut pas se baser sur l'existence d'un seuil dans l'action hormonale en l'absence d'autres sources de ces substances pour conclure que les hormones endogènes se situent en deçà de ce seuil en ce qui concerne la totalité des effets hormonaux. Par conséquent, tout apport hormonal dû à la consommation de viande de bœuf provenant d'animaux traités devrait accroître le risque de voir se manifester les effets qui sont déjà ceux des hormones endogènes. Considérer qu'il y a un risque appréciable constitue un jugement subjectif et il en va de même lorsqu'on fixe une marge de sécurité égale à un facteur 10. Étant donné le petit nombre d'animaux sur lequel portent les études, la résolution est généralement faible.

Plus précisément, les éléments d'appréciation sur lesquels s'appuie le JECFA pour l'évaluation des hormones (qui remontent aux années 1970) sont trop anciens et ont été obtenus par des méthodes de détection trop dépassées pour pouvoir être pris en considération aujourd'hui. M. Boisseau ajoute que *"la diversité des populations humaines due au sexe, à l'âge, à la race ... peut entraîner des variations de la sensibilité ..."*; toutefois le JECFA n'a pas tenu compte du faible taux d'hormones endogènes chez les enfants et par conséquent de leur grande sensibilité. De son côté, M. Boobis déclare que *"quand il existait un sous-groupe identifiable pouvant raisonnablement être considéré comme plus sensible que le groupe dans lequel les données avaient été obtenues, par exemple un groupe d'enfants par rapport à des adultes, un facteur supplémentaire a été appliqué"*. En fait, parmi les spécialistes composant le JECFA qui a examiné ces hormones, il n'y avait aucun médecin et aucun pédo-endocrinologue! On peut avancer que pour la plupart des composés chimiques, comme les pesticides par exemple, la connaissance des effets toxiques potentiels est l'affaire des toxicologues. Toutefois, s'agissant d'hormones naturelles et de composés qui agissent directement sur le système endocrinien, la connaissance de leurs effets possibles sur l'organisme humain constitue le pain quotidien des pédiatres et autres médecins spécialistes. Il est donc essentiel que des personnes possédant une formation médicale soient présentes dans le Comité mixte d'experts (voir plus loin pour plus de détails). M. Boisseau fait également allusion à la faible activité de l'œstradiol-17 β administré par voie orale, mais cette assertion n'est tout simplement pas correcte sur le plan scientifique comme on le montrera plus loin (voir les observations relatives à la question n° 43). Par exemple, les contraceptifs oraux et certains traitements hormonaux de substitution qui sont pris *per os* se révèlent très actifs. C'est la preuve que l'œstradiol et la progestérone sont biodisponibles lorsqu'ils sont pris par la voie orale.

Q9. Veuillez confirmer la déclaration suivante du Canada ou formuler des observations à son sujet: "il est reconnu que le JECFA attribue seulement une DJA pour un additif alimentaire ou un médicament vétérinaire à l'examen lorsqu'il estime que la base de données scientifiques est complète et qu'il n'y a pas de questions scientifiques en suspens". [voir le paragraphe 68 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation]

Observations des CE

Telle qu'elle est exprimée, c'est-à-dire sans réserves, la déclaration du Canada ne peut être considérée comme scientifiquement correcte et elle ne l'est certainement pas en ce qui concerne les six hormones étudiées. Tout dépend du moment à partir duquel on considère que la base de données scientifiques du JECFA est complète et qu'il n'y a plus de problème scientifique en suspens. Par exemple, lorsque le JECFA a évalué ces hormones en 1988, il a jugé inutile d'établir une DJA, vraisemblablement parce qu'il estimait qu'il n'y avait pas de problème scientifique en suspens. Cependant, lorsqu'en 1999 il a examiné les trois hormones naturelles, il a modifié son évaluation et cette fois, il a établi une DJA. En 1988 comme en 1999, le JECFA s'est fondé, pour son évaluation, sur l'hypothèse selon laquelle ces substances n'agissent que par l'intermédiaire des récepteurs hormonaux. Pourtant, cette hypothèse est certainement incomplète et scientifiquement erronée car on admet généralement aujourd'hui que certaines de ces hormones sont génotoxiques et peuvent provoquer directement un cancer. De plus, comme on l'a expliqué plus haut, les DJA et les LMR que

le JECFA a établies en 1988 et en 1999 pour les trois hormones de synthèse ont été fixées sans tenir compte de l'existence de faibles taux d'hormones endogènes et, par conséquent, de la sensibilité élevée des enfants prépubères. En conclusion, il y a un grand nombre de cas dans lesquels le Comité mixte a fixé une DJA parce qu'il estimait que sa base de données scientifiques était complète et qu'il n'y avait aucun problème scientifique en suspens, mais il a dû ensuite changer d'avis à la lumière d'une appréciation plus exacte des faits ou de données scientifiques plus récentes. Le cas du Carbadox, qui est cité par les Communautés européennes aux paragraphes 150 et 151 de sa deuxième communication écrite au Groupe spécial chargé de l'affaire avec les États-Unis, en constitue un bon exemple. Il résulte de tout cela que la réponse à la question de savoir à partir de quand la base de données est complète peut être très subjective et donner lieu à de nombreuses erreurs contre lesquelles le Comité mixte ne peut certainement pas se prémunir dans ses évaluations.

Q10. Aux paragraphes 129 et 168 de leurs réponses aux questions posées par le Groupe spécial, les Communautés européennes déclarent que "selon son mandat habituel, le JECFA n'est pas autorisé à examiner toutes les options de gestion des risques disponibles mais doit se borner à proposer ou à ne pas proposer des LMR". Le Codex dispose-t-il, en matière de gestion des risques, d'autres options que 1) de fixer une LMR, 2) d'établir qu'aucune LMR n'est nécessaire ou 3) de ne formuler aucune recommandation?

Observations des CE

Les Communautés européennes estiment que la réponse de M. Boisseau confirme que le mandat du JECFA est restreint, même s'il lui arrive fréquemment d'outrepasser ses attributions et de proposer également des mesures de gestion des risques, ce qui ne laisse pratiquement aucune autre option à la Commission du Codex Alimentarius et à ses membres que de suivre ses recommandations restrictives, c'est-à-dire d'adopter ou non une LMR. Il est également important de noter que le Comité mixte n'a pas estimé qu'il entraînait dans ses attributions limitées d'examiner s'il pouvait y avoir une possibilité d'utilisation impropre ou abusive de ces hormones ni si leur usage comme anabolisants représentait, pour la santé humaine et animale, des risques bien supérieurs à leurs avantages potentiels.

Q11. À votre avis, quels devraient être les volets d'une évaluation qualitative des risques, par rapport à une évaluation quantitative des risques? [voir le paragraphe 82 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation]

Observations des CE

Les Communautés européennes sont d'accord avec la déclaration de M. Cogliano. Les déclarations de MM. Boisseau et Boobis sont tout simplement en contradiction avec les conclusions de l'Organe d'appel lors de l'affaire *Hormones* en 1998, celui-ci ayant jugé qu'une évaluation qualitative des risques était également acceptable aux termes de l'Accord SPS et qu'elle ne nécessitait pas le même genre d'analyse qu'une évaluation quantitative. D'une façon plus générale, la question de savoir si l'on utilise un modèle avec seuil ou un modèle sans seuil est d'une importance capitale pour la détermination des risques. Les publications relatives aux effets dépourvus de seuil qui sont citées plus haut, de même que les modèles sans seuil utilisés par exemple pour les PCB et la dioxine, sont mieux adaptés que la méthodologie actuellement appliquée par le JECFA. Ainsi, les œstrogènes endogènes sont capables de produire certains effets dans la plupart, voire dans tous les groupes d'âge et de population. L'additivité de l'exposition aux hormones endogènes et exogènes ne peut qu'entraîner un risque plus grand, quelle que soit la dose d'hormone exogène, et si faible soit-elle. Il est intéressant de noter qu'aux États-Unis, l'Agence pour la protection de l'environnement (EPA), utilise des modèles sans seuil pour les produits chimiques non génotoxiques, comme les PCB et les dioxines, du fait que ces composés ont une demi-vie et une activité très longues à très faible dose. Les Communautés européennes soutiennent que la consommation régulière de viande de bœuf provenant

d'animaux traités aux hormones entraînera une exposition permanente ou intermittente à l'œstradiol et à d'autres hormones de croissance, avec pour conséquence d'accroître les risques et de remettre en cause le haut niveau de protection sanitaire que les CE assurent vis-à-vis de ces substances.

Q12. De quelle manière est abordée l'incertitude scientifique dans les évaluations de risques, en général? S'agissant de l'évaluation des risques découlant de la consommation de viande traitée aux hormones de croissance en cause, comment l'incertitude scientifique a-t-elle été prise en considération par le JECFA/le Codex? Comment diffère cette approche de celle qu'ont adoptée les Communautés européennes dans leur évaluation des risques découlant de la consommation de viande traitée aux hormones de croissance en cause?

Observations des CE

Les Communautés européennes sont en désaccord avec les déclarations de MM. Boisseau et Boobis car ils ont une conception extrêmement restrictive de la notion d'incertitude scientifique. Ils considèrent tous les deux que le JECFA tient dûment compte de l'incertitude scientifique en appliquant des facteurs dits de sécurité. Il est pourtant presque universellement admis désormais que cette démarche n'est pas correcte sur le plan scientifique. L'incertitude peut résulter d'un certain nombre de facteurs tels que le manque de données ou encore des données incomplètes ou contradictoires. Ce n'est pas la quantité de données qui importe, mais leur qualité. Il peut advenir qu'un point considéré comme scientifiquement éclairci tende à s'obscurcir à mesure que les données s'accumulent. Si l'on donne ce sens-là à l'incertitude scientifique, on ne peut plus s'en sortir en appliquant de prétendus facteurs ou marges de sécurité, notamment dans les pays qui veillent à assurer un haut niveau de protection sanitaire. Il n'est pas possible, par exemple, de résoudre le problème posé par le pouvoir génotoxique et cancérigène de l'œstradiol-17 β au moyen des facteurs de sécurité appliqués par le JECFA, car l'incertitude au sujet des mécanismes de cancérisation interdit l'évaluation quantitative qui permettrait de traiter correctement la question en fixant un facteur de sécurité (il y a toujours le risque de ne pas prendre en compte suffisamment d'éléments). On peut donner encore un autre exemple: lorsque Comité mixte a évalué les trois hormones naturelles en 1988 et en 1999 et qu'il a décidé de ne fixer ni DJA, ni LMR, il s'est appuyé, pour évaluer la production endogène de ces hormones chez l'enfant prépubère, sur des données très anciennes qui remontaient à 1974 (en citant l'article d'Angsusingha K. *et al.*: *Unconjugated estrone, estradiol, and FSH and LH in prepubertal males and females*, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 39: 63-68 (1974), comme on peut le lire dans son 32^{ème} rapport (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 763, page 36). Malheureusement, les données qui figurent dans l'article d'Angsusingha K. *et al.* ne sont plus valables compte tenu des résultats plus récents obtenus avec des méthodes plus exactes de recherche et de dosage (voir à ce sujet l'analyse qui figure aux paragraphes 121 et 122 de la deuxième communication écrite des CE au sujet de l'affaire avec les États-Unis ainsi que les références qu'elle contient: articles de Klein et Klein ou encore d'Anderson et Skakkebaek, respectivement datés de 1994, 1999 et 2005).

Compte tenu de ce qui précède, lorsqu'il dit que "pour les trois hormones naturelles, l'œstradiol-17 β , la progestérone et la testostérone, le JECFA a décidé que la marge de sécurité donnée par les valeurs des DJA établies et un apport estimé maximal de résidus était telle qu'il n'était pas nécessaire de fixer des LMR", M. Boisseau se trompe purement et simplement. Il est également faux de dire que les Communautés européennes "n'ont à vrai dire tenu compte d'aucune incertitude scientifique" car une lecture attentive de l'évaluation des risques effectuée en 1999 par le CSMVSP montre que les raisons pour lesquelles le comité scientifique a estimé que l'œstradiol-17 β est un cancérigène avéré ainsi que l'incertitude concernant les cinq autres hormones (due au manque de données ou à l'existence de données contradictoires) y sont parfaitement expliquées et prises en considération.

M. Boobis a également affirmé à tort que "si les CE n'ont pas inclus certaines des considérations du JECFA en matière d'incertitude dans leur évaluation des hormones, c'est en partie

parce qu'elles ont jugé que les informations étaient insuffisantes pour déterminer l'existence d'un seuil pour les effets cancérogènes. Toutefois, pour certains composés, cette position était fondée sur les résultats d'un nombre réduit de tests non standard de génotoxicité pour lesquels des réponses ambiguës ou très faibles avaient été obtenues. On ne sait pas bien si les CE ont appliqué une approche basée sur la force probante des preuves tenant compte de la totalité des données disponibles pour évaluer la génotoxicité de tous les composés, comme cela a été le cas pour le JECFA". En réalité, lors des trois évaluations auxquelles il a procédé en 1999, 2000 et 2002, le CSMVSP a pris en considération la totalité des données disponibles. D'ailleurs, dans sa réponse, M. Boobis ne retient absolument pas le fait que depuis 2002, les autorités des États-Unis considèrent qu'il "existe des preuves suffisantes de la cancérogénicité des œstrogènes stéroïdiens pour l'homme, basées sur l'existence d'une relation de cause à effet entre l'exposition et le cancer". C'est la raison pour laquelle le Rapport de 2002 des États-Unis sur les cancérogènes (US 2002 Report on Carcinogens (RoC)) donne la liste des œstrogènes stéroïdiens dont la cancérogénicité pour l'homme est reconnue en précisant que cette liste "remplace désormais les listes précédentes d'œstrogènes et s'applique à toutes les substances chimiques du groupe des stéroïdes". En outre, dans ce même rapport de 2002 on peut lire que "l'usage en médecine vétérinaire des œstrogènes stéroïdiens (en vue de stimuler la croissance ou de traiter certaines maladies) est susceptible d'entraîner la présence de ces substances dans les tissus des animaux de boucherie à des concentrations supérieures aux concentrations normales".³ On voit donc que le Rapport de 2002 des États-Unis sur les cancérogènes (US 2002 Report on Carcinogens (RoC)) est en contradiction avec ce qu'ont affirmé les États-Unis et le Canada au cours de ces débats – avec, semble-t-il, l'appui de M. Boobis – à savoir que le supplément de résidus dû à la consommation de viande provenant d'animaux traités aux hormones est si faible qu'il n'y a aucune différence par rapport à la concentration des hormones d'origine endogène.

En outre, ni M. Boisseau ni M. Boobis ne mentionnent le fait que le CIRC a classé l'œstradiol-17β dans le Groupe 1 des substances cancérogènes pour l'homme en raison de preuves de cancérogénicité suffisantes et qu'il a placé la progestérone et la testostérone dans le Groupe 2B des substances pouvant être cancérogènes pour l'homme. Il est donc surprenant de voir M. Boobis affirmer que les Communautés européennes "n'ont pas appliqué une approche basée sur la force probante des preuves tenant compte de la totalité des données disponibles pour évaluer la génotoxicité de tous les composés, comme cela a été le cas pour le JECFA", car c'est précisément l'évaluation du Comité mixte qui repose sur des données anciennes et dépassées et qui ne prend pas en compte la totalité des éléments d'appréciation existants. Par ailleurs, affirmer, comme le fait M. Boobis, qu'un Membre de l'OMC doit appliquer "une approche basée sur la force probante des preuves", constitue, juridiquement parlant, une contrevérité. On ne voit pas très bien ce qu'il entend par là, mais on ne saurait considérer que cette approche consiste à ne tenir compte que du courant scientifique dominant ou qu'elle permet de remédier aux incertitudes scientifique avérées. En outre, c'est une approche du problème qui contraindrait les membres de l'OMS à écarter ou à négliger les opinions scientifiques minoritaires, ce qui a été clairement rejeté par l'Organe d'appel en 1998 à propos de l'affaire *Hormones*, puisqu'il a jugé que:

"L'article 5:1 ne requiert pas que l'évaluation des risques fasse état nécessairement du seul point de vue de la majorité de la communauté scientifique intéressée. Parfois, l'existence même d'opinions dissidentes exposées par des scientifiques compétents qui ont mené des recherches sur la question à l'examen peut être révélatrice d'une certaine incertitude dans la communauté scientifique. Parfois, les divergences peuvent indiquer que les opinions scientifiques sont à peu près également partagées, ce qui peut dénoter une forme d'incertitude scientifique. Dans la plupart des cas, les gouvernements responsables et représentatifs ont tendance à fonder leurs mesures législatives et administratives sur l'opinion scientifique "dominante". Dans d'autres

³ Peut être consulté sur le site Internet suivant: <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=72016262-BDB7-CEBA-FA60E922B18C2450>.

cas, des gouvernements tout aussi responsables et représentatifs peuvent agir de bonne foi sur la base de ce qui peut être, à un moment donné, une opinion divergente provenant de sources compétentes et respectées. En soi, cela ne témoigne pas nécessairement de l'absence d'une relation raisonnable entre la mesure SPS et l'évaluation des risques, notamment lorsque le risque en question peut être mortel et qu'il est perçu comme posant une menace évidente et imminente pour la santé et la sécurité publiques." (paragraphe 194 du rapport de l'Organe d'appel)

Sur un point plus précis, M. Boisseau commet visiblement la même erreur que les parties défenderesses car il continue à faire référence aux "différences qui existent aussi dans l'interprétation des données comme l'illustrent les différences entre les conclusions du CMV (1999) et celles du CSMVSP (1999), sans savoir que le CMV a évalué certaines des hormones naturelles présentes dans diverses préparations et destinées à divers usages (thérapeutiques ou zootechniques) et que les résultats obtenus ne sont pas applicables à l'utilisation des six hormones pour stimuler la croissance animale (dans ce cas, l'évaluation relève de la compétence du CSMVSP).

C. ÉVALUATION DE L'ŒSTRADIOL-17B

Q13. À votre avis, dans quelle mesure l'évaluation des risques effectuée par les CE détecte-t-elle la possibilité que les résidus d'œstradiol-17β décelés dans les viandes issues d'animaux auxquels cette hormone a été administrée à des fins anabolisantes, conformément aux bonnes pratiques vétérinaires exercent des effets indésirables, notamment cancérogènes ou génotoxiques, sur la santé humaine? Dans quelle mesure l'évaluation des risques effectuée par les CE évalue-t-elle l'éventuelle apparition de ces effets indésirables?

Observations des CE

Les Communautés européennes sont surprises du ton affirmatif employé par MM. Boisseau et Boobis lorsqu'ils déclarent que l'effet génotoxique de l'œstradiol-17β est lié à son activité hormonale, alors que le JECFA fait preuve, lui, d'une plus grande prudence et indique que "la cancérogénicité de l'œstradiol-17β est, selon toute probabilité, consécutive à son interaction avec les récepteurs hormonaux". (c'est nous qui soulignons) Leurs affirmations sont d'ailleurs d'autant plus discutables que l'un comme l'autre, ils ne prennent pas en considération ni n'analysent les données scientifiques les plus récentes – et de plus en plus nombreuses – qui établissent un lien, direct ou indirect, entre l'augmentation du risque de cancer et l'exposition à l'œstradiol-17β et aux autres hormones. Contrairement aux affirmations de M. Boisseau, on a de plus en plus de preuves, fournies par les études *in vivo* (par exemple les travaux de Bhat *et al.*, déjà cités et qui sont publiés dans le PNAS 100 (2003) 3913-3918), de la responsabilité de l'œstradiol dans l'initiation et la promotion des tumeurs *in vivo*. De plus, la cancérogénicité des œstrogènes est principalement due au stress oxydant et à la formation d'adduits avec l'ADN dont sont responsables leurs métabolites catéchiques. Le rôle joué par la stimulation des récepteurs n'est mis en avant que dans la phase de promotion du processus cancérogénétique. C'est pourquoi il faut également prendre en compte les résidus constitués d'œstradiol-alpha et qui sont susceptibles d'être métabolisés dans l'organisme du consommateur en dérivés catéchiques tout aussi à même que l'œstradiol de former des adduits ou de provoquer un stress oxydant.

Comme on l'a déjà expliqué, il est nécessaire de rappeler encore une fois que l'œstradiol est considéré par le CIRC comme un cancérogène du Groupe 1 et que les résultats de nombreuses études épidémiologiques militent en faveur d'une association entre une exposition importante et prolongée aux œstrogènes endogènes ou exogènes et le cancer du sein. Ces travaux sont confortés par des études sur modèles animaux expérimentaux comprenant non seulement le rein de hamster doré et l'utérus de souris, évoqués par M. Guttenplan dans sa réponse à la question n° 14, mais aussi le rat ACI (J. Endocrinology, 183, 91-99, 2004) et la souris ERKO/Wnt (J. Steroid Biochem. Mol. Bio., 86,

477-486, 2003). Dans ces deux derniers modèles, on a mis en évidence une corrélation manifeste entre les tumeurs et l'œstradiol, et les résultats obtenus sur le dernier modèle montrent que les tumeurs mammaires sont dues à des effets de l'œstradiol qui ne s'exercent nullement par l'intermédiaire des récepteurs aux œstrogènes puisque la souris ERKO/Wnt n'exprime pas ces récepteurs.

On s'accorde donc à penser, semble-t-il, que l'exposition à l'œstradiol-17 β peut augmenter la sensibilité à d'autres cancérrogènes et par conséquent, accroître le risque de cancer (soit simultanément soit à un stade plus tardif de l'existence). L'induction d'adénocarcinomes de l'endomètre par l'éthylnitrosourée (ENU) (Takahashi *et al.*, 1996)⁴ en fournit un autre exemple, puisque dans cette étude l'exposition simultanée à l'œstradiol-17 β a sensiblement accru la formation d'adénocarcinomes. Plus récemment, la théorie selon laquelle le cancer mammaire prend naissance dans les cellules souches tissulaires a conduit à un concept nouveau basé sur le lien entre le risque de cancer mammaire et le potentiel des cellules souches utilisé comme variable mesurable du "terrain fertile" pour la transformation cellulaire. On estime qu'une exposition à de faibles doses d'œstrogènes entraîne une prolifération accrue des cellules souches tissulaires et, comme le nombre de cellules souches potentiellement cancérrogènes détermine le risque de cancérisation, il en résulte un risque accru de cancer du sein à un stade ultérieur de l'existence. Cet aspect des choses n'a pas du tout été pris en compte par les experts.⁵

On a également établi l'existence d'autres effets indésirables sur la santé humaine. Il existe par exemple des données bien établies selon lesquelles il y a un lien entre l'administration de très faibles doses d'œstradiol-17 β à des filles prépubères et une modification de leur courbe de croissance et cela, malgré des taux sériques d'œstradiol-17 β qui restent inférieurs à la limite de détection (Lampit *et al.*, 2002).⁶ Cela peut avoir des conséquences pour le risque de cancer du sein à un stade ultérieur de l'existence car on a montré de façon convaincante que le taux de croissance au cours de la période prépubère a une influence sensible sur ce type de risque (Ahlgren *et al.*, 2004).⁷

Les Communautés européennes contestent également ce que dit M. Boobis, à savoir qu'en ce qui concerne l'évaluation du risque, les CE se seraient fondées sur des "suppositions à caractère spéculatif" concernant l'utilisation impropre ou abusive du produit, qu'aucune évaluation de l'exposition après usage selon les BPV n'aurait été effectuée et que l'on n'aurait pas cherché à estimer l'apparition éventuelle d'effets indésirables chez l'homme après exposition aux hormones présentes dans la viande d'animaux traités. L'expérimentation conduite par les CE et les résultats qu'elles en ont tirés reflètent les conditions réelles d'utilisation et montrent qu'il y a souvent non-respect des BPV par les membres défenseurs. Les pièces n° 12, 16, 17, 52, 67, 69 et 73 fournies par les CE fournissent la preuve matérielle d'une utilisation abusive ou impropre de ces hormones par les États-Unis et par le Canada.

Les Communautés européennes admettent, comme l'indique M. Guttenplan, qu'il n'y a pratiquement pas eu d'études épidémiologiques directes portant sur une comparaison entre populations appariées consommant de la viande provenant d'animaux traités ou d'animaux non traités. Cependant,

⁴ Voir Takahashi M, Iijima T, Suzuki K, Ando-Lu J, Yoshida M, Kitamura T, Nishiyama K, Miyajima K, Maekawa A.: Rapid and high yield induction of endometrial adenocarcinoma in CD-1 mice by a single intrauterine administration of N-ethyl-N-nitrosourea combined with 17 beta-estradiol treatment. *Cancer Lett.* 104: 7-12 (1996).

⁵ Voir Smalley M., Asworth A.: *Stem cells and breast cancer: A field in transit.* *Nat Rev. Cancer.* 2003, 3(11): 832-44 et Baik I., Becker P.S., DeVito W.J., Lagiou P., Ballen K., Quesenberry P.J., Hsieh CC: *Stem cells and prenatal origin of breast cancer.* *Cancer Causes and Control* 15: 517-530 (2004).

⁶ Voir Lampit M., Golander A., Guttmann H., Hochberg Z.: *Estrogen Mini-Dose Replacement during GnRH Agonist Therapy in Central Precocious Puberty: A Pilot Study.* *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87: 687-690 (2002).

⁷ Voir Ahlgren M., Melbye M., Wohlfahrt J., Sorensen T.I.: *Growth patterns and the risk of breast cancer in women.* *N. Engl. J. Med.* 351: 1619-26 (2004).

indépendamment des considérations d'ordre éthique, il est difficile d'effectuer ce genre d'expérimentation directe en présence d'un nombre considérable de facteurs de confusion du fait qu'il y a des limites dans les possibilités de réalisation de telles études observationnelles. Cela étant, on constate couramment que chez les modèles animaux utilisés dans les tests biologiques de cancérogénicité (rats ou souris), l'un des tissus les plus sensibles à la tumorigénèse est le tissu hépatique. Toutefois pour le moment, le classement des substances chimiques cancérogènes n'impose pas que les tumeurs constatées lors de l'expérimentation animale soient les mêmes que celles qui se produiraient chez l'homme; ces produits sont classés comme substances cancérogènes lorsqu'ils entraînent une augmentation sensible de la fréquence des tumeurs quel que soit le tissu en cause.

Q14. À votre avis, l'évaluation des risques menée par les Communautés européennes sur l'œstradiol-17 β applique-t-elle les lignes directrices du Codex sur l'évaluation des risques, notamment les quatre étapes de la procédure: identification des dangers, caractérisation des dangers, évaluation de l'exposition et caractérisation des risques ayant trait à l'œstradiol-17 β ?

Observations des CE

Les Communautés européennes ne sont pas d'accord avec la déclaration de M. Boobis car si l'on regarde attentivement l'évaluation des risques effectuée en 1999, 2000 et 2002 par le CSMVSP, on voit à l'évidence que cet organisme a effectivement respecté les quatre étapes fixées par le Codex lorsqu'il a procédé à son évaluation qualitative. Cela est d'ailleurs confirmé dans la réponse donnée par M. Boisseau, même si M. Guttenplan considère que les lignes directrices du Codex publiées en 2003 ont été suivies "de façon imparfaite".

Pour être complet, il faut toutefois préciser que M. Guttenplan n'a pas pris en considération les études sur le rat ACI et la souris ERKO/Wnt. Les études effectuées sur des modèles animaux expérimentaux utilisent non seulement le rein de hamster doré et l'utérus de souris évoqués par M. Guttenplan, mais aussi le rat ACI (J. Endocrinology, 183, 91-99, 2004) et la souris ERKO/Wnt (J. Steroid Biochem. Mol. Bio., 86, 477-486, 2003). Dans ces deux modèles, on a mis en évidence sans ambiguïté une corrélation entre la formation de tumeurs et l'exposition à l'œstradiol et, en ce qui concerne le dernier modèle, les résultats montrent que les tumeurs mammaires observées sont dues à une action de l'œstradiol qui ne s'exerce nullement par l'intermédiaire des récepteurs aux œstrogènes puisque ceux-ci ne sont pas exprimés par la souris ERKO/Wnt. En outre, il existe plusieurs autres modèles utilisant des souris transgéniques dans lesquels on a montré que la formation de tumeurs mammaire était liée aux œstrogènes.

D. CONSOMMATION DE VIANDE CONTENANT DES HORMONES

a) Cancérogénicité

Q15. Le fait que l'œstradiol-17 β ait été identifié comme étant un agent cancérogène pour l'homme signifie-t-il que ce composé est susceptible d'exercer des effets indésirables sur la santé humaine lorsqu'il est consommé dans la viande d'animaux traités aux hormones à des fins anabolisantes? Votre réponse dépend-elle du fait que les bonnes pratiques vétérinaires aient été respectées? [voir les paragraphes 206 et 207 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), le paragraphe 121 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada), les paragraphes 97 et 98 de la réponse des CE aux questions posées par le Groupe spécial, les paragraphes 76, 77, 150, 155 et 156 de la première communication des États-Unis, les paragraphes 35 à 40 et le paragraphe 46 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation]

Observations des CE

Les Communautés européennes notent que les réponses des quatre experts à cette question sont différentes et, à certains égards, contradictoires. Les Communautés européennes sont d'accord avec la réponse de M. Cogliano. Elles admettent également que si les BPV ne sont pas respectées, le risque est encore plus élevé. Elles rappellent que le terme "potentiel" utilisé dans l'Accord SPS a bien été interprété par l'Organe d'appel dans l'affaire *Hormones* 1998 comme signifiant "possible" (dans le paragraphe 185 du rapport).

La position de M. Boisseau comme celle de M. Boobis est conditionnée par le fait qu'ils considèrent que l'œstradiol-17 β ne peut provoquer un cancer que selon des processus s'effectuant par l'intermédiaire des récepteurs. C'est cependant une hypothèse qui ne tient plus sur le plan scientifique compte tenu des données récentes citées par les Communautés européennes. En lisant entre les lignes de leurs déclarations, on s'aperçoit tout de même que ces deux experts ne semblent pas totalement nier que les résidus présents dans la viande d'animaux traités par cette hormone pour stimuler leur croissance pourraient avoir des effets indésirables.

Q16. Les preuves scientifiques sur lesquelles reposent les avis du CSMVSP corroborent-elles la conclusion selon laquelle les effets cancérigènes des hormones en question sont liés à un mécanisme autre que l'activité hormonale? [voir le paragraphe 148 des réponses des Communautés européennes aux questions posées par le Groupe spécial et les paragraphes 35 à 40 et 46 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation]

Observations des CE

Les Communautés européennes sont en désaccord avec les déclarations de MM. Boisseau et Boobis. Selon M. Boisseau, il n'y a pas d'autre source de comparaison faisant autorité que les rapports du JECFA bien que ces rapports soient obsolètes et s'appuient sur des données anciennes. Dans sa longue réponse, M. Boisseau considère qu'absence de données signifie absence d'effets indésirables. Est-ce donc une méthodologie valable qu'a adoptée le Comité mixte? M. Boisseau critique encore le CSMVSP au motif qu'il n'a pas procédé à une "évaluation quantitative" des risques ou qu'il n'a pas établi la génotoxicité du produit en cause en s'appuyant sur des données tirées d'études *in vivo*. M. Boisseau ignore probablement que selon l'avis de l'Organe d'appel une évaluation *qualitative* des risques est acceptable aux fins de l'Accord SPS. Par ailleurs, il ne tient pas compte d'autres données plus récentes citées par les Communautés européennes, lesquelles montrent que l'œstradiol-17 β , la progestérone, le zéranol et très vraisemblablement la testostérone peuvent avoir des effets génotoxiques directs. En ce qui concerne l'acétate de mélangestrol et l'acétate de trenbolone, les données ne sont peut-être pas concluantes mais les indications sont suffisantes pour qu'on les considère comme potentiellement génotoxiques, même si nos connaissances scientifiques comportent encore de sérieuses lacunes.

Parmi les points faibles de la réponse donnée par M. Boobis, il y a les critiques qu'il formule à l'endroit des CE pour ne pas avoir évalué ces hormones sur la base de la "force probante des preuves". En fait, il s'agit de critiques qui sont scientifiquement infondées et juridiquement inappropriées aux fins de l'Accord SPS pour les raisons qui sont expliquées dans les observations des CE au sujet des réponses à la question n° 12. Par ailleurs il déclare que "*selon le JECFA, s'il est vrai que l'œstradiol est cancérigène pour l'homme, son mode d'action est toutefois tel que pour une exposition inférieure à la DJA, il n'y aurait pas de risque appréciable de cancer*". L'expression "risque appréciable" utilisée par le Comité mixte est subjective, mais elle confirme néanmoins que l'adjonction d'hormone accroît le risque. Une fois encore, une expression telle que "risque appréciable" est de nature qualitative et non quantitative; par conséquent elle ne fournit pas l'assurance nécessaire d'obtenir le niveau de protection voulu par les Communautés européennes, c'est-à-dire l'absence de risque imputable à ces résidus hormonaux.

M. Guttenplan évalue la situation scientifique d'une manière plus éclairée et il conclut que les données plus récentes citées par les Communautés européennes vont effectivement dans le sens des résultats évoqués, à savoir que l'action génotoxique de ces substances n'est pas uniquement imputable à leur activité hormonale. En fait, M. Guttenplan reconnaît que l'on possède désormais suffisamment d'éléments d'appréciation pour conclure que les métabolites des œstrogènes – notamment les dérivés quinoniques de ces substances qui possèdent une activité mutagène et génotoxique – jouent un rôle dans la cancérogénicité des œstrogènes (New Eng. J. Med., 354, 270-282, 2006).

Q17. Pourriez-vous formuler des observations concernant la déclaration du Canada selon laquelle "par ailleurs, les études réalisées à la demande des Communautés européennes n'ont permis de découvrir aucune preuve de la présence de "métabolites à structure catéchol" – c'est-à-dire de métabolites de l'œstradiol considérés comme étant la source de son potentiel génotoxique – dans la viande d'animaux traités"? Quelles répercussions aurait l'absence ou la présence de métabolites à structure catéchol? [voir le paragraphe 102 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation, pièce EC-51A]

Observations des CE

Les Communautés européennes sont du même avis que M. Guttenplan et M. Cogliano. On sait en effet que, contrairement à l'homme, les bovins ne métabolisent pas efficacement l'œstradiol en dérivés catéchiques et cela explique apparemment la très faible teneur de la viande en catéchols. D'ailleurs, le vrai problème n'est pas de démontrer la présence de résidus catéchiques dans les tissus comestibles, mais de déterminer quelle est effectivement la fraction de l'œstradiol, de l'œstradiol-alpha ou de l'œstrone qui va être métabolisée en catéchols dans les tissus cibles. Du fait de leur structure, les métabolites catéchiques qui finissent sous la forme de résidus dans les tissus comestibles des animaux traités se trouveraient plus probablement à l'état de conjugués avec le glutathion, une petite fraction seulement étant présente à l'état de glucuronides. Néanmoins, en raison de leur réactivité chimique, les catéchols ne sont pas en eux-mêmes suffisamment stables et ils auront déjà été transformés en des formes plus stables. Par conséquent, ce qui est plus inquiétant pour la santé humaine, c'est la fraction des œstrogènes (œstradiol, œstradiol-alpha ou œstrone) qui va être métabolisée en dérivés catéchiques dans les tissus cibles. C'est pour cette raison qu'il est nécessaire de procéder à une analyse complète des résidus en utilisant des méthodes de recherche et de dosage plus performantes. Comme M. Guttenplan le fait remarquer à juste titre, l'absence de catéchols dans la viande ne signifie donc pas que la viande des bovins traités aux hormones ne présente aucun risque de génotoxicité.

Il ne faut vraiment pas perdre de vue que chez le rat ACI, les tumeurs mammaires observées ne sont pas dues à l'administration de métabolites catéchiques de l'œstradiol, mais uniquement à l'administration d'œstradiol. En outre, le fait que l'exposition à des métabolites catéchiques ne provoque pas de tumorigénèse ne signifie pas nécessairement que ceux de ces métabolites qui se forment dans le tissu mammaire ne jouent pas un rôle dans la tumorigénèse mammaire. En fait, si l'on n'observe pas de tumorigénèse après administration de métabolites catéchiques, c'est parce que la concentration de ces dérivés dans le tissu mammaire n'atteint probablement pas une valeur comparable à celle qui résulte de la métabolisation de l'œstradiol en catéchols dans le tissu mammaire lui-même. L'analyse du tissu mammaire humain et murin a permis de mettre en évidence la présence de métabolites catéchiques et de conjugués de quinones œstrogéniques avec le glutathion, la présence de ces dernières substances étant la preuve qu'une métabolisation oxydative de l'œstradiol en catéchols suivie d'une autre métabolisation oxydative qui les transforme en quinones œstrogéniques réactives se produit dans le tissu mammaire humain et murin normal (Carcinogenesis, 22, 1573-1576, 2001; Carcinogenesis, 24, 697-702, 2003).

Les déclarations de MM. Boisseau et Boobis, quant à elles, ne peuvent s'expliquer que par le fait que ces experts connaissent mal ces hormones sur le plan scientifique, n'ayant d'ailleurs pas

effectué de travaux de recherche spécifiquement consacrés à ces substances au cours de leur vie professionnelle. Leurs déclarations n'ont donc guère de poids. Il convient d'ailleurs de rappeler que dans le rapport du Groupe spécial sur les hormones de 1997, l'un des experts consultés par le Groupe spécial (M. G. Lucier) a formulé la remarque suivante:

"Pour chaque million de femmes vivant aux États-Unis, au Canada et en Europe actuellement, environ 110 000 auront un cancer du sein. Il s'agit donc là d'un problème de santé publique considérable évidemment. Parmi ces 110 000 cas de cancer du sein, plusieurs milliers, peut-être, seront en rapport avec l'ingestion totale d'œstrogènes exogènes, toutes sources confondues, y compris les œufs, la viande, les phyto-œstrogènes, les œstrogènes fongiques, c'est-à-dire la charge globale de l'organisme en œstrogènes exogènes. Selon mes estimations, un cas sur ces 110 000 serait dû à la consommation de viande contenant des œstrogènes utilisés, conformément aux prescriptions, pour stimuler la croissance".

Toutefois, en 1998 l'Organe d'appel n'a pas considéré que cette déclaration de M. Lucier avait valeur de preuve car le point de vue exprimé par cet expert "n'est pas censé être le résultat d'études effectuées par M. Lucier lui-même ou sous sa supervision et portant expressément sur les résidus d'hormones présents dans la viande provenant de bovins engraisés avec ces hormones ..." (au paragraphe 198 du rapport 1998 de l'Organe d'appel)

Dans le cas présent, M. Boisseau a explicitement admis n'avoir jamais effectué de travaux de recherche sur les hormones ni publié d'articles scientifiques sur le sujet et cela vaut aussi pour M. Boobis qui ne semble pas non plus avoir publié quoi que ce soit sur les hormones.

Q18. Veuillez formuler des observations concernant l'argument des États-Unis selon lequel les Communautés européennes n'apportent pas de preuves scientifiques de la génotoxicité de l'œstradiol-17β. Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi? [voir les paragraphes 118 et 119 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), les paragraphes 123 et 124 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada), les paragraphes 87 à 91 et 153 à 156 de la première communication des États-Unis, les paragraphes 35 à 40 et 46 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation et les paragraphes 90 à 97 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation]

Observations des CE

Les Communautés européennes sont d'accord avec ce que déclarent MM. Guttenplan et Cogliano. Lors de l'adoption de la directive on possédait déjà de solides indices sur la génotoxicité *in vitro* et *in vivo* et les données actuelles militent encore plus fortement en faveur d'une action génotoxique directe de l'œstradiol-17β. À l'appui de l'opinion exprimée par M. Guttenplan selon laquelle les données actuelles portent encore plus à considérer que la génotoxicité de l'œstradiol est une réalité, voir *New Eng. J. Med.*, 354, 270-282, 2006.

La question n'est pas de savoir si les Communautés européennes ont établi que les concentrations constatées dans les résidus présents dans la viande s'ajoutant aux concentrations déjà présentes chez les sujets exposés provoquent des effets génotoxiques et une prolifération cellulaire, mais de déterminer si les États-Unis et le Canada ont montré de façon suffisamment probante et rigoureuse que ces effets indésirables ne sont pas susceptibles de se produire. L'un comme l'autre (de même que le JECFA) considèrent qu'il est exclu que de tels effets se produisent, mais ils n'ont pas été en mesure de le prouver, comme l'a fait observer avec justesse M. Cogliano. Comme on l'a vu plus haut, les dérivés catéchiques des œstrogènes ne provoquent pas de tumeurs mammaires chez le rat

ACI; l'œstradiol par contre entraîne la formation de telles tumeurs dans une proportion qui dépend de la dose. Sachant que l'œstradiol présente une meilleure biodisponibilité et que sa métabolisation oxydative en catéchols et en quinones se produit dans divers tissus comme l'atteste la mise en évidence de ces métabolites, M. Guttenplan a raison lorsqu'il dit que leur absence dans la viande n'implique pas que la viande issue de bovins traités aux hormones ne présente aucun risque.

La déclaration de M. Boisseau ne répond pas à la question car il est difficile de croire qu'en 1999 le Comité mixte a établi pour la première fois une DJA "pour présenter les conclusions de cette évaluation de manière plus convaincante". Il n'y a aucune trace de cet argument dans son rapport de 1999 qui, il faut le rappeler, constatait pour la première fois que "l'œstradiol-17 β est potentiellement génotoxique" (ce qui ne figure pas dans le rapport de 1988). De même la déclaration de M. Boobis n'est guère convaincante car l'expert s'exprime avec prudence et au conditionnel ("certaines, voire la totalité, des propriétés génotoxiques observées *in vitro* pourraient présenter un seuil ..."). Là encore, M. Boobis ne tient visiblement pas compte du fait que les données obtenues *in vivo* à cette époque mettaient en évidence la génotoxicité directe de l'œstradiol-17 β , observation qui figure dans l'évaluation effectuée en 1999 par le CSMVSP ainsi que dans les communications des CE au Groupe spécial.

Q19. Les Communautés européennes affirment que "... de l'avis général, il n'est pas possible de déterminer un seuil pour les substances potentiellement génotoxiques (comme c'est le cas de l'œstradiol-17 β). On ne peut donc pas dire qu'il existe une concentration inoffensive en deçà de laquelle l'ingestion de résidus devrait être considérée comme ne présentant aucun danger. Par conséquent, le fait que les doses utilisées à des fins anabolisantes sont faibles n'est pas pertinent." Les preuves scientifiques auxquelles font référence les Communautés européennes étayaient-elles ces conclusions? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi? [voir le paragraphe 201 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), les paragraphes 120 à 122 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada), les paragraphes 73 et 86 à 98 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation, les paragraphes 87 à 91 et 153 à 156 de la première communication des États-Unis et les paragraphes 35 à 40 et 46 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation]

Observations des CE

Les Communautés européennes partagent dans leurs grandes lignes les arguments développés dans les déclarations de MM. Cogliano et Guttenplan. Il n'y a effectivement aucune raison de penser qu'il existe un seuil dans l'action d'une substance chimique génotoxique. Après tout, qu'un cancer apparaisse par suite de la génotoxicité ou de l'activité hormonale d'une telle substance ne revêt pas tant d'importance sur le plan réglementaire étant donné qu'en définitive le résultat est le même: un cancer chez un sujet humain. Comme l'indique M. Guttenplan, bien qu'une réparation de l'ADN puisse se produire, il est vraisemblable que cette réparation s'opère quelle que soit la dose, et que la fraction d'ADN endommagée et réparée ne change pas aux concentrations physiologiques car il est peu probable que les enzymes de réparation soient saturées. N'est-il pas également vrai, cependant, que si la vitesse de réparation de l'ADN était constante, une augmentation de la vitesse de formation des lésions de l'ADN aurait pour conséquence d'augmenter le temps de séjour d'une lésion mutagène dans l'ADN? Si tel était le cas, la probabilité de mutation augmenterait en cas de prolifération cellulaire.

Les Communautés européennes estiment sans fondement les arguments de M. Boisseau et de M. Boobis selon lesquels il n'y aurait "pas de preuve concluante" que l'œstradiol-17 β est génotoxique *in vivo* ou que cette hormone provoque des cancers selon un mécanisme génotoxique. Il existe un certain nombre d'articles qui font état d'une génotoxicité *in vivo* et quelques-uns sont déjà cités dans le

rapport 1999 du CSMVSP. De plus, plusieurs articles scientifiques montrent clairement l'existence d'une corrélation entre des taux élevés d'œstradiol-17 β et d'autres œstrogènes, à certains stades précis du développement, et une augmentation du risque de cancer (par exemple Hilakivi-Clarke L, Cho E, Raygada M., Kenney N.: *Alterations in mammary gland development following neonatal exposure to estradiol, transforming growth factor alpha, and estrogen receptor antagonist ICI 182,780*, in J. Cell Physiol. 1997, 170: 279-89). Chez l'enfant le taux d'œstradiol-17 β est si faible que sur l'argumentation de M. Boisseau n'est pas recevable sur le plan scientifique. Selon les Communautés européennes, il ne fait aucun doute qu'il y a un lien entre l'exposition à l'œstradiol-17 β au cours du développement (pré- et postnatal) et le risque de cancer mammaire à un stade ultérieur de l'existence et que, par ailleurs, ce risque n'est pas uniquement imputable à la production endogène d'œstrogènes.

Q20. À votre avis, quel est le rapport entre les conclusions des Communautés européennes mentionnées ci-dessus et la conclusion du Codex selon laquelle "il n'a pas été jugé nécessaire de fixer une dose journalière admissible et une limite maximale de résidus pour une hormone d'origine endogène que l'on peut trouver chez l'homme à des concentrations variables"? À votre avis, dans quelle mesure la conclusion du JECFA selon laquelle l'œstradiol "[est] potentiellement génotoxique" a-t-elle eu une incidence sur les recommandations de cet organisme concernant l'hormone?

Observations des CE

Les Communautés européennes observent que M. Boobis, après avoir développé une argumentation basée sur une multitude de suppositions et d'hypothèses dont il ne fournit pas la moindre preuve, en vient à conclure que:

"... il est concevable qu'une augmentation différentielle modeste de la concentration d'œstradiol, due à une exposition exogène (supérieure à la DJA), puisse perturber les effets endocriniens, en fonction de l'état physiologique. Cependant, les effets non endocriniens, comme la génotoxicité, dépendent de la concentration d'œstradiol en circulation et ne varient pas selon l'état physiologique. Il s'ensuit que les variations naturelles du taux d'œstradiol en circulation devraient avoir un effet beaucoup plus important sur une éventuelle réaction génotoxique que la modification bien plus limitée qui pourrait découler de la présence de l'hormone dans la viande d'animaux traités, quelle que soit la concentration résultant de l'utilisation de cette hormone en tant qu'activateur de croissance ...".

En formulant cette réponse, M. Boobis s'appuie implicitement sur les hypothèses erronées qui sont les siennes, à savoir que l'œstradiol-17 β n'est pas génotoxique, qu'il existe un seuil pour les résidus présents dans la viande d'animaux qui ont reçu cette hormone en tant qu'activateur de croissance et que le taux de production hormonale endogène chez l'enfant prépubère est celui qu'indique le JECFA dans son rapport. Si ces hypothèses sont fausses, comme le montrent clairement les données scientifiques disponibles, les affirmations de M. Boobis – qui sont déjà nuancées – perdent tout leur sens.

Quoi qu'il en soit, et pour l'information de MM. Boisseau et Boobis, les Communautés européennes rappellent que dans le rapport du Groupe spécial de l'OMC sur les hormones de 1997 (c'est-à-dire le premier groupe spécial sur les hormones) figure une argumentation développée par les États-Unis, le Canada et le JECFA selon laquelle l'œstradiol-17 β ne serait pas génotoxique, argumentation qui avait déjà influencé les constatations du Groupe spécial de 1987. Depuis lors, comme les Communautés européennes n'ont cessé de le faire valoir, la génotoxicité de cette hormone n'est plus sérieusement contestée et elle a été reconnue et notée pour la première fois par le Comité mixte dans la nouvelle évaluation des trois hormones naturelles qui figure dans son rapport de 1999. Toutefois, le Comité mixte n'avait absolument aucune certitude sur le point de savoir si la

génotoxicité de l'œstradiol-17 β était due à une action s'exerçant par le truchement de ses récepteurs ou selon un autre mécanisme car, dans son rapport de 1999, il modère ses assertions: "la cancérogénicité de l'œstradiol-17 β résulte selon toute probabilité de son interaction avec ses récepteurs hormonaux". (c'est nous qui soulignons) Voilà qui contraste singulièrement avec les déclarations péremptoires de MM. Boisseau et Boobis qui affirment le contraire et qui, soit dit en passant, n'ont pas effectué de travaux expérimentaux portant directement sur ces hormones au cours de leur vie professionnelle et ne sont donc pas compétents en la matière.

Mais surtout, comme l'a jugé l'Organe d'appel dans son rapport *Hormones* de 1998:

"... dans la plupart des cas, les gouvernements responsables et représentatifs ont tendance à fonder leurs mesures législatives et administratives sur l'opinion scientifique "dominante". Dans d'autres cas, des gouvernements tout aussi responsables et représentatifs peuvent agir de bonne foi sur la base de ce qui peut être, à un moment donné, une opinion divergente provenant de sources compétentes et respectées. En soi, cela ne témoigne pas nécessairement de l'absence d'une relation raisonnable entre la mesure SPS et l'évaluation des risques, notamment lorsque le risque en question peut être mortel et qu'il est perçu comme posant une menace évidente et imminente pour la santé et la sécurité publiques ...".

À la vérité, M. Boobis s'appuie sur une foule de suppositions et d'hypothèses pour parvenir à la conclusion que la génotoxicité de l'œstradiol-17 β ne résulte que de son activité hormonale, mais peut-il fournir l'assurance nécessaire aux autorités des CE chargées de la gestion des risques que les résidus d'hormones présents dans la viande des animaux traités au moyen de ces activateurs de croissance ne vont pas accroître le risque de cancer? Par ailleurs, M. Boobis est-il en mesure de préciser s'il pense que les données sur lesquelles les CE s'appuient pour évaluer le risque de génotoxicité de l'œstradiol ne proviennent pas de "sources compétentes et respectées"?

Il n'est pas inutile non plus de relever que M. Boobis ne commente pas les autres éléments d'appréciation pertinents, par exemple le fait que les autorités des États-Unis ont également conclu en 2002 qu'il "existe des *preuves suffisantes de la cancérogénicité des œstrogènes stéroïdiens pour l'homme*, basées sur l'existence d'une relation de cause à effet entre l'exposition et le cancer". C'est la raison pour laquelle le Rapport de 2002 des États-Unis sur les cancérogènes (US 2002 Report on Carcinogens (RoC)) donne la liste des œstrogènes stéroïdiens dont la cancérogénicité pour l'homme est reconnue en précisant que cette liste "remplace désormais les listes précédentes d'œstrogènes et s'applique à toutes les substances chimiques du groupe des stéroïdes". En outre, dans ce même rapport de 2002 on peut lire que "l'usage en médecine vétérinaire des œstrogènes stéroïdiens (en vue de stimuler la croissance ou de traiter certaines maladies) est susceptible d'entraîner la présence de ces substances dans les tissus des animaux de boucherie à des concentrations supérieures aux concentrations normales".⁸

Pour MM. Boisseau et Boobis, les évaluations du JECFA sont paroles d'Évangile, bien qu'ils sachent que les évaluations effectuées en 1988 et en 1999 par le Comité mixte sont dépassées par rapport aux données et aux critères scientifiques d'aujourd'hui. En 1998, les Communautés européennes ont demandé au Comité mixte de différer son évaluation de quelque deux ans afin de pouvoir tenir compte des nouvelles données dont on allait bientôt pouvoir disposer à la suite des études qu'elles avaient commandé après la parution du rapport 1998 de l'Organe d'appel sur les hormones. Mais pour une raison inconnue et bien qu'il n'y ait eu en aucune façon urgence en la matière, le Comité mixte a décidé de ne pas attendre et d'examiner le cas des trois hormones naturelles

⁸ Peut être consulté sur le site Internet suivant: <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=72016262-BDB7-CEBA-FA60E922B18C2450>.

en 1999. Les Communautés européennes espèrent que le JECFA procédera bientôt à une nouvelle évaluation de ces hormones en se fondant sur les données disponibles les plus récentes.

Les Communautés européennes sont d'accord avec ce que déclarent MM. Cogliano et Guttenplan. En effet, les Communautés européennes soutiennent qu'il n'est pas possible d'établir l'existence d'un seuil dans le cas d'une augmentation de l'exposition humaine due aux résidus présents dans la viande car on ne peut pas donner l'assurance – et ni les États-Unis, ni le Canada, ni le Comité mixte n'ont pu le faire – que cette exposition supplémentaire n'aura pas pour conséquence d'accroître le risque de cancer, notamment pour les groupes les plus sensibles de la population (les enfants prépubères), sans compter d'autres sujets de préoccupation comme les effets sur le développement.

Q21. Les preuves scientifiques auxquelles font référence les Communautés européennes démontrent-elles que les cinq hormones autres que l'œstradiol-17β sont potentiellement génotoxiques lorsqu'elles sont consommées en tant que résidus dans la viande? Votre réponse dépend-elle du fait que les bonnes pratiques vétérinaires aient été respectées? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi? [voir entre autres les avis du CSMVSP et les paragraphes n° 63, 83, 89 à 91 et 93 de la première communication des États-Unis, et les paragraphes 131 à 136 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation]

Observations des CE

Les Communautés européennes sont déconcertées par les dénégations de MM. Boisseau et Boobis. Il convient de noter que le rapport 1999 du JECFA, dont ils font si grand cas, indique que *"... il a été fait état de résultats ambigus concernant la tendance à provoquer des cassures monocaténaires de l'ADN et des adduits avec l'ADN ont été observés in vivo et in vitro selon certaines études ..."* (voir OMS, Série de rapports techniques, n° 893, page 61 de la version anglaise). Comme la progestérone est considérée comme non mutagène, le Comité mixte a conclu que *"tout compte fait, la progestérone est dénuée de potentiel génotoxique"*. (c'est nous qui soulignons) Rappelons qu'on ne trouve aucune prise de position de ce genre dans le rapport 1988 du Comité mixte où figure l'évaluation de cette hormone. Contrairement à MM. Boisseau et Boobis, le JECFA fait preuve de plus de prudence dans sa décision négative de 1999 eu égard à la toxicité de la progestérone. Depuis lors, comme les Communautés européennes l'ont exposé dans leurs communications, on dispose d'indications plus nombreuses qui rendent plus probables les éventuels effets génotoxiques de la progestérone et des autres hormones. L'évaluation des risques à laquelle le CSMVSP a procédé en 1999, 2000 et 2002 démontre amplement, d'une part, que ces hormones peuvent être génotoxiques et exercer d'autres effets indésirables et, d'autre part, que leur mode d'action est entaché de pas mal d'incertitudes, ce qui justifie la poursuite des recherches. Comme l'indique M. Guttenplan, le potentiel génotoxique de ces hormones est peut-être faible, mais il ne peut être exclu. En particulier, les données dont disposaient les États-Unis, le Canada et le JECFA et sur lesquelles ils se sont appuyés pour autoriser l'utilisation de ces hormones en vue de stimuler la croissance animale – données qui remontent aux années 1970 – ne sont aujourd'hui ni assez complètes ni adéquates pour combler, avec le degré de certitude requis, les lacunes que le CSMVSP a clairement mises en lumière dans ses évaluations de 1999 et de 2002. Il convient également de rappeler que les Communautés européennes n'ont pas décidé d'interdire définitivement ces hormones sur la base de preuves de leur cancérogénicité, comme elles l'ont fait dans le cas de l'œstradiol-17β, mais à titre provisoire, compte tenu des lacunes nombreuses et graves que les évaluations du CSMVSP ont clairement mises en évidence dans nos connaissances scientifiques. La question qu'il faut se poser est donc de savoir si ces deux scientifiques qui, rappelons-le, ne sont pas des spécialistes des hormones, contestent qu'il existe à tout le moins des incertitudes concernant la génotoxicité et les autres risques imputables aux résidus hormonaux présents dans la viande, comme l'a montré le CSMVSP.

Quant à savoir si les bonnes pratiques sont respectées ou non, c'est un fait que la présence accrue de ces substances dans la viande de bovins supposés avoir été traités avec des préparations hormonales peut avoir un retentissement sur les taux d'hormones, notamment chez les nourrissons et les enfants prépubères, dont les concentrations sériques sont beaucoup plus basses que celles qui sont prises en compte par le JECFA, comme le montrent maintenant les dosages biologiques sur cellules recombinantes, de plus grande sensibilité.

Q22. Comment définiriez-vous les mécanismes de réparation *in vivo* de l'ADN? Quelle est l'efficacité ou l'importance de ces mécanismes au regard des effets potentiellement génotoxiques des résidus des hormones de croissance en cause lorsqu'ils sont consommés dans la viande? Votre réponse dépend-elle du fait que les bonnes pratiques vétérinaires aient été respectées lors de l'administration de ces hormones? Dans quelle mesure la documentation scientifique mentionnée par les Communautés européennes tient-elle compte de ces mécanismes dans son évaluation de l'éventuelle apparition d'effets indésirables causés par des résidus d'hormones anabolisantes? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003 et, dans l'affirmative, pourquoi? [voir les paragraphes 40 et 46 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation, la note de bas de page 107 de la première communication des États-Unis et le paragraphe 89 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation]

Observations des CE

Lorsqu'il dit que "... l'identification d'un seuil pour de tels effets constitue cependant une difficulté majeure de l'évaluation des risques associés à ces composés. L'explication tient au fait que ces effets se produisent avec une incidence faible et que l'efficacité statistique des études expérimentales est insuffisante pour déterminer la position du seuil avec un quelconque degré de confiance. Par conséquent, bien qu'il reconnaisse que l'existence d'un seuil est vraisemblable, même pour des effets génotoxiques, l'évaluateur de risques se trouve dans l'impossibilité de le placer. La solution de prudence consiste à supposer que la réponse est linéaire et qu'il n'existe aucune dose en deçà de laquelle l'exposition est sans danger." (références bibliographiques non citées) M. Boobis résume avec plus ou moins d'exactitude les difficultés que connaissent les autorités avec les substances génotoxiques. M. Boobis poursuit en niant que les résidus hormonaux qui subsistent dans la viande puissent avoir des effets génotoxiques directs. Cela étant, si l'hypothèse sur laquelle il s'appuie implicitement (absence de génotoxicité directe) est fausse, c'est-à-dire si l'œstradiol-17 β est génotoxique, qu'il n'existe pas de seuil pour les résidus présents dans la viande issue d'animaux traités avec cet activateur de croissance hormonal et que le taux de production endogène chez l'enfant prépubère soit beaucoup plus faible que celui qu'indique le JECFA, M. Boobis devrait reconnaître que les mécanismes de réparation ne sont pas suffisants pour éliminer les lésions de l'ADN.

Par ailleurs, MM. Boobis et Guttenplan semblent négliger un autre point important. Si la vitesse de réparation était constante, toute augmentation de la vitesse de formation des lésions accroîtrait le temps de persistance d'une lésion mutagène dans l'ADN. Dans ces conditions, la probabilité de mutation serait augmentée en présence d'une prolifération cellulaire. M. Guttenplan indique que "... la plupart des dommages causés par un agent, quel qu'il soit, sont réparés, et il existe une redondance considérable dans les réparations de l'ADN, ce qui garantit leur efficacité. Il est cependant inévitable qu'une petite partie des dommages échappe aux réparations ...". Cela signifie que la partie non réparée augmentera s'il y a un accroissement de la vitesse de formation des lésions consécutif à l'augmentation de l'exposition à l'œstradiol et à ses métabolites génotoxiques. En d'autres termes, si la vitesse de formation des lésions de l'ADN s'accroît, il peut y avoir augmentation de la fraction des lésions potentiellement mutagènes qui ne seront pas réparées.

Les Communautés européennes prennent note de deux remarques intéressantes formulées par M. Guttenplan, à savoir que "... il n'y a aucune raison de supposer que les processus mis en œuvre

pour réparer les lésions de l'ADN causées par les métabolites d'œstrogènes sont plus, ou moins, efficaces que ceux qui interviennent dans les réparations des dommages d'autres cancérrogènes ..." et que "... étant donné qu'il n'y a probablement aucune différence entre les dommages dus aux œstrogènes et les autres types de dommages, cela n'a pas vraiment d'importance [si ce n'est pas examiné en détail par le CSMVSP]. Les avis du CSMVSP mentionnent certaines informations selon lesquelles il peut se produire des réparations susceptibles d'erreur de certaines lésions causées par des œstrogènes".

Q23. Dans quelle mesure est-il nécessaire ou possible de tenir compte de la "longue période de latence" du cancer dans la conduite d'une évaluation des risques, qui est censée évaluer les effets cancérrogènes de ces hormones lorsqu'elles sont consommées dans la viande? Les hormones en cause dans le présent différend ont-elles été utilisées comme activateurs de croissance pendant un nombre d'années suffisant pour qu'une évaluation de leurs effets à long terme sur la santé des personnes puisse être effectuée? [voir le paragraphe 149 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis) et le paragraphe 143 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada)]

Observations des CE

Les Communautés européennes constatent que les réponses des experts diffèrent et sont en partie contradictoires. Toutefois, elles reconnaissent avec MM. Cogliano et Guttenplan l'importance extrême d'une période de latence suffisamment longue (au moins 20 ans). D'un autre côté, il n'en n'est pas moins vrai que ces études épidémiologiques ne permettront pas de distinguer ou de discerner la véritable origine du cancer en raison du nombre très élevé de facteurs de confusion. C'est un fait qu'admettent M. Boisseau comme M. Boobis, ce qui décrédibilise les États-Unis et le Canada lorsqu'ils affirment que ces hormones sont utilisées depuis suffisamment longtemps pour que l'on puisse exclure qu'elles aient des effets cancérrogènes chez l'homme. Et M. Boobis conclut en disant qu'"un résultat négatif obtenu par une étude d'observation de ce type ne résoudrait donc pas le problème". Les Communautés européennes voudraient toutefois rappeler les données citées dans le rapport 1999 du CSMVSP et qui sont tirées d'études publiées par le CIRC, données qui montrent que dans les pays où ces hormones sont autorisées, la fréquence du cancer du sein est plus élevée que dans ceux où ces composés ne sont pas utilisés. Mais c'est juste l'indication d'un lien possible entre la consommation de viande rouge et le cancer du sein.

Q24. Dans quelle mesure est-il possible d'identifier d'éventuels facteurs de confusion provoquant le cancer et de les attribuer à des sources identifiées? Quelles sont les répercussions de ces facteurs sur la conduite d'une évaluation des risques visant à estimer les effets indésirables causés par la présence de résidus d'hormones anabolisantes dans la viande? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi?

Observations des CE

Les Communautés européennes remarquent à la lecture des réponses que, dans une large mesure, leur position est acceptée par la totalité des experts scientifiques et qu'il en va de même pour les raisons qui ont rendu impossible l'organisation d'une telle étude épidémiologique postérieurement au rapport 1998 de l'Organe d'appel concernant l'affaire des hormones. En outre, ces réponses désavouent indirectement les États-Unis et le Canada lorsqu'ils affirment que depuis le temps qu'on utilise ces hormones, leurs éventuels effets cancérrogènes pour l'homme auraient été identifiés et qu'on peut donc les exclure. Les Communautés européennes voudraient toutefois rappeler les données citées dans le rapport 1999 du CSMVSP et qui sont tirées d'études publiées par le CIRC, données qui montrent que dans les pays où ces hormones sont autorisées, la fréquence du cancer du sein est plus

élevée que dans ceux où ces composés ne sont pas utilisés. Bien entendu, ce n'est pas une preuve concluante mais juste une indication qui suffit à susciter des interrogations sur les lacunes de nos connaissances dans ce domaine.

Q25. Dans quelle mesure les trois études récentes auxquelles font allusion les Communautés européennes confirment-elles l'existence d'un risque dû à la consommation de viande d'animaux traités aux hormones anabolisantes pour la santé des personnes? Veuillez également commenter la déclaration des CE selon laquelle une des études "a été réalisée après l'adoption de l'interdiction d'utiliser des hormones à des fins anabolisantes en Europe, ce qui signifie que les sujets doivent avoir été exposés à des viandes dépourvues d'hormones dans leur régime alimentaire. Cela peut signifier en outre que l'on ne peut exclure la possibilité d'une augmentation du risque de cancer en cas de consommation de viandes traitées aux hormones anabolisantes." [voir les paragraphes 145 à 148 de la communication présentée par les CE à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), les paragraphes 139 à 142 de la communication présentée par les CE à titre de réfutation (affaire concernant le Canada), la note de bas de page 97, au paragraphe 147 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis) et les pièces EC-71, 72 et 73]

Observations des CE

Les Communautés européennes constatent que les opinions exprimées par les experts diffèrent et sont en partie contradictoires. M. Boobis conteste la pertinence des études citées par les Communautés européennes pour des raisons qui relèvent essentiellement de ce qu'il appelle l'approche fondée sur la "charge de la preuve". Mais comme les Communautés européennes l'ont déjà expliqué, cette approche n'est ni judicieuse, ni d'ailleurs nécessaire aux termes de l'*Accord SPS*. Apparemment, l'opinion très arrêtée de M. Boobis – qui, il n'est pas inutile de le rappeler, ne résulte pas de ses propres recherches sur ces produits – ne serait susceptible de changer que si les données des Communautés européennes "confirment l'existence d'un risque pour la santé humaine". M. Boobis ne semble pas gêné d'émettre une opinion aussi arrêtée alors même que l'évaluation effectuée par le JECFA repose sur des données datant des années 1970-1980 et que les contrôles expérimentaux réalisés par l'industrie qui s'efforçait à ce moment-là d'obtenir l'agrément réglementaire aux États-Unis ne faisaient pas non plus le poids devant les critiques du genre de celles qu'émet aujourd'hui M. Boobis au sujet des éléments de preuve plus récents fournis par les Communautés européennes. En d'autres termes, M. Boobis exige maintenant des preuves concrètes de la nocivité des hormones, que l'industrie pharmaceutique demanderesse n'a pas réfutée (nocivité éventuelle ou son absence) lorsqu'elle a soumis ses données en vue de l'agrément réglementaire aux États-Unis dans les années 1970 et 1980.

M. Boobis se sent visiblement tout à fait autorisé, en tant qu'expert, à déclarer que "*tant que l'exposition ne dépasse pas systématiquement la DJA, il ne devrait pas y avoir de risque appréciable pour la santé des personnes*". Mais c'est une idée à la fois conjecturale et imprécise. En effet, qu'entend-t-on par risque appréciable? Et comment interpréter une expression qualitative comme "pas de risque appréciable"? Est-ce 1 pour cent, 10 pour cent ou une autre valeur? Et comment un expert scientifique, à qui l'on demande seulement de se livrer à une évaluation du risque, peut-il décider de ce qu'est un "risque appréciable", tâche qui est normalement dévolue au responsable de la gestion des risques? Ne revient-il pas, en principe, à un expert scientifique qui procède à une évaluation des risques, d'expliquer les données et de chercher s'il y a des incertitudes scientifiques? Comment M. Boobis peut-il être aussi confiant lorsqu'il déclare que "toutefois, comme je l'ai indiqué ailleurs dans mes réponses, les preuves vont à l'encontre d'une augmentation du risque du fait de ces expositions". M. Boobis pourrait-il admettre qu'il est lui aussi dans l'incertitude lorsqu'il réfute toute augmentation du risque de cancer qui serait imputable aux résidus hormonaux présents dans la viande? Et contesterait-il que les éléments de preuves avec lesquels il est en désaccord proviennent de sources fiables et crédibles?

Il y a encore un autre exemple de l'"absolutisme" dont fait preuve M. Boobis; ce sont les remarques qu'il fait à propos de l'étude épidémiologique des CE qui établit une corrélation entre la consommation de viande et le cancer colorectal, étude qui montre que ce cancer est plus fréquent aux États-Unis et en Australie qu'en Europe. Il en rejette les conclusions en arguant du fait que le risque plus faible observé en Europe est lié à la moindre consommation de viande par les européens. Cependant, les chiffres qui révèlent une fréquence plus basse du cancer colorectal ne concernent que l'Europe du Nord, alors que les données relatives à la consommation de viande proviennent de l'ensemble des pays européens. Dans ces conditions, M. Boobis reconnaît-il que les données évoquées pourraient indiquer l'existence d'une part d'incertitude dans l'innocuité, alléguée par les États-Unis et le Canada, des résidus d'hormones présents dans la viande d'animaux dont la croissance a été stimulée à l'aide de ces produits?

Les Communautés européennes sont d'accord avec les observations de M. Cogliano, qui résumant bien ce qui est en jeu. Les Communautés européennes approuvent également la déclaration réfléchie et parfaitement fondée sur le plan scientifique de M. Guttenplan à propos de l'étude de *Liu S et Lin YC (2004)*, à savoir que leur "observation n'avait pas été signalée auparavant" et que "l'étude donne bien à entendre que des essais additionnels sur le zéranol devraient être effectués". Par conséquent, le point important sur le plan juridique c'est de savoir à qui il revient d'effectuer cette expérimentation complémentaire et quelles dispositions réglementaires s'appliqueront en attendant que les résultats soient disponibles. Ira-t-on vers une interdiction provisoire ou une autorisation d'utiliser ces hormones pour stimuler la croissance animale?

Q26. Les preuves scientifiques, en particulier les études épidémiologiques, auxquelles font référence les Communautés européennes mettent-elles en évidence un rapport entre le cancer et les résidus d'activateurs de croissance hormonaux? Dans leur évaluation des risques de 1999, les Communautés européennes font allusion aux taux plus élevés de cancers du sein et de la prostate observés aux États-Unis par rapport aux Communautés européennes. Est-il possible d'établir un lien entre ces statistiques et la consommation de viande d'animaux traités à l'aide des hormones mises en cause? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi? [voir les pages 17 à 19 de l'Avis du CSMVSP de 1999 et les tableaux connexes A4 et A5, pages 83 à 91]

Observations des CE

Les Communautés européennes prennent acte des différentes opinions exprimées par les experts. Ce qui importe toutefois, c'est qu'il semble y avoir un certain consensus autour de la proposition – joliment résumée par M. Cogliano, selon laquelle: "*... Il est possible que les différences d'exposition aux hormones exogènes soient l'une de ces causes, mais les données ne sont pas suffisantes pour établir un lien entre ces observations.*" De son côté, M. Boobis indique aussi que: "*aucune preuve scientifique ne démontre l'existence d'un lien entre la consommation de viande d'animaux traités aux hormones anabolisantes et le risque de cancer chez l'homme. Certaines études vont dans le sens d'un tel lien, mais leurs résultats peuvent avoir plusieurs autres explications, dont certaines constituent des causes plus plausibles que la présence d'hormones dans la viande ...*" (c'est nous qui soulignons) Quant à M. Guttenplan, il précise que: "*toutefois, les résultats ne sont pas incompatibles avec un effet éventuel des hormones sur le cancer du sein et le cancer de la prostate ...*".

Comme on l'a déjà expliqué plus haut, ces réponses désavouent indirectement les États-Unis et le Canada lorsqu'ils affirment que depuis le temps qu'on utilise ces hormones, leurs éventuels effets cancérogènes pour l'homme auraient été identifiés et qu'on peut donc les exclure. Il convient également de signaler que lorsque les Communautés européennes ont fait état de ces données épidémiologiques dans le rapport 1999 du CSMVSP, ce n'était pas à titre de preuves positives ou suffisantes mais simplement comme une indication et une explication possible. Vu sous cet angle, il

semble que ces trois experts soient d'accord, encore qu'à des degrés divers. De plus, l'argument avancé par les CE gagne un peu en plausibilité du fait que les différences observées entre la Communauté européenne et les États-Unis pour ce qui est des taux de cancer vont dans le sens de l'existence d'un effet, des taux plus élevés étant relevés là où l'on consomme de la viande issue d'animaux traités aux hormones; par ailleurs, l'étude de l'évolution au cours du temps révèle une concordance avec les modalités d'utilisation de ces anabolisants dans la production animale. Une fois encore, les Communautés européennes ont mis en avant cet argument pour montrer qu'il y a de plus en plus d'incertitude sur le plan scientifique au sujet de l'innocuité des résidus de ces hormones dans la viande et aussi pour répliquer à l'argumentation des États-Unis et du Canada selon laquelle il n'y a aucune incertitude au sujet de l'innocuité de ces résidus hormonaux.

b) Analyse des résidus

Q27. En quoi les résidus présents dans la viande de bovins traités à l'aide des trois hormones anabolisantes de synthèse diffèrent-ils des résidus présents dans la viande de bovins traités à l'aide des trois hormones anabolisantes naturelles en cause?

Observations des CE

Les Communautés tiennent à souligner que les résidus diffèrent non seulement sur le plan de la structure chimique, mais aussi du point de vue qualitatif et quantitatif. L'une des études effectuées par les CE (Stephany 2001, APMIS 109, 357-364) (voir les pièces EC-49 et EC-19) contient par exemple un certain nombre de données au sujet des résidus présents dans des échantillons de viande provenant du marché des États-Unis. Dans l'étude dite "HQ clean HFC US beef" (c'est-à-dire viande de bœuf sans hormones), on a trouvé une teneur moyenne en œstradiol de 0,004 partie par milliard, alors que dans une autre étude intitulée "M/LQ domestic US beef" (c'est-à-dire bœuf traité aux hormones), la teneur est ressortie à 0,030 partie par milliard. Ces études montrent donc que la viande de bœuf vendue sur le marché ordinaire aux États-Unis contient 7,5 fois plus d'œstrogènes que la viande issue de bovins non traités. C'est une information importante et complètement différente de ce qu'indiquent les données fournies par les études contrôlées menées dans les années 1960, 1970 et 1980 par l'industrie pharmaceutique dans le but d'obtenir l'autorisation de ces hormones aux États-Unis et au Canada (études sur lesquelles le JECFA s'est appuyé pour ses évaluations de 1988 et de 1999).

Q28. En quoi les hormones naturellement présentes chez les animaux, dans la viande ou chez l'homme diffèrent-elles des résidus des trois hormones naturelles utilisées à des fins anabolisantes présents dans la viande?

Observations des CE

Les Communautés européennes souhaiteraient faire remarquer que la déclaration de M. Boisseau est incomplète et en partie fausse. En premier lieu, il n'y a aucune production endogène d'œstradiol-alpha chez l'homme, alors que cette molécule constitue le principal résidu présent dans le tissu cible (foie) chez les bovins traités à l'œstradiol-17β. Ce métabolite, s'il est ingéré par un sujet humain a une très grande tendance à donner naissance, dans les organes cibles (côlon, foie) à des catéchols qui peuvent réagir avec des composés nucléophiles et provoquer certaines perturbations. En outre, les effets hormonaux des esters d'œstradiol que l'on retrouve dans les résidus présents chez les bovins traités ne sont pas pris en compte dans les anciennes données présentées par l'industrie pharmaceutique en vue d'obtenir l'autorisation de cette hormone et ce, bien que l'on sache que ce sont des composés actifs par voie orale et qui passent sans doute partiellement dans le système lymphatique intestinal.

Les Communautés européennes estiment que l'exposé de M. De Brabander est très informatif, en particulier lorsqu'il indique que les trois hormones naturelles utilisées pour stimuler la croissance animale sont synthétisées (préparées) à partir de matières végétales et que dans ces dernières, le rapport $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ est différent de celui que l'on observe chez les animaux. De même, le fait que les résidus des hormones endogènes naturelles chez l'animal se trouvent sous la forme inactive 17α , alors que l'utilisation d'hormones naturelles comme anabolisants peut conduire à des résidus qui se trouvent sous la forme β (active). La première de ces remarques pourrait permettre de mieux saisir l'argumentation simpliste des États-Unis et du Canada, selon laquelle les sujets humains sont exposés à des quantités de résidus beaucoup plus importants de ces hormones lorsqu'ils consomment des produits naturels (des brocolis par exemple) et qu'ils ne devraient donc pas s'inquiéter du petit supplément qu'ils absorbent en consommant de la viande provenant d'animaux traités par ces hormones anabolisantes.

Q29. Dans quelle mesure les données figurant dans l'évaluation des risques liés aux résidus des trois hormones de synthèse trouvées dans la viande, dont font état les avis du CSMVSP, correspondent-elles aux concentrations réelles de ces résidus? Des références spécifiques sont-elles fournies concernant la manière dont les données relatives aux résidus sont liées à l'application ou à la non-application des bonnes pratiques vétérinaires? Comment ces concentrations se situent-elles par rapport aux LMR fixées par le Codex? [voir les paragraphes 165 à 176 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), les pages 55 à 68 de l'Avis du CSMVSP du 30 avril 1999 dans la pièce US-4, le paragraphe 144 de la première communication des États-Unis, les pièces US-6 et 7, la note de bas de page 46 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation]

Observations des CE

Les Communautés européennes considèrent que les affirmations de M. Boisseau sont erronées car l'avis formulé en 1999 par le CSMVSP s'articule en deux volets: un premier volet qui correspond effectivement à l'analyse indiquée par M. Boisseau, mais aussi un second volet qui s'appuie sur une évaluation de l'exposition aux résidus d'hormones de synthèse (trenbolone, zéranol et acétate de mélangestrol) dans la viande qu'il a malgré tout effectuée pour souligner que les DJA fixées par le JECFA ont toute les chances d'être dépassées, tout particulièrement chez l'enfant prépubère, compte tenu de la faiblesse de sa production hormonale endogène. On peut se reporter en particulier aux paragraphes 165 à 176 de la communication présentée par les CE à titre de réfutation ainsi qu'aux sections clairement marquées de l'Avis de 1999 du CSMVSP. Les Communautés européennes ont non seulement examiné les DJA et les LMR fixées par le Comité mixte, mais elles sont également allées plus loin et se sont penchées sur les niveaux de tolérance recommandés aux États-Unis. De plus, il apparaît à l'évidence, même en jetant un simple coup d'œil aux avis formulés en 1999 et en 2002 par le CSMVSP, ainsi qu'aux pièces EC-65, 67, 68, 70 et 73, que les Communautés européennes ont effectivement examiné les conséquences du respect ou du non-respect des bonnes pratiques vétérinaires (BPV).

L'exposé de M. De Brabander confirme l'argumentation avancée par les CE, à savoir que les données utilisées par le Comité ne sont pas seulement trop anciennes, elles ont également été obtenues par des méthodes qui ne sont plus jugées fiables de nos jours. Cela pourrait aussi expliquer pourquoi les parties défenderesses et le Comité mixte ont fermement refusé de communiquer ces données aux Communautés européennes ainsi qu'au Groupe spécial.

Q30. Dans quelle mesure les données figurant dans l'évaluation des risques liés aux résidus des trois hormones naturelles trouvées dans la viande, dont font état les avis du CSMVSP, correspondent-elles aux concentrations réelles de ces résidus? Est-il possible de comparer ces concentrations aux DJA recommandées par le JECFA en 1999? Des références spécifiques

sont-elles fournies concernant la manière dont les données relatives aux résidus sont liées à l'application ou à la non-application des bonnes pratiques vétérinaires? [voir les paragraphes 120 à 123 et 155 à 164 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), les pages 33 à 54 de l'Avis de 1999 dans la pièce US-4, le paragraphe 144 de la première communication des États-Unis et le 52^{ème} rapport du JECFA dans la pièce US-5]

Observations des CE

Pour des raisons déjà exposées plus haut au sujet des hormones de synthèse, les Communautés européennes considèrent que ce qu'affirme M. Boisseau concernant les hormones naturelles est également erroné. On pourra se reporter en particulier aux paragraphes 155 à 164 de la communication présentée par les CE à titre de réfutation ainsi qu'aux sections clairement marquées de l'Avis de 1999 du CSMVSP. Les Communautés européennes ont non seulement examiné les DJA et les LMR fixées par le Comité mixte, mais elles sont également allées plus loin et se sont penchées sur les niveaux acceptables et les tolérances recommandés aux États-Unis. De plus, il apparaît à l'évidence, même en jetant un simple coup d'œil aux avis émis en 1999 et en 2002 par le CSMVSP, ainsi qu'aux pièces EC-65, 67, 68, 70 et 73, que les Communautés européennes ont effectivement examiné les conséquences du respect ou du non-respect des bonnes pratiques vétérinaires (BPV).

Les Communautés européennes estiment que ce qu'avance M. Boobis est manifestement faux. À la section 4.1.5 de l'Avis de 1999, le CSMVSP a procédé à une évaluation détaillée de l'exposition, tant en ce qui concerne la DJA établie par le Comité mixte que les niveaux acceptables et les tolérances recommandées par les autorités des États-Unis. On rappelle que le JECFA n'a pas recommandé de LMR pour les différents types de tissus, alors que les États-Unis ont déterminé des niveaux acceptables. Dans ces conditions, à titre de comparaison et dans un souci d'exhaustivité, le CSMVSP a dû appliquer des facteurs de conversion. Il apparaît, à la lumière des résultats obtenus, que la DJA recommandée par le Comité mixte (0-50 ng/kg de poids corporel par jour) est inférieure à celle qui est recommandée par les États-Unis (102 ng/kg), le CSMVSP ayant basé ses calculs sur les niveaux acceptables pour les différents tissus. Toutefois, les valeurs du Comité mixte comme celles des États-Unis reposent sur une estimation de la production hormonale endogène chez l'enfant prépubère que le CSMVSP juge trop élevée.

Le CSMVSP ayant constaté que les niveaux acceptables et les tolérances recommandés aux États-Unis seraient dépassées d'un facteur d'environ 1 700, il était évident que la DJA du Comité mixte, qui est plus faible que la tolérance recommandée aux États-Unis, serait de même forcément dépassée. L'évaluation de l'exposition effectuée par le CSMVSP s'applique aux enfants prépubères qui représentent le groupe de population le plus sensible. En outre, les données qui sont utilisées à la section 4.1.5 du rapport 1999 du CSMVSP reposent sur des teneurs en résidus qui sont supposées résulter de l'administration de ces hormones conformément à l'usage autorisé aux États-Unis ("BPV"). De fait, dans le tableau A3 joint en annexe à l'Avis de 1999, c'est l'AJMT tiré du rapport 1999 du Comité mixte qui est utilisé. Dans une autre section de l'Avis de 1999 du CSMVSP (section 3.3) sont examinées les teneurs plus élevées en résidus qui résulteront inévitablement d'un usage impropre ou abusif de ces produits. Il convient également de préciser que la même méthodologie et le même raisonnement ont été appliqués dans le cas des deux autres hormones naturelles.

On peut certes admettre que l'évaluation de l'exposition aux hormones naturelles est un travail difficile dans lequel il faut essayer de pallier de nombreuses incertitudes, ce qui n'en fait pas un exercice aussi simple qu'on le souhaiterait, mais cela n'autorise certainement pas M. Boobis à dire que les Communautés européennes n'ont pas effectué une évaluation correcte.

Q31. Veuillez faire des commentaires sur la déclaration des États-Unis selon laquelle "les concentrations d'œstradiol-17 β dans la viande des bovins traités ne varient pas de façon

significative par rapport aux concentrations chez les bovins non traités, c'est-à-dire que les concentrations de résidus dans la viande des bovins traités aux hormones sont largement comprises dans la plage physiologique des concentrations de résidus des bovins non traités. Bien que les concentrations d'œstradiol-17 β dans les tissus des bovins traités puissent être légèrement supérieures à celles des bovins non traités, cette différence est très inférieure aux importantes variations observées chez les femelles (reproductrices) en cours de cycle et en gestation, et les concentrations se situent donc amplement dans les limites des valeurs observées naturellement". Dans votre réponse, veuillez tenir compte du 11^{ème} rapport des États-Unis sur la cancérogenèse, où il est déclaré que "la viande et le lait peuvent contenir des œstrogènes. L'usage vétérinaire des œstrogènes stéroïdiens (pour stimuler la croissance et traiter les maladies) peut faire passer le taux d'œstrogènes dans les tissus des animaux de boucherie à un niveau excédant les niveaux normaux", et la déclaration des Communautés européennes selon laquelle "la consommation de viande de génisse gestante est exceptionnelle, car ces animaux ne sont généralement pas abattus". [voir les paragraphes 51 et 144 de la première communication des États-Unis et les pièces US-6 et 7, le paragraphe 98 des réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial, la pièce EC-101, et le paragraphe 2.3.2.3 de l'Avis de 1999 du CSMVSP]

Observations des CE

Les Communautés européennes estiment que dans sa réponse, M. Boisseau accepte la prise de position des États-Unis sans beaucoup y trouver à redire. Pourtant, dans ce qu'avancent les États-Unis, il y a des expressions imprécises et peut-être trompeuses, comme "... ne varient pas sensiblement ...", "... largement dans les limites physiologiques ...", "... peut-être légèrement plus élevé ...". Ni les États-Unis, ni M. Boisseau n'expliquent ce qu'ils entendent par "sensiblement" ou "dans les limites physiologiques", et nous savons bien que les valeurs que recouvrent ces notions peuvent varier fortement. Comme l'explique par exemple M. De Brabander dans sa réponse à la question n° 27, l'une des études menées par les Communautés européennes indique que la viande aux hormones qui est commercialisée sur le marché ordinaire aux États-Unis contient 7,5 fois plus d'œstrogènes que la viande issue de bovins non traités. De plus, M. Boisseau ne fait aucun commentaire sur la partie de la question qui se rapporte au 11^{ème} rapport des États-Unis sur la cancérogénicité (11th Carcinogenesis Report) dans lequel il est indiqué que "la viande et le lait sont susceptibles de contenir des œstrogènes. L'usage vétérinaire d'œstrogènes stéroïdiens (pour stimuler la croissance et traiter des maladies) peut porter la concentration en œstrogènes dans les tissus des animaux d'élevage à des niveaux supérieurs aux valeurs normales". En fait, en disant "... peut porter la concentration en œstrogènes dans les tissus des animaux d'élevage à des niveaux supérieurs aux valeurs normales", le 11^{ème} rapport n'indique pas dans quelle proportion la concentration en œstrogènes pourrait être accrue par rapport aux valeurs normales – à supposer que l'on puisse définir ce que représentent des valeurs normales. Ce sont des points qui ne sont pas négligeables, comme l'ont montré les précédentes observations des Communautés européennes au sujet de l'absence de seuil. Étant donné que la production endogène de ces hormones est beaucoup plus faible chez l'enfant prépubère, les Communautés européennes estiment que la réponse de M. De Brabander attire à juste titre l'attention sur le risque accru que peut représenter, pour les groupes les plus sensibles de la population, une exposition réitérée à des résidus aussi élevés.

Q32. Veuillez faire des commentaires sur les conclusions de l'évaluation des risques effectuée par les CE (Avis du CSMVSP d'avril 2002) selon lesquelles des méthodes ultrasensibles permettant de détecter des résidus d'hormones dans les tissus animaux sont à présent disponibles mais demandent une validation supplémentaire. Quelle est la portée de cette affirmation pour ce qui regarde la possibilité d'établir si les hormones naturelles présentes dans la viande proviennent de la production endogène ou s'il s'agit de résidus d'hormones utilisées à des fins anabolisantes?

Observations des CE

La réponse de M. Boisseau ne tient pas sur le plan scientifique. Comme M. De Brabander l'explique parfaitement dans son exposé, il y a urgence à mettre en œuvre les méthodes d'analyse les plus récentes pour la recherche et le dosage de ces résidus hormonaux et de tous leurs métabolites, en raison de la consommation généralisée de la viande et des produits carnés. De plus et précisément du fait que les trois hormones naturelles sont produites par voie endogène, il est impératif que la méthode d'analyse utilisée soit à même de déterminer avec exactitude la véritable origine (c'est-à-dire endogène ou exogène) des résidus présents sans la viande et leur importance quantitative.

Q33. Pourquoi les trois hormones naturelles ont-elles été réévaluées par le JECFA en 1999? Les données relatives aux résidus des trois hormones naturelles utilisées en 1999 sont-elles les mêmes que celles qui avaient été utilisées en 1988? Quels sont les renseignements additionnels utilisés pour l'évaluation des trois hormones naturelles effectuée par le JECFA en 1999 qui n'étaient pas disponibles en 1988? En quoi les conclusions ont-elles été différentes? Quel est le motif qui a conduit le JECFA à établir des DJA pour les trois hormones naturelles? Quelles sont les répercussions de l'établissement d'une DJA? Pourquoi le Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments n'a-t-il pas tenu compte des recommandations les plus récentes du JECFA? Qu'en est-il de ces recommandations? [voir les paragraphes 96 et 97 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis) et les paragraphes 79 et 80 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada)]

Observations des CE

Les Communautés européennes prennent note des contradictions entre les réponses de MM. Boisseau et Boobis en ce qui concerne les raisons qui ont conduit le JECFA à évaluer les trois hormones naturelles en 1999 et l'importance de la fixation, pour la première fois, de DJA pour ces composés.

Les Communautés européennes remarquent également que selon M. Boisseau, les données sur les résidus qui ont été utilisées en 1999 étaient les mêmes que celles dont le Comité mixte a fait usage en 1988, ce qui signifie en d'autres termes qu'elles remontent aux années 1970. Comme M. De Brabander l'explique avec justesse, on ne peut plus considérer que ces données sont fiables et crédibles. Il est donc impératif que le JECFA révèle au présent Groupe spécial ainsi qu'au public quelles sont les données qu'il a utilisées en 1999, afin que l'on puisse vérifier librement et objectivement la crédibilité et la validité de ses conclusions au sujet de l'existence d'un seuil, de l'absence de génotoxicité, etc.

M. Boobis admet que l'évaluation de 1988 a été effectuée par le JECFA sans même préparer de monographies toxicologiques, ce qui signifie, entre autres, qu'en ce qui concerne les deux hormones de synthèse – l'acétate de trenbolone et le zéranol – qui n'ont plus été évaluées depuis lors, les conclusions du Comité mixte ne sont plus fiables. De plus M. Boobis reconnaît que "... pendant le temps écoulé entre la première et la deuxième évaluation, il est devenu clair que l'exposition aux hormones naturelles, bien qu'à des concentrations notablement supérieures à celles qui se trouvent dans la viande des bovins traités, peut avoir des effets néfastes sur l'homme. Il en a été conclu implicitement qu'il était nécessaire d'établir des DJA qui pourraient servir de valeurs guides fondées sur des critères sanitaires. Ces DJA pourraient ensuite servir de repères pour la comparaison avec l'exposition provenant du régime alimentaire." Il est donc étonnant qu'en définitive, le Comité mixte n'ait pas recommandé de LMR.

Q34. Veuillez faire des commentaires sur l'argument des CE selon lequel les conclusions du rapport de 1999 du JECFA sont fondées a) sur des données caduques concernant les résidus, et

b) non sur des preuves provenant de résidus présents dans la viande mais sur des études réalisées avec des animaux de laboratoire et sur des études générales du CIRC. Si les données n'étaient pas récentes, le JECFA a-t-il tenu compte de ce fait dans son évaluation? Quelles sont les répercussions de l'utilisation de ce type de données aux fins de la mise en œuvre d'une évaluation des risques? Quelle est la fiabilité de l'extrapolation des résultats d'études sur animaux à d'éventuels effets indésirables sur l'homme? Cela est-il comparable avec le type de données et d'études utilisées en ce qui concerne d'autres médicaments vétérinaires? [voir le paragraphe 120 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis) et le paragraphe 102 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada)]

Observations des CE

Les Communautés européennes observent que MM. Boisseau et De Brabander conviennent tous les deux que les données utilisées par le JECFA en 1999 sont anciennes (elles remontent bien au-delà de 1987). M. Boisseau apporte des éclaircissements utiles en précisant que certaines d'entre elles n'ont même pas été publiées dans des revues scientifiques avec comité de lecture, comme les Communautés européennes n'ont cessé de le faire valoir tout au long de ces débats. Toutefois, l'argument avancé par M. Boisseau pour minimiser le fait que ces données sont anciennes n'a pas de fondement scientifique. Ainsi, M. Boisseau n'explique pas comment il serait possible que les résidus d'esters de l'œstradiol et d'œstradiol-alpha soient couverts par l'évaluation des risques effectuée en 1999 par le Comité mixte, alors que leurs propriétés hormonales et leurs caractéristiques métaboliques ne sont absolument pas prises en compte dans les données de 1988. De plus, en ce qui concerne l'œstradiol-alpha, qui est le principal métabolite présent dans le tissu cible (foie) des bovins traités et dont nous savons qu'il va être métabolisé à son tour en dérivés catéchiques, il n'y a eu aucune évaluation spécifique, par le Comité mixte, du mécanisme génotoxique en cause. Dans un tel contexte, est-il possible que M. Boisseau considère encore que les données utilisées en 1999 par le Comité mixte sont d'une qualité qui les rend scientifiquement crédibles?

Comme on l'a expliqué plus haut, en ce qui concerne des questions aussi capitales que la génotoxicité et l'existence d'un seuil, le niveau de la production hormonale endogène chez l'enfant prépubère, etc. le Comité mixte a, dans un certain nombre de cas, effectué son évaluation "en pesant le pour et le contre" des éléments d'appréciation disponibles (par exemple, en ce qui concerne la génotoxicité de l'œstradiol, de la progestérone, du zéranol, etc.). M. Boisseau est-il en mesure d'assurer aux Communautés européennes que les conclusions du JECFA n'auraient pas été différentes s'il avait disposé de données plus récentes et plus exactes?

Q35. Veuillez faire des commentaires sur l'allégation des Communautés européennes selon laquelle presque toutes les études mentionnées dans le rapport de 2000 du JECFA sur le MGA datent des années 1960 et 1970. Cela est-il exact? Les rapports suivants du JECFA, antérieurs ou postérieurs à l'adoption de la directive, reposent-ils également sur ces études? [voir le paragraphe 171 de la communication présentée par les CE à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), le paragraphe 161 de la communication présentée par les CE à titre de réfutation (affaire concernant le Canada), le paragraphe 55, y compris la note de bas de page 60, de la première communication des États-Unis et les pièces CDA-20, 33, 34 et 35.]

Observations des CE

Les Communautés européennes constatent que MM. Boisseau et De Brabander admettent tous les deux que les données utilisées en 2000 par le Comité mixte dans le cas de l'acétate de mélengestrol datent des années 60 et 70. L'explication proposée par M. Boisseau n'est pas valable et ce, essentiellement pour les mêmes raisons que celles qui sont évoquées à propos de sa réponse à la question précédente. Par exemple, le problème des "faibles doses" n'a pas été relevé avant le milieu

des années 1990 dans les publications contrôlées par des pairs. De la sorte, le rapport 2000 du Comité mixte ne peut tenir compte de toutes les recherches menées sur les effets possibles de ces faibles doses. Compte tenu des nouveaux éléments d'appréciation apportés par les Communautés européennes dans leurs évaluations des risques de 1999, 2000 et 2002, lesquelles relèvent une multitude de lacunes et d'incertitudes dans notre connaissance de l'acétate de mélangestrol, M. Boisseau peut-il assurer au Groupe spécial que l'innocuité de ce composé a été complètement et convenablement analysée et évaluée sous tous ses aspects pertinents au plan scientifique ou peut-on dire en toute bonne foi que la recherche doit être poursuivie en raison même de ces incertitudes?

c) Relation dose-réponse

Q36. Comment décririez-vous une évaluation de la relation dose-réponse? Est-il "largement, sinon universellement, admis que les effets indésirables découlant d'activités hormonales dépendent de la dose", comme le donne à entendre le Canada au paragraphe 78 de sa communication présentée à titre de réfutation? L'évaluation de la relation dose-réponse est-elle un élément nécessaire de la caractérisation des dangers? Ou bien existe-t-il une autre approche susceptible de remplacer l'évaluation de la relation dose-réponse? Une évaluation de la relation dose-réponse est-elle faisable/nécessaire pour des substances qui se révèlent génotoxiques ou qui s'avèrent posséder un potentiel génotoxique? [voir le paragraphe 153 des réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial, le paragraphe 200 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), les paragraphes 143, 154 et 156 de la première communication des États-Unis, les paragraphes 70 à 74 des réponses des États-Unis aux questions posées par le Groupe spécial, et le paragraphe 34 ainsi que les paragraphes 37 à 40 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation, et les paragraphes 76 à 82 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation]

Observations des CE

Les Communautés européennes sont d'accord avec M. Cogliano pour considérer, comme il le dit dans sa réponse, que "... l'évaluation de la relation dose-réponse n'est cependant pas un élément nécessaire de la caractérisation des dangers." Cette remarque se situe également dans la ligne de la décision de 1998 de l'Organe d'appel dans l'affaire *Hormones*, selon laquelle une évaluation qualitative du risque est acceptable aux termes de l'Accord SPS. Comme le notent également les Communautés européennes, M. Boobis admet qu'"en Europe, et en général au sein du JECFA, une fois qu'un composé a été identifié en tant que mutagène réagissant avec l'ADN *in vivo*, ou en tant que source de réaction cancérogène suivant un mode d'action génotoxique, on considère qu'aucune exposition n'est dépourvue de risque ...". Les Communautés européennes constatent également que la ligne de conduite adoptée vis-à-vis de produits dont on sait ou suppose que la courbe dose-réponse ne révèle aucun seuil, varie d'une région à l'autre et c'est peut-être ce qui explique que les parties à ce différend aient des positions aussi nettement divergentes. Il est également important de noter qu'il n'existe pas sur ce point de lignes directrices convenues au niveau international, au sens de l'article 5:1 de l'*Accord SPS*. À la lumière de ce que dit M. Boobis dans sa réponse, prétendre, comme le font les États-Unis et le Canada en se fondant sur l'expérience de leur propre pratique nationale, que les Communautés européennes n'ont pas effectué dans ce cas d'évaluation basée sur la courbe dose-réponse, n'est vraiment pas utile.

Q37. Les documents du JECFA et du Codex confirment-ils la déclaration formulée par le Canada au paragraphe 80 de sa communication présentée à titre de réfutation, selon laquelle "... bien que les techniques internationales d'évaluation des risques donnent à penser que l'évaluation de la relation dose-réponse est facultative pour les agents biologiques ou physiques lorsqu'il est impossible d'obtenir les données, une évaluation de la relation dose-réponse devrait toujours être effectuée pour les agents chimiques ..."? [voir la pièce CDA-25]

Observations des CE

Les Communautés européennes notent que l'argument avancé par le Canada, à savoir que "... une évaluation de la relation dose-réponse devrait *toujours* être effectuée pour les agents chimiques ...", n'est pas fondé d'un point de vue scientifique et ne constitue pas non plus une proposition juridiquement contraignante. MM. Boisseau et Boobis semblent tous deux admettre l'argumentation que les CE opposent à la proposition du Canada. De surcroît, M. Boobis indique que le JECFA peut juger que l'évaluation de la relation dose-réponse n'est pas nécessaire dans le cas des substances génotoxiques, mais, selon lui, il est "... très improbable que cela se produise dans le cas d'un médicament vétérinaire dès lors que les fabricants ont généralement tendance à éliminer les composés génotoxiques pendant le processus de développement". Cela étant, M. Boobis ne prend probablement pas en considération le fait que les hormones en question ont été autorisées aux États-Unis et au Canada au cours des années 1970 et que depuis lors l'industrie pharmaceutique n'a pas procédé à la moindre recherche d'une telle génotoxicité ni produit de nouvelles données à ce sujet.

d) Populations sensibles

Q38. Veuillez décrire la plage de concentrations physiologiques (ou naturelles) des hormones sexuelles chez l'homme et préciser les variations de ces concentrations en fonction de l'âge, du groupe sexuel et des étapes physiologiques.

Observations des CE

Les Communautés européennes constatent que, visiblement, M. Boisseau ne conteste pas les valeurs indiquées par le CSMVSP, mais se demande plutôt si les tests ont été convenablement validés. Il n'est pas rare, pourtant, que le JECFA utilise des données qui n'ont pas encore été dûment validées. Les Communautés européennes estiment que les valeurs données par le Comité mixte au sujet de la concentration en œstradiol-17β chez l'enfant prépubère ne sont pas correctes. Initialement, le Comité mixte avait considéré, dans ses évaluations, que la limite de détection représentait la valeur "réelle" lorsqu'il n'était pas à même de mesurer les taux (ou de les trouver dans des publications anciennes, comme on l'a expliqué plus haut). Il semble que le Comité mixte remette en cause les très faibles valeurs déterminées par Klein *et al.*, 1994 et M. Boobis suggère d'utiliser "les données plus récentes de Klein (Klein *et al.*, 1998)". En fait, les valeurs que donnent Klein *et al.* (1998) ne s'appliquent qu'à des filles précocement pubères, mais dans l'article, il font encore référence à leurs données originales (Klein *et al.*, 1994) en ce qui concerne les taux chez les filles prépubères normales.

M. Boobis écrit également que les valeurs obtenues au moyen d'un autre dosage biologique ultrasensible (Paris *et al.*, 2002), incitent à penser que les taux sont sensiblement plus élevés; toutefois ce test mesure des équivalents d'œstradiol (il mesure les autres œstrogènes naturels et toute substance susceptibles d'interagir avec les récepteurs aux œstrogènes). De toute façon, même en utilisant les valeurs obtenues par Paris *et al.*, (2002), on a des chiffres qui sont encore inférieurs au tiers des valeurs que donne le tableau. MM. Boisseau et Boobis se demandent si les dosages biologiques ont été dûment validés. Mais de son côté, le JECFA s'est bien basé sur la limite de détection faute de pouvoir déterminer les valeurs réelles, ce qui à l'évidence est inadmissible! Les valeurs réelles des taux d'œstradiol-17β chez l'enfant prépubère restent encore à établir de façon satisfaisante. Comme il n'est pas possible de calculer le taux journalier de production hormonale sans connaître les concentrations sériques et la vitesse de clairance métabolique dans le groupe de population le plus sensible (les enfants) et qu'en outre, selon le Comité mixte, ces données sont essentielles pour la détermination d'une DJA, force est d'admettre que le JECFA n'est pas en mesure de fixer une DJA et une LMR avant d'avoir connaissance de ces valeurs!

Q39. Veuillez faire des commentaires concernant l'Avis du CSMVSP selon lequel "toute exposition excessive à l'œstradiol-17β et à ses métabolites consécutive à la consommation de

viande ou de produits carnés peut représenter un risque pour la santé publique, s'agissant notamment des groupes de la population qui sont reconnus comme particulièrement sensibles, comme les enfants prépubères". [voir le paragraphe 147 des réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial]

Observations des CE

Les Communautés européennes observent que les réponses de M. Boisseau vont à l'encontre de celles de M. Sippell. Les Communautés européennes sont d'accord avec l'appréciation de M. Sippell, qui montre pour quelle raison les valeurs mentionnées par Klein *et al.* (1994 et 1999) sont confirmées par un certain nombre d'autres sources d'information. En plus, M. Boisseau se trompe dans sa réponse car le CSMVSP a effectué – contrairement au Comité mixte qui a fondé son évaluation sur des données de 1974 – une évaluation quantitative qui prend en considération le niveau plus faible de production hormonale endogène chez l'enfant prépubère en s'appuyant sur les données les plus récentes et les plus fiables (voir également les observations sur les réponses à la question précédente).

Q40. Les Communautés européennes affirment que "les niveaux de production endogène des hormones chez les enfants prépubères sont beaucoup plus faibles qu'on ne le pensait précédemment et cette constatation, qui est postérieure au rapport de 1999 du JECFA, jette des doutes graves sur la validité des conclusions de cet organisme concernant la relation dose-réponse ..." Veuillez faire des commentaires sur la méthodologie utilisée par le CSMVSP pour appuyer la conclusion selon laquelle les concentrations d'hormones sont plus faibles qu'on ne le pensait précédemment, et en particulier sur la validité de cette méthodologie et des conclusions atteintes. Vos conclusions auraient-elles été différentes lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003?

Observations des CE

À l'origine, le Comité mixte a considéré, pour ses évaluations, que la limite de détection représentait la valeur "réelle", lorsqu'il n'était pas à même de déterminer cette valeur. M. Boobis suggère d'utiliser "les données plus récentes de Klein (Klein *et al.*, 1998)". En fait, les valeurs que donnent Klein *et al.* (1998) ne s'appliquent qu'à des filles précocement pubères, mais dans l'article, ils font encore référence à leurs données originales (Klein *et al.*, 1994) en ce qui concerne les taux chez les filles prépubères normales. M. Boobis écrit également que les valeurs obtenues au moyen d'un autre dosage biologique ultrasensible (Paris *et al.*, 2002), incitent à penser que les taux sont sensiblement plus élevés; toutefois ce test mesure des équivalents d'œstradiol (il mesure les autres œstrogènes naturels et toute substance susceptibles d'interagir avec les récepteurs aux œstrogènes). De toute façon, même en utilisant les valeurs obtenues par Paris *et al.*, (2002), on a des chiffres qui sont encore inférieurs au tiers des valeurs du JECFA données dans le tableau. Les valeurs réelles des taux sériques d'œstradiol-17β chez l'enfant prépubère restent encore à établir de façon satisfaisante, même si M. Sippell avance des explications et des arguments plausibles en vue de faire juger valables les résultats du dosage au moyen de levures transgéniques (test RCBA).

Q41. Pourquoi les individus présentant les plus faibles concentrations d'hormones endogènes seraient-ils le plus en danger? De quelle manière les risques découlant des hormones naturellement présentes dans la viande seraient-ils différents, pour ces individus, des risques générés par les résidus d'activateurs de croissance hormonaux?

Observations des CE

Selon les Communautés européennes, les réponses fournies par les experts confirment le principal souci du CSMVSP, ainsi que l'exprime son évaluation des risques en 1999, qui est de

protéger des enfants prépubères et M. Sippell en a parfaitement récapitulé les raisons. Les réponses de MM. Boisseau et Boobis sur le point de savoir si le risque serait identique ou différent ne sont pas totalement convaincantes. Par exemple, en ce qui concerne la présence de résidus d'esters de l'œstradiol-17 et d'œstradiol-alpha chez des bouvillons traités (Maume *et al.*, APMIS 109 (2001) 32-38, Maume *et al.*, Anal. Chim. Acta. 483 (2003) 283-297), on ne peut pas dire que les risques sont les mêmes. Il est préférable de procéder à une évaluation rigoureuse des risques en distinguant les différents types de résidus. Les Communautés européennes estiment que les études les plus importantes dont on peut disposer font état d'un taux de biodisponibilité d'au moins 10 pour cent (voir la deuxième communication écrite des CE).

Q42. À votre avis, dans quelle mesure le JECFA a-t-il tenu compte de la situation particulière des populations sensibles, notamment des enfants prépubères, dans ses évaluations de risques concernant l'œstradiol-17β? Veuillez comparer les données d'origine relatives à la production endogène d'hormones naturelles par les enfants prépubères sur laquelle le JECFA a fondé son évaluation, avec les données utilisées par les Communautés européennes dans leur évaluation des risques. Selon vous, la documentation scientifique mentionnée par les Communautés européennes exige-t-elle une révision de la recommandation du Codex concernant l'œstradiol-17β? [Pour les questions comprises dans la présente section, voir les paragraphes 121 et 122 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), les paragraphes 103 et 104 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada), les pièces EC-88 et 99, les paragraphes 42 à 45 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation, les paragraphes 84 et 159 de la première communication des États-Unis, et, pour les travaux du JECFA, les pièces CDA-11, 16, 17, 18 et 39.]

Observations des CE

Les Communautés européennes remarquent que les réponses de MM. Boisseau et Boobis qui, soit dit en passant, n'ont pas effectué eux-mêmes de travaux de recherche sur ces hormones et ne sont donc pas compétents en la matière, sont très monolithiques et tendancieuses. L'opinion qu'ils expriment repose une fois de plus des hypothèses, à savoir que cette hormone n'est pas génotoxique et que le taux de production endogène chez l'enfant prépubère cité dans le rapport du Comité mixte est le bon. Si toutefois les taux de production et les concentrations endogènes sont surestimés, comme le montrent les données les plus récentes, une révision s'impose immédiatement. En outre, il y a tellement d'autres raisons de penser que l'évaluation du Comité mixte est scientifiquement erronée, comme on l'a expliqué plus haut (données anciennes et peu fiables, etc.) que l'on ne peut accorder aucun crédit aux réponses formulées par les deux experts.

e) Biodisponibilité

Q43. Veuillez donner une définition de la biodisponibilité. Veuillez faire des commentaires sur l'importance de la biodisponibilité pour l'évaluation des risques, et sur le degré de biodisponibilité des résidus des hormones en cause lorsqu'ils sont consommés dans la viande, en tenant compte des divergences d'opinion des parties à ce sujet. [Voir les paragraphes 123 et 124 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), les paragraphes 105 et 106 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada), le paragraphe 100, et les paragraphes 155 à 159 des réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial, les paragraphes 32, 41 et 42 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation, les paragraphes 69, 71, 88, 89 et 146 de la première communication des États-Unis, et le paragraphe 134 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation.]

Observations des CE

Les Communautés européennes sont d'accord avec l'exposé récapitulatif que M. Guttenplan fait au sujet de cette question. M. Boisseau écrit que "l'œstradiol-17 β est inactif par la voie orale". C'est tout simplement une assertion contredite par les faits! En médecine humaine, l'œstradiol-17 β est habituellement administré sous forme d'une poudre ou de pilules prises par voie orale. Par exemple, dans l'étude de Lampit *et al.*, (2002), les filles ont reçu 8 μ g d'œstradiol-17 β conjugué sous forme de poudre encapsulée. De plus, dans "l'étude de référence" sur l'œstradiol-17 β effectuée avec des rats (Cook *et al.*, 1998), les animaux ont reçu les composés en doses orales. Il ne fait donc aucun doute que l'œstradiol-17 β est actif lorsqu'il est administré par la voie orale.⁹ Il est également incontestable qu'aucune méthodologie rigoureuse n'a été utilisée pour évaluer les risques que présentent les esters de l'œstradiol sur le plan hormonal, notamment en ce qui concerne la résorption par la voie lymphatique. Il est clair que l'œstradiol et ses esters ne sont pas dépourvus d'effets lorsqu'ils sont administrés par voie orale (Paris *et al.*, APMIS, 2001).

Les Communautés européennes ont présenté des éléments de preuve à la fois récents et crédibles tendant à démontrer que si la biodisponibilité des œstrogènes est faible, elle n'en n'est pas pour autant négligeable (probablement comprise entre 5 et 20 pour cent, si l'on tient également compte de l'œstrone). En outre, les calculs auxquels s'est livré le CSMVSP laissent clairement penser que même si le pourcentage de biodisponibilité des œstrogènes est faible, il peut entraîner la présence dans la viande de molécules biodisponibles à des concentrations voisines de celles qui résultent de la production endogène journalière chez l'enfant prépubère. Comme le fait remarquer M. Guttenplan, cela constitue un facteur de risque. Ni M. Boisseau, ni M. Boobis ne répondent précisément sur ce point, se bornant à répéter les présupposés généraux et hypothétiques du JECFA selon lesquels la biodisponibilité de ces composés "est généralement faible". Il convient également de noter que le Comité mixte n'a pas déterminé la biodisponibilité des trois hormones de synthèse.

f) Bonnes pratiques vétérinaires (BPV)

Q44. Veuillez donner une définition des expressions "bonnes pratiques vétérinaires" et/ou "bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires". Quelles sont les normes, directives ou recommandations pertinentes du Codex concernant ces pratiques? Veuillez faire des commentaires sur l'affirmation des Communautés européennes selon laquelle la définition des bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires est "circulaire et, partant, problématique". [voir le paragraphe 88 des réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial]

Observations des CE

Lorsqu'il déclare que "La Commission n'a adopté aucune directive sur les bonnes pratiques vétérinaires visant à réduire au minimum la présence de résidus de médicaments vétérinaires dans les denrées alimentaires d'origine animale", M. Boisseau confirme ce que les Communautés européennes ont toujours affirmé. Les Communautés européennes rappellent que l'Organe d'appel, dans sa décision de 1998 concernant l'affaire *Hormones*, s'est exprimé comme suit:

"Nous estimons que l'objet et le but de l'*Accord SPS* justifient l'examen et l'évaluation de tous ces risques pour la santé des personnes, quelle que puisse être leur origine précise et immédiate. Nous ne voulons pas dire par là que les risques découlant d'abus potentiels dans l'administration des substances contrôlées et de problèmes de

⁹ Voir Cool J.C., Johnson L., O'Connor J.C., Biegel L.B., Krams C.H., Frame S.R., Hurtt M.E.: Effects of dietary 17 beta-estradiol exposure on serum hormone concentrations and testicular parameters in male Crl:CD BR rats, *Toxicol. Sci.* 1998, 44: 155-68.

contrôle doivent être ou devraient être dans chaque cas évalués par les responsables de l'évaluation des risques. Lorsque des risques de ce type surviennent effectivement, les responsables de l'évaluation des risques peuvent les examiner et les évaluer. De toute évidence, la nécessité ou l'opportunité de l'examen et de l'évaluation de ces risques devrait être considérée au cas par cas. Ce qui, à notre avis, est une erreur de droit fondamentale c'est d'exclure, *a priori*, l'un quelconque de ces risques du champ d'application de l'article 5:1 et 2 ...". (au paragraphe 206)

Les Communautés européennes rappellent également que les inspections et les dosages de résidus hormonaux effectués par elles sur de la viande en provenance des États-Unis ont révélé la présence d'hormones dans du bœuf supposé "garanti sans hormones" et montré que la concentration de l'un de ces composés (l'acétate de mélangestrol) était trop importante pour qu'il ait été administré conformément aux prescriptions légales. Les Communautés européennes ont également procédé à deux évaluations particulières des risques pour les États-Unis et le Canada en observant les prescriptions qui figurent au paragraphe 206 du rapport de l'Organe d'appel cité plus haut (voir en particulier les pièces EC 67-73). Elles disposent donc d'éléments d'information précis qui prouvent qu'aux États-Unis et au Canada, il y a au moins quelques producteurs de viande de boucherie qui ne respectent pas les bonnes pratiques vétérinaires (BPV). Il ressort des discussions sur ce point que, comme le montre M. De Brabander, il y a un grand pas entre le respect théorique des BPV et la réalité.

Q45. Lorsqu'on procède à une évaluation des risques liés à des médicaments vétérinaires spécifiques, quelles sont les hypothèses envisagées, s'il en est, en ce qui concerne les bonnes pratiques vétérinaires? Comment sont examinés, si tant est qu'ils le sont, les risques susceptibles de se présenter du fait de l'inobservation de ces bonnes pratiques dans l'administration de médicaments vétérinaires?

Observations des CE

Comme l'indique M. Boisseau, les recommandations du Codex (qu'il s'agisse des DJA ou des LMR) "n'ont donc un sens que dans les pays où les bonnes pratiques vétérinaires sont effectivement mises en œuvre". Toujours est-il qu'on possède une foule d'indications indiscutables selon lesquelles il est fréquent que de bonnes pratiques vétérinaires ne soient pas mises en œuvre aux États-Unis et au Canada (encore que le Canada ait un bilan un peu meilleur sur ce point). Cela étant, et comme M. De Brabander l'explique avec justesse, M. Boisseau a tort d'affirmer que les évaluateurs n'ont pas la possibilité de tenir compte d'éventuels abus ou usages impropres dans leur appréciation des risques, ainsi que l'a clairement montré le CSMVSP dans ses Avis de 1999 et de 2002 et comme d'ailleurs M. Boisseau le reconnaît lui-même dans sa réponse à la question n° 46.

Q46. Dans quelle mesure les risques découlant des détournements ou des abus d'utilisation ont-ils été estimés par le JECFA dans son évaluation des hormones en cause? S'agissant des trois hormones de synthèse en cause, quelle importance ont les bonnes pratiques vétérinaires pour l'établissement des LMR par le JECFA?

Observations des CE

L'exposé de M. Boobis est plus ou moins exact, mais le point important c'est que l'industrie pharmaceutique n'a pas procédé à la moindre étude expérimentale concernant l'éventualité d'utilisations impropres ou abusives de ces hormones ni soumis, au cours des années 1970 et 1980, de données de ce genre aux autorités réglementaires lorsqu'elle a demandé l'autorisation de ces produits aux États-Unis et au Canada. Il s'en est suivi que le JECFA lui aussi, qui s'est appuyé pour son évaluation sur ces mêmes données anciennes, n'a pas systématiquement pris en compte la possibilité

d'une utilisation impropre ou abusive. C'est là une faiblesse fondamentale de l'évaluation effectuée par le Comité mixte au sujet de ces hormones.

Comme les Communautés européennes l'ont déjà expliqué, les autorités des États-Unis admettent désormais (voir par exemple leur Rapport de 2002 sur les cancérogènes – *2002 US Carcinogenesis Report*) que l'administration de ces hormones à des bovins, laquelle s'effectue en principe selon les BPV, entraîne la présence de résidus hormonaux à un niveau supérieur à celui qui résulte de la production endogène. Cela signifie que dans l'éventualité d'une utilisation impropre ou abusive, l'excès de résidus sera inévitablement beaucoup plus important. Selon les études citées par les Communautés européennes – c'est-à-dire les pièces EC-12, 17 et 73 – le niveau de résidus en cas d'utilisation impropre ou abusive dépasse de loin les DJA recommandées par le Comité mixte ainsi que les valeurs acceptables et les tolérances en vigueur aux États-Unis et au Canada.

Q47. Les différences entre les bonnes pratiques vétérinaires appliquées dans les Communautés européennes, aux États-Unis et au Canada sont-elles importantes et jusqu'à quel point? L'évaluation des risques effectuée par les Communautés européennes tient-elle compte des mécanismes de contrôle pertinents en vigueur aux États-Unis et/ou au Canada relativement aux bonnes pratiques vétérinaires? Dans l'affirmative, quelles en sont les conclusions?

Observations des CE

L'exposé de M. Boisseau est en partie erroné. Les Communautés européennes ont effectué une étude portant spécifiquement sur la situation aux États-Unis et au Canada concernant le respect des bonnes pratiques vétérinaires (voir les pièces EC-67 et 68) et elles ont pris en considération les sources multiples d'utilisation impropre ou abusive qui sont fréquentes dans ces pays (voir les pièces EC-69 et 70, ainsi que 71-72, 96 et 102-103). Comme le fait remarquer M. Boisseau, ces hormones sont en vente libre aux États-Unis et au Canada, ce qui signifie qu'en réalité les autorités locales n'ont aucun moyen d'empêcher d'éventuelles utilisations impropres. Les données disponibles montrent indiscutablement que ces utilisations impropres ou abusives sont fréquentes, car ces hormones sont administrées en association et les éleveurs sont incités à multiplier les doses.

Q48. Dans quelle mesure les preuves scientifiques mentionnées par les Communautés européennes évaluent-elles les risques que présentent pour la santé des personnes les résidus provenant d'implants de l'une ou l'autre des six hormones qui ont été mal placés ou mal administrés, c'est-à-dire administrés de façon autre que les indications données sur l'étiquette du fabricant ou contraire aux bonnes pratiques vétérinaires? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Quels sont les dangers potentiels, s'il en est, de l'utilisation de quantités importantes, ou de doses supérieures aux doses recommandées, de l'une quelconque des six hormones en cause pour la santé des personnes?

Observations des CE

Les critiques de MM. Boisseau et Boobis reposent sur le fait que, selon eux, les Communautés européennes n'ont pas effectué l'évaluation quantitative des risques qui, à leurs yeux, constitue une nécessité aux termes de l'Accord SPS. En fait, comme les Communautés européennes l'ont expliqué à maintes reprises à l'occasion des questions précédentes, ce type d'évaluation n'est pas requis par l'Accord SPS, selon l'interprétation qu'en a donnée l'Organe d'appel. Cela étant, comme on l'a déjà expliqué, les Communautés européennes ont néanmoins effectué une évaluation quantitative basée sur la relation dose-réponse, en particulier eu égard aux enfants prépubères. Comme on a constaté que l'exposition aux résidus présents dans la viande d'animaux traités par ces hormones conformément aux BPV entraînait des concentrations plusieurs fois supérieures aux DJA et aux LMR, il est évident que les résidus plus importants qui résulteront inévitablement d'une utilisation impropre

ou abusive de ces hormones dépasseront aussi les DJA et les LMR recommandées par le Comité mixte.

De plus, M. Boobis indique que "... le risque potentiel, c'est-à-dire la probabilité que des effets se produisent, dépend de plusieurs facteurs ...". Cependant, comme les Communautés européennes l'ont déjà expliqué, le risque (et son évaluation) défini par l'*Accord SPS*, selon l'interprétation qu'en donne l'Organe d'appel, ne représente pas la "probabilité" qu'un risque reconnu se matérialise, mais la "possibilité" qu'il se matérialise dans les conditions réelles d'utilisation.

Q49. Quels méthodes d'analyse ou autres moyens techniques de détection des résidus existe-t-il pour s'assurer que les six hormones en cause ont été utilisées à des fins anabolisantes conformément aux bonnes pratiques d'élevage et/ou aux bonnes pratiques vétérinaires? Quels moyens existe-t-il pour s'assurer que les éleveurs utilisent les six hormones en cause à des fins anabolisantes conformément aux bonnes pratiques d'élevage et/ou aux bonnes pratiques vétérinaires?

Observations des CE

À la liste que dresse M. De Brabander des moyens permettant de s'opposer à une utilisation impropre ou abusive de ces hormones, les Communautés européennes souhaiteraient ajouter l'interdiction de la vente libre de ces produits, qui devraient n'être délivrés que sur prescription d'un vétérinaire. Bien entendu, cela ne vaut que pour les pays qui seraient prêts à considérer que les risques possibles ne remettraient pas en cause le niveau de protection sanitaire qu'ils se sont fixé.

Q50. S'agissant de l'utilisation des hormones en cause à des fins anabolisantes, les Communautés européennes disposent-elles d'autres mesures (différentes de l'interdiction totale) qui leur permettraient de se protéger contre les risques découlant d'un détournement d'utilisation ou de l'inobservation des bonnes pratiques vétérinaires? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi?

Observations des CE

Les Communautés européennes constatent que dans leurs réponses, MM. Boisseau et De Brabander s'accordent à reconnaître que si les BPV ne sont pas respectées, le pays importateur devrait avoir le droit d'imposer des restrictions à l'importation pouvant même aller jusqu'à une interdiction totale, en fonction du niveau de protection sanitaire qu'il s'est fixé.

Q51. La documentation présentée par les Communautés européennes au sujet du détournement ou de l'abus d'utilisation des hormones en cause aux États-Unis et au Canada met-elle en doute l'éventuelle applicabilité des normes du Codex aux importations de viande de bovins traités aux hormones en provenance de ces pays?

Observations des CE

Les Communautés européennes croient comprendre que selon la réponse de M. Boisseau, les normes du Codex ne seraient pas applicables. Les Communautés européennes sont également d'accord avec les remarques formulées par M. De Brabander.

g) Autres

Q52. L'évaluation des risques effectuée par les Communautés européennes, ou toute autre documentation scientifique mentionnée par les Communautés européennes, démontre-t-elle que

la consommation de viande de bovins traités au moyen de l'une ou l'autre des six hormones en litige à des fins anabolisantes pourrait avoir des effets négatifs sur la santé des personnes? Dans l'affirmative, pourquoi? Dans la négative, quelle sorte de preuve serait nécessaire pour démontrer que ces effets négatifs pourraient se produire? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive a été adoptée, en septembre 2003?

Observations des CE

Les Communautés européennes considèrent que les affirmations de MM. Boisseau et Boobis ne tiennent pas du point de vue scientifique car elles reposent sur une multitude de suppositions et traduisent une interprétation frileuse de données de plus en plus nombreuses à montrer que ces hormones sont directement en cause dans la formation ou la promotion de cancers comme dans un certain nombre d'autres effets indésirables pour la santé humaine. Si l'on suivait l'opinion de ces experts, les pouvoirs publics, perdraient cette prérogative qui, par prudence, les autorise à établir une réglementation en matière de risques afin de les atténuer ou de les éliminer. En fait, MM. Boisseau et Boobis font deux poids deux mesures car ils demandent, pour l'interdiction de ces hormones, des éléments de preuve que l'industrie pharmaceutique n'a ni fournis ni même examinés lorsqu'elle a soumis ces substances à l'approbation des autorités des États-Unis et du Canada dans les années 1970 et 1980.

M. Boisseau fait observer que: "... pour démontrer que ces effets négatifs sont susceptibles de se produire il serait nécessaire d'apporter des preuves telles que: 1) des données toxicologiques indiquant que les valeurs des DJA établies par le JECFA ne sont pas suffisamment prudentes; 2) des données sur les résidus présents chez les bovins traités/non traités et sur la production journalière d'hormones chez les individus sensibles indiquant que l'apport de résidus hormonaux associé à la consommation de viande de bovins traités est tel que les DJA fixées seraient dépassées en cas d'utilisation d'activateurs de croissance". Les Communautés européennes soutiennent que de telles données ont fournies et prises en considération dans l'évaluation des risques effectuée en 1999, 2000 et 2002 par le CSMVSP, et qui, visiblement, n'a pas été examinée comme elle l'aurait dû l'être.

M. Boobis affirme une fois de plus que: "... la force probante des preuves montre que les hormones ne sont pas génotoxiques *in vivo*, même à des doses très supérieures à celles qui subsisteraient dans la viande d'animaux traités (...) les rapports les plus importants sont toutefois unanimes à conclure que, malgré des lacunes statistiques, rien ne prouve qu'un faible niveau d'exposition occasionne des effets néfastes pour l'homme (...) Il convient toutefois de souligner que, considérant les informations disponibles, j'estime que le risque d'effets indésirables pour le consommateur de viande de bovins traités est minimal." (c'est nous qui soulignons) Selon l'interprétation frileuse que M. Boobis fait de la "charge de la preuve" – ce qui signifie que les points de vue scientifiques qui se situent hors du courant de pensée général ou de l'opinion majoritaire ne comptent pour rien à ses yeux – on ne peut donc exclure qu'il y ait un risque, même si ce risque est jugé par lui "minimal". Cela étant, il n'explique pas ce que représente un risque "minimal" et ne semble pas non plus accorder d'attention au fait que ces "lacunes dans nos connaissances" – dont il admet l'existence – pourraient être l'indication d'une incertitude scientifiques aux conséquences potentiellement catastrophiques pour le consommateur.

Les Communautés européennes considèrent que M. Guttenplan a bien résumé le point en discussion: les éléments de preuve présentés par les Communautés européennes "semblent indiquer que même avec de faibles pourcentages de biodisponibilité des œstrogènes, les concentrations présentes dans la viande pourraient aboutir à des œstrogènes biodisponibles dépassant la production journalière d'œstradiol chez les enfants prépubères". Lorsque les données ne leur conviennent pas, les États-Unis et le Canada contestent l'exactitude de la méthode de mesure utilisée à l'origine pour déterminer les faibles concentrations d'œstrogènes présentes chez l'enfant prépubère. Ce qui ne les empêche pas de refuser systématiquement, à l'instar du JECFA, de fournir leurs anciennes données de

manière que l'on puisse examiner librement et en toute transparence quels sont les tests que l'industrie pharmaceutique a exécutés dans les années 1970 et 1980 à l'appui de sa demande d'autorisation de ces hormones aux États-Unis et au Canada. Toutefois, comme le fait remarquer à juste titre M. Guttenplan, des publications récentes "indiquent que les concentrations utilisées par les CE, qui ont été mesurées récemment, sont exactes. En outre, les concentrations chez les femmes postménopausées sont également très faibles. De plus, il explique que: "Pour les enfants prépubères, malgré la faible biodisponibilité des œstrogènes et la concentration réduite de ces composés dans les viandes, il semble possible que la différence entre les concentrations ingérées et le taux de production journalière soit de moins d'un ordre de grandeur, ce qui est supérieur aux DJA définies par la FDA et semble indiquer un certain risque pour cette population."

Q53. Veuillez faire des observations sur la déclaration des Communautés européennes selon laquelle la progestérone et la testostérone, hormones naturelles, sont utilisées uniquement en association avec l'œstradiol-17 β ou avec d'autres œstrogènes dans les produits commerciaux. L'utilisation systématique de ces hormones mélangées à des hormones de synthèse serait-elle susceptible d'avoir des répercussions sur la manière dont les expériences scientifiques et les évaluations du risque devraient être menées? Dans l'affirmative, la documentation scientifique mentionnée par les Communautés européennes ou les rapports pertinents du JECFA tiennent-ils compte des éventuels effets synergiques de tels mélanges sur la santé des personnes? [voir les sections 4.2 et 4.3 de l'Avis du CSMVSP de 2002, pièce US-1]

Observations des CE

Les Communautés européennes notent que MM. Boisseau et Guttenplan reconnaissent la justesse de l'argumentation qu'elles présentent. Toutefois la réponse de M. Boisseau est en partie erronée car il ne tient pas compte des effets stimulants que l'œstradiol pourrait exercer, par l'intermédiaire des récepteurs aux œstrogènes, sur la prolifération cellulaire, qui tend à augmenter sous l'action des progestines (voir *New Eng. J. Med.*, 354, 270-282, 2006).

De plus, M. Guttenplan admet que "... En principe, l'utilisation de mélanges complique les évaluations du risque et les expériences scientifiques dès lors qu'elle rend nécessaire l'évaluation ou l'étude de chaque composant isolément et en association. Cette opération est d'une grande complexité car les effets de chaque agent peuvent s'ajouter, s'inhiber ou former des synergies." Plus important encore, il reconnaît que "... toutefois, aucune expérience ne paraît avoir été menée sur les effets des mélanges, de sorte qu'une certaine incertitude subsiste à ce sujet." Les Communautés européennes soutiennent qu'il existe encore un autre genre d'incertitude dont le Groupe spécial devrait tenir compte dans sa décision sur le point de savoir si les évaluations du Comité mixte sont crédibles et fiables.

Q54. Quel est le niveau acceptable de risque indiqué dans les normes du Codex pour les cinq hormones en cause? Est-il comparable à l'objectif fixé par les Communautés européennes selon lequel il ne doit exister "aucun risque lié à une exposition à des résidus additionnels superflus présents dans la viande d'animaux traités aux hormones à des fins anabolisantes"? [voir le paragraphe 149 de la communication présentée par les CE à titre de réfutation (affaire États-Unis)]

Observations des CE

Les Communautés européennes constatent que MM. Boisseau et Boobis ne sont pas d'accord au sujet du risque acceptable qui ressort des normes du Codex concernant les cinq hormones en cause: le premier avance que "... la DJA [du Codex] représente la quantité de résidus qui peut être absorbée quotidiennement par les consommateurs pendant toute leur vie sans occasionner de risque pour la santé ...", mais la réponse du second semble indiquer que le niveau retenu correspond à une "exposition quotidienne pendant toute une vie sans risque appréciable". Si l'on admet la réponse de

M. Boisseau, il ne fait alors aucun doute, et la plupart des experts le reconnaissent explicitement, qu'il y a un risque, même si pour certains d'entre eux – comme M. Boobis – ce risque est jugé "minimal". D'un autre côté, si c'est la réponse de M. Boobis qui est retenue, on peut conclure que dans sa norme, le Codex prend en compte l'existence d'un risque scientifiquement reconnu, mais recommande à ces membres de se conformer à cette norme car il estime (en tant que gestionnaire des risques) que le risque en question "n'est pas appréciable". Cependant, si tel est le cas, ni le Codex ni l'Accord SPS ne peuvent contraindre un pays souverain à accepter un risque, qu'il soit jugé faible, moyen ou important. Chaque membre a le droit de prendre sa décision en toute indépendance et l'Organe d'appel a explicitement déclaré que les Membres de l'OMC ont le droit de fixer un niveau de protection correspondant au "risque zéro".

Pour l'information de M. Guttenplan, on rappelle que le Codex n'a pas encore fixé de DJA ou de LMR pour l'acétate de mélangestrol, car aucune décision n'a été prise par la Commission du Codex Alimentarius. Pour l'instant, il n'existe pas de norme internationale relative à l'acétate de mélangestrol.

Q55. Les avis des Communautés européennes et les autres documents scientifiques mentionnés par les Communautés européennes évaluent-ils la mesure dans laquelle les résidus d'hormones anabolisantes présents dans la viande contribuent à ce qu'elles appellent les "risques additionnels résultant d'expositions cumulées de l'homme à des risques multiples, s'ajoutant à la production endogène de certaines de ces hormones par les animaux et les êtres humains"? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi? [voir le paragraphe 151 des réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial, les paragraphes 43 et 44 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation, les paragraphes 83 à 85 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation]

Observations des CE

Les Communautés européennes sont en désaccord avec M. Boisseau lorsqu'il déclare que leur position est une "position de principe" ou qu'elle a des motivations d'ordre économique (ce qu'il a laissé entendre dans sa réponse à la question précédente). Si les Communautés européennes ont consacré autant de temps, d'efforts et d'argent à l'élucidation des problèmes scientifiques relevés par l'Organe d'appel dans son rapport de 1998 sur l'affaire *Hormones*, c'est bien qu'elles considèrent que leur position et leur législation reposent indiscutablement sur des éléments scientifiques solides et tout à fait récents. Le principe de précaution s'applique une fois que les risques, scientifiquement identifiés et analysés, ont été dûment pris en considération.

M. Boobis reconnaît que la prise en considération des risques additionnels qui résultent d'expositions cumulées constitue une démarche scientifiquement valable, qui peut être utilisée et qui l'est d'ailleurs dans certains cas. À la lecture de sa réponse, on pourrait penser qu'il reconnaît que ce n'est pas là ce qu'ont fait le Comité mixte, non plus que les États-Unis ou le Canada. Il se contente de dire que cette approche n'est pas appropriée dans le cas des hormones car il a une idée préconçue, à savoir que l'activité cancérogène de ces hormones est fonction de la dose (avec un seuil).

Les Communautés européennes ne sont pas d'accord avec ce qu'affirment MM. Boisseau et Boobis pour des raisons qui sont exposées en détail dans leurs communications ainsi que dans certaines de leurs observations précédentes. Elles invitent instamment le Groupe spécial à rejeter les arguments de MM. Boisseau et Boobis car ils sont purement théoriques et qui plus est, émanent d'experts qui n'ont jamais effectué de recherches spécialement consacrées à ces substances et n'ont rien publié non plus à leur sujet. Au lieu de critiquer l'évaluation des risques effectuée par les Communautés européennes, ces experts auraient mieux fait de se demander, dans leurs réponses, si le

Comité mixte n'aurait pas dû commencer par examiner cette évaluation des risques additionnels avant de déclarer dans sa recommandation que le risque "n'est pas appréciable".

Les Communautés européennes notent que M. Guttenplan aurait souhaité trouver davantage d'éléments de preuve dans l'évaluation effectuée en 1999 par le CSMVSP. Si tant est que ces informations n'aient pas été données en 1999 et 2002, ce n'est pas par omission, mais parce que l'état des connaissances scientifiques à ce moment-là – c'est-à-dire les lacunes et les incertitudes scientifiques clairement indiquées dans ces avis – ne permettait pas de mener l'évaluation à son terme.

Q56. Le JECFA/le Codex ont-ils tenu compte de ces "risques additionnels" dans leur évaluation des risques liés aux cinq hormones? Existe-t-il des directives reconnues au niveau international concernant la mise en œuvre d'évaluations de "risques additionnels"?

Observations des CE

Les Communautés européennes sont en désaccord avec la réponse de M. Boisseau et celle de M. Boobis. Aucune de ces réponses n'indique avec précision à quel endroit de son rapport le Comité mixte mentionne qu'une telle évaluation cumulative des risques a été effectuée. Les Communautés européennes sont portées à croire que cette évaluation cumulative des risques additionnels n'a pas été effectuée (et c'est également ce que pense apparemment M. Guttenplan, des mots semblant manquer dans sa réponse).

Les Communautés européennes notent que l'additivité des effets dus à l'exposition à divers œstrogènes est clairement démontrée, à savoir que lorsque plusieurs œstrogènes sont administrés simultanément à des concentrations auxquelles aucun d'entre eux ne produirait d'effets décelables, l'exposition combinée à ces substances produit un effet manifeste. Par conséquent toute dose supplémentaire conduira à un accroissement de l'effet (Rajapakse N., Silva E., Kortenkamp A.: *Combining Xenœstrogens at Levels below Individual No-Observed-Effect Concentrations Dramatically Enhances Steroid Hormone Action.*, *Envir. Health Perspec.* 110, 917-921 (2002); et Tinwell H., Ashby J.: *Sensitivity of the Immature Rat Uterotrophic Assay to Mixtures of Estrogens*, *Envir. Health Perspec.* 112, 575-582 (2004)). Par ailleurs, il existe plusieurs préparations hormonales contenant deux hormones (œstradiol plus trenbolone) et il y a dans la littérature zootechnique un certain nombre de publications qui recommandent l'administration consécutive de différentes préparations. Dans ces conditions, il faut que ces risques "additionnels" soient évalués avec soin. Par exemple, en tant que telle, la trenbolone est dotée d'une activité hormonale complexe (c'est simultanément une progestine, un androgène et un glucocorticoïde). Les résidus d'œstradiol et de trenbolone peuvent donc avoir quatre types différents d'activité hormonale.

Les Communautés européennes notent également que, même en convenant qu'"aucun accord international ne définit la manière de réaliser une évaluation des risques combinés liés à des composés utilisant les mécanismes cancérogènes dont les CE font mention pour les hormones, c'est-à-dire à des composés dont la génotoxicité est due à une interaction directe ou indirecte avec l'ADN", il n'est malgré tout pas impossible de procéder à une telle évaluation. Les Communautés européennes ont tenté d'effectuer ce type d'évaluation lorsqu'elles disposaient d'informations suffisantes, mais elles n'ont pu la mener à bien en raison des lacunes de nos connaissances scientifiques.

Q57. Le Canada fait l'observation suivante: "une simple molécule, jugée très dangereuse par les Communautés européennes lorsqu'elle est présente dans la viande issue d'animaux traités au moyen d'activateurs de croissance hormonaux, perd subitement ce caractère dangereux lorsqu'elle est consommée dans la viande provenant d'animaux traités à des fins thérapeutiques ou zootechniques. Les préoccupations des Communautés européennes à l'égard du potentiel génotoxique de l'œstradiol-17 β disparaissent de façon soudaine et inexplicable." Dans quelle mesure les traitements hormonaux des bovins à des fins autres que la stimulation de la

croissance, par exemple à des fins thérapeutiques ou zootechniques, sont-ils pris en compte, si tant est qu'ils le sont, par les Communautés européennes dans leur évaluation des effets cumulés de la consommation de viande contenant des résidus des hormones en cause? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi? [voir le paragraphe 97 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation, les paragraphes 17 à 20 de l'exposé liminaire des États-Unis]

Observations des CE

Les Communautés européennes estiment que de toute façon il est inutile de poser une telle question qui n'apporte rien au débat puisque, aussi bien, l'Organe d'appel n'a relevé aucune espèce d'infraction concernant l'usage de certaines de ces hormones à des fins thérapeutiques et zootechniques. Comme le souligne M. Guttenplan, les conditions imposées par les Communautés européennes pour un usage aussi limité sont telles que le niveau de protection fixé ne saurait être remis en cause.

Les Communautés européennes sont donc conséquentes avec elles-mêmes puisque l'usage d'œstradiol à ces fins touche désormais pratiquement à sa fin.

Q58. Veuillez faire des observations sur l'affirmation figurant au paragraphe 94 des réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial selon laquelle "tout ce que l'on peut inférer à partir des données scientifiques disponibles est que plus l'exposition aux résidus de ces hormones est élevée, plus il est probable que le risque est grand", en tenant compte du paragraphe 105 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation.

Observations des CE

Les Communautés européennes pensent qu'il leur faut préciser que l'affirmation citée a été formulée en réponse à l'argumentation développée par les États-Unis et le Canada, selon laquelle une exposition cumulée aux résidus présents dans la viande issue d'animaux traités par une ou plusieurs de ces hormones anabolisantes ne comporterait aucun risque. Par ailleurs, les Communautés s'expriment avec prudence puisqu'elles emploient l'expression "... il est probable que ..." et cela, précisément du fait que ni le JECFA, ni d'autres pays n'ont procédé à une évaluation complète des risques cumulés. En outre, si le Comité mixte, les États-Unis et le Canada se trompent en supposant l'existence d'un seuil, l'observation formulée par les CE peut être envisagée comme une hypothèse réaliste. De fait, les Communautés européennes ont communiqué au Groupe spécial des données récentes (par exemple les articles de D. Sheehan – voir la pièce EC-87) qui démontrent l'absence d'un tel seuil. Il est révélateur de constater qu'aucun des experts n'évoquent ce point dans leurs réponses. Les études dont il est fait état dans ces pièces montrent que dans les conditions d'activité d'une hormone endogène, il ne peut y avoir aucun seuil à moins que la métabolisation soit de 100 pour cent avant que la dose administrée n'atteigne le tissu cible. On notera également qu'aucun des scientifiques ne parle non plus du Rapport de 2002 des États-Unis sur les cancérigènes (2002 Carcinogenesis Report) cité par les Communautés européennes et selon lequel, dans le cas de l'œstradiol, les résidus présents dans la viande d'animaux traités à des fins anabolisantes par cette hormone entraînent des concentrations supérieures aux concentrations d'origine endogène. La question qui se pose est donc de savoir dans quelle proportion et quelle en est la nature biologique et la toxicité. Dans leurs observations au sujet des questions précédentes, les CE ont montré que les teneurs en résidus peuvent être sensiblement plus élevées et que ces derniers peuvent contenir divers métabolites. Il semble donc que les experts reprochent aux Communautés européennes d'émettre une hypothèse, apparemment sans être eux-mêmes capables d'étayer la leur.

Q59. Les preuves scientifiques mentionnées par les Communautés européennes font-elles état d'éventuels effets indésirables sur le système immunitaire dus à la consommation de viande

provenant de bovins traités aux hormones anabolisantes en cause? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi? [voir le paragraphe 132 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation]

Observations des CE

Les Communautés prennent note des différents points de vue exprimés par les scientifiques à propos de ce point d'importance cruciale. M. Boisseau reconnaît que de tels effets indésirables ont été observés, mais il reproche aux Communautés européennes de ne pas avoir effectué d'évaluation "quantitative" des risques. M. Boobis, lui, persiste dans son argumentation selon laquelle, puisqu'il y a un seuil, il ne peut avoir ce genre d'effet indésirable sur le système immunitaire. Le problème, c'est que si les États-Unis, le Canada (et a fortiori le Comité mixte) n'ont pas relevé de tels effets indésirables, c'est parce qu'ils ont fondé leurs évaluations sur des données caduques. Les Communautés européennes ont présenté de sérieux éléments de preuve, dont certains viennent tout juste d'être révélés, et elles ont attiré l'attention sur plusieurs incertitudes et lacunes dans nos connaissances. C'est bien ce que reconnaît M. Guttenplan lorsqu'il dit que "... il est prouvé que les œstrogènes peuvent jouer un rôle dans le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, la thyroïdite. En outre, le développement des allergies est considéré comme étant au moins partiellement lié aux œstrogènes. Les études réalisées sur des animaux de laboratoire n'ont pas permis de détecter d'effets relatifs au système immunitaire; toutefois, on ne sait pas vraiment si les types d'effets susceptibles de se produire chez l'homme seraient détectés sur des animaux de laboratoire ...". Il s'agit donc de savoir avec quel degré de confiance les États-Unis et le Canada (ainsi que le JECFA) peuvent garantir au Groupe spécial que les résidus présents dans la viande d'animaux traités par ces hormones anabolisantes ne peuvent donner lieu à ce genre d'effets indésirables sur le système immunitaire. Les Communautés européennes estiment qu'ils n'ont pas été en mesure d'en apporter la preuve avec toute la rigueur nécessaire.

Q60. Les preuves scientifiques mentionnées par les Communautés européennes indiquent-elles si les effets indésirables potentiels sur la santé des personnes découlant de la consommation de viande de bovins traités aux hormones à des fins anabolisantes diffèrent suivant que ces hormones sont administrées sous forme d'additifs alimentaires (MGA) ou implantées? Fournissent-elles, le cas échéant, une évaluation de cette différence? À votre connaissance, existe-t-il des différences?

Observations des CE

Les Communautés européennes contestent l'exactitude des arguments développés par MM. Boisseau et Boobis. On sait que l'acétate de mélangestrol est la seule hormone à être administrée sous forme d'additif alimentaire, ce qui confirme que la biodisponibilité de cette hormone est plutôt élevée. En outre, il a été montré que cette substance est très lipophile et s'accumule dans le tissu adipeux. Les évaluations effectuées en 1999 et 2002 par le CSMVSP ainsi que les pièces EC-14, 16 et 19 montrent que cette voie d'administration est propice à des utilisations impropres ou abusives, puisque les résidus d'acétate de mélangestrol trouvés dans les échantillons de viande des États-Unis étaient présents en quantités beaucoup plus importantes que les teneurs attendues (pièce EC-16). L'étude citée dans la pièce EC-16 a également révélé que les résidus d'œstradiol-17β présents dans le tissu graisseux étaient en augmentation d'environ 300 pour cent après traitement au moyen d'acétate de mélangestrol marqué. En conséquence, étant donné l'effet renforçateur considérable que l'acétate de mélangestrol exerce sur les résidus d'œstradiol présents dans la viande et de la facilité avec laquelle ce composé se prête à une utilisation détournée, la possibilité d'une augmentation notable de la teneur en résidus et par là même, le risque de cancer, sont sensiblement accrus. C'est un point que ni M. Boisseau ni M. Boobis n'ont examiné, puisque visiblement ils n'ont pas pris connaissance de cette étude.

L'acétate de mélengestrol est utilisé aux États-Unis et au Canada depuis les années 1970 et il est intéressant de relever que le Comité mixte n'a pas été saisi d'une demande d'évaluation avant l'an 2000. Néanmoins, il n'existe pas à ce jour de norme du Codex relative à ce produit. Il est clair par ailleurs que personne n'a pu avoir accès aux données sur lesquelles le Comité mixte s'est appuyé pour effectuer son évaluation et que ces données, aujourd'hui caduques, n'ont pas été publiées dans des revues avec comité de lecture. Les informations les plus importantes sur ce composé sont celles qu'ont obtenues les Communautés européennes à la suite de la décision prise en 1998 par l'Organe d'appel au sujet de l'affaire des hormones. Ces informations, qui sont ouvertes à tous, mettent en lumière les lacunes de nos connaissances, les incertitudes qui entourent cette hormone et la multitude de risques que son administration comporte pour la santé humaine.

En ce qui concerne les risques découlant de la consommation de viande issue d'animaux implantés, les données révèlent que les implants non éliminés contiennent plusieurs milligrammes de résidus. Cela représente 10^7 à 10^9 fois plus de résidus que dans les tissus périphériques (picogrammes par gramme). La dose totale au niveau d'un point d'implantation est donc environ 1 000 fois plus forte que la teneur en résidus de toute la carcasse de l'animal. Il est donc hors de doute que le risque imputable aux hormones implantées est d'un tout autre ordre de grandeur que celui que pourrait comporter la viande d'animaux non traités. M. Boobis persiste une fois de plus dans son argumentation erronée en affirmant que: "... s'il est vrai que cela augmenterait l'exposition, il demeure de toute manière improbable que celle-ci puisse dépasser la DJA, surtout pendant une durée prolongée. Il est également peu vraisemblable que cela se produise si l'on tient compte de la manière dont les hormones sont utilisées et contrôlées." Tout d'abord, M. Boobis ne possède ni ne fournit aucun élément probant sur lequel il puisse s'appuyer pour juger "improbable" le dépassement de la DJA par suite d'une utilisation impropre. Ni le Codex ni le Comité mixte n'ont encore fixé de DJA et même s'il le font un jour ou l'autre, M. Boobis ne dispose d'aucune donnée qui permette de juger improbable tout dépassement de la DJA. En outre, il a déjà été montré que même si on l'administre conformément aux bonnes pratiques vétérinaires, l'acétate de mélengestrol a un tel effet renforçateur sur les résidus d'œstradiol présents dans les tissus adipeux que le risque de dépassement de la DJA reste très élevé.

Q61. À votre avis et compte tenu des renseignements fournis par les parties ainsi que des travaux réalisés par le JECFA et le Codex, les preuves scientifiques dont disposaient les Communautés européennes au moment où elles ont adopté leur directive (septembre 2003) leur permettaient-elles de procéder à une évaluation (quantitative ou qualitative) de l'éventualité d'effets indésirables pour la santé des personnes découlant de la consommation de viande de bovins traités au moyen a) de progestérone, b) de testostérone, c) de trenbolone, d) de zéranol et e) d'acétate de mélengestrol? Votre réponse serait-elle différente à la lumière des preuves scientifiques fournies après l'adoption de la directive?

Observations des CE

La réponse de M. Boisseau est surprenante dans la mesure où les données dont disposaient les CE sont indiquées dans les évaluations effectuées en 1999, 2000 et 2002 par le CSMVSP, les éléments de preuves supplémentaires issus d'autres sources étant exposés dans les communications écrites des CE au Groupe spécial et dans les pièces qui lui ont été soumises. On rappellera que M. Boisseau a explicitement reconnu n'avoir ni effectué, ni publié de travaux personnels sur ces hormones.

La réponse de MM. Boisseau et Boobis n'a qu'une explication, à savoir qu'ils s'appuient exclusivement sur les rapports du JECFA qui, aux yeux de M. Boobis représentent "la charge de la preuve" à prendre en considération. Il n'y a probablement pas lieu de s'en étonner car tous deux ont fait partie du groupe d'experts du Comité mixte qui a passé en revue certaines de ces hormones, même s'ils ne sont pas scientifiquement compétents dans ce domaine précis, n'ayant en effet effectué par

eux-mêmes aucun travail expérimental sur l'utilisation de ces composés comme anabolisants chez les animaux d'élevage.

Toute leur argumentation – dont l'objectivité et l'impartialité sont donc très douteuses pour les raisons exposées devant le Groupe spécial lors du processus de sélection des experts – repose sur l'hypothèse selon laquelle il y a une relation dose-effet (avec seuil), et ce, malgré l'accumulation d'une multitude de données montrant que cette hypothèse ne peut plus être tenue pour valable pour un certain nombre de ces hormones et certainement pas en ce qui concerne l'œstradiol-17 β , la progestérone et le zéranol. Leur argumentation repose également sur l'idée selon laquelle, pour être recevable, l'évaluation des risques doit être quantitative et comporter notamment une analyse quantitative, même sur des points au sujet desquels les données sont insuffisantes ou nos connaissances remplies de zones d'ombre.

Les Communautés européennes considèrent que la réponse de M. Guttenplan, de même que celles de MM. Sippell, De Brabander et Cogliano – qui ne se sont pas exprimés sur ce point précis, mais cela ressort de ce qu'ils ont dit dans leurs réponses aux autres questions – montrent qu'il y a suffisamment de preuves que "toutes les hormones sont susceptibles de générer des effets indésirables. Toutefois, la possibilité de procéder à une évaluation (qualitative ou quantitative) des risques varie selon les composés." (M. Guttenplan). Les données disponibles montrent, à des degrés divers comme l'indique M. Guttenplan, qu'"... il ne semble pas possible d'établir des DJA précises à ce stade". et que "... des études sont encore nécessaires sur des animaux de laboratoire et sur les concentrations présentes dans la viande de bœuf". Point extrêmement important, les Communautés européennes estiment également que "les données disponibles au moment où la directive a été publiée ne permettaient pas d'exclure l'éventualité d'effets indésirables".

Q62. Les preuves scientifiques sur lesquelles se fondent les Communautés européennes corroborent-elles l'assertion des CE selon laquelle les dernières études scientifiques, entreprises à partir de 1997, ont mis en évidence de nouvelles et importantes lacunes, insuffisances et contradictions dans les données scientifiques et les connaissances actuellement disponibles sur ces hormones, de sorte que de nouvelles études scientifiques sont nécessaires avant que le risque que présente pour la santé des personnes la consommation de viande de bovins traités au moyen de ces hormones à des fins anabolisantes puisse être évalué? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi?

Observations des CE

Les Communautés européennes considèrent que leurs observations au sujet des positions adoptées par MM. Boisseau et Boobis dans leurs réponses à la question n° 61 s'appliquent également et en totalité au point en discussion.

Il est difficile de voir où M. Boisseau veut en venir lorsqu'il parle d'évaluation temporaire des risques, à moins qu'il ne faille comprendre que les lacunes et incertitudes relevées par les CE lors de leur évaluation des risques soient telles qu'elles nécessitent la poursuite des recherches et des investigations.

En ce qui concerne la longue réponse négative de M. Boobis qui, bien ne possédant pas de connaissances scientifiques précises au sujet de cette hormone, s'est efforcé de discréditer toutes les études citées par les CE, il est désormais clair que l'examen par un véritable expert de ces mêmes éléments de preuves aboutirait nécessairement à des conclusions opposées. Les observations de M. Boobis au sujet des études entreprises à l'instigation des CE recèlent des faiblesses sur presque tous les points.

Prenons par exemple ses observations sur l'étude menée par Leffers *et al.* en 2001 au sujet des effets de faibles doses de zéranol et d'autres œstrogènes sur l'expression des gènes dans les cellules MCF7. Il écrit: "De nombreuses modifications peuvent correspondre à la réaction de prolifération à un stimulus œstrogène." En fait, dans le test utilisé, des modifications touchant l'expression des gènes ont été observées au bout de 24 heures, alors que la première régulation montante des gènes sensibles à la prolifération n'est devenu décelable qu'après une exposition de 36 heures. Les effets observés sont donc vraisemblablement la conséquence directe d'une activation génique par les récepteurs aux œstrogènes, ce qui indique que ces récepteurs ont été activés par le zéranol et les autres composés.(voir Jorgensen M., Hummel R., Bevort M., Andersson A.M., Skakkebaek N.E., Leffers H.: *Detection of œstrogenic chemicals by assaying the expression level oestrogen regulated genes.* APMIS. 1998 106:245-51).

Autre exemple: Il rejette la métabolisation de l'œstradiol-17 β chez les bovins ainsi que l'activité œstrogénique des résidus d'acides gras en avançant, sans preuve, que "la différence de puissance par rapport à l'hormone d'origine n'est pas très élevée, ni même apparente, à faibles doses, lorsque les effets sont minimaux", alors que l'étude en question montre que c'est plutôt le contraire. Il balaie également les conclusions des études relatives à l'utilisation impropre ou abusive des hormones anabolisantes au motif hypothétique que sa probabilité est extrêmement faible. Il ne possède aucune preuve de ce qu'il avance et n'apporte rien de crédible qui puisse étayer cette conclusion. Encore un dernier exemple: il conteste la valeur des résultats récemment obtenus au sujet de la mutagénicité et de génotoxicité de l'œstradiol-17 β , bien que ces propriétés aient été mises en évidence tant *in vivo* qu'*in vitro*. Les résultats de l'étude qu'il critique sans raison valable sont largement confirmés par d'autres travaux plus récents sur l'activité cancérogène des œstrogènes, qui concernent également le rôle joué à cet égard par leurs dérivés quinoniques mutagènes. (New Eng. J. Med., 354, 27-282, 2006). Et l'on pourrait encore allonger la liste des exemples qui prouvent le manque de connaissances spécifiques de M. Boobis sur ces points et également son absence d'impartialité dans la présentation des données disponibles.

À l'inverse, la réponse de M. Guttenplan témoigne d'un point de vue plus réfléchi et plus objectif. Cet expert donne quelques exemples des domaines dans lesquels des lacunes et des incertitudes ont été relevées et il indique un certain nombre de recherches complémentaires qu'il y aurait lieu d'entreprendre avant que les Communautés européennes puissent être en mesure de procéder à une évaluation plus complète des risques. Les Communautés européennes sont d'accord avec ses observations.

ANNEXE F-2

OBSERVATIONS DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES SUR LES RÉPONSES DU CODEX, DU JECFA ET DU CIRC AUX QUESTIONS POSÉES PAR LE GROUPE SPÉCIAL

(30 juin 2006)

Introduction

Les Communautés européennes se réjouissent de l'occasion qui leur est donnée de formuler leurs observations sur les réponses des organismes internationaux aux questions qui leur ont été posées par le Groupe spécial. Les Communautés européennes estiment nécessaire de rappeler la position dont elle avait déjà fait part au Groupe spécial lorsque celui-ci a décidé de poser ces questions, à savoir que le Codex et le JECFA ne disposent pas de procédures appropriées et transparentes pour communiquer ce genre d'observations et de réponses aux autres organisations internationales, comme par exemple l'Organe de règlement des différends de l'OMC. En particulier, les réponses et commentaires qui émanent directement du secrétariat de ces organismes, sans que les procédures légales d'élaboration interne et de transmission leur aient été appliquées, ne doivent pas être pris en considération car ils sont susceptibles d'influencer de manière illicite les délibérations du Groupe spécial.

Les Communautés européennes remarquent que, dans les observations qu'ils formulent au sujet des affaires en discussion, ces organismes n'indiquent pas si les règles et procédures nécessaires à leur adoption ont été intégralement respectées. Les Communautés européennes prient donc le Groupe spécial de bien vouloir éclaircir ce point avec les organismes en question. Faute de réponse satisfaisante et juridiquement valable – accompagnée de l'indication précise des règles qui ont été appliquées pour l'élaboration de leurs réponses – les Communautés européennes demanderont au Groupe spécial de ne pas les prendre en considération.

Q1. Veuillez décrire brièvement la procédure d'élaboration et d'adoption d'une norme internationale par le Codex. Quel est le processus de prise de décisions pour l'adoption d'une norme internationale?

Observations des CE

Les Communautés européennes notent que, selon le Codex: "Dans le cas des LMR pour les médicaments vétérinaires, il n'est pas nécessaire de présenter de document de projet, au lieu duquel le Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF) établit une liste des médicaments vétérinaires exigeant d'être évalués ou réévalués en priorité par le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA), liste qui est soumise à la Commission pour approbation." Il convient toutefois de noter que cette procédure n'a pas été appliquée lorsque le Comité mixte a décidé de réévaluer les trois hormones naturelles en 1999, car le CCRVDF n'avait pas demandé une telle réévaluation.

Les Communautés européennes relèvent également que: "La Commission tient beaucoup à ce que l'on parvienne à un consensus à toutes les étapes de l'élaboration des normes et à ce que les projets de normes, par principe, ne lui soient soumis en vue de leur adoption que dans les cas où un consensus a été réalisé à l'échelon technique." Les Communautés européennes attirent cependant l'attention du Groupe spécial sur le fait qu'incontestablement, les normes Codex 1988 relatives aux cinq hormones (sauf l'acétate de mélangestrol) n'ont pas été adoptées par consensus et que les résultats de l'examen auquel le Comité mixte a procédé en 1999 en se limitant aux trois hormones naturelles

n'ont même pas été soumis au Codex pour adoption car le comité compétent (en l'occurrence, le CCRVDF) a décidé de ne pas les étudier du fait qu'il n'avait pas demandé cette réévaluation.

Q2. Veuillez expliquer brièvement les différences entre les normes, les codes d'usages, les lignes directrices ou directives, les principes et les autres recommandations du Codex.

Observations des CE

Les CE n'ont pas d'observations à faire à ce stade.

Q3. Veuillez indiquer tous documents internationaux d'orientation pertinents pour la conduite d'une évaluation des risques liés aux résidus de médicaments vétérinaires. Depuis quand ces documents sont-ils disponibles? Veuillez indiquer aussi s'il y a des travaux en cours sur ce thème au sein du Codex.

Observations des CE

Comme les Communautés européennes l'ont déjà expliqué dans leurs observations au sujet des réponses des experts à la question n° 3 qui leur a été posée par le Groupe spécial, sa législation est conforme aux *Principes de travail pour l'analyse des risques destinés à être appliqués dans le cadre du Codex Alimentarius*, adoptés par le Codex en 2003 et ces principes ont été respectés lors de l'évaluation des six hormones en cause et de l'adoption de la Directive 2003/74/CE sur les hormones.

Les Communautés européennes prennent également note de la déclaration selon laquelle: "À la suite de l'adoption des Principes de travail, la Commission va demander aux comités compétents du Codex d'élaborer des lignes directrices spécifiques sur l'analyse des risques dans leurs domaines de compétence respectifs ou d'en achever la rédaction, en vue de leur insertion dans le Manuel de procédure ... Les deux documents seront examinés par la Commission à sa 30^{ème} session en 2007 (après l'avoir été par le Comité du Codex sur les principes généraux) en vue de leur adoption et de leur inclusion dans le Manuel de procédure." Cette déclaration confirme la position des CE (voir également ses observations au sujet des réponses des experts aux questions du Groupe spécial) selon laquelle il n'existe pas actuellement de lignes directrices en rapport avec l'analyse des risques liés aux résidus de médicaments vétérinaires au sens de l'article 5:1 de l'*Accord SPS*. L'examen des deux documents par la Commission en 2007 ne signifie pas qu'ils seront adoptés, à en juger par ce qu'on sait des travaux du Comité du Codex sur les principes généraux.

Les Communautés européennes attirent également l'attention du Groupe spécial sur l'affirmation selon laquelle les principes qui seront adoptés un jour ou l'autre définiront "... les attributions des diverses parties intéressées: c'est à la Commission du Codex Alimentarius (CAC) et à l'un de ses organes subsidiaires, le Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF), qu'il incombe de donner des avis en matière de gestion des risques afférents aux résidus de médicaments vétérinaires et, au premier chef, au Comité mixte d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires (JECFA), de s'occuper de l'évaluation des risques." Cela confirme une fois de plus que, selon les CE (voir les observations des CE sur les réponses des experts aux questions posées par le Groupe spécial), il n'existe pas actuellement de définition claire des attributions et que, dans les faits, c'est le JECFA qui prend également en charge et de manière informelle la gestion des risques, ne laissant pratiquement en la matière aucun choix réel aux membres du Codex pour adopter des mesures en vue d'assurer un niveau élevé de protection sanitaire. C'est indéniablement la situation qui prévaut dans le cas des six hormones en litige, puisque les données anciennes utilisées par le Comité mixte et la manière dont il a rédigé ses rapports (avec des expressions telles que "potentiel génotoxique", "ne sera probablement pas dépassée", "comporte un risque négligeable", "des LMR ne sont pas jugées nécessaires", etc.) empêchent *de facto* les membres du Codex de recommander un

haut niveau de protection, ce qui dans le cadre de l'OMC peut correspondre à "pas de risque ou risque (supplémentaire) zéro" selon l'Organe d'appel.

Les Communautés européennes estiment que la réponse du JECFA confirme la position des CE, à savoir qu'il n'existe actuellement pas de documents d'orientation concernant les médicaments vétérinaires présents dans les aliments. Ce que le Comité mixte qualifie de "principaux documents internationaux en matière d'évaluation des risques" ne sont en fait que des documents informels rédigés à des fins particulières au sujet de certaines substances et qui n'ont jamais été présentés aux organes décisionnaires compétents du Codex Alimentarius en vue d'un examen et d'une adoption éventuels. Ces documents n'ont donc pas le statut de techniques d'évaluation des risques juridiquement contraignantes au sens de l'article 5:1 de l'*Accord SPS*. En fait, si telles techniques d'évaluation des risques existaient, ce qui n'est pas le cas, il n'aurait pas été nécessaire d'entamer en 2000 ce genre de travail au sein du CCRVDF. D'ailleurs la réponse du Codex à la question suivante confirme explicitement la justesse de la position des CE.

Il convient de préciser que les observations formulées ci-dessus par les CE ne visent en aucun cas à minimiser les travaux effectués dans le cadre du Codex et du Comité mixte, travaux qui intéressent surtout les pays dont la législation intérieure ne comporte pas de réglementation régissant l'évaluation des risques. Toutefois, les travaux informels de nature technique auxquels le Comité mixte et le Codex se réfèrent, ne peuvent pas être invoqués pour trancher un litige entre des parties dans le cadre du règlement officiel d'un différend au sein de l'OMC, avec les graves conséquences que cela comporte pour les parties au plan juridique, sanitaire et économique. Cela ne pourra s'envisager que lorsque le Codex et le Comité mixte auront officiellement adopté les normes voulues pour l'évaluation des risques liés à la présence de résidus de ces médicaments vétérinaires dans les aliments. Comme les Communautés européennes l'ont déjà expliqué dans leurs observations au sujet des réponses des experts à la question n° 3 que leur a posée le Groupe spécial, leur législation interne relative à l'évaluation des risques, telle qu'elles l'ont appliquée aux six hormones en question, est beaucoup plus avancée que les documents de travail informels auxquels le Codex et le JECFA se réfèrent dans leurs réponses.

Q4. Les Communautés européennes affirment qu'il n'existe "aucune norme du Codex portant spécifiquement sur l'évaluation des risques liés aux effets des résidus de médicaments vétérinaires", mais une norme générale sur l'évaluation microbiologique. Est-ce exact? Quels directives ou principes le JECFA a-t-il appliqués dans la conduite de ses évaluations de risques en ce qui concerne les hormones en cause? [voir le paragraphe 192 de la communication présentée par les CE à titre de réfutation (affaire États-Unis)]

Observations des CE

Les Communautés européenne observent que selon le Codex: "Il n'a pas été adopté de norme Codex ou texte apparenté sur l'évaluation des risques afférents aux résidus de médicaments vétérinaires qui offre des orientations aux gouvernements. (...) le CCRVDF a commencé en 2000 à élaborer des textes sur les principes d'analyse des risques (...) Ces documents seront sans doute adoptés par la Commission en 2007." Cette déclaration confirme bien la position des CE, à savoir que ces normes ou orientations sont absentes du cadre juridique applicable. Les Communautés européennes notent également que lorsque le Codex indique, dans sa réponse, qu'"il n'a pas été adopté de norme ou texte apparenté", cela confirme manifestement l'absence non seulement de normes mais aussi de lignes directrices et de recommandations au sens des articles 3 et 5 de l'*Accord SPS*.

Q5. Veuillez décrire brièvement les trois éléments de l'analyse des risques (évaluation des risques, gestion des risques et communication sur les risques) suivant la définition du Codex, et expliquer en quoi ils diffèrent.

Observations des CE

Les Communautés européennes n'ont pas d'observations particulières à formuler si ce n'est rappeler que leur législation, telle qu'elles l'ont appliquée aux six hormones, est en parfaite conformité avec les trois éléments cités et va même plus loin que les travaux du Codex actuellement en cours. On ne peut toutefois nier qu'il existe quelques divergences entre leur conception de ces éléments et celle qu'en ont les États-Unis et le Canada, comme MM. Cogliano et Guttenplan l'ont indiqué dans leurs réponses, et la question qui se pose est de savoir quelle est celle de ces conceptions qui prévaudra dans les futurs travaux du Codex. Les différences fondamentales entre le point de vue des Communautés européennes et celui des États-Unis et du Canada portent, entre autres, sur les points suivants: i) les Communautés européennes sont plus strictes en ce qui concerne les substances potentiellement génotoxiques, ii) elles ne réclament pas toujours une évaluation quantitative des risques (une évaluation qualitative est acceptable lorsque les données vont dans ce sens), iii) elles sont plus attentives aux incertitudes d'ordre scientifique, iv) elles exigent un niveau plus élevé de protection sanitaire et environnementale.

Q6. Veuillez donner une brève description des quatre étapes de l'évaluation des risques (identification des dangers, caractérisation des dangers, évaluation de l'exposition et caractérisation des risques) définies par le Codex, en indiquant toutes sources pertinentes.

Observations des CE

Les Communautés européennes n'ont pas d'observations particulières à formuler à ce stade, si ce n'est de prier le Groupe spécial de se reporter aux observations déjà formulées à propos des réponses des experts à la question n° 3 qu'il leur a posée.

Q7. Veuillez formuler des observations concernant la déclaration des CE figurant au paragraphe 140 de leurs réponses aux questions du Groupe spécial, selon laquelle "quelle que soit la méthode d'évaluation des risques suivie, toutes sont fondées sur une approche déterministe de la caractérisation des risques ... et présentent de sérieuses limitations dans des situations non linéaires, comme dans le cas présent en ce qui concerne les hormones". Ces situations sont-elles prises en compte dans les orientations données actuellement par la Commission du Codex Alimentarius en matière d'évaluation des risques? [voir les observations du Canada au paragraphe 72 de sa communication présentée à titre de réfutation]

Observations des CE

Les Communautés européennes prennent note de la réponse du JECFA selon laquelle: "(...) la plupart des évaluations de risques qui sont effectuées à l'heure actuelle sur des produits chimiques, au niveau national et international, sont des évaluations déterministes; autrement dit, elles utilisent une estimation ponctuelle pour le point limite toxicologique et une estimation ponctuelle pour l'évaluation de l'exposition (...) [c'est] souvent (...) une nécessité attribuable aux renseignements disponibles. Les incertitudes entourant ces estimations ponctuelles devraient être prises en compte dans le processus d'évaluation des risques. On considère que l'actuel processus d'évaluation, qui tient compte des sous-populations sensibles, est suffisamment prudent pour assurer la protection de la santé publique." Les Communautés européennes notent également que, selon cette réponse: "... des efforts accrus sont actuellement déployés (...) pour explorer les méthodes permettant une évaluation probabiliste des risques, c'est-à-dire pour inclure des distributions plutôt que des estimations ponctuelles dans le processus d'évaluation (...) toutefois, s'agissant de l'évaluation toxicologique, les méthodes probabilistes ne sont pas encore convenues au niveau international et ne sont pas encore appliquées de manière courante (...) pour les gestionnaires des risques, le résultat d'une évaluation probabiliste des risques est beaucoup plus difficile à interpréter et à appliquer." Plus importante encore est cette autre observation du Comité mixte, selon laquelle: "(...) des approches probabilistes

ou déterministes peuvent être appliquées, que l'on presume ou non qu'un composé exerce son action par un mécanisme à seuil, c'est-à-dire non linéaire. Le processus d'évaluation du JECFA se fonde sur le mécanisme d'action du composé à évaluer; la non-linéarité est présumée si l'effet indésirable du composé s'exerce par un mécanisme à seuil d'effet. Dans un tel cas, comme il en est pour les hormones, il est possible de déterminer une concentration sans effet à partir de laquelle une DJA peut être établie."

Ces observations confirment l'argument avancé par les CE, à savoir que le Comité mixte pose par hypothèse qu'il y a non-linéarité, sans toutefois tenter d'en rechercher la preuve. Si l'hypothèse du Comité mixte au sujet du mode d'action des hormones est fausse, comme le montrent les données communiquées par les Communautés européennes, son hypothèse de non-linéarité (existence d'un seuil de sécurité) l'est également selon toute évidence. On rappellera une fois de plus que dans son évaluation de 1999, le Comité mixte avait conclu que l'œstradiol-17 β est "potentiellement génotoxique", estimé que "tout bien considéré", la progestérone n'est pas génotoxique et que les données concernant la testostérone sont "ambiguës". On voit que si le Comité mixte commet une petite erreur lorsqu'il pèse le pour et le contre des données en sa possession, les conséquences peuvent en être catastrophiques pour la santé humaine, comme cela s'est produit par le passé avec tant de substances et de la façon la plus patente à la suite de l'évaluation du Carbadox évoquée par les CE dans leurs communications présentées à titre de réfutation (paragraphe 150 à 152, Groupe spécial États-Unis).

Le Groupe spécial doit bien comprendre que ces observations des Communautés européennes ne sont pas insignifiantes. M. Boobis (comme le JECFA) est parvenu à la conclusion que ces hormones ne sont pas génotoxiques en invoquant ce qu'ils nomment une approche basée sur "la charge de la preuve", ce qui signifie que dans leur esprit, la majorité des éléments d'appréciation ne plaident pas en faveur d'une génotoxicité directe, puisque selon eux on n'a pas encore effectué suffisamment de tests *in vivo*. C'est toutefois ce que contestent les Communautés européennes en se fondant sur des résultats obtenus tant *in vitro* qu'*in vivo*.

Enfin, le Comité mixte indique que dans ses rapports et monographies toxicologiques relatifs à l'évaluation de l'innocuité des hormones, il a "(...) utilisé des principes d'évaluation des risques qui sont particulièrement ciblés sur l'évaluation de ces substances (...) [et qu'il a examiné] (...) d'autres effets toxicologiques pertinents tels que la toxicité sur la reproduction, la génotoxicité et la cancérogénicité potentielle". Les Communautés européennes contestent l'exactitude et la véracité scientifiques de ces assertions, car il y a beaucoup de points d'aboutissement de l'action toxicologique qui n'ont pas été suffisamment pris en compte par le Comité mixte, comme les effets sur les enfants prépubères, les effets sur le système immunitaire, les effets endocriniens, etc. Les Communautés européennes prient le Groupe spécial de se reporter aux réponses que MM. Cogliano, Sippell et Guttenplan ont données à ses questions sur ce point.

Q8. Les documents du JECFA ou du Codex corroborent-ils la déclaration faite par le Canada au paragraphe 80 de sa communication présentée à titre de réfutation, selon laquelle "... bien que les techniques internationales d'évaluation des risques donnent à penser qu'une évaluation de la relation dose-réponse est facultative pour les agents biologiques ou physiques lorsqu'il est impossible d'obtenir les données, une évaluation de la relation dose-réponse devrait toujours être effectuée pour les agents chimiques ..."? [voir la pièce CDA-25]

Observations des CE

Les Communautés européennes voudraient tout d'abord préciser que la question n'aurait pas dû être: "Les documents du JECFA ou du Codex corroborent-ils ..." mais plutôt "Les documents du JECFA ou du Codex qui ont été régulièrement approuvés par les membres de la Commission du Codex Alimentarius corroborent-ils ...". Par ailleurs, les Communautés européennes estiment qu'il

n'y a aucune raison d'évaluer les substances chimiques différemment des agents physiques ou biologiques. Si les données le permettent, on peut étudier la relation dose-réponse aussi bien qualitativement que quantitativement. Dans le cas de ces hormones, c'est à une évaluation qualitative que les Communautés européennes ont procédé. La différence tient au fait que le Comité mixte n'a utilisé que la dose sans effet pour obtenir ses résultats alors que les Communautés européennes ont également constaté l'absence de tout seuil de sécurité.

Q9. Veuillez donner la définition des termes suivants: dose journalière admissible (DJA) et limite maximale de résidus (LMR).

Observations des CE

Les Communautés européennes observent que lorsque le Comité mixte a évalué ces hormones, il n'a pas pris en considération la définition ci-dessus qui est extraite de sa 66^{ème} réunion et couvre également les métabolites et les impuretés des substances examinées. D'ailleurs, selon cette définition, une DJA ne signifie pas l'absence de risque comme les parties défenderesses et le Comité mixte le laissent entendre, mais simplement qu'il n'y a pas de "risque appréciable pour la santé". Quant à savoir si le risque est "appréciable" ou non, il appartient à chaque Membre de l'OMC d'en décider. Et c'est précisément pour cela que les Communautés européennes ont souhaité fixer, dans le cas des hormones utilisées comme anabolisants chez les animaux d'élevage, un niveau de protection sanitaire correspondant à aucun (ou zéro) risque supplémentaire.

Q10. Veuillez décrire la procédure suivie par le JECFA pour fixer les DJA et élaborer des recommandations en matière de LMR. Veuillez aussi indiquer et décrire toutes mesures prises au cours du processus d'évaluation des risques pour incorporer une marge de sécurité dans la recommandation finale.

Observations des CE

Les Communautés européennes remarquent que, selon le JECFA, "(...) dans l'établissement d'une DJA, on s'efforce de tenir compte des sous-populations susceptibles d'être exposées." En réalité, comme les Communautés européennes l'ont montré, cela n'a pas été fait de façon satisfaisante dans le cas de ces hormones car s'agissant de la production hormonale endogène chez l'enfant prépubère, les données qu'a utilisées le Comité mixte ne sont plus valables. Par ailleurs le Comité mixte indique que: "(...) dans l'établissement d'une DJA, le JECFA utilise le processus d'évaluation des risques; en d'autres termes, la dose "sans risque apparent" est fixée sur la base de l'extrapolation quantitative des données animales aux êtres humains." Voilà une assertion du Comité mixte qui contraste avec sa réponse à la question précédente, dans laquelle il déclare avoir effectué une évaluation qualitative. Quoi qu'il en soit, et que l'évaluation ait été qualitative ou quantitative, le Comité mixte n'a pas utilisé, pour la totalité de ces calculs, les données relatives aux résidus présents dans la viande d'animaux traités par ces hormones à des fins anabolisantes, contrairement à ce qu'affirment les parties défenderesses, le Codex et le Comité mixte lui-même.

Les Communautés européennes notent également que le Comité mixte "... peut recommander une LMR "non spécifiée" ou "non nécessaire" lorsqu'il existe une vaste marge d'innocuité des résidus par rapport à la DJA ... (...) ... [et il] ... peut déterminer qu'il est impossible de recommander une LMR, soit en raison de lacunes importantes dans les données de résidus ou les méthodes d'analyse disponibles ou lorsqu'une DJA n'a pas été établie". Il est capital de noter, toutefois, que dans le cas des trois hormones naturelles, le Comité mixte n'a pas spécifié de LMR car il les a jugées "non nécessaires". Cette façon de faire est totalement dénuée de fondement scientifique car il n'y a pas de "grande marge de sécurité" en ce qui concerne les résidus de ces hormones puisqu'il est d'ores et déjà clairement établi que même aux concentrations endogènes présentes dans la circulation, ces composés sont susceptibles de provoquer un cancer chez certains sujets. Il était donc impératif que le Comité

mixte évalue le risque supplémentaire pour la santé humaine que représentent les résidus présents dans la viande des animaux traités. C'est précisément ce que le Comité mixte n'a pas été en mesure de faire étant donné qu'il n'y a pas actuellement de méthodes d'analyse suffisamment performantes pour déterminer si les résidus des trois hormones naturelles sont d'origine endogène ou exogène, c'est-à-dire s'ils proviennent ou non de la viande des animaux traités. C'est la seule vraie raison pour laquelle le Comité mixte n'a pas spécifié de LMR en 1988 et en 1999, après avoir constaté qu'il fallait établir une DJA. C'est d'ailleurs ce qu'il indique clairement et explicitement dans l'évaluation des trois hormones naturelles à laquelle il a procédé en 1988:

"Le Comité ... (...) ... a conclu qu'il était peu probable que l'utilisation d'œstradiol-17 β [ainsi que de progestérone et de testostérone], conformément aux bonnes pratiques d'élevage, pour activer la croissance des animaux, constitue un danger pour la santé humaine. Le Comité a reconnu que la plupart des méthodes d'analyse de l'œstradiol-17 β [ainsi que de la progestérone et de la testostérone] étaient des méthodes radio-immunologiques qui présentent un coefficient de variation élevé aux concentrations mesurées. Ces méthodes peuvent être satisfaisantes pour déterminer des concentrations d'œstradiol-17 β [ou de progestérone et de testostérone] dans les situations expérimentales, mais des améliorations s'imposeraient si l'on devait les utiliser en routine pour le contrôle des résidus. Compte tenu de l'évaluation qu'il a faite de l'innocuité des résidus d'œstradiol-17 β [ainsi que des résidus de progestérone et de testostérone], et eu égard à la difficulté de déterminer les concentrations de résidus attribuables à l'utilisation de ces hormones comme activateurs de la croissance des bovins, le Comité a conclu qu'il était inutile d'établir une concentration admissible de résidus [c'est-à-dire une LMR]". (voir OMS, Série de rapports techniques, n° 763, pages 20 à 22, 1988)

Ce passage du rapport 1988 du Comité mixte sur les trois hormones naturelles a toutefois mystérieusement disparu du rapport 1999 sur ces mêmes hormones et ce, sans aucune autre explication qu'"il y a maintenant une vaste marge d'innocuité". Le Comité mixte se trouve donc maintenant dans une situation paradoxale, à savoir qu'il a pour la première fois établi une DJA pour les trois hormones naturelles, mais n'est pas en mesure de fixer des LMR pour leurs résidus! L'explication qu'il donne est qu'elles sont "non nécessaires". Mais sont-elles réellement "non nécessaires" compte tenu des concentrations hormonales endogènes chez l'enfant prépubère et des utilisations impropres ou abusives qui sont courantes aux États-Unis et au Canada?

Les Communautés européennes souhaiteraient proposer au Groupe spécial de prier le Comité mixte de clarifier sa position sur ces points précis.

Enfin, il est intéressant de noter que, selon le Comité mixte, "À titre de principe général, le Comité ne recommande normalement pas une LMR qui engendre des concentrations de résidus et, partant, des apports alimentaires, dépassant la DJA établie sur la base des considérations toxicologiques ou microbiologiques." Les Communautés européennes ont montré qu'il existe une possibilité manifeste de dépassement systématique des DJA. Comme elles l'ont exposé dans leurs communications écrites, c'est un fait qui est reconnu explicitement depuis 2002 dans le Rapport sur les cancérogènes publié aux États-Unis et qui est en outre confirmé par les réponses des experts aux questions posées par le Groupe spécial, notamment celles de MM. De Brabander et Sippell.

Q11. Veuillez confirmer la déclaration suivante du Canada ou formuler des observations à son sujet: "il est reconnu que le JECFA établit une DJA pour un additif alimentaire ou un médicament vétérinaire à l'examen seulement lorsqu'il estime que la base de données scientifiques est complète et qu'il n'y a pas de questions scientifiques en suspens". [voir le paragraphe 68 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation]

Observations des CE

Les Communautés européennes constatent qu'il y a un décalage important entre la théorie et la réalité, eu égard notamment au mandat restreint qui est celui du JECFA, à la possibilité d'une interprétation subjective des données ainsi qu'à l'opacité des procédures et des données utilisées par ce comité pour ses évaluations. La réponse du Comité mixte n'est pas convaincante car il ne nous indique pas sur quelles données il s'est appuyé pour effectuer ses évaluations, de sorte que nous ne pouvons les faire vérifier en les soumettant à un examen par des pairs indépendants.

Q12. Aux paragraphes 129 et 168 de leurs réponses aux questions du Groupe spécial, les Communautés européennes déclarent que "selon son mandat habituel, [le JECFA] n'est pas autorisé à examiner toutes les options de gestion des risques disponibles mais doit se borner à proposer ou à ne pas proposer des LMR". Le Codex a-t-il, en matière de gestion des risques, d'autres options que 1) de fixer une LMR, 2) d'établir qu'aucune LMR n'est nécessaire ou 3) de ne formuler aucune recommandation?

Observations des CE

Les Communautés européennes remarquent que les réponses du Codex, comme celles du Comité mixte, confirment que ce dernier n'a pas pour mandat, en matière de gestion des risques, d'envisager d'autres options que de proposer ou non une DJA et des LMR et il ne lui a pas été demandé d'examiner ces options lors de l'évaluation des hormones. Par ailleurs, le Codex et le Comité mixte semblent avoir une conception extrêmement étroite de ce que représente la gestion des risques: par exemple, il semble qu'à leurs yeux, la question de savoir si un risque reconnu (et caractérisé) est "appréciable" ou non relève de l'évaluation des risques. Ce point de vue est inexact car c'est un point qui relève par définition de la gestion des risques et qui dépend du niveau de protection choisi par celui qui en a la charge. L'instance chargée de l'évaluation des risques, le Comité mixte par exemple, devrait se limiter à déterminer s'il y a ou non des risques et à rendre compte des incertitudes scientifiques qui peuvent entourer son évaluation. Cette évaluation peut être qualitative ou quantitative, mais quant à décider si un risque évalué de manière scientifique (par exemple un risque de cancer) est "important" ou "appréciable", cela relève à proprement parler de la gestion des risques. On voit donc que, dans le cadre du Codex, et malgré ses dénégations officielles, le Comité mixte intervient également dans la gestion des risques.

Q13. S'agissant des données utilisées dans l'évaluation des substances chimiques telles que les hormones en cause, quelles sont les données nécessaires au travail du JECFA, et comment ces besoins sont-ils déterminés? Qui fournit les données pour les évaluations en question? Le JECFA tient-il des dossiers/archives? Des règles de confidentialité s'appliquent-elles aux données communiquées au JECFA, ou toutes les données devraient-elles être accessibles au public? Si des règles de confidentialité s'appliquent, dans quelles circonstances? [voir les paragraphes 95 et 96 de la communication présentée par les CE à titre de réfutation (affaire États-Unis), les paragraphes 78 et 79 de la communication présentée par les CE à titre de réfutation (affaire Canada) et le paragraphe 123 de la communication présentée par le Canada à titre de réfutation]

Observations des CE

Les Communautés européennes voudraient relever les déclarations suivantes du Comité mixte:

- "Les données sont fournies principalement par les sociétés qui produisent les composés;

- les données communiquées peuvent être publiées ou inédites, et elles devraient inclure les rapports détaillés des études de laboratoire, y compris les données animales individuelles;
- les résumés sous forme de monographies sont utiles, mais ils ne suffisent pas, en soi, pour l'évaluation;
- les études confidentielles inédites qui sont communiquées sont sauvegardées et ne sont utilisées qu'aux fins de l'évaluation par le JECFA;
- ni la FAO ni l'OMS ne disposent de locaux pour entreposer les données imprimées durant de longues périodes, de sorte que les données confidentielles sont soit retournées au pourvoyeur aux frais de ce dernier, soit détruites au terme des évaluations;
- les documents essentiels peuvent être entreposés pour une durée maximale de cinq ans, puis ils sont détruits."

Ces déclarations confirment que, comme l'estiment les CE, le Comité mixte a eu accès à des rapports détaillés fournis par l'industrie, mais qu'il s'est abstenu de les communiquer aux Communautés européennes. Les Communautés européennes demandent depuis 1999 à voir ces données confidentielles et inédites de sorte que le Comité mixte ne peut prétendre les avoir déjà détruites à cette date!

Selon les déclarations du Comité mixte "il importe de noter que les évaluations du JECFA sont complètement accessibles au public et qu'une description détaillée des données évaluées est disponible par le biais des monographies". En réalité, ces monographies ne sont pas les originaux des données utilisées, mais des informations traitées et retravaillées qui ne permettent pas aux scientifiques de vérifier l'exactitude des protocoles expérimentaux, la valeur des études expérimentales effectuées et le bien-fondé des interprétations avancées ou des conclusions qui ont été tirées. Les Communautés européennes ne demandent pas des "renseignements spécifiques concernant les procédés de fabrication des substances et considérés comme confidentiels pour des raisons commerciales"; elles veulent connaître les études scientifiques spécifiques qui ont été menées (études toxicologiques et analyses des résidus) afin d'en vérifier la validité et de voir si les conclusions qu'en ont tirées le Comité mixte (et les parties défenderesses) sont les bonnes. Les Communautés européennes ont rendu publiques et communiqué leurs propres études à toutes les parties; elles ne comprennent donc pas très bien pourquoi les États-Unis, le Canada, le JECFA (ainsi que le Codex) persistent à ne pas communiquer les leurs.

Les Communautés européennes prient à nouveau le Groupe spécial, comme elles n'ont cessé de le faire, d'ordonner, pour la crédibilité même de ces jugements et de cette procédure, que ces données prétendument confidentielles et inédites leur soient communiquées. Dans le cas contraire, elles se verraient dans l'obligation d'en tirer les conclusions négatives qui s'imposent.

Q14. Comment les experts participant aux travaux du JECFA sont-ils sélectionnés? Quels sont les critères de sélection?

Observations des CE

Les Communautés européennes notent simplement que parmi les scientifiques qui ont participé à l'évaluation des six hormones, certains, comme MM. Boisseau et Boobis, n'ont pas de compétences particulières dans ce domaine étant donné qu'ils n'ont pas effectué de travaux ni publié quoi que ce soit sur ces composés et leur utilisation pour stimuler la croissance animale. À la lecture

de la réponse donnée par le Comité mixte, les Communautés européennes ne voient pas très bien si le processus de sélection des experts est aussi rigoureux que celui qu'applique le CIRC (voir la réponse de cet organisme à la question n° 22 du Groupe spécial). Les Communautés européennes souhaiteraient que le Groupe spécial donne un peu plus de précisions sur ce point.

Q15. Veuillez donner la définition des termes "bonne pratique vétérinaire" (BPV). Existe-t-il des normes, directives ou recommandations du Codex concernant les BPV?

Observations des CE

Les Communautés européennes constatent qu'il n'existe actuellement aucune définition des BPV ni de directives à cet égard dans les documents du Codex ou du JECFA, comme le confirment les réponses données par MM. Boisseau et De Brabander (question n° 44 posée aux experts).

Q16. Veuillez fournir une mise à jour de l'état d'avancement des normes internationales en ce qui concerne les six hormones en cause. Quelles sont les procédures restant à achever avant l'adoption d'une norme sur l'acétate de mélangestrol (MGA)? Quel est le délai prévu pour leur achèvement?

Observations des CE

Les Communautés européennes notent que les normes Codex relatives aux cinq hormones ont été adoptées à une très faible majorité des voix lors du vote au Codex, bien que selon celui-ci, les décisions soient prises par consensus. En fait, les normes en question ont été adoptées en 1995 par 33 voix pour, 29 contre et sept abstentions, c'est-à-dire par une minorité des membres présents et votants (voir le paragraphe 4.77 du rapport de 1997 du Groupe spécial, WT/DS26/R/USA, page 45). Leur évaluation par le Comité spécial confirme le point de vue des CE, à savoir qu'il n'existe actuellement aucune norme relative à l'acétate de mélangestrol.

Q17. Le tableau de la pièce CDA-32 exposant la chronologie de l'évaluation des hormones en cause par le JECFA et la documentation qui en découle est-il complet?

Observations des CE

Les Communautés européennes voudraient préciser que lors de sa 66^{ème} réunion (qui s'est tenue du 20 au 28 février 2006), le JECFA a débattu des LMR précédemment proposées pour l'acétate de mélangestrol. Il n'a toutefois pas examiné de nouvelles données et s'est limité à corriger une erreur de calcul. Les CE ont souligné qu'au cours de la 16^{ème} session du CCRVDF qui a eu lieu récemment, aucune donnée originale n'a été soumise à examen (voir ALINORM 06/29/31 paragraphe 69).

Q18. Que se passe-t-il si des preuves ou des études nouvelles jettent le doute sur une norme du Codex? Quelles sont les procédures à suivre pour incorporer des éléments récents dans les travaux du Codex? Les Communautés européennes ont-elles fait des démarches auprès du Codex à cette fin en ce qui concerne les hormones en cause en l'espèce?

Observations des CE

Les Communautés européennes prennent note de la déclaration dans laquelle il est dit en substance que dans le cas de l'œstradiol-17 β , de la progestérone et de la testostérone, il y a eu une réévaluation lors de la 52^{ème} réunion du Comité mixte (1999) à l'initiative du secrétariat du Comité; il est également dit par ailleurs que lors de la 12^{ème} session du CCRVDF (2000), reconnaissant qu'il n'avait pas demandé la réévaluation des trois substances et que les nouvelles LMR recommandées lors de la 52^{ème} réunion du JECFA ne différaient pas sensiblement des LMR en vigueur, cet organisme

avait décidé de ne pas prendre en considération la nouvelle recommandation formulée lors de la 52^{ème} réunion du Comité mixte. Il y a beaucoup d'observations que l'on peut faire à propos de cette déclaration. En premier lieu, il est tout à fait inhabituel que des substances soient réévaluées à la demande du secrétariat du Comité mixte et ce, bien qu'un de ses membres (qui représentait à l'époque 15 pays) ait demandé par écrit que cette réévaluation soit différée de deux ou trois ans dans l'attente de nouveaux éléments d'appréciation qui devaient être incessamment disponibles. De fait, la plupart des nouveaux éléments de preuve obtenus par les Communautés européennes ont été mis à disposition entre 1999 et 2002. Les Communautés européennes souhaiteraient demander au Comité mixte si cela s'est déjà produit dans d'autres cas. Les Communautés européennes n'arrivent pas à comprendre quel aurait été le problème si leur demande d'ajournement avait été prise en considération.

Les Communautés européennes remarquent que ni le Comité mixte, ni le Codex ne répondent à la deuxième partie de la question. De toute manière, il est surprenant de constater que ce même secrétariat du Comité mixte, qui était commun à cette instance et au Codex, ne propose pas désormais de réexaminer ces hormones, alors que l'on dispose de toute une somme de données nouvelles issues d'un grand nombre de sources et que les Communautés européennes ne cessent de réclamer cette réévaluation.

Il convient également de noter que le CCRVDF n'a pas adopté l'évaluation des trois hormones naturelles effectuée en 1999 par le JECFA, ce qui pourrait signifier que cette évaluation ne doit pas entrer en ligne de compte dans le présent différend.

En ce qui concerne l'acétate de mélangestrol, les Communautés européennes ont demandé une réévaluation sur la base de données scientifiques plus récentes.

Q19. Quelles seraient les procédures à suivre pour demander au JECFA de réévaluer ses recommandations à la lumière de préoccupations/preuves nouvelles? Comment une modification serait-elle adoptée? Les Communautés européennes ont-elles fait des démarches auprès du JECFA à cette fin en ce qui concerne les hormones en cause en l'espèce? [voir la pièce EC-63]

Observations des CE

Les Communautés européennes prennent note de l'affirmation du Comité mixte selon laquelle "L'Union européenne n'a pas demandé au Secrétariat du JECFA de soumettre à l'examen de ce dernier ses données visées dans le rapport de la 11^{ème} session du CCRVDF (voir, ci-dessous, le point 1 de la question n° 20)." Cette affirmation est erronée car il y a une demande permanente de la part des CE en vue d'un examen des hormones à la lumière des dernières informations disponibles, y compris celles qui ont été obtenues par les Communautés européennes.

Q20. Pourquoi le JECFA a-t-il réévalué les trois hormones naturelles en 1999? Les données relatives aux résidus des trois hormones naturelles utilisées en 1999 étaient-elles les mêmes que celles qui avaient été utilisées en 1988? Quels sont les renseignements additionnels utilisés pour l'évaluation des trois hormones naturelles effectuée par le JECFA en 1999 qui n'étaient pas disponibles en 1988? En quoi les conclusions ont-elles différé? Qu'est-ce qui a conduit le JECFA à établir des DJA pour les trois hormones naturelles? Quelles sont les incidences de l'établissement de DJA? Pourquoi les recommandations les plus récentes du JECFA n'ont-elles pas été examinées par le CCRVDF? Qu'en est-il de ces recommandations? [voir les paragraphes 96 et 97 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire États-Unis) et les paragraphes 79 et 80 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire Canada)]

Observations des CE

Les Communautés européennes prient le Groupe spécial de se reporter à leurs communications écrites et notamment à la pièce EC-63, qui relate ces événements en détail avec des références précises aux courriers originaux. Il est regrettable que le Comité mixte affirme que "le JECFA peut décider de réviser une évaluation antérieure lorsqu'il est informé de l'existence de nouvelles données qui peuvent être pertinentes pour l'évaluation des risques liés à la substance en question", mais n'ait pas attendu que la partie la plus importante de ces données soit rendue publique.

Les Communautés européennes attirent l'attention du Groupe spécial sur l'affirmation selon laquelle "la plupart des études étaient les mêmes", ce qui confirme le point de vue des CE. Les Communautés européennes notent également qu'un "dossier complet [a été] présenté à l'Administration des produits alimentaires et pharmaceutiques des États-Unis (FDA)" et que "La FDA a bien voulu autoriser l'expert de la FAO au sein du Comité à effectuer des recherches de données dans tous ses dossiers pertinents." Cette déclaration confirme une fois de plus le point de vue des CE, à savoir que les États-Unis et le Comité mixte auraient également pu communiquer ces mêmes données aux Communautés européennes comme elles n'ont cessé de les en prier.

Le Comité mixte indique qu'il "a examiné de manière plus détaillée et approfondie la validité des méthodes d'analyse utilisées dans les études et n'a utilisé que les données produites à l'aide de méthodes valides. Il a aussi effectué des analyses graphiques et statistiques plus détaillées sur les données." Toutefois, étant donné que la plupart des données étaient les mêmes que les anciennes données, on peut se demander à quel type d'analyse approfondie le Comité mixte les a soumises, alors qu'il n'en avait rien été lors de son évaluation de ces mêmes données en 1988. C'est d'autant plus crucial que les données en question sont des données inédites qui remontent aux années 1970. Les Communautés européennes rappellent que cet examen prétendument effectué "de manière détaillée et approfondie" semble avoir été confié à M. Arnold, qui a lui-même déclaré au Groupe spécial lors du processus de sélection qu'à ses yeux la consommation de viande issue d'animaux traités par ces hormones ne comportait "aucun risque accru pour la santé des consommateurs".

Le Comité mixte indique également que "quelques études à visée d'enquête ont également été passées en revue", mais il ne précise pas lesquelles, ni quelle importance elles revêtaient pour l'évaluation. Il indique encore que: "étant donné que la monographie n° 41/12 de la série Alimentation et nutrition de la FAO présente toutes les données brutes utilisées (sous forme graphique) et tous les calculs effectués, ce document est aussi plus transparent que la monographie correspondante produite par la 32^{ème} session." Les Communautés européennes rappellent une fois de plus qu'elles réclament précisément plus de transparence dans les travaux du Comité mixte et on ne voit pas en quoi une présentation graphique des mêmes données anciennes correspond à ce que l'on entend normalement par transparence.

Le Comité mixte affirme que "cette conclusion reposait sur les études concernant les schémas d'utilisation de l'œstradiol à des fins anabolisantes chez les bovins, les teneurs en résidus chez les animaux, les méthodes d'analyse, les données toxicologiques découlant des études menées sur des animaux de laboratoire et les constatations cliniques chez les sujets humains". Les Communautés européennes contestent que des études aussi détaillées aient été effectuées et rappellent qu'elles demandent toujours qu'il lui soit permis de prendre connaissance de ces données ou que celles-ci soient mises à la disposition du Groupe spécial et de ses experts pour qu'ils les examinent.

Le Comité mixte indique encore qu'"à sa 52^{ème} session, en 1999, le Comité a réévalué l'œstradiol-17 β pour prendre en considération toute donnée qui avait été produite depuis l'évaluation précédente et pour effectuer une estimation de la quantité pouvant être consommée sans danger. Il a établi une DJA de zéro à 50 ng/kg de poids corporel, sur la base de la DSEO de 0,3 mg/jour (équivalant à 5 μ g/kg de poids corporel par jour) découlant des études consacrées à la variation de

certaines paramètres hormonodépendants chez la femme postménopausée. Un facteur de sécurité de 10 a été utilisé pour tenir compte des variations normales entre personnes, et un facteur additionnel de 10 a été appliqué pour protéger les populations sensibles." Cela confirme que i) le Comité mixte n'a pas examiné les résidus présents dans la viande d'animaux traités par ces hormones à des fins anabolisantes, ii) il a fondé sa DJA sur "la variation de certains paramètres ... chez la femme postménopausée" mais sans tenir compte des taux beaucoup plus faibles chez l'enfant prépubère (contrairement à ce qu'ont fait les Communautés européennes), et iii) il a tenté de résoudre ces problèmes en appliquant des facteurs de sécurité!

Les Communautés européennes prennent note de la déclaration du Comité mixte selon laquelle "la 52^{ème} session du JECFA a effectué une évaluation détaillée de l'apport théorique, sur la base d'un scénario du pire (tous les animaux sont abattus au moment du pic de concentration hormonale – qui est très différent du moment où l'avantage de l'effet anabolisant est le plus grand). Dans le cadre de cette évaluation, on a effectué des estimations d'ingestion pour les grands consommateurs de viande, sur la base des concentrations hormonales chez les animaux traités en comparaison des concentrations correspondantes chez les animaux non traités, et l'on a calculé la "charge" additionnelle ou "dose excédentaire". Pour les œstrogènes totaux, la plus forte dose excédentaire calculée selon cette méthode et résultant des utilisations approuvées est de l'ordre de 30 à 50 ng/personne/jour. Cette fourchette d'ingestion représente moins de 2 pour cent de la DJA que le JECFA a établie pour l'œstradiol-17 β à sa 52^{ème} session. Certaines études expérimentales menées à partir de combinaisons expérimentales ont débouché sur des doses excédentaires représentant environ 4 pour cent de la DJA." Les Communautés européennes souhaiteraient voir l'original de ces données de base car les études et expérimentations similaires ou plus détaillées auxquelles elles ont fait procéder elles-mêmes débouchent sur des valeurs différentes et dans bien des cas, très supérieures (voir par exemple les pièces EC-16, 17, 18, 19, 34, 47, 52, 53 et 78). La même remarque vaut pour la testostérone et la progestérone.

Le Comité mixte indique que "même si les concentrations hormonales observées chez les populations individuelles d'animaux traités étaient d'ordinaire bien plus importantes, au plan statistique, que chez les populations témoins non traitées, elles étaient comprises dans les valeurs physiologiques normales de ces substances chez les bovins. Selon les données évaluées et les calculs fondés sur des scénarios du pire, il existe une vaste marge de sécurité pour la consommation des résidus provenant des animaux qui sont traités conformément aux bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires contenant les hormones en question. Le JECFA en a conclu qu'il n'était pas nécessaire de spécifier des concentrations maximales numériques de résidus pour les trois hormones et a recommandé des LMR non spécifiées pour les tissus bovins." C'est là une déclaration importante qui demande à être corroborée par les faits. Les Communautés européennes notent que les concentrations hormonales mesurées chez des animaux traités se sont révélées sensiblement plus fortes que chez les animaux non traités.

Quant aux raisons qui ont conduit le Comité mixte à établir des DJA en 1999, les Communautés européennes notent que celui-ci s'en explique en déclarant que "ce sont les données additionnelles examinées et la nécessité d'établir une DJA en tant qu'estimation quantitative d'une ingestion sans danger. L'évaluation de l'exposition permettrait ensuite de comparer l'ingestion estimative à la DJA." Cette mise au point vient donc confirmer le point de vue des CE, à savoir que ce sont de nouveaux indices d'un risque de cancer qui ont amené le Comité mixte à réviser son évaluation de 1988. Et si le Comité mixte avait différé son évaluation jusqu'à ce que les données nouvelles et plus récentes obtenues par les Communautés européennes aient pu être prises en considération, il serait parvenu à une autre conclusion, sans doute plus exacte. Quoi qu'il en soit, il est clair que lors de sa réunion de 1999, le Comité mixte n'a pas établi de DJA dans le but de mieux expliquer son évaluation, comme le prétend à tort M. Boisseau (dans sa réponse à la question n° 18 posée par le Groupe spécial aux experts).

Le Comité mixte affirme qu'"à la 52^{ème} session du JECFA, il existait suffisamment de nouvelles données tirées des observations chez les humains et se prêtant au calcul des DJA". Les Communautés européennes n'ont pas connaissance de ces "données tirées des observations chez les humains" et ne les ont pas vues; par ailleurs, si elles existent elles sont certainement différentes de celles que les CE ont elles-mêmes tirées de leurs propres études. Le Comité mixte devrait donc les communiquer aux parties, au Groupe spécial et aux experts pour qu'ils puissent les examiner. De plus, la prétendue "vaste marge d'innocuité", dont le Comité mixte affirme l'existence, n'est plus crédible vu les concentrations "bien plus importantes" relevées chez les animaux traités et, par conséquent, la nécessité d'établir des DJA, sans parler de la génotoxicité directe et des autres effets indésirables mis en évidence par les Communautés européennes. Par ailleurs, les scientifiques des CE se demandent à juste titre pourquoi des LMR n'ont pas été établies en 1999, puisque le Comité mixte a tout de même jugé nécessaire d'établir des DJA. Est-ce en raison de cette prétendue "vaste marge d'innocuité" ou simplement "... eu égard à la difficulté de déterminer les concentrations de résidus attribuables à l'utilisation de cette hormone comme activateur de la croissance des bovins ...", comme le Comité mixte l'a admis en 1988? Mais si cette dernière raison est la bonne, cela signifie que le Comité mixte n'a pas fondé son évaluation des résidus présents dans la viande de bovins traités sur une étude quantitative de la relation dose-réponse dans les conditions réelles d'utilisation, comme le soutiennent les Communautés européennes.

Q21. Quel est le mandat du Centre international de recherche sur le cancer?

Observations des CE

Les Communautés européennes n'ont aucune observation à formuler pour l'instant.

Q22. Qui sont les membres du CIRC?

Observations des CE

Les Communautés européennes n'ont aucune observation à formuler pour l'instant.

Q23. Que sont les monographies du CIRC? Comment sont-elles établies?

Observations des CE

Les Communautés européennes prennent note de la déclaration du CIRC, selon laquelle "lorsque les indications épidémiologiques sont *suffisantes*, l'agent est classé dans la catégorie *cancérogène pour l'homme*, quelles que soient les indications obtenues sur l'animal de laboratoire. Dans les autres cas, des données mécanistiques et autres données pertinentes sont prises en considération pour déterminer si l'évaluation par défaut doit être modifiée, à la hausse ou à la baisse. Un sous-groupe d'experts en matière de mécanismes du cancer évalue la force des données mécanistiques et examine si les mécanismes de la formation de tumeurs sur les animaux de laboratoire peuvent fonctionner sur l'homme. L'évaluation globale est une affaire de jugement scientifique, qui s'appuie sur le caractère plus ou moins probant des différents éléments d'appréciation."

Les Communautés européennes souhaiteraient avoir des éclaircissements supplémentaires sur les points suivants: Ce que vient d'indiquer le CIRC signifie-t-il qu'une substance peut être classée dans le groupe 1 même si l'on ne dispose que d'un nombre limité, voire d'aucune étude indiquant qu'elle est génotoxique *in vivo*? Par ailleurs, dans lequel des différents groupes classe-t-on les substances génotoxiques? Quelle définition le CIRC donne-t-il d'une substance génotoxique?

Q24. Veuillez expliquer en quoi consistent les différentes catégories d'"agents potentiellement cancérigènes". Quelles sont les implications du classement d'un "agent" dans l'une des catégories du CIRC?

Observations des CE

Les Communautés européennes souhaitent que soient précisés les points suivants: 1) Le CIRC considère-t-il que les évaluations auxquelles il procède sont des évaluations des risques ou estime-t-il que ses évaluations touchent également à la gestion des risques? 2) Lorsqu'une substance est classée dans les groupes 1, 2A ou 2B, quelles sont les mesures que la majorité des membres du CIRC sont supposés prendre? Autoriser ou interdire la substance en question? De quoi d'autre leur décision dépend-elle? 3) L'évaluation effectuée par le CIRC constitue-t-elle une évaluation qualitative ou quantitative des risques potentiels? 4) La classification des divers groupes de substances établie par le CIRC repose-t-elle sur des estimations de la relation dose-réponse dans les conditions réelles d'utilisation de ces substances? 5) La classification repose-t-elle uniquement sur l'expérimentation animale et l'extrapolation à l'homme ou prend-elle également en compte d'autres données concernant les résidus que ces substances pourraient laisser dans les aliments?

Q25. Sur les six hormones en cause dans le présent différend (œstradiol-17 β , progestérone, testostérone, acétate de trenbolone, zéranol et acétate de mélangestrol) lesquelles ont été évaluées par le CIRC? Le CIRC a-t-il établi l'existence de risques spécifiques dus à la consommation de viande provenant de bovins traités avec ces hormones utilisées à des fins anabolisantes?

Observations des CE

Les Communautés européennes prennent note de la déclaration du CIRC, selon laquelle "L'acétate de trenbolone, le zéranol et l'acétate de mélangestrol n'ont pas été évalués par le CIRC, pas plus que les risques spécifiques pouvant résulter de la consommation de viande provenant de bovins traités avec ces hormones utilisées à des fins anabolisantes ..." et elles souhaiteraient avoir des précisions sur les points suivants: 1) Faut-il comprendre que l'évaluation des trois hormones naturelles effectuée par le CIRC porte également sur les risques découlant spécifiquement de la consommation de viande issue d'animaux traités avec ces hormones à des fins anabolisantes? 2) Le CIRC peut-il être plus précis sur la dernière partie de la question? 3) Est-il possible que dans le cas d'une substance pharmacologiquement active et classée dans le groupe 1, on puisse être amené à classer dans une autre catégorie les résidus de cette substance présents dans les aliments? 4) Dans l'affirmative, dans quelles conditions cela peut-il se faire?

Q26. De quelle manière les travaux du CIRC sont-ils pris en compte par les organismes de réglementation nationaux ou les organes internationaux, en particulier en ce qui concerne l'évaluation des risques dus à la consommation de viande provenant de bovins traités avec les six hormones de croissance en cause dans le présent différend?

Observations des CE

Les Communautés européennes souhaiteraient que le CIRC précise ce qu'il entend par "comme support scientifique pour les mesures prises"? Faut-il comprendre que ces monographies peuvent être considérées comme des évaluations des risques et utilisées comme telles? Sont-elles en principe complètes et appropriées sur le plan scientifique pour être utilisées comme des évaluations des risques? Le CIRC pourrait-il être plus précis et répondre à la dernière partie de la question concernant la consommation de viande issue de bovins traités au moyen des six hormones ou tout au moins des trois hormones qu'il a évaluées et classées?

ANNEXE F-3

OBSERVATIONS DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES RELATIVES AUX OBSERVATIONS DES ÉTATS-UNIS ET DU CANADA SUR LES RÉPONSES DES EXPERTS SCIENTIFIQUES AUX QUESTIONS POSÉES PAR LE GROUPE SPÉCIAL

(12 juillet 2006)

Introduction et observations générales

1. Les Communautés européennes sont reconnaissantes au Groupe spécial de leur donner la possibilité de commenter les observations des autres parties à propos des réponses données par les experts aux questions qu'il leur a posées. Avant d'exposer leurs observations, les Communautés européennes souhaiteraient faire deux remarques préliminaires de caractère général.

2. En premier lieu, les Communautés européennes remarquent que les États-Unis ont choisi de structurer leurs observations d'une manière qui leur est propre et d'en faire ainsi une véritable communication supplémentaire. En dehors du fait qu'il est fait référence à des recours légaux que les États-Unis n'ont introduits nulle part (par exemple article 5:6 de l'*Accord SPS*, voir le paragraphe 5 de la communication des États-Unis), les Communautés européennes considèrent que cette façon de faire est source de confusion et qu'elle n'est guère utile au Groupe spécial, à ses experts et aux autres parties. Comme les réponses de la plupart des experts corroborent les données scientifiques et les arguments fournis par les Communautés européennes, il n'est pas surprenant que les États-Unis aient recours à cette tactique.

3. Pour que le débat soit mieux structuré, les Communautés européennes s'efforceront de démêler les observations fallacieuses formulées par les États-Unis. Par ailleurs et dans le même but, les Communautés européennes se bornent à une seule série de commentaires sur les observations du Canada (et autant que possible) sur celles des États-Unis en suivant l'ordre des questions posées par le Groupe spécial aux experts et aux organisations internationales.

4. En second lieu, il paraît judicieux, à la lumière des observations formulées par les autres parties sur ce point de caractère général, de revenir sur le rôle joué par les experts dans ce débat. Comme les Communautés européennes l'ont souligné dans de précédentes communications (en particulier dans celle du 15 mars 2006), les questions scientifiques ont pour but et les experts pour rôle d'aider le Groupe spécial à comprendre les problèmes scientifiques en cause. Il n'entre pas dans les attributions du Groupe spécial ou des experts d'effectuer leur propre évaluation des risques ou de reprendre à zéro l'examen des risques sanitaires reconnus par les Communautés européennes. Les experts ont pour tâche d'aider le Groupe spécial à déterminer si les bases scientifiques sur lesquelles reposent les mesures prises par les Communautés européennes sont conformes aux recommandations et aux décisions de l'ORD dans le cadre de l'affaire *CE – Hormones*. Toutefois, les experts n'ont pas à faire de commentaires sur les options retenues en matière de gestion des risques, étant donné que cela n'est ni de leur compétence, ni de leur ressort. Par conséquent, les questions scientifiques doivent avoir pour objet d'aider le Groupe spécial à comprendre en quoi consiste l'évaluation des risques effectuée par les Communautés européennes depuis l'adoption des rapports respectifs du Groupe spécial et de l'Organe d'appel en 1999. Malheureusement, comme les Communautés européennes l'ont montré dans leurs observations du 30 juin 2006, les réponses de M. Boisseau et celles de M. Boobis ne sont pas toujours respectueuses des exigences précitées.

A. DÉFINITIONS GÉNÉRALES

Q1. Veuillez donner des définitions brèves et élémentaires des six hormones en question (œstradiol-17β, progestérone, testostérone, acétate de trenbolone, zéranol, et acétate de mélangestrol) en indiquant, le cas échéant, la source de la définition.

5. Les États-Unis et le Canada n'ont pas fait référence aux réponses des experts (MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan) à cette question, ni formulé d'observations de fond à leur sujet.

Q2. Veuillez fournir des définitions des termes suivants dans la mesure où ils ont trait aux hormones en question, en indiquant, le cas échéant, la source de la définition: anabolisants, stéroïdes, œstrogènes stéroïdiens, composés d'origine/métabolites, métabolites à structure catéchol, mitogénicité, mutagénicité, activité androgène/œstrogène, génotoxicité, potentiel génotoxique, cancérogénicité et tumorigénicité. Dans vos réponses, veuillez à signaler et à décrire toute différence pertinente entre les termes.

Observations des États-Unis

6. Les États-Unis n'ont pas fait référence aux réponses des experts (MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan) à cette question, ni formulé d'observations à leur sujet.

Observations du Canada

7. Les observations du Canada (paragraphe 8 et 9) sont inexactes. Dire d'une substance (l'œstradiol-17β en l'occurrence) qu'elle "a un potentiel génotoxique" ne signifie pas qu'il existe "une probabilité statistique" pour qu'elle soit cancérogène (ce n'est pas ce qu'ont avancé les Communautés européennes) mais que, sur la base des données disponibles et en particulier des études *in vitro*, il est possible que cette substance soit génotoxique. En outre, on dispose également dans ce cas de résultats obtenus *in vivo* qui militent en faveur de cette assertion. Il se peut que ces résultats ne plaisent pas à M. Boobis et au Canada qui préféreraient sans doute obtenir davantage de données *in vivo* pour être convaincus, mais cela n'entre pas en ligne de compte. Les Communautés européennes sont en droit de s'appuyer sur ces données récentes et crédibles si elles en ont besoin pour obtenir le niveau de protection sanitaire qu'elles jugent approprié.

B. TECHNIQUES D'ÉVALUATION DES RISQUES

Q3. Veuillez énumérer les documents internationaux d'orientation ayant un rapport avec la conduite d'une évaluation des risques liés aux résidus de médicaments vétérinaires. Depuis quand ces documents sont-ils disponibles? Veuillez également indiquer si des travaux sur ce thème sont en cours au sein du Codex.

Observations des États-Unis

8. Les observations des États-Unis au sujet de la question n° 3 figurent au paragraphe 13 de leur communication. Les Communautés européennes constatent que les parties conviennent d'un commun accord qu'il n'y a pas, pour l'évaluation des risques liés à ces produits hormonaux, de technique approuvée au niveau international, au sens de l'article 5:1 de l'*Accord SPS*. De même, aucune des parties ne conteste qu'il existe un certain nombre de documents représentant tout au plus le consensus pragmatique de quelques experts internationaux au sujet de certains principes. Ces documents n'ont aucune valeur juridique aux termes de l'*Accord SPS* étant donné qu'ils ne constituent pas "des techniques d'évaluation des risques élaborées par les organisations internationales compétentes". En tout état de cause, les Communautés européennes notent que ni les États-Unis, ni les experts ne prétendent qu'elles ne se sont pas conformées à ces dernières.

Observations du Canada

9. Les observations formulées par le Canada (en particulier aux paragraphes 14 et 15) n'indiquent pas avec précision en quoi les documents auxquels lui-même et le Comité mixte font référence sont juridiquement pertinents. Le Canada affirme que beaucoup des techniques et des méthodes d'évaluation des risques "sont également applicables à l'évaluation des risques liés aux médicaments vétérinaires". En premier lieu, il ne s'agit pas, de toute façon, de "techniques d'évaluation" au sens de l'article 5:1 de l'*Accord SPS* et en second lieu, on ne peut pas les appliquer par analogie à d'autres substances que celles pour lesquelles elles sont prévues.

Q4. Les Communautés européennes affirment qu'il n'existe "aucune norme du Codex concernant de façon spécifique l'évaluation des risques liés aux effets des résidus de médicaments vétérinaires", mais une norme générale relative à l'évaluation microbiologique. Cela est-il exact? Sur quels principes ou lignes directrices se fonde le JECFA pour réaliser ses évaluations de risques en ce qui concerne les hormones en question? [voir le paragraphe 192 de la communication présentée par les CE à titre de réfutation (affaire États-Unis)]

Observations des États-Unis

10. Les observations des États-Unis concernant les réponses des experts à cette question figurent au paragraphe 13 de leur communication. Comme indiqué plus haut, ces documents résultent de l'analyse générale qui a été faite en l'absence d'une technique d'évaluation des risques approuvée au niveau international et en présence de certains documents d'orientation. Quoi qu'il en soit, les États-Unis citent à tort M. Boisseau en prétendant qu'il faisait allusion à "l'évaluation de ces médicaments" [c'est-à-dire les substances hormonales en question] lorsqu'il a déclaré que: "ces principes ont fait l'objet d'une harmonisation à l'échelle internationale grâce à des conférences scientifiques ...". M. Boisseau ne faisait pas référence à l'évaluation en tant que telle, mais à des "principes généraux" relatifs à cette évaluation. En fait, s'il existe quelque accord entre scientifiques sur la conduite générale d'une évaluation des risques, les Communautés européennes s'y sont conformées autant que tout autre pays.

Observations du Canada

11. Le Canada soutient que, malgré la justesse de ce qu'affirment les CE sur ce point, "il n'est pas fondé de donner à entendre qu'il n'existe pas de techniques ou de directives élaborées par des organisations internationales et applicables à l'évaluation des risques liés aux médicaments vétérinaires".

12. Selon les Communautés européennes, le Canada interprète de façon erronée les réponses de MM. Boisseau et Boobis. En premier lieu, il convient de souligner que ces deux experts (auxquels on peut ajouter M. Guttenplan) ont confirmé l'exactitude de la déclaration des CE. En second lieu, les lignes directrices générales du Comité mixte auxquelles MM. Boisseau et Boobis font allusion ne peuvent pas être considérées – contrairement à ce que fait le Canada – comme susceptibles de remplacer une norme Codex détaillée approuvée au niveau international, qui seule, serait juridiquement valable aux termes de l'*Accord SPS*.

13. Il est possible que le Comité mixte ait élaboré certaines directives à usage interne concernant certaines substances. Mais c'est une tout autre affaire d'élever au rang de norme internationale des documents internes du Comité mixte qui n'ont jamais été approuvés par les membres du Codex. Nous considérons donc que les insinuations du Canada et l'interprétation qu'il fait des réponses de MM. Boisseau et Boobis sont inexactes et inacceptables.

Q5. Veuillez décrire brièvement les trois volets du processus d'analyse des risques (évaluation des risques, gestion des risques et communication sur les risques), et expliquer en quoi ils diffèrent.

Observations des États-Unis

14. Les États-Unis n'ont pas formulé d'observations au sujet des réponses que les experts (MM. Boobis, Boisseau et Guttenplan) ont données à cette question.

Observations du Canada

15. En récapitulant les réponses des experts, le Canada reproduit celle de M. Boobis et la présente comme étant le dénominateur commun de l'opinion des autres experts. Il y a toutefois des différences. Par exemple, en ce qui concerne "l'évaluation des risques", M. Boobis évoque la notion de "force probante des preuves", qui ne se trouve pas dans les réponses de MM. Boisseau, Cogliano et Guttenplan. Ces experts considèrent plutôt qu'il s'agit d'une appréciation du risque (M. Guttenplan), d'une description des "effets néfastes causés par une exposition à des agents dangereux" (M. Cogliano) ou de "la probabilité pour un effet imprévu et indésirable de se produire ... et la gravité de cet effet pour le consommateur" sur la base des "données scientifiques pertinentes pour ce qui concerne l'évaluation de ce risque" (M. Boisseau).

16. Ces différences sont importantes puisque dans sa réponse, qui de toute évidence convient le mieux au Canada, M. Boobis laisse entendre, au rebours des autres experts, qu'il y a une certaine marge d'appréciation (la possibilité de peser le pour et le contre) dans la procédure d'évaluation des risques, qui repose sur la "force probante des preuves".

17. De plus, s'agissant de la phase de gestion des risques, le Canada reprend ce que dit M. Boobis dans sa réponse et s'efforce de le "présenter" comme l'opinion consensuelle de l'ensemble des experts. Ce qu'il y a d'intéressant en l'espèce, c'est que M. Boobis fait référence dans ce contexte à "la promotion de pratiques commerciales loyales", ce dont aucun des autres experts ne parle. Ces experts font plutôt allusion à d'autres critères scientifiques "... par exemple économiques, sociologiques, culturels" (M. Boisseau) ou à des facteurs tels que "mandats statutaires, faisabilité technique, coût, capitaux, normes collectives ..." (M. Cogliano). C'est une différence intéressante car la notion de "pratiques commerciales loyales" n'est pas clairement définie et il est possible que le Canada et M. Boobis ne l'interprètent pas de la même façon que les États-Unis, les Communautés européennes et les autres experts, par exemple.

18. Par ailleurs, le Canada affirme que tous les experts soutiennent visiblement ce qu'il est convenu d'appeler une "distinction fonctionnelle" entre l'évaluation et la gestion des risques (au paragraphe 20). Même en admettant qu'il en soit ainsi – ce qui n'est pas le cas – cela ne correspondrait pas aux dispositions de l'*Accord SPS*, car comme l'Organe d'appel l'a interprété à juste titre dans l'affaire *Hormones* de 1998, ses dispositions se recouvrent en partie (au paragraphe 181 de son rapport).

Q6. Veuillez donner une brève description des quatre étapes de l'évaluation des risques (identification des dangers, caractérisation des dangers, évaluation de l'exposition et caractérisation des risques) signalées par le Codex, en indiquant les sources pertinentes.

Observations des États-Unis

19. C'est au paragraphe 14 de leur communication que Les États-Unis font référence aux réponses des experts à cette question en tentant une fois encore, mais à tort, d'expliquer que l'évaluation des risques effectuée par les Communautés européennes ne comportait pas de caractérisation des dangers,

faute d'une étude de la relation dose-réponse. Ce point est abordé plus loin et de manière plus détaillée dans le cadre de la question n° 11.

Observations du Canada

20. Le Canada récapitule les réponses des experts (MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan) au sujet de "l'identification des dangers" d'une manière qui n'est pas exacte. Selon le Canada "les experts" conviennent que l'identification des dangers "consiste à déterminer *si* un agent a la possibilité de produire des effets indésirables". (c'est nous qui soulignons) Ce n'est pourtant pas ce que disent MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan. Aucun des trois ne définit cette phase comme consistant à déterminer "si" des effets indésirables se produisent ou non. En réalité, pour MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan, la caractérisation des dangers se définit comme l'identification des divers éléments qui produisent des effets sanitaires indésirables chez des sujets humains.

21. S'agissant de cette "caractérisation des dangers", c'est une contre-vérité d'affirmer, comme le fait le Canada, que tous les experts font référence dans leur définition à une "évaluation de la relation dose-réponse" ou à la détermination de seuils, autrement dit à une DSEIO ou à une DJA. D'ailleurs M. Guttenplan parle seulement de "l'évaluation qualitative et/ou quantitative de la nature des effets adverses pour la santé associés au danger ..." sans faire allusion à une relation dose-réponse ou à l'établissement d'un quelconque seuil. Quant à MM. Boisseau et Boobis, même eux indiquent clairement qu'il faut vérifier "s'il est ou non possible" d'établir une relation dose-réponse et un seuil. Par conséquent, lorsque le Canada laisse entendre que ces éléments font "partie intégrante" d'une évaluation des risques non menée à son terme par les CE, il dénature sérieusement les réponses des experts.

22. En ce qui concerne la définition de l'"évaluation de l'exposition", le Canada, une fois de plus, ne restitue pas correctement les réponses des experts même s'il prétend que tous sont du même avis. Le Canada reprend les termes de M. Boobis pour définir l'évaluation de l'exposition comme la démarche qui consiste à déterminer "quantitativement" l'exposition du consommateur à des médicaments vétérinaires.¹ Cela étant, MM. Boobis et Guttenplan font explicitement référence non seulement aux aspects quantitatifs mais aussi à "l'évaluation *qualitative* ... de l'ingestion probable".

23. Pour ce qui est de la "caractérisation des risques", le Canada généralise de nouveau la réponse d'un des experts en la présentant comme la communauté de vues de tous les autres. Cela saute aux yeux lorsque le Canada cite l'assertion de M. Boisseau selon qui la caractérisation des risques "n'est pas d'évaluer qualitativement et quantitativement la probabilité et la gravité des effets indésirables des résidus ... sur les consommateurs ... mais de protéger la santé des consommateurs contre tout effet indésirable associé à ces résidus". Dans le même contexte, le Canada prétend également que les experts sont unanimes à confirmer l'établissement d'une LMR. Cette façon de présenter les choses est tout simplement contraire à la vérité. En réalité, ni M. Boobis, ni M. Guttenplan ne font référence à la "protection de la santé du consommateur contre tout effet indésirable" ou à l'établissement d'une LMR. Ces deux experts se contentent plutôt d'une détermination qualitative, et si possible quantitative – avec les incertitudes que cela implique – de la probabilité de survenue ou de la gravité des effets indésirables potentiels sur la santé. Il s'ensuit par conséquent que la réponse de M. Boisseau comporte un jugement subjectif et une étape de la procédure auxquels ne souscrivent pas MM. Boobis et Guttenplan, contrairement à ce qu'affirme le Canada. Qui plus est, le Canada persiste dans son erreur de considérer que ce qui compte, c'est la "probabilité" de survenue d'un effet indésirable, alors que l'Organe d'appel a précisé dans l'affaire *Hormones* que ce qu'implique l'Annexe A 4) de l'*Accord SPS*, ce n'est pas la probabilité mais l'éventualité (la possibilité) d'un tel effet.

¹ Le Canada et M. Boisseau divergent cependant sur le contenu du panier de la ménagère qui selon le Canada est de 300 g de muscle et selon M. Boisseau, de 500 g.

Q7. Veuillez formuler des observations concernant la déclaration des CE figurant au paragraphe 140 des réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial, selon laquelle "quelle que soit la méthode d'évaluation des risques suivie, toutes sont fondées sur une approche déterministe de la caractérisation des risques, et présentent de sérieuses limitations dans des situations non linéaires, comme dans le cas présent en ce qui concerne les hormones". À votre avis, l'orientation actuellement proposée par la Commission du Codex Alimentarius en matière d'évaluation des risques apporte-t-elle une solution à ces situations? Les évaluations de risques concernant les hormones en cause, effectuées par le JECFA en 1988 et 1999, étaient-elles adaptées à ces situations? [voir les observations du Canada, au paragraphe 72 de sa communication présentée à titre de réfutation]

Observations des États-Unis

24. Les États-Unis font référence aux réponses des experts à cette question aux paragraphes 15, 16 et 17 de leur communication. Une fois encore, les États-Unis citent de manière sélective les vues des "experts", alors que, visiblement, seuls MM. Boisseau et Boobis adhèrent à l'argumentation des États-Unis. De plus, l'erreur de base de ces scientifiques, des États-Unis (et du Canada en l'espèce), ainsi d'ailleurs que du Comité mixte tient à ce qu'ils considèrent tous que l'œstradiol n'est pas génotoxique et n'agit que par le canal de ses récepteurs aux œstrogènes. S'appuyant sur cette hypothèse erronée, qui repose sur des données anciennes et obsolètes, ils en viennent tous à conclure qu'il existe une dose-seuil en dessous de laquelle il n'y a pas de risque appréciable imputable à une exposition toute la vie durant.

25. Une telle affirmation est surprenante venant des États-Unis étant donné que leurs propres scientifiques n'y souscrivent plus. Depuis 2002, le Rapport des États-Unis sur les cancérrogènes range l'œstradiol parmi les substances dont la cancérogénicité est prouvée chez l'homme (voir la pièce EC-101). Effectivement, ce rapport indique, entre autres, que:

"On a de bonnes raisons de penser que la cancérogénèse due aux œstrogènes s'effectue via l'activation de leurs récepteurs. En outre, on est fondé à penser que d'autres mécanismes peuvent être à la base des effets cancérogènes que les œstrogènes produisent dans certains tissus. Une exposition prolongée à des œstrogènes entraîne une prolifération cellulaire des cellules cibles œstrogéno-dépendantes, affecte la différenciation cellulaire et modifie l'expression des gènes. Bien que des zones d'ombre subsistent dans la compréhension des mécanismes moléculaires responsables de la cancérogénicité des œstrogènes, les données disponibles montrent que la cancérogénèse due aux œstrogènes est un processus complexe, mettant en jeu des effets prolifératifs et, peut-être, des effets génotoxique directs et indirects. L'importance relative de chacun de ces mécanismes dépend vraisemblablement de la nature de l'œstrogène en cause, de celle des tissus ou des cellules exposés et de l'état métabolique dans lequel se trouve ce composé (Yager and Liehr, 1996)." (c'est nous qui soulignons)

Cet extrait montre clairement que toutes les institutions scientifiques compétentes des États-Unis ayant participé à la rédaction du rapport sont parvenues à la conclusion que les œstrogènes agissent non seulement par le truchement de leurs récepteurs mais aussi, par "d'autres mécanismes". Le rapport indique également que "les données disponibles montrent que la cancérogénèse due aux œstrogènes est un processus complexe, mettant en jeu des effets prolifératifs et, peut-être, des effets génotoxique directs et indirects". Cette observation a été mentionnée pour la première fois dans le rapport de 2002 et elle a toujours été rappelée depuis. Il est vraiment curieux que ni M. Boisseau, ni M. Boobis ne se soient exprimés sur ce point, qui tend clairement à confirmer la manière dont les CE apprécient cet élément crucial. En fait, les Communautés européennes ne font pas autre chose que ce que M. Boobis indique dans sa réponse à la question n° 7, à savoir que "En pratique, dans la mesure

où les résidus de médicaments vétérinaires présents dans les aliments peuvent être évités par la non-utilisation du médicament, il est probable que le Comité aurait refusé d'établir une DJA."

Observations du Canada

26. Les Communautés s'opposent une fois de plus à la perception sélective qu'a le Canada des réponses données par les experts. Le Canada se borne à prétendre que "les experts confirment que le JECFA était conscient de l'existence de ces "situations non linéaires" et qu'il en a tenu compte lorsqu'il a procédé à l'évaluation des risques liés aux hormones en cause".

27. La réponse de M. Boisseau est cependant plus nuancée que le souhaiterait le Canada. Cet expert indique dans sa réponse que le Comité mixte était conscient, dès 1987, de l'existence de ces situations non linéaires mais il ne s'agit que d'une remarque générale. M. Boisseau se contente de donner un exemple de cette prise de conscience générale au sujet de certaines substances sans aucun rapport avec les hormones litigieuses et à la suite de quoi le Comité mixte a décidé de ne pas établir de relation dose-réponse, ni de recommander une DJA.

28. Pourtant, en ce qui concerne l'œstradiol-17 β , M. Boisseau indique expressément qu'"au cours de sa 32^{ème} réunion, en 1987, le JECFA n'a pas abordé ce type de situation non linéaire pour l'œstradiol-17 β (...)"'. De même, en 1999, selon M. Boisseau, le Comité mixte "n'a pas pris en considération la situation non linéaire dans son évaluation des risques (...)". Dans ces conditions, l'interprétation par le Canada de la réponse de M. Boisseau sur les situations non linéaires ne tient pas.

29. Le Canada est conforté par l'exposé de M. Boobis. Toutefois, cet exposé comme celui du Comité mixte ne sont pas scientifiquement valables pour les raisons que les Communautés ont déjà données. Le Canada soutient (au paragraphe 31) que les Communautés européennes n'ont fourni aucune preuve; mais cela n'est pas vrai, car les preuves sont là et le Canada préfère ne pas en tenir compte. Par exemple, le Canada n'a fait jusqu'ici aucune observation au sujet du Rapport de 2002 des États-Unis sur les cancérogènes cité plus haut.

Q8. Veuillez décrire la procédure suivie par le JECFA pour fixer des doses journalières admissibles et élaborer des recommandations en matière de limite maximale de résidus. Veuillez signaler et décrire les éventuelles mesures prises au cours du processus d'évaluation des risques pour incorporer une marge de sécurité dans la recommandation finale.

Observations des États-Unis

30. Les États-Unis ne font pas référence aux réponses des experts à cette question, ni à celles du Comité mixte et du Codex (correspondant à la question n° 10 posée au Codex, au Comité mixte et au CIRC) et ne formulent aucune observation à leur sujet.

Observations du Canada

31. La manière dont le Canada commente les réponses données par les experts témoigne une fois de plus d'un manque de précision et d'exactitude. Le Canada, reprenant la réponse de M. Boobis à la question n° 54, affirme que la DJA constitue un seuil "qui présente un risque nul" pour la santé humaine. Pourtant, dans sa réponse, M. Boobis ne fait allusion qu'à la définition de la DJA donnée par l'OMS, à savoir une dose permettant "une exposition quotidienne pendant toute une vie sans risque appréciable". Il va sans dire qu'entre les expressions "sans aucun risque" et "sans aucun risque appréciable" la différence est de taille, puisque la seconde implique un jugement subjectif. Effectivement, ce qui peut être "appréciable" pour certains ne l'est pas forcément pour d'autres. Il n'empêche que, vu le caractère sensible de ce débat sur les hormones, ce sont précisément ces petites nuances qui font la différence. Il s'agit en fait d'un problème de gestion des risques et non

d'évaluation des risques, et en ce sens, il n'appartient pas à M. Boobis de décider en lieu et place des gouvernements démocratiquement élus des Communautés européennes dans quelle mesure un risque est "appréciable". Il faut donc que le Groupe spécial soit bien conscient de cette façon qu'a le Canada de rendre compte des réponses des experts. En fait, le Canada confond ses propres jugements subjectifs (en matière de politique générale) avec les remarques des experts scientifiques.

32. Il n'est sans doute pas surprenant que ce que dit le Canada des réponses données par les experts au sujet des LMR soit également fallacieux. Tout d'abord, il n'est pas exact de dire que "les experts ont confirmé que la LMR était un outil de gestion (...)" et que "si les résidus restent inférieurs à la LMR, il est peu probable que la DJA soit dépassée et il n'y a pas à craindre d'effets indésirables pour la santé des personnes". Primo, M. Boisseau est le seul des experts à faire allusion aux LMR dans sa réponse. Secundo, M. Boisseau indique clairement qu'une LMR est "... un outil opérationnel qui [permet], de manière pratique, d'être sûr que la DJA ne sera pas dépassée". Inversement et contrairement à ce qu'indique le Canada, M. Boisseau ne dit pas qu'"il n'y a pas à craindre d'effets indésirables pour la santé humaine". Il semble qu'à ce stade de la discussion il vaudrait mieux revenir sur le point de savoir si la DJA signifie qu'il n'y a "aucun risque" ou "aucun risque *appréciable*". En outre, le Canada affirme (au paragraphe 36) que le Comité mixte a introduit dans ses calculs une importante marge de sécurité. En réalité, aucun des arguments avancés ici par le Canada n'est exact, tout au moins dans le cas de ces hormones. En premier lieu parce que le Comité mixte n'a pas pris en considération tous les métabolites – ceux de l'œstradiol par exemple – et à commencer par les esters. Effectivement, *Maume et al.* ont confirmé la présence d'esters d'œstradiol dans la viande des animaux traités en quantité à peu près du même ordre que les résidus d'œstradiol libre. Cependant, les esters d'œstradiol constituent une classe de résidus tout à fait nouvelle qui n'avait été examinée auparavant dans aucune évaluation des risques. Leur activité biologique potentielle pourrait être beaucoup plus forte que celle de l'œstradiol lui-même. Les données récentes apportent des preuves manifestes: 1) de leur existence après administration d'œstradiol aux bovins et 2) de leur forte activité biologique par voie orale. Il est indiscutable qu'il s'agit là de données nouvelles et importantes et l'on ne pourra procéder à une évaluation précise des risques liés à la présence d'esters d'hormones stéroïdiennes qu'à la condition de disposer de données plus nombreuses. Il faudra notamment rechercher la présence d'esters de trenbolone et évaluer leur activité biologique (voir *Maume D, Deceuninck Y, Pouponneau K, Paris A, Le Bizec B et André F* (2001): *Assessment of estradiol and its metabolites in meat, APMIS*, 109:32-38, pièce EC-47). En second lieu, parce que la biodisponibilité de ces hormones est gravement sous-estimée et en troisième lieu, parce que ce qu'il est convenu d'appeler "panier de la ménagère" peut facilement conduire à l'ingestion de résidus très supérieurs à la production endogène de ces hormones, en particulier chez les enfants prépubères.

Q9. Veuillez confirmer la déclaration suivante du Canada ou formuler des observations à son sujet: "il est reconnu que le JECFA attribue seulement une DJA pour un additif alimentaire ou un médicament vétérinaire à l'examen lorsqu'il estime que la base de données scientifiques est complète et qu'il n'y a pas de questions scientifiques en suspens". [voir le paragraphe 68 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation]

Observations des États-Unis

33. Les États-Unis font référence aux réponses de MM. Boisseau et Boobis ainsi qu'à celles du Comité mixte au paragraphe 17 de leur communication.² Les États-Unis approuvent ce que dit M. Boisseau à propos de la quantité et de la qualité des données utilisées par le Comité mixte. Cela n'est toutefois pas surprenant car les données utilisées par le Comité mixte sont trop anciennes. En revanche, celles dont se sont servies les Communautés européennes sont plus récentes et rejoignent sur ce point ce que dit le Rapport des États-Unis sur les cancérogènes, à savoir que "... bien que des zones d'ombre subsistent dans la compréhension des mécanismes moléculaires responsables de la

² La question n° 11 posée au Codex, au Comité mixte et au CIRC.

cancérogénicité des œstrogènes, les données disponibles montrent que la cancérogénèse due aux œstrogènes est un processus complexe, mettant en jeu des effets prolifératifs et, peut-être, des effets génotoxiques directs et indirects ...". Il ne fait donc aucun doute que nos connaissances comportent des lacunes, mais de nouvelles données confirment la génotoxicité directe et indirecte de l'œstradiol et des autres hormones.

Observations du Canada

34. Le Canada tire des réponses données par le Comité mixte des conclusions qui sont manifestement erronées. Le Comité mixte a fait sur ce point un exposé abrégé de caractère général qui ne nous permet en rien de savoir si la situation idéale qu'il décrit peut être prise en considération dans le cas des hormones car les évaluations auxquelles il a procédé remontent à 1988 et sont trop anciennes par rapport aux données scientifiques actuelles.

Q10. Aux paragraphes 129 et 168 de leurs réponses aux questions posées par le Groupe spécial, les Communautés européennes déclarent que "selon son mandat habituel, le JECFA n'est pas autorisé à examiner toutes les options de gestion des risques disponibles mais doit se borner à proposer ou à ne pas proposer des LMR". Le Codex dispose-t-il, en matière de gestion des risques, d'autres options que 1) de fixer une LMR, 2) d'établir qu'aucune LMR n'est nécessaire ou 3) de ne formuler aucune recommandation?

Observations des États-Unis

35. Les États-Unis ne font pas référence aux réponses de M. Boisseau ni à celle du Codex et du Comité mixte à cette question et ne font aucune observation à leur sujet.³

Observations du Canada

36. Les Communautés européennes constatent que, à l'instar de la question elle-même, les observations formulées par le Canada mélangent une fois de plus ce qu'il faut entendre par gestion des risques selon la terminologie du Codex Alimentarius et du Comité mixte et ce que ce terme devrait recouvrir aux termes de l'*Accord SPS* dans l'interprétation qu'en donne l'Organe d'appel dans son rapport sur l'affaire *Hormones*.

Q11. À votre avis, quels devraient être les volets d'une évaluation qualitative des risques, par rapport à une évaluation quantitative des risques? [voir le paragraphe 82 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation]

Observations des États-Unis

37. Les États-Unis ne font pas référence aux réponses des experts (MM. Boisseau, Boobis et Cogliano) à cette question et ne font aucune observation à ce sujet.

Observations du Canada

38. S'appuyant (aux paragraphes 42 et 43) sur les réponses des deux experts (MM. Boisseau et Boobis) à cette question et aux questions suivantes, le Canada conclut qu'une évaluation des risques qui ne comprendrait pas une étude de la relation dose-réponse serait incomplète. Toutefois, comme l'expliquent les autres scientifiques qui ont répondu à ces questions, les Communautés européennes ont procédé à une évaluation qualitative (et, lorsque c'était possible, quantitative) de la relation dose-réponse. Par ailleurs, le Canada exprime des critiques (au paragraphe 43) concernant

³ La question n° 12 posée au Codex, au Comité mixte et au CIRC.

l'applicabilité des monographies rédigées par le CIRC à la conduite d'une évaluation de la relation dose-réponse, en invoquant le rapport de 1998 de l'Organe d'appel sur l'affaire *Hormones*. En fait, la prise de position de l'Organe d'appel dont le Canada fait état est partiellement erronée et hors de propos aujourd'hui. Elle est erronée parce que l'évaluation des substances chimiques, comme les trois hormones naturelles, à laquelle procède le CIRC est utilisée depuis des années par des gouvernements responsables pour leur propre évaluation des risques et il est tout simplement inexact et infondé sur le plan scientifique de laisser entendre que cette évaluation n'est pas suffisante pour servir de base à une évaluation des risques. Cela tient au fait que les données toxicologiques et autres éléments d'appréciation scientifiques sur lesquels le Comité mixte et le CIRC s'appuient pour émettre leurs conclusions sont les mêmes: ces deux instances décident de la cancérogénicité d'une substance à partir d'études *in vitro* et *in vivo* et elles extrapolent à l'homme les résultats obtenus sur des modèles animaux (lorsqu'il n'existe aucune preuve directe issue de l'expérimentation sur des sujets humains). Il n'y a rien dans la base de données du Comité mixte et dans la méthodologie qu'il emploie qui soit différent des données et de la méthodologie utilisées par le CIRC. Il est impératif de bien le comprendre. S'agissant de données relatives aux résidus présents dans la viande à la suite de traitements anabolisants, le CIRC les exploitera de la même manière que le fait normalement le Comité mixte. La différence vient de ce que le Comité mixte est parvenu à la conclusion que les trois hormones naturelles ne sont pas génotoxiques, ce qui n'est pas la conclusion que le CIRC a tirée d'un ensemble de données toxicologiques sensiblement identiques. Mais une fois que le Comité mixte a conclu à l'existence d'un seuil de sécurité, il s'est appuyé sur les données relatives aux résidus présents dans la viande des animaux traités pour voir si ce seuil de sécurité théorique dont il présumait l'existence pouvait être dépassé. C'est un exercice auquel le CIRC n'avait pas à se livrer, étant donné que les autres données directes et indirectes qu'il avait examinées lui permettaient de caractériser ces hormones comme des substances dont la cancérogénicité pour l'homme était avérée. De plus, les données les plus récentes citées et utilisées par les Communautés européennes, qui sont également citées pour la première fois dans le Rapport de 2002 des États-Unis sur les cancérogènes, confirment que les œstrogènes sont génotoxiques selon un mode d'action direct et indirect. Cela enlève donc toute valeur aux données concernant les résidus présents dans la viande de bovins traités auxquelles fait référence le paragraphe 200 du rapport de 1998 de l'Organe d'appel.

39. Cela dit, il convient de souligner qu'en tout état de cause, les évaluations des risques effectuées en 1999, 2000 et 2001 par les Communautés européennes reposaient également sur des résidus présents dans la viande de bovins traités par ces hormones à des fins anabolisantes, résidus générés dans les conditions d'utilisation réelles, c'est-à-dire conformément aux bonnes pratiques vétérinaires mais sans qu'une utilisation impropre ou abusive puisse être exclue. Ces études ont montré que les quantités de résidus présentes dans la viande des animaux traités sont de loin supérieures à celles qui sont prises en compte dans les études anciennes et obsolètes sur lesquelles les parties défenderesses et le Comité mixte fondent leurs conclusions. En outre, les doses de résidus ingérées par des enfants prépubères consommant de la viande d'animaux traités seraient supérieures aux DJA et aux LMR établies par le Comité mixte si l'on tenait compte du niveau de production endogène de ces trois hormones naturelles, qui est beaucoup plus faible chez un sujet prépubère. C'est pourquoi les Communautés européennes jugent impératif de communiquer pour examen au Groupe spécial, à ses experts et à elles-mêmes ces données anciennes ainsi que les méthodes de mesure et d'évaluation qui leur ont été appliquées. Ce n'est qu'à partir de ce moment qu'on pourra parvenir à une conclusion valable au sujet de l'exactitude de ces anciennes données et de leur applicabilité à l'évaluation des risques.

Q12. De quelle manière est abordée l'incertitude scientifique dans les évaluations de risques, en général? S'agissant de l'évaluation des risques découlant de la consommation de viande traitée aux hormones de croissance en cause, comment l'incertitude scientifique a-t-elle été prise en considération par le JECFA/le Codex? Comment diffère cette approche de celle qu'ont adoptée les Communautés européennes dans leur évaluation des risques découlant de la consommation de viande traitée aux hormones de croissance en cause?

Observations des États-Unis

40. Bien que faisant référence à la réponse de M. Boobis à cette question aux paragraphes 17 et 20 de leur communication⁴, les États-Unis n'ont pas analysé le problème des incertitudes scientifiques ni formulé d'observations à ce sujet.

Observations du Canada

41. Une fois encore, le Canada avance un argument oiseux (au paragraphe 46) en affirmant que les Communautés européennes n'agissent pas de manière cohérente du fait qu'elles interdisent la viande de bovins traités aux hormones mais autorisent la consommation de denrées alimentaires (comme le lait, les œufs ou la viande) qui contiennent certaines de ces hormones à des concentrations plusieurs fois supérieures. Cet argument, invoqué par les deux parties devant le Groupe spécial de 1997, a été nettement rejeté par l'Organe d'appel dans son rapport de 1998 (au paragraphe 221) comme étant "absurde". Les Communautés européennes s'étonnent donc que le Canada le remettent sur le tapis.

C. ÉVALUATION DE L'ŒSTRADIOL-17B

Q13. À votre avis, dans quelle mesure l'évaluation des risques effectuée par les CE détecte-t-elle la possibilité que les résidus d'œstradiol-17β décelés dans les viandes issues d'animaux auxquels cette hormone a été administrée à des fins anabolisantes, conformément aux bonnes pratiques vétérinaires, exercent des effets indésirables, notamment cancérogènes ou génotoxiques, sur la santé humaine? Dans quelle mesure l'évaluation des risques effectuée par les CE évalue-t-elle l'éventuelle apparition de ces effets indésirables?

Observations des États-Unis

42. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boobis, Boisseau et Guttenplan) aux paragraphes 19, 20, 21, 32, 37 et 84 de leur communication. Toutefois, le thème de base de toutes les observations formulées par les États-Unis tourne autour d'une erreur fondamentale, à savoir que ces hormones et en particulier l'œstradiol-17β, ne sont pas cancérogènes en raison de l'existence d'un seuil de sécurité. C'est une erreur de fond, au sujet de laquelle les Communautés européennes se sont déjà expliquées plus haut (par exemple au sujet de la question n° 7).

Observations du Canada

43. Lorsque le Canada affirme que les réponses de MM. Boobis, Boisseau et Guttenplan indiquent toutes que l'évaluation des risques effectuée par les CE "était défectueuse, d'une manière ou d'une autre, en ce qui concerne l'évaluation de la survenue potentielle d'effets indésirables", il ne donne vraiment pas dans la nuance. En effet, M. Guttenplan en particulier a expressément indiqué que "... les CE ont réalisé un travail approfondi d'identification des éventuels effets indésirables sur la santé humaine de l'œstradiol-17β" et qu'elles ont "... effectué en outre des études détaillées des concentrations de résidus dans les animaux et dans l'environnement". Plus important encore, le Canada déclare (aux paragraphes 49 à 51) qu'"aucune preuve n'indique que ce potentiel [génotoxique] se manifeste *in vivo* (par opposition à ce qui se produit *in vitro*)", que M. Boisseau n'est pas de l'avis des Communautés européennes "à l'instar de la plupart des autres experts et des organismes scientifiques internationaux" et que la décision des Communautés européennes de ne pas procéder à une évaluation complète des risques "n'était pas étayée par les preuves". Aucune de ces affirmations n'est correcte. Les Communautés européennes ont montré que les preuves sans cesse plus nombreuses apportées par les études *in vivo* témoignent de la génotoxicité directe de l'œstradiol-17β et de ses

⁴ Il n'est pas fait référence à la réponse de M. Boisseau à cette même question.

métabolites catéchiques pour les tissus animaux et humains ainsi que de la mutagénicité des métabolites de ce composé chez les animaux de laboratoire.

- Li *et al.* (2004) ont montré que des adduits de l'E2-3,4-quinone (le métabolite de l'E2 supposé cancérigène) avec l'ADN en position N7 de la guanine (N7Gua) et en position N3 de l'adénine (N3Ade) étaient présents dans l'ADN de la glande mammaire de rats ACI après injection de 4-OH-E2 ou d'E2-3,4-quinone (pièce EC-121).
- Markushin *et al.* (2003) ont mis en évidence la présence d'adduits de la 4-OH-E2 et de la 4-OH-œstrone (E1) avec l'ADN en position N3Ade (et en partie en position N7Gua) dans du tissu mammaire de sujets humains de sexe féminin (pièce EC-118).
- Chakravarti *et al.* (2001) ont mis en évidence des mutations au niveau du gène H-ras dans la peau de souris SENCAR après application topique d'E2-3,4-quinone et ces mêmes auteurs ont observé en 2003 des mutations similaires dans la glande mammaire de rats ACI après administration d'E2-3,4-quinone. Le type de mutation observé *in vivo* dans ces deux systèmes d'épreuve animaux peut s'expliquer par la dépurination des adduits N3Ade. Ces travaux ont fait l'objet d'un examen critique par Cavalieri *et al.* (2006) (pièce EC-48).
- Cavalieri *et al.* (2006) ont utilisé comme modèle le rat Big Blue[®] pour évaluer le pouvoir mutagène de l'E2 et de la 4-OH-E2 *in vivo* et ils ont constaté que les deux composés étaient effectivement mutagènes. Le spectre mutationnel observé dans le cas de la 4-OH-E2 correspondait à la formation et à la dépurination d'adduits en position N3Ade (pièce EC-125).

44. Il convient de noter que la concentration des adduits de l'ADN et le niveau de l'activité mutagène observés dans ces études ne sont pas très élevés et paraissent beaucoup plus bas qu'avec la plupart des génotoxines connues, ce qui indique que la génotoxicité de l'œstradiol pourrait être faible. Cela pourrait être également le cas des autres hormones et expliquer pourquoi les tests habituels de génotoxicité ne donnent que des résultats négatifs ou douteux avec ces composés. Par ailleurs, l'activité génotoxique de l'œstradiol-17 β et de ses métabolites mesurée lors de tests sur rongeurs *in vivo* a pu être masquée par les aliments, qui contiennent généralement des concentrations élevées de phyto-œstrogènes, issus notamment du soja. On a récemment signalé que plusieurs phyto-œstrogènes provoquent l'induction d'une enzyme, la quinone-réductase, qui inactive les quinones des œstrogènes catéchiques et par voie de conséquence réduit les lésions de l'ADN (Bianco *et al.*, pièce EC-124).

45. Par conséquent, le problème qui se pose n'est pas de savoir s'il y a ou non une génotoxicité *in vivo*, mais de déterminer combien il faudra encore de preuves aux parties défenderesses pour qu'elles soient amenées à reconsidérer leur position, comme le Comité mixte et le Canada l'ont fait il y a peu dans le cas d'autres substances, le Carbadox par exemple.

Q14. À votre avis, l'évaluation des risques menée par les Communautés européennes sur l'œstradiol-17 β applique-t-elle les lignes directrices du Codex sur l'évaluation des risques, notamment les quatre étapes de la procédure: identification des dangers, caractérisation des dangers, évaluation de l'exposition et caractérisation des risques ayant trait à l'œstradiol-17 β ?

Observations des États-Unis

46. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boobis, Boisseau et Guttenplan) à cette question aux paragraphes 19, 20 et 32 de leur communication. Selon ce qu'affirment les États-Unis au paragraphe 19, "les réponses des experts confirment que, si d'après leur Avis, les CE se

livrent effectivement à une identification des dangers, première étape de l'évaluation des risques, elles ne mènent à bien en revanche aucune des trois étapes suivantes". Les Communautés européennes contestent cette citation sélective et les conclusions partiales qu'en tirent les États-Unis. Il ne fait aucun doute que M. Guttenplan soutient la position des CE sur ce point.

Observations du Canada

47. Lorsque le Canada affirme que "MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan pensent, comme le Canada, que les CE n'ont pas suivi les lignes directrices du Codex en matière d'évaluation des risques" et que "Les experts partagent les préoccupations du Canada concernant les omissions injustifiées d'éléments importants que présente l'évaluation des risques effectuée par les CE (et le SCMVSP)", il énonce manifestement une contre-vérité.

48. Ni M. Boisseau, ni M. Boobis, ni M. Guttenplan ne font de commentaires précis au sujet des craintes exprimées par le Canada. Par conséquent, présenter les réponses des experts comme s'ils avaient dit: "Bien sûr, le Canada a raison", c'est à tout le moins prendre ses rêves pour des réalités.

49. Plus précisément, on ne peut guère dire que la position exprimée par M. Boisseau soit "très critique vis-à-vis de la décision des CE de ne pas suivre les lignes directrices du Codex" comme le Canada la relate. M. Boisseau s'est expressément exprimé comme suit: "Les Communautés européennes n'indiquent nulle part dans leur communication qu'elles n'ont pas l'intention de suivre les lignes directrices du Codex sur l'évaluation des risques, notamment les quatre étapes d'identification des dangers, de caractérisation des dangers, d'évaluation de l'exposition et de caractérisation des risques. Au contraire, les remarques qui suivent indiquent que les Communautés européennes envisagent cette même approche pour évaluer le risque associé aux résidus d'activateurs de croissance." Dans ces conditions, comment le Canada peut-il qualifier la position de M. Boisseau de "très critique à l'égard de la décision des CE de ne pas suivre les lignes directrices du Codex"? C'est tout le contraire.

50. Il est vrai, certes, que dans la réponse de M. Boisseau figure entre parenthèses, à la fin de son exposé, l'observation suivante: "Selon ces deux déclarations, il devient nécessaire d'affiner l'évaluation de l'exposition aux résidus d'hormones", mais c'est dénaturer complètement cette observation que de l'interpréter comme une critique selon laquelle les Communautés européennes "n'auraient pas dû abandonner toute la méthode d'évaluation des risques" et plus encore, de considérer que cette conclusion confirme la communication du Canada. Une fois de plus, de la part du Canada, ce n'est guère plus qu'un vœu pieux.

51. Il n'est pas surprenant que les observations du Canada à propos de la réponse de M. Guttenplan soient plus que sélectives. Selon ce que prétend le Canada, M. Guttenplan émet des critiques au sujet de la caractérisation des dangers et de la caractérisation des risques effectuées par les Communautés européennes "pour des raisons identiques à celles qu'avancent les autres". Les Communautés européennes se demandent quels sont ces autres et sur quoi se fonde le Canada pour être aussi catégorique dans ses affirmations.

52. Sur le fond, le Canada passe totalement sous silence ce qu'a expressément déclaré M. Guttenplan, à savoir que "les CE ont appliqué strictement les lignes directrices du Codex concernant l'identification des dangers, et elles ont été très rigoureuses en ce qui a trait à l'évaluation de l'exposition". Cette affirmation infirme bel et bien l'observation du Canada selon laquelle "les CE n'ont pas fait grand-chose qui ressemble à une évaluation de l'exposition".⁵ Dans ces conditions, les Communautés européennes trouvent également surprenant que, selon le Canada, elles aient admis "ne pas avoir procédé à une évaluation de l'exposition, parce qu'elles ne le pouvaient pas". Le

⁵ Voir les observations du Canada au sujet des réponses des experts, paragraphe 54.

paragraphe 141 de la communication présentée à titre de réfutation par les CE s'inscrit en faux contre cette affirmation.

D. CONSOMMATION DE VIANDE CONTENANT DES HORMONES

a) Cancérogénicité

Q15. Le fait que l'œstradiol-17 β ait été identifié comme étant un agent cancérogène pour l'homme signifie-t-il que ce composé est susceptible d'exercer des effets indésirables sur la santé humaine lorsqu'il est consommé dans la viande d'animaux traités aux hormones à des fins anabolisantes? Votre réponse dépend-elle du fait que les bonnes pratiques vétérinaires aient été respectées? [voir les paragraphes 206 et 207 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), le paragraphe 121 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada), les paragraphes 97 et 98 de la réponse des CE aux questions posées par le Groupe spécial, les paragraphes 76, 77, 150, 155 et 156 de la première communication des États-Unis, les paragraphes 35 à 40 et le paragraphe 46 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation]

Observations des États-Unis

53. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boobis, Boisseau, Guttenplan et Cogliano) aux paragraphes 34, 38, 42 et 43 de leur communication. Les États-Unis trouvent plus commode de ne faire aucune observation au sujet de l'affirmation catégorique de M. Boisseau dans laquelle il précise: "ma réponse dépend de la mise en œuvre efficace de bonnes pratiques vétérinaires".

Observations du Canada

54. Il convient de noter d'emblée qu'aucun des experts n'est "d'accord avec le Canada" au sujet des effets cancérogènes de l'œstradiol-17 β . En fait, aucun d'entre eux ne prend position sur l'une quelconque des allégations du Canada.

55. Dans le résumé sans nuances qu'il fait des réponses des experts, le Canada soutient que "la plupart des experts affirment qu'une exposition à cette source minimale d'œstradiol-17 β ne présenterait "aucun risque appréciable" d'effets indésirables". Cette affirmation est inexacte car les experts expriment des vues très divergentes dans leurs réponses et la plupart d'entre eux adhèrent à la position des CE.

56. M. Boisseau est simplement d'avis "qu'il est improbable que l'œstradiol-17 β produise des effets indésirables sur la santé humaine lorsqu'il est consommé dans la viande d'un animal traité aux hormones à des fins anabolisantes". Cependant, l'emploi du terme "improbable" est empreint de subjectivité. Par ailleurs, M. Boisseau subordonne explicitement sa position au respect des bonnes pratiques vétérinaires, sans quoi "tout le travail mené ... dans le but ... de protéger la santé humaine contre les résidus de médicaments vétérinaires est vain".

57. M. Cogliano déclare explicitement que "le fait que l'œstradiol-17 β ait été identifié comme étant un agent cancérogène pour l'homme signifie que ce composé est susceptible d'exercer des effets indésirables sur la santé humaine lorsqu'il est consommé dans la viande d'animaux traités aux hormones à des fins anabolisantes". Cette assertion n'est guère en faveur de la théorie défendue par le Canada, selon laquelle la consommation de viande de bovins traités à l'œstradiol-17 β ne comporte pas de "risque appréciable".

58. En outre, M. Guttenplan fait observer que "si l'on estime que l'expression "susceptible de" implique une possibilité, alors on ne peut exclure les effets indésirables. Ceux-ci sont toutefois improbables si les bonnes pratiques vétérinaires sont respectées." Comme M. Boisseau, M. Guttenplan fait donc allusion à l'éventualité d'effets indésirables sur la santé humaine. Pourtant, comme on peut s'en rendre compte à la lecture de sa réponse (qu'il est intéressant de confronter à celle de M. Boisseau), cette assertion comporte une part de subjectivité qui justifie, dans le cas où la décision politique serait de ne prendre "aucun risque", d'exclure toute éventualité, si improbable qu'elle soit. C'est d'autant plus justifié dans ce cas particulier, où l'on peut très sérieusement douter que les BPV soient toujours respectées, une situation qui même aux dires de M. Boisseau, rendrait "vaines" toutes les hypothèses.

59. Enfin, le Canada soutient que, selon les données des Communautés européennes, "la pose d'implants hormonaux multiples a donné lieu à des résidus qui restent inférieurs aux DJA". En réalité, les données obtenues lors de l'étude des CE dont il est question (celle de *Daxenberger et al. 2000*) ont montré que les résidus résultant d'une utilisation impropre des implants seraient très largement supérieurs aux DJA.

Q16. Les preuves scientifiques sur lesquelles reposent les avis du CSMVSP corroborent-elles la conclusion selon laquelle les effets cancérogènes des hormones en question sont liés à un mécanisme autre que l'activité hormonale? [voir le paragraphe 148 des réponses des Communautés européennes aux questions posées par le Groupe spécial et les paragraphes 35 à 40 et 46 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation]

Observations des États-Unis

60. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan) à cette question aux paragraphes 34, 36 et 54 de leur communication. Tout en prétendant que tous les experts souscrivent à l'idée selon laquelle aucune donnée scientifique n'indique que les effets de l'œstradiol-17 β pourraient être dus à un autre mécanisme que l'activité hormonale de ce composé, les États-Unis sont obligés de reconnaître, dans le même paragraphe (34), que sur ce point, la position de M. Guttenplan est plus nuancée. L'interprétation que les États-Unis donnent des autres déclarations de M. Guttenplan, qui tend à suggérer que cet expert associe la cancérogénicité à l'activité hormonale, est tout simplement erronée. Les Communautés européennes ont expliqué à plusieurs reprises (par exemple ci-dessus au sujet de la question n° 13) qu'en 2002 on possédait suffisamment de données expérimentales *in vivo* et que ces données ne cessent de s'accumuler depuis. En outre, l'expérimentation en culture cellulaire révèle que l'œstradiol-17 β est mutagène. Par exemple, Kong *et al.* (Int. J. Oncology, 17: 1141-1149, 2000) ont observé la mutagénicité de l'œstradiol-17 β dans des cultures de cellules ovariennes de hamster V79 et plus récemment Zhao *et al.*, dans un article dont l'un des auteurs est M. Guttenplan lui-même (Chem. Res. Toxicol. 19:475-479, 2006, pièce EC-110) ont montré qu'un métabolite catéchique de l'œstradiol-17 β hydroxylé en position 4 (4-OH) se révèle mutagène pour les cellules embryonnaires de rat BB (*BB Rat2*). Dans cette étude, les cellules en question qui avaient subi des traitements multiples avec des doses de 50 à 200 nM de 4-OH-œstradiol-17 β ont présenté des mutations qui étaient fonction de la dose appliquée, l'augmentation des mutations étant significative après trois traitements avec une dose de 200 nM. Le spectre mutationnel obtenu après ce traitement par le 4-OH-œstradiol-17 β était différent des mutations naturelles observées dans les cellules témoins (non traitées), ce qui renforce l'hypothèse selon laquelle ces mutations sont effectivement causées par l'œstrogène catéchique hydroxylé en position 4. L'œstradiol-17 β hydroxylé en position 2 (2-OH-œstradiol-17 β) ne provoque pas de mutations. Ces résultats militent en faveur de l'hypothèse selon laquelle ces deux métabolites catéchiques sont différents quant à leur cancérogénicité et à leur aptitude à provoquer la transformation des cellules normales de l'épithélium mammaire humain appartenant à la lignée MCF-10F comme l'ont montré Russo *et al.* (J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 87: 1-25, 2003, pièce EC-115). De plus, ils sont particulièrement importants du fait que le métabolite catéchique 4-OH de l'œstradiol-17 β a été mis en

évidence dans le tissu mammaire de souris en utilisant un modèle où la tumorigénèse mammaire dépend de la présence d'œstradiol (Devanesan *et al.* Carcinogenesis, 22: 1573-1576, 2001; pièce EC-122); Yue *et al.* J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 86: 477-486, 2003; pièce EC-90) ainsi que dans le tissu mammaire humain (Yue *et al.* J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 86: 477-486, 2003; pièce EC-90).

61. En ce qui concerne l'étude de Chakravarti *et al.* (Oncogene, 20: 7945-7953, 2001; pièce EC-48), qui est critiquée par M. Boobis, il convient d'expliquer qu'elle a permis de mettre en évidence des mutations au niveau du gène *H-ras* dans la peau de souris SENCAR après traitement cutané par l'E2-3,4-quinone, le caractère spécifique des mutations observées étant compatible avec la dépurination attendue de l'adénine consécutive à la formation d'un adduit de cette quinone avec l'adénine nucléique. Ce résultat témoigne de la mutagénicité de l'œstradiol chez l'homme pour les raisons suivantes: primo, nous savons qu'il y a métabolisation oxydative de l'œstradiol-17 β en E2-3,4-quinone dans le tissu mammaire humain car on y a décelé la présence d'adduits de l'E2-quinone avec le glutathion (Yue *et al.* J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 86: 477-486, 2003; pièce EC-90). Secundo, des adduits de l'E2-3,4-quinone avec l'adénine et la guanine ont également été mis en évidence dans le tissu mammaire de rats ACI après injection de 4-OH-E2 ou de E2-3,4-quinone dans la glande mammaire (Carcinogenesis, 25: 289-297, 2004; pièce EC-121). Ces résultats sont passés sous silence par M. Boobis comme par les États-Unis.

Observations du Canada

62. À la différence des États-Unis, le Canada critique l'adhésion de M. Guttenplan aux conclusions des Communautés européennes au motif qu'il n'a pas procédé à une analyse personnelle. Par contre, le Canada n'a visiblement aucune peine à se fier à ce que dit M. Boisseau, lequel se contente simplement d'invoquer les rapports (anciens) du Comité mixte et n'a donc pas non plus procédé à une analyse personnelle. On voit que le Canada traite les réponses de manière discriminatoire, privilégiant celles qui cadrent avec ses objectifs. Quoi qu'il en soit, comme les Communautés européennes l'ont expliqué plus haut, M. Guttenplan a publié avec d'autres chercheurs plusieurs articles dans des revues avec comité de lecture, dont le plus intéressant remonte juste à quelques mois (Chem. Res. Toxicol. 19: 475-479, 2006; pièce EC-110). L'étude en question consistait à évaluer, en utilisant le rat Big Blue[®] comme modèle, la mutagénicité de l'œstradiol-17 β et du 4-OH-E2 *in vivo*; les deux composés se sont révélés mutagènes. Le spectre mutationnel observé correspond à la formation et à la dépurination d'adduits en position N3Ade.

Q17. Pourriez-vous formuler des observations concernant la déclaration du Canada selon laquelle "par ailleurs, les études réalisées à la demande des Communautés européennes n'ont permis de découvrir aucune preuve de la présence de "métabolites à structure catéchol" – c'est-à-dire de métabolites de l'œstradiol considérés comme étant la source de son potentiel génotoxique – dans la viande d'animaux traités"? Quelles répercussions aurait l'absence ou la présence de métabolites à structure catéchol? [voir le paragraphe 102 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation, pièce EC-51A]

Observations des États-Unis

63. Les États-Unis font référence aux réponses de MM. Boisseau, Boobis et Cogliano à cette question au paragraphe 44 de leur communication et se gardent bien de faire allusion à la franche réponse de M. Guttenplan.

64. De plus, leur observation au sujet de la réponse de M. Cogliano est trompeuse car cet expert ne conclut pas "que des métabolites catéchiques ne se sont pas formés en concentrations décelables à partir du composé initial" mais plutôt que "*l'absence de ces métabolites pourrait signifier soit 1) [ce qui indiqué ci-dessus], soit 2) qu'une certaine concentration de ces métabolites [catéchiques] s'est*

formée, mais que la sensibilité des méthodes de test utilisées n'a pas été suffisante pour les détecter". (c'est nous qui soulignons) Les CE ont effectivement expliqué plus haut (au sujet de la question n° 13) que les données issues d'études *in vivo* sont de plus en plus nombreuses à montrer de façon amplement suffisante que l'œstradiol-17β et ses métabolites catéchiques sont directement génotoxiques pour les tissus humains et animaux, les métabolites en question se révélant également mutagènes chez les animaux de laboratoire.

65. À noter que la concentration des adduits avec l'ADN et le niveau de l'activité mutagène dont font état ces études ne sont peut-être pas très élevés. En fait, ils sont vraisemblablement beaucoup plus faibles qu'avec la plupart des génotoxines connues, ce qui indique que l'œstradiol-17β serait faiblement génotoxique. Comme ce peut être aussi le cas des autres hormones, cela expliquerait pourquoi les tests de génotoxicité habituels donnent des résultats négatifs ou douteux avec ces composés. Il se peut aussi que l'activité génotoxique de l'œstradiol-17β et de ses métabolites soit masquée par certains aliments lorsqu'elle est mesurée chez des rongeurs *in vivo*. (Bianco *et al.*, 2005; pièce EC-124).

66. En définitive, il est désormais admis que les œstrogènes peuvent être génotoxiques avec un mode d'action direct ou indirect et ce, même par les États-Unis depuis la publication de leur Rapport de 2002 sur les cancérogènes évoqué plus haut; toute affirmation du contraire par les États-Unis est nécessairement dépourvue de crédibilité.

Observations du Canada

67. Le Canada est en désaccord avec M. Guttenplan au sujet de la quantité de métabolites catéchiques et se réfère pour cela à la confirmation donnée par "les autres experts". Toutefois, comme le Canada n'indique pas le nom de ces experts, la remarque est plutôt imprudente. Sur le fond, les Communautés européennes jugent remarquable que le Canada s'abstienne de critiquer M. Guttenplan lorsqu'il déclare que "l'absence de catéchols ne signifie pas que la viande des animaux traités aux œstrogènes ne présente pas de risques de génotoxicité".

68. Par ailleurs, les Communautés européennes voudraient souligner que, faute d'affirmation contraire, le Canada est visiblement d'accord avec M. Cogliano lorsque celui-ci indique que "la présence de métabolites à structure catéchol renforcerait l'éventualité de l'apparition d'effets indésirables. L'absence de ces métabolites pourrait signifier soit 1) que le composé d'origine n'a pas généré une quantité détectable de métabolites à structure catéchol, soit 2) qu'une certaine concentration de ces métabolites s'est formée, mais que la sensibilité des méthodes de test utilisées n'a pas été suffisante pour les détecter." Comme indiqué ci-dessus, c'est l'explication la plus plausible.

Q18. Veuillez formuler des observations concernant l'argument des États-Unis selon lequel les Communautés européennes n'apportent pas de preuves scientifiques de la génotoxicité de l'œstradiol-17β. Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi? [voir les paragraphes 118 et 119 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), les paragraphes 123 et 124 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada), les paragraphes 87 à 91 et 153 à 156 de la première communication des États-Unis, les paragraphes 35 à 40 et 46 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation et les paragraphes 90 à 97 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation]

Observations des États-Unis

69. Les États-Unis font référence aux réponses de MM. Boobis et Cogliano à cette question aux paragraphes 25 et 44 de leur communication et évitent soigneusement de s'étendre sur les réponses de

MM. Boisseau et Guttenplan. La réponse de ce dernier ne "confirme" certainement pas – contrairement à ce que soutiennent les États-Unis (au paragraphe 35) – que "les données scientifiques citées par les CE dans leurs Avis ne corroborent pas la conclusion selon laquelle l'œstradiol-17β est génotoxique aux concentrations présentes dans les résidus contenus dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes". Bien au contraire, M. Guttenplan confirme l'existence de ces éléments de preuve et il affirme que "les preuves sont actuellement encore plus formelles", en citant une étude de 2004.

70. En outre, les États-Unis avancent (au paragraphe 36) que les Communautés européennes ont omis d'expliquer pour quelle raison l'évaluation qu'elles ont faite de l'œstradiol-17β ne s'est pas conformée à la directive du CMV qui exige confirmation d'un test positif *in vitro* par un autre test approprié *in vivo*. Cette observation est de mauvaise foi car l'industrie pharmaceutique, les Membres défenseurs et le Comité mixte, c'est-à-dire ceux qui soutiennent que ces substances sont sans danger, devrait fournir la preuve que l'œstradiol-17β n'est pas génotoxique *in vivo*. Les CE ont rempli leurs obligations en finançant un certain nombre d'études et en recueillant des données de plus en plus nombreuses tirées d'essais *in vivo* et prouvant la génotoxicité directe de ces hormones, en particulier celle de l'œstradiol-17β. Il est maintenant grand temps que les États-Unis (et le Canada) cessent de reprocher aux Communautés européennes de ne pas fournir des preuves qu'ils ne possédaient pas eux-mêmes lorsqu'ils ont autorisé ces hormones il y a plus de 30 ans et fassent l'effort de prouver ce qu'ils proclament, c'est-à-dire que ces hormones n'ont pas d'effets génotoxiques directs. Plutôt que de critiquer les Communautés européennes sur la base de considérations purement hypothétiques, les États-Unis auraient mieux fait de tenter d'expliquer ce que mentionne leur Rapport de 2002 sur les cancérogènes, à savoir:

"On a de bonnes raisons de penser que la cancérogénèse due aux œstrogènes s'effectue via l'activation de leurs récepteurs. En outre, on est fondé à penser que d'autres mécanismes peuvent être à la base des effets cancérogènes que les œstrogènes produisent dans certains tissus. Une exposition prolongée à des œstrogènes entraîne une prolifération cellulaire des cellules cibles œstrogéno-dépendantes, affecte la différenciation cellulaire et modifie l'expression des gènes. Bien que des zones d'ombre subsistent dans la compréhension des mécanismes moléculaires responsables de la cancérogénicité des œstrogènes, les données disponibles montrent que la cancérogénèse due aux œstrogènes est un processus complexe, mettant en jeu des effets prolifératifs et, peut-être, des effets génotoxiques directs et indirects. L'importance relative de chacun de ces mécanismes dépend vraisemblablement de la nature de l'œstrogène en cause, de celle des tissus ou des cellules exposés et de l'état métabolique dans lequel se trouve ce composé (Yager and Liehr, 1996)." (c'est nous qui soulignons)

Observations du Canada

71. Le Canada interprète la réponse de M. Boisseau d'une manière tout à fait étonnante. Tout d'abord, il tente d'en solliciter le texte de manière à lui faire dire que pour une substance, avoir un "potentiel génotoxique" et être "génotoxique" sont deux choses différentes. Toutefois, comme ce point n'est évoqué nulle part dans la réponse de M. Boisseau, le Canada peut difficilement considérer que celle-ci conforte sa théorie. De plus, selon le Canada, la réponse de M. Boisseau au sujet de l'établissement d'une DJA par le Comité mixte en 1999 "souligne la nécessité de replacer dans son contexte l'exposition à l'œstradiol-17β provenant de cette source". Nul ne peut savoir ce que le Canada entend par là, étant donné qu'en réalité, M. Boisseau a indiqué que la DJA a été établie "... pour présenter les conclusions de cette évaluation [par le Comité mixte] de manière plus convaincante".

72. Il est également difficile, à la lecture de la réponse de M. Boisseau, de comprendre comment le Canada peut en déduire qu'elle va dans le sens de son hypothèse au sujet de la non-génotoxicité de l'œstradiol-17 β *in vivo*. M. Boisseau ne dit rien de tel dans sa réponse à la question n° 18 et même dans sa réponse à la question n° 13, il n'y a aucune prise de position générale de ce genre.

73. Les observations formulées par le Canada aux paragraphes 72 et 73 prêtent autant le flanc à la critique que les déclarations des États-Unis. D'ailleurs, la Commission des produits vétérinaires du Royaume-Uni a, depuis sa première évaluation de ces hormones en 1995, remarquablement évolué sur ce point et elle est certainement beaucoup moins catégorique dans ses conclusions (elle utilise l'expression "est probable") que le Canada. Quoi qu'il en soit, la déclaration citée par le Canada (au paragraphe 72) contraste fortement avec les conclusions du Rapport de 2002 des États-Unis sur les cancérrogènes, dont les Communautés européennes ont cité plus haut un extrait et que le Canada a préféré passer sous silence.

Q19. Les Communautés européennes affirment que "... de l'avis général, il n'est pas possible de déterminer un seuil pour les substances potentiellement génotoxiques (comme c'est le cas de l'œstradiol-17 β). On ne peut donc pas dire qu'il existe une concentration inoffensive en deçà de laquelle l'ingestion de résidus devrait être considérée comme ne présentant aucun danger. Par conséquent, le fait que les doses utilisées à des fins anabolisantes sont faibles n'est pas pertinent." Les preuves scientifiques auxquelles font référence les Communautés européennes étaient-elles ces conclusions? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi? [voir le paragraphe 201 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), les paragraphes 120 à 122 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada), les paragraphes 73 et 86 à 98 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation, les paragraphes 87 à 91 et 153 à 156 de la première communication des États-Unis et les paragraphes 35 à 40 et 46 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation]

Observations des États-Unis

74. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boobis, Boisseau, Cogliano et Guttenplan) à cette question aux paragraphes 37 à 40 de leur communication. La lecture qu'ils font des réponses de MM. Guttenplan et Cogliano est erronée. En ce qui concerne M. Guttenplan, les États-Unis prétendent qu'il ne s'exprime pas de façon claire sur la question de savoir si l'œstradiol-17 β est génotoxique aux concentrations présentes dans les résidus contenus dans la viande de bovins traités avec des hormones anabolisantes. Ce n'est toutefois pas ainsi que M. Guttenplan s'est exprimé.

75. S'agissant de M. Cogliano, les États-Unis soutiennent qu'il "partage l'avis [de M. Boobis] en faisant valoir que la déclaration des CE au sujet de l'absence de seuil n'est pas corroborée par les données scientifiques". En fait, M. Cogliano dit tout le contraire, puisqu'il s'exprime en ces termes: "la déclaration des CE selon laquelle il n'est pas possible d'identifier un seuil est révélatrice du point de vue des Communautés concernant les mécanismes génotoxiques, tout comme la déclaration contraire, affirmant qu'il existe un seuil et que celui-ci est supérieur aux concentrations découvertes dans les résidus présents dans la viande, est révélatrice de la manière dont le Canada et les États-Unis considèrent les mécanismes génotoxiques. Aucune des deux déclarations n'a été confirmée par des preuves scientifiques. Elles constituent plutôt des suppositions différentes que chaque partie utilise pour interpréter les informations disponibles."

Observations du Canada

76. Lorsque le Canada affirme que les réponses de MM. Boobis et Cogliano appuient son argumentation, à savoir qu'il y a obligatoirement un seuil dans le cas des substances produites de

manière endogène par l'organisme humain, il formule une conclusion à tout le moins discutable. En effet, ni M. Boobis, ni M. Cogliano qui, indépendamment de cette question, ont visiblement une perception différente de la génotoxicité de ces hormones, ne s'expriment sur ce point. Quant à affirmer comme le fait le Canada au paragraphe 74 que "l'humanité aurait été exterminée par le cancer il y a des milliers d'années", c'est de la pure rhétorique. Cet argument n'a absolument rien de scientifique. D'abord, l'humanité n'a jamais consommé de viande aux hormones sauf depuis une trentaine d'années et seulement aux États-Unis (un peu plus tard au Canada). Ensuite, la proportion de cancers augmente d'une façon générale (notamment le cancer de la prostate et le cancer du sein), en particulier aux États-Unis où elle est environ 20 pour cent plus élevée qu'en Europe. Enfin, comme les Communautés européennes l'ont fait observer plus haut, il est possible que ces hormones soient faiblement cancérogènes, ce qui expliquerait pourquoi les tests anciens et la plupart des tests actuels n'ont pas permis de mettre leur cancérogénicité en évidence. Il n'empêche que les taux de cancers observés aujourd'hui sont sérieusement préoccupants. Il est incompréhensible que le Canada laisse entendre, par son argumentation, qu'une substance produite par voie endogène ne peut pas être cancérogène lorsqu'on l'administre par voie exogène.

77. Les mêmes remarques valent pour ce qu'affirme le Canada aux paragraphes 75 et 76, à savoir que même l'AESA a reconnu l'existence de seuils de sécurité dans le cas des substances génotoxiques. C'est tout simplement faux, car dans l'avis cité par le Canada – et d'ailleurs émis à d'autres fins – l'AESA se contente de dire que l'incidence du cancer peut ne pas augmenter, mais elle n'affirme pas que ces substances ne comportent aucun risque.

78. Le Canada indique (au paragraphe 74) que "les experts du monde entier" s'inscrivent en faux contre les assertions des CE, mais il s'arrange pour ne citer que les rapports de la Commission des produits vétérinaires du Royaume-Uni et ceux du Comité mixte. Il s'abstient de citer des rapports bien connus du CIRC – qui, comme son nom l'indique, est l'organisme international le mieux placé en matière de recherche et de prévention dans le domaine du cancer, et n'accorde non plus aucune attention au Rapport des États-Unis sur les cancérogènes.

79. Il est clair, au vu des réponses des experts, qu'ils sont divisés au sujet de cette question (2 contre 2), mais si l'on prend en compte les réponses des deux autres, ils sont majoritairement d'accord sur le fond avec la position des CE.

Q20. À votre avis, quel est le rapport entre les conclusions des Communautés européennes mentionnées ci-dessus et la conclusion du Codex selon laquelle "il n'a pas été jugé nécessaire de fixer une dose journalière admissible et une limite maximale de résidus pour une hormone d'origine endogène que l'on peut trouver chez l'homme à des concentrations variables"? À votre avis, dans quelle mesure la conclusion du JECFA selon laquelle l'œstradiol "[est] potentiellement génotoxique" a-t-elle eu une incidence sur les recommandations de cet organisme concernant l'hormone?

Observations des États-Unis

80. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boobis, Boisseau, Guttenplan et Cogliano) ainsi qu'à celles du Comité mixte (à une question voisine)⁶ au paragraphe 41 de leur communication. Les Communautés européennes ne sont pas d'accord avec le récapitulatif qu'en font les États-Unis dans ce paragraphe. Il ne fait plus de doute désormais que l'œstradiol-17β est cancérogène tant par un mode d'action direct que par un mécanisme faisant intervenir ses récepteurs (voir le dernier article de Cavalieri *et al.*, 2006 et la pièce EC-125). C'est également ce dont fait état le Rapport de 2002 sur les cancérogènes que les États-Unis s'abstiennent d'évoquer.

⁶ Question n° 20 posée au Codex, au Comité mixte et au CIRC qui porte sur ...

Observations du Canada

81. À partir des réponses des experts et sans aucune justification, le Canada est arrivé à cette conclusion que "MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan estiment tous trois que la conclusion des CE concernant l'absence de seuils est incompatible avec les normes du Codex". Les réponses des experts sont pourtant beaucoup plus nuancées que ne le rapporte le Canada. Par exemple, M. Boisseau se contente de remarquer que "les conclusions des Communautés européennes sont contestables". Il va sans dire qu'il y a une différence entre une conclusion qui "est incompatible" (comme le dit le Canada) et une conclusion "contestable". La même remarque vaut pour M. Boobis qui estime que "les conclusions des CE relatives à l'absence de sécurité à n'importe quel degré d'exposition contredisent quelque peu le fondement de la conclusion du Codex concernant la nécessité d'une DJA et d'une LMR". Là encore, si les conclusions des CE "contredisent quelque peu ..." cela ne signifie pas qu'elles "sont incompatibles". Enfin, M. Guttenplan ne dit rien d'autre que les conclusions des Communautés européennes mentionnées ci-dessus "ne correspondent pas" à celles du Codex. On ne voit guère comment concilier cette déclaration avec l'affirmation du Canada selon laquelle les conclusions des CE "sont incompatibles" avec la norme du Codex.

82. Dans ce contexte, c'est une affirmation hardie de la part du Canada de dire que "dans la mesure où la plupart des experts considèrent que les conclusions des CE sur ce point ne sont pas confirmées par les faits et sont "discutables", cela revient à dire qu'ils adhèrent aux normes Codex existantes". En fait, la simple comparaison entre une norme Codex et la conclusion des CE correspondante n'apporte aucune espèce de confirmation au sujet de la valeur de cette norme.

83. Enfin, les Communautés européennes souhaitent marquer leur opposition à la conclusion sans fondement à laquelle est parvenu le Canada et selon laquelle "les réponses des experts confirment aussi que, bien que le JECFA ait reconnu que l'œstradiol-17 β possédait un "potentiel génotoxique", cela n'a suscité aucune préoccupation au sujet de l'innocuité des substances et n'a donc pas eu d'incidence sur la recommandation du Comité mixte". En réalité, aucun des experts ne prend de position de ce genre et ce que déduit le Canada de leurs réponses ne repose sur rien. M. Boobis indique tout au plus qu'il ne croit pas "que la conclusion du JECFA selon laquelle l'œstradiol est "potentiellement génotoxique" ait eu une incidence sur ses recommandations concernant cette hormone ...". On voit sans peine qu'il ne s'agit de rien d'autre que d'une hypothèse sans fondement et de l'opinion personnelle d'un seul expert, les autres restant muets sur ce point. Cette présentation des faits par le Canada est donc loin d'être objective.

84. Ce qu'il faut surtout retenir, c'est que les assertions de MM. Boisseau et Boobis sont partiales car ils ne prennent pas en considération la totalité des éléments d'appréciation disponibles mentionnés et mis à leur disposition par les Communautés européennes et en particulier les rapports du CIRC ainsi que le Rapport des États-Unis sur les cancérogènes. M. Boobis ne s'intéresse qu'aux rapports du Comité mixte, qui se fondent sur des données anciennes.

Q21. Les preuves scientifiques auxquelles font référence les Communautés européennes démontrent-elles que les cinq hormones autres que l'œstradiol-17 β sont potentiellement génotoxiques lorsqu'elles sont consommées en tant que résidus dans la viande? Votre réponse dépend-elle du fait que les bonnes pratiques vétérinaires aient été respectées? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi? [voir entre autres les avis du CSMVSP et les paragraphes n° 63, 83, 89 à 91 et 93 de la première communication des États-Unis, et les paragraphes 131 à 136 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation]

Observations des États-Unis

85. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boobis, Guttenplan et Boisseau) à cette question au paragraphe 50 de leur communication. Globalement, ces réponses sont beaucoup plus nuancées que le laissent entendre les États-Unis lorsqu'ils soutiennent que tous "confirment que les documents scientifiques cités par les CE dans leurs Avis n'apportent pas la preuve ni ne permettent de conclure que l'une ou l'autre des cinq hormones soit potentiellement génotoxique ou cancérigène selon un mécanisme différent de son activité hormonale". Comme MM. Boobis et Guttenplan le font observer l'un et l'autre, il existe certaines données qui indiquent la possibilité d'effets génotoxiques. Ces données ne sont probablement pas "concluantes" (M. Guttenplan) et peut-être pas "convaincantes" (M. Boobis), mais le législateur dispose d'éléments plus que suffisants et valables pour prendre des mesures provisoires sur la base du principe de précaution.

Observations du Canada

86. Affirmer tout de go comme le fait le Canada que "MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan réfutent tous les allégations des CE concernant la génotoxicité potentielle des cinq autres hormones" n'est pas confirmé par les réponses de ces experts. M. Boobis, par exemple, se contente de dire qu'"il n'existe aucune preuve concluante de la génotoxicité de l'acétate de trenbolone, de l'acétate de mélangestrol et du zéranol ...". Mais qu'est-ce qu'une "preuve concluante"? Dans le même ordre d'idées, M. Guttenplan parle de preuves "qui ne sont pas concluantes" et indique qu'"il existe quelques preuves indiquant que certaines des hormones ont un potentiel génotoxique". Mais que veut-il dire par "concluantes" et que signifient ces "quelques preuves"? Quel que soit le sens de ces affirmations, elles ne justifient en aucun cas la conclusion catégorique qu'en tire le Canada, à savoir que "les cinq autres hormones n'ont aucune génotoxicité potentielle". Les déclarations des experts confirment plutôt la position des CE selon laquelle nos connaissances présentent des lacunes et des incertitudes très importantes qui justifient l'application de l'article 5:7 de l'*Accord SPS* pour l'obtention du niveau de protection sanitaire jugé approprié.

Q22. Comment définiriez-vous les mécanismes de réparation *in vivo* de l'ADN? Quelle est l'efficacité ou l'importance de ces mécanismes au regard des effets potentiellement génotoxiques des résidus des hormones de croissance en cause lorsqu'ils sont consommés dans la viande? Votre réponse dépend-elle du fait que les bonnes pratiques vétérinaires aient été respectées lors de l'administration de ces hormones? Dans quelle mesure la documentation scientifique mentionnée par les Communautés européennes tient-elle compte de ces mécanismes dans son évaluation de l'éventuelle apparition d'effets indésirables causés par des résidus d'hormones anabolisantes? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003 et, dans l'affirmative, pourquoi? [voir les paragraphes 40 et 46 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation, la note de bas de page 107 de la première communication des États-Unis et le paragraphe 89 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation]

Observations des États-Unis

87. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boobis et Guttenplan) à cette question au paragraphe 31 de leur communication. Une fois de plus, les États-Unis rendent compte de manière inexacte des opinions exprimées par ces scientifiques, notamment celles de M. Guttenplan, qui fait observer entre autres qu'"il est cependant inévitable qu'une petite partie des dommages échappe aux réparations" et que l'examen de ces points par le CSMVSP n'a rien à voir avec le présent débat (même s'il indique toutefois qu'il a trouvé dans l'évaluation effectuée par le CSMVSP quelques références sur la question).

Observations du Canada

88. Il faut de nouveau plusieurs paragraphes (85 à 89) au Canada pour tenter d'interpréter les réponses des experts comme une adhésion à son point de vue sur cette question. Toutefois, comme M. Guttenplan l'explique dans sa réponse, il n'y a aucune raison de penser que dans le cas de ces hormones le mécanisme de réparation soit différent de ce qu'il est dans d'autres circonstances. Il est également inévitable que certaines lésions de l'ADN ne soient pas réparées, comme cela se produit avec tant d'autres substances directement génotoxiques. Comme l'indique le Rapport de 2002 des États-Unis sur les cancérrogènes: *"... une exposition prolongée à des œstrogènes entraîne une prolifération cellulaire des cellules cibles œstrogéno-dépendantes, affecte la différenciation cellulaire et modifie l'expression des gènes ... l'importance relative de chacun de ces mécanismes dépend vraisemblablement de la nature de l'œstrogène en cause, de celle des tissus ou des cellules exposés et de l'état métabolique dans lequel se trouve ce composé"*. Cela signifie que, si l'on suivait ce que préconisent les parties défenderesses et M. Boobis, c'est-à-dire essayer de déterminer dans quelle proportion les dommages causés à l'ADN sont susceptibles d'être réparés et quel serait le potentiel cancérogène des lésions subsistantes, on se trouverait face à une tâche impossible en raison de la myriade de spécificités en cause, à supposer même que ce genre d'évaluation puisse être mené avec la fiabilité voulue. C'est pourquoi M. Guttenplan considère que ce point est sans intérêt dans le débat sur la génotoxicité de l'œstradiol ou quant à la question de savoir si une DJA pourrait ou devrait être fixée pour ces substances.

Q23. Dans quelle mesure est-il nécessaire ou possible de tenir compte de la "longue période de latence" du cancer dans la conduite d'une évaluation des risques, qui est censée évaluer les effets cancérrogènes de ces hormones lorsqu'elles sont consommées dans la viande? Les hormones en cause dans le présent différend ont-elles été utilisées comme activateurs de croissance pendant un nombre d'années suffisant pour qu'une évaluation de leurs effets à long terme sur la santé des personnes puisse être effectuée? [voir le paragraphe 149 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis) et le paragraphe 143 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada)]

Observations des États-Unis

89. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boobis, Boisseau, Guttenplan et Cogliano) à cette question aux paragraphes 57 et 58 de leur communication.

90. Dans la note de bas de page 127, les États-Unis laissent entendre qu'après plus de 20 ans de consommation de viande de bœuf provenant d'animaux traités par des hormones anabolisantes, aucun signe d'effet indésirable n'a été relevé. Toutefois, comme le fait remarquer à juste titre M. Boobis "... Un résultat négatif obtenu par une étude d'observation de ce type ne résoudrait donc pas le problème".

91. Par ailleurs, les États-Unis n'interprètent pas correctement l'observation de M. Guttenplan selon laquelle "en ce qui concerne les hormones présentes dans la viande, il semble qu'elles soient maintenant consommées depuis un nombre d'années suffisant pour que des augmentations fortes ou modérées du risque puissent être observées". Les États-Unis prétendent en effet que M. Guttenplan laisse entendre que rien de tel n'a été observé. Les Communautés européennes n'interprètent pas la déclaration de M. Guttenplan de la même manière, bien au contraire.

Observations du Canada

92. Aux paragraphes 90 à 93 de sa communication, le Canada résume les réponses des scientifiques d'une manière partielle pour en arriver à la conclusion que: "l'exposition aux résidus

d'hormones présents dans la viande d'animaux traités ne représente qu'une petite fraction de l'exposition globale à ces substances provenant de diverses sources et notamment de leur production endogène dans l'organisme humain ...". Toutefois, une lecture attentive des réponses données par les experts ne permet pas d'aboutir à cette conclusion. En fait, aucun des scientifiques ne dit de manière explicite que cette exposition ne représente qu'"une petite fraction", car l'estimation de la quantité de résidus n'est pas chose facile. Ainsi, le Rapport de 2002 des États-Unis sur les cancérogènes se contente d'indiquer que l'utilisation de ces hormones à des fins anabolisantes augmente la teneur en résidus au-delà de "leur valeur normale". Par conséquent, les deux scientifiques cités par le Canada ne pouvaient parvenir – et ne sont d'ailleurs pas parvenus – à la conclusion que les résidus ne représentent qu'une petite fraction, en particulier parce qu'ils n'en savent rien et n'ont aucun moyen de le prouver (du fait des concentrations de fond et d'autres facteurs de confusion).

Q24. Dans quelle mesure est-il possible d'identifier d'éventuels facteurs de confusion provoquant le cancer et de les attribuer à des sources identifiées? Quelles sont les répercussions de ces facteurs sur la conduite d'une évaluation des risques visant à estimer les effets indésirables causés par la présence de résidus d'hormones anabolisantes dans la viande? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi?

Observations des États-Unis et du Canada

93. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boobis, Boisseau, Guttenplan et Cogliano) à cette question au paragraphe 59 de leur communication et le Canada aux paragraphes 94 à 96 de la sienne. Ils semblent tous deux reconnaître (comme tous les scientifiques) que l'association entre la consommation de viande et le cancer est maintenant établie, mais ils contestent que l'on ait sous la main les données qui permettraient d'établir clairement l'existence d'un lien causal entre les résidus présents dans la viande des bovins traités aux hormones et le niveau élevé de l'incidence du cancer. Ce point, les Communautés européennes ne l'ont pas abordé et elles ne contestent pas qu'il soit difficile d'établir l'existence d'un tel lien causal. Ce qu'il est très important de noter toutefois, c'est que les parties défenderesses ne peuvent prétendre que la difficulté d'établir ce lien causal autorise à considérer le risque comme insignifiant ou à l'estimer inexistant sous prétexte qu'en tant que risque additionnel, il est supposé ne pas représenter grand-chose. Par ailleurs, les parties défenderesses ne peuvent plus avancer l'argument simpliste qui consiste à dire que l'être humain est exposé depuis si longtemps à des résidus hormonaux provenant de tant d'autres sources que la légère exposition supplémentaire due à la consommation de viande traitée ne saurait faire de différence. Cet argument simpliste, les parties défenderesses en ont usé et abusé devant le Groupe spécial et il est clair désormais qu'il est sans fondement scientifique, ses tenants étant incapables d'établir le lien de cause à effet qui manque à leur argumentation. Quoi qu'il en soit, les faits sont là, ils sont de plus en plus nombreux à indiquer l'existence d'une association entre un taux élevé de cancers et la consommation de viande, et il se trouve que ce taux est plus élevé aux États-Unis qu'en Europe. D'ailleurs, si les États-Unis et le Canada souhaitent un jour ou l'autre en savoir davantage sur l'existence possible d'un lien causal entre le taux de cancers et la consommation de viande de manière à protéger leur population comme le font les Communautés européennes, il leur est loisible d'entreprendre les études proposées par MM. Cogliano et Guttenplan.

Q25. Dans quelle mesure les trois études récentes auxquelles font allusion les Communautés européennes confirment-elles l'existence d'un risque dû à la consommation de viande d'animaux traités aux hormones anabolisantes pour la santé des personnes? Veuillez également commenter la déclaration des CE selon laquelle une des études "a été réalisée après l'adoption de l'interdiction d'utiliser des hormones à des fins anabolisantes en Europe, ce qui signifie que les sujets doivent avoir été exposés à des viandes dépourvues d'hormones dans leur régime alimentaire. Cela peut signifier en outre que l'on ne peut exclure la possibilité d'une augmentation du risque de cancer en cas de consommation de viandes traitées aux hormones

anabolisantes." [voir les paragraphes 145 à 148 de la communication présentée par les CE à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), les paragraphes 139 à 142 de la communication présentée par les CE à titre de réfutation (affaire concernant le Canada), la note de bas de page 97, au paragraphe 147 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis) et les pièces EC-71, 72 et 73]

Observations des États-Unis et du Canada

94. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boobis, Boisseau, Guttenplan et Cogliano) à cette question aux paragraphes 61 à 63 de leur communication. Contrairement à ce que les États-Unis laissent entendre, les experts sont loin de "[reconnaître] que les trois études ne mettent en évidence aucun risque de ce genre". Si M. Boobis est de cet avis, M. Cogliano et M. Guttenplan sont tous deux d'un avis contraire et confirment que ces études indiquent l'existence de ces risques ou permettent de penser qu'ils existent. De fait, comme les Communautés européennes l'expliquent plus haut, au moins deux des quatre experts scientifiques semblent admettre que ce genre de données épidémiologiques pourrait constituer la preuve indirecte de l'existence possible d'un lien de cause à effet.

95. Il est donc surprenant de voir le Canada affirmer (au paragraphe 102) que les Communautés européennes cherchent à "manipuler un intérêt scientifique authentique". C'est une telle tactique de manipulation que les parties défenderesses mettent en œuvre depuis 1997 et qui consiste à avancer que le risque lié aux résidus présents dans la viande traitée est minime par rapport à l'exposition plus importante subie par l'être humain lorsqu'il consomme d'autres aliments naturels (viande, brocolis, soja, œufs, etc.). Cette assertion a été rejetée comme "absurde" par l'Organe d'appel dans son rapport de 1998 concernant l'affaire *Hormones* (au paragraphe 221). En revanche, l'argumentation des CE a été favorablement accueillie par au moins l'un des experts auprès du Groupe spécial dans le cadre de l'affaire *Hormones* en 1998 et elle est visiblement jugée valable par deux des experts actuels. On rappelle d'ailleurs que lors de la préparation du rapport du Groupe spécial sur les hormones en 1997, l'un des experts auprès de ce Groupe (M. G. Lucier) s'était exprimé comme suit:

"Pour chaque million de femmes vivant aux États-Unis, au Canada et en Europe actuellement, environ 110 000 auront un cancer du sein. Il s'agit donc là d'un problème de santé publique considérable évidemment. Parmi ces 110 000 cas de cancer du sein, plusieurs milliers, peut-être, seront en rapport avec l'ingestion totale d'œstrogènes exogènes, toutes sources confondues, y compris les œufs, la viande, les phyto-œstrogènes, les œstrogènes fongiques, c'est-à-dire la charge globale de l'organisme en œstrogènes exogènes. Selon mes estimations, un cas sur ces 110 000 proviendrait de la consommation de viande contenant des œstrogènes utilisés à des fins anabolisantes, conformément aux instructions."

96. Toutefois, l'Organe d'appel a jugé que cette déclaration de M. Lucier n'avait pas valeur de preuve du fait que son avis "... n'est pas censé être le résultat d'études effectuées par M. Lucier lui-même ou sous sa supervision et portant expressément sur les résidus d'hormones présents dans la viande provenant de bovins engraisés avec ces hormones ...". (Rapport de 1998 de l'Organe d'appel, paragraphe 198)

Q26. Les preuves scientifiques, en particulier les études épidémiologiques, auxquelles font référence les Communautés européennes mettent-elles en évidence un rapport entre le cancer et les résidus d'activateurs de croissance hormonaux? Dans leur évaluation des risques de 1999, les Communautés européennes font allusion aux taux plus élevés de cancers du sein et de la prostate observés aux États-Unis par rapport aux Communautés européennes. Est-il possible d'établir un lien entre ces statistiques et la consommation de viande d'animaux traités à l'aide des hormones mises en cause? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des

CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi? [voir les pages 17 à 19 de l'Avis du CSMVSP de 1999 et les tableaux connexes A4 et A5, pages 83 à 91]

Observations des États-Unis

97. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boobis, Boisseau, Guttenplan et Cogliano) à cette question aux paragraphes 59, 60 et 63 de leur communication. Ce que les États-Unis affirment imprudemment, à savoir que "les réponses des experts confirment que les études épidémiologiques citées par les CE dans leur Avis ne mettent pas évidence de lien entre les résidus hormonaux présents dans la viande et le cancer" constitue une fois de plus une interprétation erronée des observations véritablement formulées par les experts. Prenons par exemple le cas de M. Boobis: il indique effectivement qu'"aucune preuve scientifique ne démontre l'existence d'un lien entre la consommation de viande d'animaux traités aux hormones anabolisantes et le risque de cancer chez l'homme", mais dès la phrase suivante il relativise ce point de vue en soulignant que des "études vont dans le sens d'un tel lien ..." (études dont il pense, il est vrai, que les résultats peuvent avoir plusieurs autres explications, dont certaines constituent des causes plus plausibles que la présence d'hormones dans la viande). Dans le même ordre d'idées, M. Guttenplan reconnaît que "... les résultats ne sont pas incompatibles avec un effet éventuel des hormones sur le cancer du sein et le cancer de la prostate".

Observations du Canada

98. Le Canada soutient que les taux de cancers du sein et de la prostate sont "relativement similaires" en Europe et en Amérique du Nord. Cependant, en se basant sur les chiffres mentionnés par M. Boobis, les taux seraient encore environ 20 pour cent plus élevés aux États-Unis et il est donc difficile de considérer qu'ils sont "relativement similaires". Dans ces conditions, il est surprenant de voir que M. Boobis minimise l'influence potentielle de la viande traitée aux hormones sur cette différence en l'attribuant à une plus forte consommation de viande. M. Boobis se donne beaucoup de peine pour faire la meilleure estimation possible mais cela étant, il est indéniable qu'une consommation plus élevée de viande est indissociable d'un apport hormonal accru. Il est donc contraire à la logique et au bon sens de se concentrer sur les seuls chiffres de consommation, comme le fait M. Boobis, et de passer sous silence le fait même qu'une consommation plus importante de viande entraîne inévitablement l'ingestion d'une plus grande quantité d'hormones.

b) Analyse des résidus

Q27. En quoi les résidus présents dans la viande de bovins traités à l'aide des trois hormones anabolisantes de synthèse diffèrent-ils des résidus présents dans la viande de bovins traités à l'aide des trois hormones anabolisantes naturelles en cause?

Observations des États-Unis et du Canada

99. Ni les États-Unis, ni le Canada ne font référence aux réponses des experts (MM. Boisseau et De Brabander) à cette question et ne formulent aucune observation à ce sujet.

Q28. En quoi les hormones naturellement présentes chez les animaux, dans la viande ou chez l'homme diffèrent-elles des résidus des trois hormones naturelles utilisées à des fins anabolisantes présents dans la viande?

Observations des États-Unis

100. Les États-Unis ne font aucune référence aux réponses des experts (MM. Boisseau et De Brabander) et ne formulent pas non plus d'observations à ce sujet.

Observations du Canada

101. Contrairement à ce qu'affirme le Canada, l'avis de M. De Brabander n'est pas "beaucoup moins clair". En fait, M. De Brabander est très explicite et précis dans sa réponse où il laisse entendre que les résidus des trois hormones naturelles présents dans la viande du fait de leur utilisation à des fins anabolisantes ne sont pas identiques aux hormones qui existent à l'état naturel chez l'animal. Ce qui est encore plus discutable, c'est que le Canada critique la position de M. De Brabander au motif que "sa position ne cadrerait pas avec les données détaillées concernant les résidus analysées par le JECFA dans sa monographie sur les résidus de 1999. Cette monographie contient des données détaillées sur les concentrations d'hormones dans différents tissus de génisses et de bouvillons non traités, notamment dans les muscles et la graisse. Ce que laisse entendre M. De Brabander sur ce point ne résiste tout simplement pas à un examen approfondi." Pourtant, comme nous le savons et comme le Comité mixte et le Codex l'admettent ouvertement dans leurs réponses – auxquelles il faut ajouter celle de M. Boisseau – les données relatives aux résidus utilisées en 1999 par le Comité mixte sont pour l'essentiel les mêmes que celles dont il a fait usage en 1988, données qui pour la plupart, remontent aux années 1960 et 1970 alors que celles qu'évoque M. De Brabander sont les données les plus récentes. On ne peut donc pas prendre au sérieux l'assertion du Canada. Les Communautés européennes demandent une nouvelle fois aux parties défenderesses de communiquer les données sur les résidus qu'elles ont en leur possession et prie à nouveau le Groupe spécial de les réclamer au Comité mixte et de les mettre à la disposition des experts de manière qu'elles puissent être étudiées de près.

Q29. Dans quelle mesure les données figurant dans l'évaluation des risques liés aux résidus des trois hormones de synthèse trouvées dans la viande, dont font état les avis du CSMVSP, correspondent-elles aux concentrations réelles de ces résidus? Des références spécifiques sont-elles fournies concernant la manière dont les données relatives aux résidus sont liées à l'application ou à la non-application des bonnes pratiques vétérinaires? Comment ces concentrations se situent-elles par rapport aux LMR fixées par le Codex? [voir les paragraphes 165 à 176 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), les pages 55 à 68 de l'Avis du CSMVSP du 30 avril 1999 dans la pièce US-4, le paragraphe 144 de la première communication des États-Unis, les pièces US-6 et 7, la note de bas de page 46 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation]

Observations des États-Unis et du Canada

102. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boisseau et De Brabander) à cette question aux paragraphes 90 et 91 à 93 de leur communication. Les États-Unis reprochent à M. De Brabander de ne pas fonder sa réponse sur des preuves concrètes. Les États-Unis poursuivent en citant M. Boisseau, selon lequel "... les données anciennes ne sont ni dépassées ni "mauvaises" du simple fait qu'elles sont anciennes. Quoi qu'il en soit, la qualité et la quantité des données disponibles sont plus importantes que la date à laquelle elles ont été produites et en ce qui concerne les hormones en question, il existe de nombreuses données de grande qualité". Sur un plan général, les Communautés européennes sont certainement d'accord avec cette déclaration. Toutefois, les données relatives à l'acétate de mélangestrol dont s'est servi le Comité mixte datent des années 1960 à 1980, ce sont des données émanant de l'industrie qui n'ont été publiées dans aucune revue avec comité de lecture et que personne n'a pu voir hormis les États-Unis et le Comité mixte (voir la pièce EC-127). En outre, aussi longtemps que ces parties refuseront de les communiquer pour vérification, il est légitime pour un expert et pour les Communautés européennes d'avoir des doutes sur leur qualité et leur crédibilité scientifiques, du fait que des données plus récentes issues d'études commandées par les CE, de même que d'autres données qui figurent dans la littérature scientifique accessible au public ne confirment pas les conclusions que les parties défenderesses prétendent tirer de ces données anciennes.

103. C'est pour ces raisons qu'il est tout à fait inexact et fallacieux de lire, dans les observations formulées par le Canada (au paragraphe 111), que les méthodes utilisées par le Comité mixte sont "modernes" et validées. D'ailleurs, qu'elles soient ou non modernes et validées, ce n'est pas le problème; la question qui se pose est de savoir si les résidus dont elles sont supposées permettre le dosage – si un jour ou l'autre le Codex Alimentarius adopte les LMR – sont ceux qui sont mesurés avec ces méthodes modernes ou s'ils l'ont été dans les années 1960 ou 1980, à l'époque où ces méthodes dites "modernes" n'existaient même pas encore. C'est de cela qu'il s'agit. En fait, si le Canada (et les États-Unis) critiquent à tort et de manière injustifiée la réponse de M. De Brabander, c'est parce qu'il s'est expliqué comme suit: *"Au moment où elles ont été publiées [les données sur les résidus] (1987), on ne disposait d'aucune méthode analytique permettant de quantifier adéquatement ces résidus à un tel niveau de concentration (méthodes GC-MS/MS ou LC-MS/MS)." Il est donc évident que lorsqu'il déclare (au paragraphe 111) que: "... cette conclusion hâtive est en contradiction absolue avec l'évaluation approfondie des données relatives aux résidus effectuée par le JECFA. En particulier, des données récentes sur les résidus, issues d'études mettant en jeu des méthodes "modernes" et validées (HPLC-MS, GC-MS et LC-MS), ont été évaluées dans la monographie du JECFA sur les résidus élaborée pour la 58^{ème} réunion. Les dix études citées datent toutes des années 1999 à 2002", le Canada est dans l'erreur car: primo, le Comité mixte n'a pas procédé à une évaluation approfondie des données en 2002, il a simplement tenu pour acquises les données anciennes et inédites de l'industrie pharmaceutique; secundo, les dix études évoquées lors de la 58^{ème} réunion du Comité mixte sont celles qui seront utilisées si les LMR que le Comité mixte a proposées pour l'acétate de mélangestrol sont adoptées un jour ou l'autre par la Commission du Codex, mais il est clair que les méthodes mises en œuvre dans ces études-là ne sont pas celles qui ont produit les données des années 1960 et 1970.*

104. Par ailleurs, le Canada fait de la réponse de M. Boisseau un résumé trompeur. M. Boisseau n'a pas simplement indiqué que le CSMVSP n'avait pas procédé à une évaluation quantitative, mais plus exactement, il a précisé que: "[d]ès lors que, dans son rapport de 1999, le CSMVSP concluait qu'"aucune valeur seuil et, par conséquent, aucune DJA ne peuvent être établies pour les six hormones" (y compris pour les trois hormones de synthèse), *il ne lui était pas nécessaire* de réaliser une évaluation quantitative ..." (c'est nous qui soulignons) Ce n'est vraiment pas la même chose de dire que le CSMVSP n'a pas procédé à une évaluation quantitative, comme l'insinue le Canada, ou de déclarer, comme le fait M. Boisseau, que le CSMVSP avait une bonne raison de ne pas procéder à une telle évaluation.

Q30. Dans quelle mesure les données figurant dans l'évaluation des risques liés aux résidus des trois hormones naturelles trouvées dans la viande, dont font état les avis du CSMVSP, correspondent-elles aux concentrations réelles de ces résidus? Est-il possible de comparer ces concentrations aux DJA recommandées par le JECFA en 1999? Des références spécifiques sont-elles fournies concernant la manière dont les données relatives aux résidus sont liées à l'application ou à la non-application des bonnes pratiques vétérinaires? [voir les paragraphes 120 à 123 et 155 à 164 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), les pages 33 à 54 de l'Avis de 1999 dans la pièce US-4, le paragraphe 144 de la première communication des États-Unis et le 52^{ème} rapport du JECFA dans la pièce US-5]

Observations des États-Unis et du Canada

105. Les États-Unis font référence à la réponse de M. Boobis à cette question au paragraphe 90 de leur communication. Il ne disent rien de la réponse de M. De Brabander. Comme les Communautés européennes le font observer dans leurs observations du 30 juin 2006 au sujet de la réponse de M. Boobis à cette question, cet expert est dans l'erreur en prenant une telle position car le CSMVSP a bien procédé à une comparaison entre les valeurs des DJA et des LMR proposées par le Comité mixte et celles qui résultaient d'études commandées par les CE et que le CSMVSP a examinées. En outre, la

réponse de M. De Brabander confirme ce dont se sont aperçues les CE, à savoir que les données utilisées par le Comité mixte sont anciennes et d'une validité dont on peut douter tant que l'on n'a pas la possibilité de les voir et de les examiner. Ce que disent les États-Unis de la réponse de M. Boobis (au paragraphe 90) est fallacieux, car ils semblent l'un comme l'autre, ne pas se rendre compte que le Comité mixte a examiné des données anciennes qui ne prenaient pas en compte les conditions réelles d'utilisation de ces hormones, contrairement à celles qu'ont générées pour la première fois les études des CE et qui ont été passées en revue par le CSMVSP. M. Boobis affirme, pour la forme, que "la fréquence de ce type de mauvais usage des produits en question" n'est pas indiquée. Pourtant, les études invoquées dans les pièces EC-65, 67, 68, 69, 70 et 70-73, montrent que plus cette fréquence est élevée, plus le risque le sera. Cela étant, dans le cas des enfants prépubères, les études des CE montrent de manière explicite que même si cela se produisait une seule fois ou occasionnellement, cela suffirait pour entraîner la présence dans la viande de résidus bien supérieurs aux concentrations hormonales d'origine endogène.

106. Étant donné que dans sa réponse à cette question, M. Boisseau a renvoyé à la réponse qu'il avait donnée à la question n° 29, la critique formulée au sujet du résumé qu'a fait le Canada des déclarations de cet expert s'applique également ici.

Q31. Veuillez faire des commentaires sur la déclaration des États-Unis selon laquelle "les concentrations d'œstradiol-17β dans la viande des bovins traités ne varient pas de façon significative par rapport aux concentrations chez les bovins non traités, c'est-à-dire que les concentrations de résidus dans la viande des bovins traités aux hormones sont largement comprises dans la plage physiologique des concentrations de résidus des bovins non traités. Bien que les concentrations d'œstradiol-17β dans les tissus des bovins traités puissent être légèrement supérieures à celles des bovins non traités, cette différence est très inférieure aux importantes variations observées chez les femelles (reproductrices) en cours de cycle et en gestation, et les concentrations se situent donc amplement dans les limites des valeurs observées naturellement". Dans votre réponse, veuillez tenir compte du 11^{ème} rapport des États-Unis sur la cancérogenèse, où il est déclaré que "la viande et le lait peuvent contenir des œstrogènes. L'usage vétérinaire des œstrogènes stéroïdiens (pour stimuler la croissance et traiter les maladies) peut faire passer le taux d'œstrogènes dans les tissus des animaux de boucherie à un niveau excédant les niveaux normaux", et la déclaration des Communautés européennes selon laquelle "la consommation de viande de génisse gestante est exceptionnelle, car ces animaux ne sont généralement pas abattus". [voir les paragraphes 51 et 144 de la première communication des États-Unis et les pièces US-6 et 7, le paragraphe 98 des réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial, la pièce EC-101, et le paragraphe 2.3.2.3 de l'Avis de 1999 du CSMVSP]

Observations des États-Unis

107. Les États-Unis font référence à la réponse de M. De Brabander à cette question au paragraphe 96 de leur communication. Ils ne disent rien de la réponse de M. Boisseau. Les États-Unis font observer, au sujet de l'opinion exprimée par M. De Brabander, à savoir qu'il "est donc inutile d'en ajouter [des substances hormonales] par des moyens artificiels", que les propos de cet expert "constituent ... une profession de foi ou une prise de position générale ...". En fait, M. Boisseau semble être d'un avis opposé et parle d'"une affirmation théorique soutenant qu'"aucun apport additionnel de résidus n'est acceptable". Par ces déclarations, ces deux experts prennent effectivement position; ils prennent position comme les Communautés européennes sont légitimement en droit de le faire, de par leur rôle d'organisme de réglementation en matière de risque.

Observations du Canada

108. Dans les observations qu'il formule au sujet des réponses des experts, le Canada montre à nouveau qu'il perçoit de manière fort sélective ce que disent effectivement les experts. Alors qu'il cite *in extenso* les propos de M. Boisseau (qui, semble-t-il, est favorable à la position canadienne), il ne fait pratiquement aucun cas des remarques très critiques de M. De Brabander concernant l'augmentation sensible de la concentration d'œstradiol-17 β qui résulterait du traitement de tous les animaux avec cette hormone. Le Groupe spécial serait bien avisé de prendre bonne note de la réponse de M. De Brabander et de tirer ses propres conclusions de l'attitude du Canada, qui refuse ou est incapable de formuler des observations quant aux graves questions soulevées par M. De Brabander au sujet du bien-être des animaux ou encore de la protection de l'environnement et du consommateur.

109. Ce qui est plus important encore, c'est que le Canada en revient (aux paragraphes 116 et 117) à son cher et vieil argument (à défaut d'autre chose) selon lequel "... pour bien comprendre les risques liés à l'utilisation d'hormones anabolisantes, il faut replacer l'exposition à ces hormones dans son contexte général et prendre notamment en compte la forte exposition aux hormones naturelles provenant d'autres origines alimentaires ou générées par voie endogène". C'est pourtant là une argumentation qui a été clairement rejetée comme "absurde" par l'Organe d'appel dans son rapport de 1998 sur l'affaire *Hormones*. En outre, l'Organe d'appel a également jugé que l'utilisation occasionnelle de viande provenant de vaches gravides ou de bovins traités à des fins thérapeutiques ou zootechniques ne crée pas de différence arbitraire ou injustifiée et ne saurait mettre à mal le niveau de protection sanitaire assuré par les CE (paragraphes 222 à 225 du rapport de l'Organe d'appel).

Q32. Veuillez faire des commentaires sur les conclusions de l'évaluation des risques effectuée par les CE (Avis du CSMVSP d'avril 2002) selon lesquelles des méthodes ultrasensibles permettant de détecter des résidus d'hormones dans les tissus animaux sont à présent disponibles mais demandent une validation supplémentaire. Quelle est la portée de cette affirmation pour ce qui regarde la possibilité d'établir si les hormones naturelles présentes dans la viande proviennent de la production endogène ou s'il s'agit de résidus d'hormones utilisées à des fins anabolisantes?

Observations des États-Unis et du Canada

110. Les États-Unis font référence à la réponse de M. Boisseau à cette question au paragraphe 93 de leur communication. Ils ne disent rien de la réponse de M. De Brabander. Pourtant, M. De Brabander déclare qu'"il existe à présent des données récentes démontrant que l'application d'hormones "naturelles" à des fins anabolisantes modifie la combinaison hormonale". Cette affirmation est en contradiction totale avec ce que dit M. Boisseau, selon qui "s'il est vrai que les méthodes d'analyse ultrasensibles demeurent utiles, ... elles le sont "moins dans le cas des trois hormones naturelles, qui sont produites de façon endogène par les animaux de boucherie". Les États-Unis semblent être d'accord avec l'assertion de M. Boisseau, sans toutefois se prononcer clairement au sujet de cette contradiction. Ce qu'avance essentiellement M. De Brabander dans sa réponse, c'est que les valeurs relatives aux résidus examinées par le Comité mixte ont été obtenues par les anciennes méthodes et qu'il faudrait maintenant en utiliser de nouvelles pour refaire un contrôle. Cette observation est en accord avec la position des Communautés européennes. Dans sa réponse, M. Boisseau passe à côté du problème car on aura toujours besoin de nouvelles méthodes d'analyse à la fois performantes et ultrasensibles pour déterminer, par exemple, l'origine endogène ou exogène des résidus présents dans la viande ou vérifier s'il y a eu utilisation impropre ou abusive.

Q33. Pourquoi les trois hormones naturelles ont-elles été réévaluées par le JECFA en 1999? Les données relatives aux résidus des trois hormones naturelles utilisées en 1999 sont-elles les mêmes que celles qui avaient été utilisées en 1988? Quels sont les renseignements additionnels utilisés pour l'évaluation des trois hormones naturelles effectuée par le JECFA en 1999 qui

n'étaient pas disponibles en 1988? En quoi les conclusions ont-elles été différentes? Quel est le motif qui a conduit le JECFA à établir des DJA pour les trois hormones naturelles? Quelles sont les répercussions de l'établissement d'une DJA? Pourquoi le Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments n'a-t-il pas tenu compte des recommandations les plus récentes du JECFA? Qu'en est-il de ces recommandations? [voir les paragraphes 96 et 97 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis) et les paragraphes 79 et 80 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada)]

Observations des États-Unis

111. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boisseau, Boobis et De Brabander) à cette question aux paragraphes 97 à 99 de leur communication ainsi d'ailleurs qu'aux réponses du Codex et du Comité mixte à des questions voisines.⁷ Contrairement à ce que prétendent les États-Unis, le désaccord est total entre les experts au sujet des raisons pour lesquelles le Comité mixte a procédé à la réévaluation des trois hormones naturelles⁸, et les CE renvoient le Groupe spécial à la réponse donnée par le Comité mixte, qui admet que s'il a fixé des DJA, c'est que de nouvelles données ont été mises à sa disposition entre-temps.

Observations du Canada

112. Les observations formulées par le Canada au sujet de cette question ne semblent pas très bien cadrer avec celles qu'il a émises à propos de la question n° 18. En effet, dans sa réponse à la présente question, le Canada considère que la "cancérog[énicité] génotoxique [de l'œstradiol] ... semble avoir suscité, au moins en partie, la réévaluation effectuée par le JECFA en 1999", alors que dans ses observations relatives à la question n° 18, il conteste que la fixation d'une DJA par ce même Comité ait été motivée par ce qu'il avait constaté au sujet de la "génotoxicité potentielle" du composé (voir la dernière phrase du paragraphe 71).

113. De plus, il est intéressant de constater que M. Boobis semble reconnaître que "... pendant le temps écoulé entre la première et la deuxième évaluation, il est devenu clair que l'exposition aux hormones naturelles, bien qu'à des concentrations notablement supérieures à celles qui se trouvent dans la viande des bovins traités, peut avoir des effets néfastes sur l'homme". C'est une constatation remarquable car il admet qu'il y a un problème de principe (malgré tout ce qui a pu être dit à propos des œufs, du lait, des brocolis, etc.) et que la question qui se pose, c'est plutôt de savoir quelle teneur est acceptable (voir également ce que dit le Canada à ce sujet dans la dernière phrase du paragraphe 125).

114. L'observation formulée par le Canada aux paragraphes 127 et 128, et par laquelle il semble approuver les explications du Comité mixte et de M. Boobis, est malvenue. En réalité, après le refus du CCRVDF de prendre en compte la réévaluation des trois hormones naturelles effectuée en 1999 et qui jugeait nécessaire la fixation de DJA pour éviter le risque de cancer constaté, le fait d'avoir continué, comme en 1988, à considérer que des LMR ne sont pas "nécessaires", ne permet pas aux pays de contrôler si les DJA sont atteintes ou dépassées. Il est donc impératif que le Comité mixte et le Codex réexaminent sans tarder toutes ces hormones à la lumière des résultats et des éléments d'appréciation les plus récents, notamment de ceux que fournissent les études effectuées sous l'égide des Communautés européennes.

⁷ Question n° 20 posée par le Groupe spécial au Codex, au Comité mixte et au CIRC.

⁸ Bien entendu, il y a accord au sujet du résultat de cette évaluation, mais ce n'est pas la question qui a été posée aux experts. Ce résultat – à savoir que le Comité mixte est arrivé à la conclusion que ces hormones sont sans danger pour le consommateur – est un fait et n'a pas à être discuté.

Q34. Veuillez faire des commentaires sur l'argument des CE selon lequel les conclusions du rapport de 1999 du JECFA sont fondées a) sur des données caduques concernant les résidus, et b) non sur des preuves provenant de résidus présents dans la viande mais sur des études réalisées avec des animaux de laboratoire et sur des études générales du CIRC. Si les données n'étaient pas récentes, le JECFA a-t-il tenu compte de ce fait dans son évaluation? Quelles sont les répercussions de l'utilisation de ce type de données aux fins de la mise en œuvre d'une évaluation des risques? Quelle est la fiabilité de l'extrapolation des résultats d'études sur animaux à d'éventuels effets indésirables sur l'homme? Cela est-il comparable avec le type de données et d'études utilisées en ce qui concerne d'autres médicaments vétérinaires? [voir le paragraphe 120 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis) et le paragraphe 102 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada)]

Observations des États-Unis

115. Les États-Unis font référence à la réponse de M. Boisseau à cette question aux paragraphes 49, 92 et 111 de leur communication. Ils ne font aucun commentaire au sujet de la réponse de M. De Brabander. En ce qui concerne M. Boisseau, ils citent comme toujours son assertion selon laquelle "... la qualité et la quantité des données disponibles sont plus importantes que la date à laquelle elles ont été produites". Les Communautés européennes ont déjà formulé des observations au sujet de cette déclaration, qu'elles jugent infondée sur le plan scientifique (voir les observations des CE sur les réponses à la question n° 34).

116. Les États-Unis prétendent également (au paragraphe 111) que "comme ils [les États-Unis] l'ont indiqué dans leur communication présentée à titre de réfutation et comme le confirme l'analyse présentée ci-dessus par M. Boobis, même en admettant les scénarios artificiels élaborés par les scientifiques des CE, une utilisation tout à fait impropre et un surdosage extrême des bovins avec les implants n'entraînent pas des teneurs en résidus infractionnelles, c'est-à-dire supérieures aux DJA ou aux LMR". Cette assertion est une contre-vérité car les nouvelles données obtenues par les Communautés européennes montrent indiscutablement que l'utilisation abusive ou impropre des implants aura pour conséquence un dépassement des DJA et des LMR. Comme les États-Unis (et sur ce point, le Canada également) ne cessent d'affirmer que, même dans les cas extrêmes d'utilisation impropre, on n'a pas constaté d'infraction relativement aux teneurs en résidus, il est intéressant de citer la conclusion suivante tirée de l'étude des CE sur ce point (pièce EC-17):

"Un traitement par le zéranol ou le propionate de testostérone, même à de multiples reprises, n'a pas posé de problème en ce qui concerne le respect des valeurs-seuils. Toutefois, l'administration, non conforme aux prescriptions, d'acétate de trenbolone et de benzoate d'œstradiol, peut conduire à des résidus dépassant les valeurs légales. Un dépassement de la LMR a été constaté au niveau du foie chez un animal sur deux après administration d'une dose égale à trois fois celle d'un implant à 200 mg d'acétate de trenbolone et chez deux animaux sur deux après administration d'une dose dix fois supérieure à celle de ce même implant. En ce qui concerne l'œstradiol, les valeurs-seuils ont été dépassées au niveau du foie et du rein après administration d'une dose trois fois plus forte de Synovex-H. L'engraissement de veaux au moyen de préparations de Synovex-H et de Synovex Plus a conduit à des résultats similaires, de même que le traitement de génisses par le Synovex-H ou le Finaplix-H."

117. En procédant comme indiqué ci-dessus pour récapituler les résultats de cette étude, les États-Unis tendent à induire le lecteur en erreur.

Observations du Canada

118. Le Canada se refuse au moindre commentaire à propos de la réponse de M. De Brabander, se contentant simplement de rechercher un soutien dans celle de M. Boisseau. Toutefois, au lieu de tenter de faire croire que "ce qui est généralement admis par la communauté scientifique, [c'est que] les données scientifiques ne perdent pas de leur valeur du seul fait que le temps passe", le Canada ferait mieux de s'intéresser à la déclaration de M. De Brabander, selon laquelle "[d]u fait de la non-utilisation de ces données (récentes), les résultats de l'évaluation des risques sont faussés et favorisent une "tolérance" vis-à-vis des hormones". En réalité, de nouvelles données peuvent manifestement conduire à des conclusions différentes et il est donc indispensable de mettre à jour et de réviser sans cesse les données scientifiques. À l'évidence, c'est ce que le Canada s'abstient de faire.

119. De plus, le Canada dénature la réponse de M. Boisseau au sujet de l'évaluation des hormones. En effet, M. Boisseau indique simplement que "[p]our évaluer les activateurs de croissance, le JECFA a utilisé la même procédure que pour tous les autres médicaments vétérinaires". Réinterprétée par le Canada, cette assertion devient "comme les experts le confirment, *les données* et le processus utilisés pour évaluer l'innocuité des hormones sont les mêmes que ceux qui sont employés pour les autres médicaments vétérinaires". (c'est nous qui soulignons) Ainsi, pour les besoins de la cause, le Canada ajoute le mot "données" et présente la chose comme exprimant la communauté de vues "des experts", alors même que M. De Brabander n'a rien dit de tel (et qu'il est le seul dans ce cas parmi les experts ayant répondu à cette question). Voilà simplement comment le Canada s'y prend une fois de plus pour tenter de manipuler le Groupe spécial par sa présentation des réponses données par les experts.

Q35. Veuillez faire des commentaires sur l'allégation des Communautés européennes selon laquelle presque toutes les études mentionnées dans le rapport de 2000 du JECFA sur le MGA datent des années 1960 et 1970. Cela est-il exact? Les rapports suivants du JECFA, antérieurs ou postérieurs à l'adoption de la directive, reposent-ils également sur ces études? [voir le paragraphe 171 de la communication présentée par les CE à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), le paragraphe 161 de la communication présentée par les CE à titre de réfutation (affaire concernant le Canada), le paragraphe 55, y compris la note de bas de page 60, de la première communication des États-Unis et les pièces CDA-20, 33, 34 et 35]

Observations des États-Unis

120. Les États-Unis reconnaissent que les experts (MM. Boisseau et De Brabander) ont confirmé que les études sur lesquelles on s'est basé remontent aux années 1960 et 1970 (au paragraphe 49 de leur communication). Les États-Unis s'appuient sur la déclaration précitée de M. Boisseau (question n° 34), déclaration que les Communautés européennes jugent infondée sur le plan scientifique pour les raisons indiquées plus haut.

Observations du Canada

121. Le Canada ne prête aucune attention à la réponse de M. De Brabander et ce, pour des raisons qui sautent aux yeux. Toutefois, le Canada semble également admettre que les données examinées par le Comité mixte en 2000 – et de nouveau en 2004 en ce qui concerne l'acétate de mélengestrol – remontent aux années 1960 et 1970.

c) Relation dose-réponse

Q36. Comment décririez-vous une évaluation de la relation dose-réponse? Est-il "largement, sinon universellement, admis que les effets indésirables découlant d'activités hormonales dépendent de la dose", comme le donne à entendre le Canada au paragraphe 78 de sa communication présentée à titre de réfutation? L'évaluation de la relation dose-réponse est-elle

un élément nécessaire de la caractérisation des dangers? Ou bien existe-t-il une autre approche susceptible de remplacer l'évaluation de la relation dose-réponse? Une évaluation de la relation dose-réponse est-elle faisable/nécessaire pour des substances qui se révèlent génotoxiques ou qui s'avèrent posséder un potentiel génotoxique? [voir le paragraphe 153 des réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial, le paragraphe 200 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), les paragraphes 143, 154 et 156 de la première communication des États-Unis, les paragraphes 70 à 74 des réponses des États-Unis aux questions posées par le Groupe spécial, et le paragraphe 34 ainsi que les paragraphes 37 à 40 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation, et les paragraphes 76 à 82 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation]

Observations des États-Unis

122. Les États-Unis font référence à la réponse de MM. Boisseau et Boobis à cette question au paragraphe 21 de leur communication. Ils ne font aucun commentaire à propos de la réponse de M. Cogliano. Contrairement à ce qu'affirment les États-Unis, il n'y a pas de consensus, parmi les experts, sur le point de savoir si l'évaluation de la relation dose-réponse constitue un élément essentiel de la caractérisation des dangers. En fait, M. Cogliano pense exactement le contraire. Quant à M. Boobis, il estime également qu'il peut y avoir des différences de méthode entre l'Europe d'une part, et les États-Unis et le Canada d'autre part, en ce qui concerne l'évaluation d'un composé "identifié en tant que mutagène réagissant avec l'ADN *in vivo*, ou en tant que source de réaction cancérigène suivant un mode d'action génotoxique ...".

Observations du Canada

123. Bien que tous les experts, de même que le Codex et le Comité mixte, s'accordent à reconnaître qu'il n'existe pas de techniques d'évaluation juridiquement contraignantes au sens de l'article 5:1 de l'*Accord SPS* pour ce genre de substances, le Canada affirme sans preuves (au paragraphe 141) que la méthode basée sur l'évaluation des dangers ne serait pas conforme aux prescriptions de l'*Accord SPS* qui font obligation d'évaluer une substance en fonction de "la possibilité qu'un effet indésirable se produise". Les Communautés européennes ne constatent rien de tel dans l'interprétation que l'Organe d'appel donne de l'expression "la possibilité qu'un effet indésirable se produise" dans son rapport sur l'affaire *Hormones* étant donné, par ailleurs, qu'une évaluation qualitative des risques est également autorisée. De toute manière, les Communautés européennes ont procédé à ce type d'analyse en ce qui concerne la probabilité d'apparition de risques scientifiquement identifiés dans le cas de ces hormones.

Q37. Les documents du JECFA et du Codex confirment-ils la déclaration formulée par le Canada au paragraphe 80 de sa communication présentée à titre de réfutation, selon laquelle "... bien que les techniques internationales d'évaluation des risques donnent à penser que l'évaluation de la relation dose-réponse est facultative pour les agents biologiques ou physiques lorsqu'il est impossible d'obtenir les données, une évaluation de la relation dose-réponse devrait toujours être effectuée pour les agents chimiques ..."? [voir la pièce CDA-25]

Observations des États-Unis

124. Les États-Unis ne font aucune référence aux réponses des experts (MM. Boisseau et Boobis) à cette question et ne formulent pas non plus d'observations à ce sujet.

Observations du Canada

125. Les Communautés européennes jugent erronée l'affirmation du Canada (au paragraphe 142) selon laquelle "compte tenu de l'opinion généralement admise selon laquelle les effets indésirables des

hormones dépendent de la dose", car elle contredit les faits, ainsi que le démontrent les données qu'elles ont présentées. D'ailleurs, à l'exception du Comité mixte et de deux des experts (MM. Boisseau et Boobis) ayant participé à l'évaluation des risques effectuée par le Comité mixte, la majorité des opinions (en augmentation constante depuis 1999) va dans le sens de celle qu'expriment le CIRC et le Rapport de 2002 des États-Unis sur les cancérigènes, à savoir que ces hormones ont un mode d'action à la fois direct et indirect.

d) Populations sensibles

Q38. Veuillez décrire la plage de concentrations physiologiques (ou naturelles) des hormones sexuelles chez l'homme et préciser les variations de ces concentrations en fonction de l'âge, du groupe sexuel et des étapes physiologiques.

Observations des États-Unis

126. Les États-Unis font référence à la réponse de M. Boisseau à cette question au paragraphe 65 de leur communication, dans le contexte de leurs observations au sujet des réponses à la question n° 40 (voir plus loin).

Observations du Canada

127. Le Canada prétend que, dans sa réponse, M. Boisseau "se déclare préoccupé, comme beaucoup d'autres, par le fait que les CE s'appuient sur un nouveau dosage biologique ultrasensible". Tout d'abord, M. Boisseau ne s'est nullement dit "préoccupé"; il s'est contenté de dire qu'"[i]l serait important de savoir si ces nouveaux dosages biologiques ont été adéquatement validés ...". M. Boisseau pose simplement une question. Ensuite, le Canada précise "comme bien d'autres", alors qu'en réalité, tous les autres experts se sont abstenus d'exprimer des préoccupations. Cette généralisation que fait le Canada est donc trompeuse car non corroborée par les faits.

Q39. Veuillez faire des commentaires concernant l'Avis du CSMVSP selon lequel "toute exposition excessive à l'œstradiol-17β et à ses métabolites consécutive à la consommation de viande ou de produits carnés peut représenter un risque pour la santé publique, s'agissant notamment des groupes de la population qui sont reconnus comme particulièrement sensibles, comme les enfants prépubères". [voir le paragraphe 147 des réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial]

Observations des États-Unis

128. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boisseau et Sippell) au paragraphe 67 et suivants de leur communication. Contrairement à ce qu'affirment les États-Unis, M. Boisseau ne dit pas que "les CE n'ont pas procédé à une évaluation complète de ce risque". M. Boisseau estime simplement qu'il aurait fallu procéder à une évaluation quantitative du risque (plutôt qu'à une évaluation qualitative).

129. Les États-Unis analysent très en détail la réponse de M. Sippell à cette question (aux paragraphes 64 à 82). En ce qui concerne la validation du dosage proposé par Klein, on notera que le principe de la méthode utilisant des levures a été validé par une étude comparative internationale portant sur différents types de dosage des œstrogènes (Andersen *et al.*, Comparison of short-term estrogenicity tests for identification of hormone-disrupting chemicals. *Environmental Health Perspectives*; 107 (Suppl.1): 89-108, 1999, pièce EC-123), de sorte qu'il n'y a aucun doute à avoir. Par ailleurs, comment les États-Unis (et également le Canada sur ce point) peuvent-ils soutenir qu'un dosage est inutilisable au motif qu'il n'a pas été dûment validé, alors que, s'agissant des taux d'hormones endogènes chez l'enfant prépubère, le Comité mixte s'appuie à l'évidence sur des données

"historiques" dépassées qui sont clairement et indiscutablement fausses du fait que les anciennes méthodes de dosage utilisées (dosages radio-immunologiques) ne permettent pas de mesurer ces concentrations? Le Comité mixte a donc considéré que la LIMITE DE DETECTION de ces méthodes représentait les "valeurs réelles" chez l'enfant prépubère, ce qui est manifestement faux et scientifiquement inacceptable.

130. Les États-Unis critiquent les CE lorsqu'elles parlent "d'exposition en excès ...", mais le caractère additif des concentrations a été prouvé dans le cas des œstrogènes, notamment en démontrant que $0 + 0 \approx 0$ (c'est-à-dire que deux doses qui, à elles seules, ne produisent aucun effet décelable, provoquent un effet observable lorsqu'on les additionne). Par conséquent, toute dose est importante. Au sujet de l'additivité des doses, voir: Rajapakse N., Silva E., Kortenkamp A.: *Combining Xenæstrogens at Levels below Individual No-Observed-Effect Concentrations Dramatically Enhances Steroid Hormone Action*, dans *Envir. Health Perspec.* 110, 917-921 (2002) (pièce EC-116), ainsi que Tinwell H. et Ashby J.: *Sensitivity of the Immature Rat Ureotrophic Assay to Mixtures of Estrogens*, dans *Envir. Health Perspec.* 112, 575-582 (2004) (pièce EC-112).

131. Les États-Unis reprochent à M. Sippell (au paragraphe 67) de mettre en avant, dans sa réponse, "un résultat différent de celui de ses propres travaux". Cependant, ce qu'évoquent les États-Unis en citant M. Sippell, concerne une étude de 2000 (publiée en 2001) et bien des choses sont advenues depuis, notamment la publication de beaucoup des articles cités. M. Sippell fait la preuve de son honnêteté scientifique en révisant son point de vue en fonction des progrès de la recherche. Ce comportement contraste avec celui de M. Boobis, qui ne cesse d'affirmer qu'il n'a pas changé d'avis depuis 1999, malgré la publication depuis cette date de nombreux articles sur la génotoxicité directe des produits en question.

132. Au paragraphe 68, les États-Unis citent l'étude de *Schmidt* qui met en évidence un lien général entre la concentration d'œstradiol et le développement mammaire postnatal dans l'ensemble des groupes. Par ailleurs, cette étude révèle également d'importantes variations dans les concentrations d'œstradiol et les auteurs constatent que le développement mammaire se produit aussi chez les filles même lorsque les concentrations de cette hormone ne sont pas mesurables. Ce résultat met en lumière la difficulté de mesurer de très faibles concentrations d'œstradiol et l'étude montre clairement que ce développement mammaire, vraisemblablement dû à l'œstradiol, se produit également chez les filles dont le taux sanguin d'œstradiol n'est pas mesurable par un dosage radio-immunologique. Il n'est pas possible de se prononcer sur le caractère pathologique de cet effet avant d'avoir déterminé l'issue possible (au bout de 40 à 50 ans) de cette perturbation du développement mammaire (un cancer du sein), mais selon des travaux récents sur l'origine du cancer mammaire, il semble bien que des modifications affectant le développement de la glande mammaire jouent un rôle important (voir Baik I, Becker PS, DeVito WJ, Lagiou P, Ballen K, Quesenberry PJ, Hsieh C-C: *Stem cells and prenatal origin of breast cancer*, dans *Cancer Causes and Control* 15: 517-530, 2004).

133. Au paragraphe 69, les États-Unis analysent l'étude de *Lampit et al.*, qui met clairement en évidence l'effet que l'administration d'œstradiol produit sur la croissance de l'enfant. Cependant, les États-Unis reprochent aux auteurs de "ne pas déterminer la quantité d'œstradiol qui serait nécessaire pour accélérer la croissance chez l'enfant normal". Si les auteurs ne sont pas en mesure de déterminer le taux sérique d'œstradiol, ni avant ni après l'administration de cette hormone, cela tient à l'absence de méthodes de dosage suffisamment sensibles. L'étude de *Lampit et al.* montre donc clairement que l'administration d'œstradiol produit un effet, même lorsque le taux sérique est inférieur à la limite de détection de la méthode de dosage. C'est un résultat très important et tout à fait significatif, que les États-Unis se refusent à considérer de façon objective.

134. Aux paragraphes 70 et 71, les États-Unis font valoir un certain nombre d'arguments non scientifiques. Que l'œstradiol ait une forte influence sur le démarrage de la puberté chez les filles, cela figure dans tous les manuels. Les États-Unis et le Canada le mettraient-ils en doute? Comme le

rôle déterminant de l'œstradiol dans le démarrage de la puberté chez les filles ne fait aucun doute, M. Sippell émet, semble-t-il, un avis raisonnable en estimant qu'une exposition excessive à cette hormone pourrait jouer un rôle dans les tendances observées aux États-Unis en ce qui concerne les troubles de la puberté.

135. Au paragraphe 73, les États-Unis analysent les autres publications citées. Cela dit, à l'instar des autres publications, celle de *Felner & White* montre à l'évidence qu'une faible quantité d'œstradiol suffit à affecter profondément le développement mammaire chez l'enfant.

136. Les observations que les États-Unis formulent au paragraphe 74 comportent plusieurs points qu'il est nécessaire de clarifier. En premier lieu, il y a plusieurs publications selon lesquelles la concentration des œstrogènes est plus élevée chez les jumeaux (1,7 à trois fois plus en cas de grossesse gémellaire qu'en cas de grossesse simple) (Kappel 1985; TambyRaja 1981; Ikeno 1985). En second lieu, de nombreuses publications montrent que le taux d'œstrogènes est plus faible chez les femmes souffrant d'une toxémie gravidique (Goldkrand 1978; Long 1979; Shibata 2000). Par conséquent, en l'absence d'autres facteurs de risque de cancer du sein évoluant exactement de la même manière que les taux d'œstrogènes relevés dans ces groupes de patients, il est raisonnable d'établir une corrélation entre la modification du risque de cancer mammaire et la cause la plus probable de l'évolution de ce risque, à savoir la variation du taux d'œstrogènes. Les États-Unis demandent qu'on le leur prouve en exposant le mode d'action, alors que les articles publiés dans des revues avec comité de lecture sont si nombreux à évoquer un lien entre les œstrogènes et le cancer du sein. De plus, la publication de *Baik et al. 2004* (citée plus haut) donne une explication plausible du mode d'action, notamment si l'on prend en considération d'autres articles qui font le lien entre les cellules décrites par *Baik et al.* et les types de cellules considérées comme les plus susceptibles d'être celles où prend naissance le processus de cancérisation mammaire (par exemple, Petersen *et al.*, 2003). Au sujet des taux comparés d'œstrogènes dans les grossesses gémellaires et les grossesses simples voir: B. Kappel, K. Hansen, J. Moller, J. Faaborg-Andersen: *Human placental lactogen and dU-estrogen levels in normal twin pregnancies*, Acta Genet Med Gemellol (Roma) 34 (1985) (1-2), pages 59 à 65; R.L. TambyRaja, S.S. Ratnam: *Plasma steroid changes in twin pregnancies*, Prog Clin Biol Res 69A (1981), pages 189 à 195; N. Ikeno & K. Takahashi: *Studies on changes in serum estrone, estradiol, estriol, DHA-S and cortisol and urinary estriol excretion*, Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 37 (1985) (1), pages 99 à 106. Au sujet des femmes souffrant de toxémie gravidique, voir également: W. Goldkrand: *Unconjugated estriol and cortisol in maternal and cord serum and amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy*, Obstet Gynecol 52 (1978) (3), pages 264 à 271; P.A. Long, D.A. Abell, N.A. Beischer: *Fetal growth and placental function assessed by urinary estriol excretion before the onset of pre-eclampsia*, Am J Obstet Gynecol 135 (1979) (3), pages 344 à 347; A. Shibata, A.Y. Minn: *Perinatal sex hormones and risk of breast and prostate cancer in adulthood*, Epidemiol Rev. 22 (2000) (2), pages 239 à 248; au sujet du cancer mammaire, voir: Petersen, O.W., Gudjonsson T., Villadsen, R., Bissell, M.J., and Ronnov-Jessen, L: *Epithelial progenitor cell lines as models of normal breast morphogenesis and neoplasia*. Cell Proliferation 36, Suppl.33 à 44 (2003).

137. Au paragraphe 76, les États-Unis se penchent sur le "syndrome de dysgénésie testiculaire" ou SDT, qui est un syndrome touchant l'HOMME et que l'on observe dans la pratique clinique! La relation avec l'expérimentation animale n'est évoquée que pour tenter d'extrapoler les causes possibles de ce syndrome. En général, l'expérimentation animale est conçue de manière à obtenir des effets sur un petit nombre d'animaux, aussi utilise-t-on de fortes doses pour que ces effets se manifestent pratiquement chez tous les animaux exposés. Chez l'homme par contre, la situation est différente car les symptômes de dysgénésie testiculaire ne s'observent que chez une proportion relativement faible de sujets de sexe masculin. Ainsi, si l'on prend la variabilité génétique en considération, l'exposition de centaines de millions de personnes à de faibles doses peut conduire, chez un petit pourcentage de sujets exposés, à des effets analogues à ceux que l'on observe à forte dose dans un petit groupe d'animaux exposés. De plus, les sujets humains sont exposés à un mélange de composés et l'on a

montré que les effets résultent du cumul de l'exposition aux divers constituants (c'est l'additivité des concentrations!).

138. Au paragraphe 77, les États-Unis refusent de prendre en considération les effets du DBP car c'est "un composé dont les effets toxiques sur la reproduction sont bien connus". Cependant, le DBP perturbe les fonctions endocrines et son action consiste à réduire la production de testostérone par les cellules de Leydig testiculaires. C'est donc un exemple de composé qui entraîne des symptômes analogues au SDT par ses effets sur le système endocrinien, en faisant baisser la concentration de testostérone.

139. Contrairement aux observations que les États-Unis formulent aux paragraphes 79 et 81, M. Sippell conclut avec raison qu'"une exposition pendant la grossesse risque d'entraîner une virilisation transplacentaire du fœtus femelle" étant donné qu'on a montré que la trenbolone est environ trois fois plus active que la testostérone et qu'elle est largement utilisée comme androgène par les adeptes du culturisme. Cela incite fortement à penser que la trenbolone est puissamment androgénique chez l'homme.

140. Malgré les observations que les États-Unis formulent au paragraphe 80, on dispose désormais de plusieurs études consacrées à l'activité œstrogénique du zéranol (par exemple celles de Le Guevel & Pakdel, 2001 ou de Liu & Lin, 2004) et toutes, pour l'essentiel, font état des mêmes résultats concernant l'activité de cette substance (similaire à celle de l'œstradiol). Dans leur article, *Leffers et al.* étudient l'induction de plusieurs gènes régulés par les œstrogènes et indiquent avoir constaté que les différents gènes réagissent différemment aux œstrogènes étudiés. Toutefois, les auteurs n'ont pas mesuré la prolifération cellulaire et aucun des gènes qu'ils ont étudiés n'était associé à la prolifération. La similitude d'activité constatée entre le diéthylstilbestrol et l'œstradiol (ainsi que le zéranol) dépendait des gènes analysés. Le résultat essentiel que rapporte l'article de *Leffers et al.* – résultat que les États-Unis ne reconnaissent pas ou se refusent à reconnaître – c'est que le zéranol est aussi actif que l'œstradiol, comme d'ailleurs d'autres travaux le confirment maintenant. À ce sujet, on pourra consulter l'article de Le Guevel R et Pakdel F: *Assessment of œstrogenic potency of chemicals used as growth promoter by in-vitro methods*, dans Hum Reprod. 2001, 16, 1030-1036 (pièce EC-108) ainsi que celui de Liu S et Lin YC: *Transformation of MCF-10A human breast epithelial cells by zeranol and estradiol-17beta*, dans Breast J., 2004, 10, 514-521 (pièce EC-62).

Observations du Canada

141. Contrairement à ce qu'affirme le Canada, M. Boisseau n'émet pas de critiques concernant "l'exposition excessive" mais se prononce simplement pour une évaluation comparative. En d'autres termes, M. Boisseau confirme, par sa réponse, qu'il y a effectivement une "exposition excessive".

142. Dans ses observations au sujet de la réponse de M. Sippell, le Canada fait à nouveau une affirmation sans nuance concernant la méthode "controversée" de dosage biologique. Mais pour appuyer cette affirmation catégorique, le Canada ne présente pas la moindre argumentation. De plus, le Canada prétend que "les experts ont contesté" ailleurs les conclusions dont font état les Communautés européennes. Ce n'est nullement le cas. Le Canada ferait mieux de relater plus fidèlement les réponses des experts au lieu de tenter d'abuser le Groupe spécial en s'exprimant de manière catégorique et fallacieuse.

Q40. Les Communautés européennes affirment que "les niveaux de production endogène des hormones chez les enfants prépubères sont beaucoup plus faibles qu'on ne le pensait précédemment et cette constatation, qui est postérieure au rapport de 1999 du JECFA, jette des doutes graves sur la validité des conclusions de cet organisme concernant la relation dose-réponse ..." Veuillez faire des commentaires sur la méthodologie utilisée par le CSMVSP pour appuyer la conclusion selon laquelle les concentrations d'hormones sont plus faibles qu'on

ne le pensait précédemment, et en particulier sur la validité de cette méthodologie et des conclusions atteintes. Vos conclusions auraient-elles été différentes lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003?

Observations des États-Unis

143. Les États-Unis font référence à la réponse de M. Boobis à cette question aux paragraphes 28, 65 à 67 et 83 de leur communication. Ils analysent également au paragraphe 66 de leur communication le point de vue de M. Sippell au sujet de la validation des dosages, un point sur lequel les Communautés européennes se sont déjà exprimées plus haut.

Observations du Canada

144. Le Canada fait référence aux "préoccupations" exprimées par M. Boisseau dans sa réponse à la question n° 38. Cependant, comme on l'a déjà indiqué plus haut, le Canada n'interprète pas correctement la réponse de M. Boisseau et il dénature les propos de cet expert pour atteindre l'objectif qui est le sien dans le présent litige. Dans le même ordre d'idées, la remarque que fait le Canada au paragraphe 150 au sujet des "préoccupations qui ressortent des propos des experts concernant l'utilisation de cette méthode par le CSMVSP" ne va guère au fond de choses. Si tant est qu'il en soit ainsi, seul un expert, M. Boobis, émet quelques critiques; M. Boisseau reste neutre, M. Sippell est en faveur de cette méthodologie et MM. Guttentplan, Cogliano et De Brabander quant à eux, ne s'expriment pas à ce stade. Qui plus est, M. Guttentplan déclare, dans sa réponse à la question n° 52, que "... [b]ien que les États-Unis et le Canada contestent la précision du test employé à l'origine pour mesurer les faibles concentrations d'œstrogènes trouvées chez les enfants, des rapports récents ... indiquent que les concentrations utilisées par les CE, qui ont été mesurées récemment, sont exactes".

145. S'agissant du dosage *in vitro* mis au point indépendamment par Klein *et al.* et par F Paris *et al.*, dans le but de mesurer de faibles quantités d'œstrogènes actifs sur leurs récepteurs, il convient d'ajouter à ce qui a déjà été exposé plus haut que ces dosages biologiques n'ont pas ce caractère absolu qui leur permettrait de fournir des valeurs précises et définitives. En fait, ce sont des dosages qui ont fait l'objet d'une validation interne mais qui n'ont pas encore été soumis à des comparaisons interlaboratoires. Toutefois, même si l'on considère que c'est un inconvénient, il n'empêche que ce type de dosage est extrêmement utile du fait qu'il est beaucoup plus sensible que toute autre méthode instrumentale basée sur la spectrométrie de masse. Néanmoins, il va être très prochainement procédé à une comparaison entre les différentes techniques grâce à une méthode de nouvelle génération basée sur la spectrométrie de masse à transformée de Fourier. Cette avancée technologique devrait se révéler utile pour réaliser une exploration exhaustive des hormones (androgènes et œstrogènes) présentes dans le plasma chez les garçons et les filles impubères et prépubères, exploration dont les résultats seront déterminants pour l'évaluation des risques. En revanche, l'évaluation effectuée par le Comité mixte repose sur des données anciennes et très discutables qui n'ont pas été obtenues par une méthode instrumentale spectrométrique mais seulement par des dosages radio-immunologiques.

Q41. Pourquoi les individus présentant les plus faibles concentrations d'hormones endogènes seraient-ils le plus en danger? De quelle manière les risques découlant des hormones naturellement présentes dans la viande seraient-ils différents, pour ces individus, des risques générés par les résidus d'activateurs de croissance hormonaux?

Observations des États-Unis

146. Les États-Unis ne contestent pas les réponses des experts (MM. Boisseau et Sippell) à cette question, dans lesquelles ils confirment le point de vue des Communautés européennes selon lequel les enfants prépubères sont particulièrement sensibles à une exposition aux hormones.

Observations du Canada

147. Comme dans ses observations au sujet de la question précédente, le Canada affirme que "les experts" corroborent les critiques qu'il émet au sujet de la méthode de Klein, ce que les faits démentent. Les critiques que formule le Canada à propos de la réponse détaillée donnée par M. Sippell sont absolument sans fondement.

Q42. À votre avis, dans quelle mesure le JECFA a-t-il tenu compte de la situation particulière des populations sensibles, notamment des enfants prépubères, dans ses évaluations de risques concernant l'œstradiol-17β? Veuillez comparer les données d'origine relatives à la production endogène d'hormones naturelles par les enfants prépubères sur laquelle le JECFA a fondé son évaluation, avec les données utilisées par les Communautés européennes dans leur évaluation des risques. Selon vous, la documentation scientifique mentionnée par les Communautés européennes exige-t-elle une révision de la recommandation du Codex concernant l'œstradiol-17β?

Observations des États-Unis et du Canada

148. Les États-Unis font référence aux réponses de MM. Boobis et Sippell à cette question aux paragraphes 67, 84 et 85 de leur communication (il ne font aucune référence à la réponse de M. Boisseau). Dans la note de bas de page 178 de leur communication, les États-Unis rejettent le point de vue de M. Sippell selon lequel le Comité mixte n'a pas suffisamment pris en compte la situation particulière des populations sensibles et notamment celle des nourrissons et des enfants prépubères. Les États-Unis soutiennent qu'il n'est pas évident que M. Sippell soit au courant des facteurs de sécurité appliqués par le Comité mixte et ne comprennent pas bien si (ou pourquoi) il considère que ces facteurs sont insuffisants. Cela étant, aucun des arguments avancés par les États-Unis n'est valable car ces prétendus facteurs de sécurité ne peuvent dispenser le Comité mixte d'examiner ces hormones à la lumière des données scientifiques les plus récentes, concernant notamment la génotoxicité directe et la faible production hormonale endogène chez l'enfant prépubère.

149. De même, le Canada ne prend pas en compte les critiques détaillées et étayées que M. Sippell émet à l'endroit du Comité mixte. Les Communautés européennes déplorent que le Canada soit aussi sélectif dans l'accueil qu'il fait aux réponses des experts ainsi que dans sa manière de réagir aux critiques concernant l'utilisation des hormones à des fins anabolisantes.

e) Biodisponibilité

Q43. Veuillez donner une définition de la biodisponibilité. Veuillez faire des commentaires sur l'importance de la biodisponibilité pour l'évaluation des risques, et sur le degré de biodisponibilité des résidus des hormones en cause lorsqu'ils sont consommés dans la viande, en tenant compte des divergences d'opinion des parties à ce sujet. [Voir les paragraphes 123 et 124 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), les paragraphes 105 et 106 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada), le paragraphe 100, et les paragraphes 155 à 159 des réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial, les paragraphes 32, 41 et 42 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation, les paragraphes 69, 71, 88, 89 et 146 de la première communication des États-Unis, et le paragraphe 134 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation]

Observations des États-Unis

150. Les États-Unis soutiennent que les Communautés européennes n'ont pas pris en compte la faible biodisponibilité de l'œstradiol-17 β dans leur évaluation des hormones et il affirment, à l'appui de ce point de vue, que "visiblement, aucune des réponses données par les experts ne contredit cette assertion" (voir le paragraphe 27 de leur communication). C'est tout à fait faux car M. Guttenplan est d'un avis contraire puisqu'il déclare qu'"[i]l semble que la biodisponibilité des œstrogènes soit faible mais non négligeable (probablement entre 5 et 20 pour cent s'il est tenu compte également de l'œstrone (l'œstrone est facilement convertible en œstrogène et réciproquement). Des calculs, présentés dans le document mentionné plus haut, portent à croire que même avec de faibles pourcentages de biodisponibilité des œstrogènes, les concentrations présentes dans la viande pourraient aboutir à des œstrogènes biodisponibles approchant la production journalière d'œstradiol chez les enfants prépubères (communication des CE présentée à titre de réfutation, paragraphe 122). Cela constituerait un facteur de risque (communication des CE présentée à titre de réfutation, paragraphe 122)."

151. En fait, les États-Unis tentent de réfuter le point de vue de M. Guttenplan en faisant valoir que 1) M. Guttenplan s'appuie sur des documents des Communautés européennes qui, en fait, ne démontrent nullement que la biodisponibilité de l'œstradiol-17 β est plus élevée qu'on ne le pensait jusqu'ici; et 2) M. Guttenplan juge à tort "paradoxal" un argument avancé par les États-Unis au sujet de la biodisponibilité (paragraphe 28 et suivants de la communication des États-Unis).

152. En ce qui concerne le premier point, il convient de rappeler que la physiologie de l'être humain est celle d'un monogastrique et que, par conséquent, cela implique une grande digestibilité des nutriments. Dans ces conditions, on considère, aux fins de l'évaluation des risques, que la digestibilité et par voie de conséquence, la biodisponibilité des stéroïdes ("la biodisponibilité primaire" ou quantité de produits xénobiotiques absorbés à partir d'une matrice ou d'une préparation donnée) – notamment des œstrogènes – est plus ou moins complète. Faute d'une étude spécifiquement consacrée à la biodisponibilité des stéroïdes compte tenu de la faible teneur en résidus présente dans les tissus comestibles des bovins traités, on est obligé de prendre pour le paramètre "biodisponibilité" la valeur maximale, du fait que l'absorption est complète au niveau intestinal. C'est un point qui avait déjà été prévu par le passé dans le cas des veaux nourris au lait ayant conservé une physiologie qui est apparemment celle d'un monogastrique et chez lesquels l'excrétion des œstrogènes s'effectue principalement par la voie urinaire – une différence saisissante par rapport à la physiologie des ruminants, qui prouve l'existence d'un important cycle entérohépatique et d'une très importante absorption des œstrogènes au niveau intestinal. Cet état de choses explique également la biodisponibilité des hormones présentes dans l'intestin, même si elles sont excrétées par la voie biliaire. Par ailleurs, il faudrait s'entendre sur une définition commune de la biodisponibilité des hormones stéroïdiennes, étant donné qu'elle varie beaucoup en raison de la métabolisation progressive de ces hormones selon qu'elles se trouvent dans l'intestin, le foie ou les tissus périphériques. Là encore, il nous faut considérer que l'absorption dans l'intestin est totale et que l'activité hormonale produit tout son effet, au moins sur les cellules intestinales et sur les hépatocytes, avant que la dégradation métabolique ne se produise. On ne peut donc être que très sceptique lorsque le Comité mixte et M. Boobis considèrent qu'il est justifié de se baser sur un taux de biodisponibilité de 5 pour cent par voie orale (Fortherby, 1996) pour affirmer que les hormones administrées par cette voie n'ont guère d'effet. Ce résultat ne correspond sans doute qu'aux effets hormonaux comparés au niveau des tissus classiquement considérés comme les tissus cibles en utilisant deux voies d'administration différentes et il est à mettre en rapport avec la bioéquivalence brute mesurée dans un tissu cible donné et non avec la biodisponibilité. En ce qui concerne les résidus hormonaux présents dans la viande, aucun résultat spécifique n'a été obtenu au sujet de la réaction hormonale des cellules intestinales exposées à ces résidus et aucune mesure n'a été effectuée non plus sur les hépatocytes.

153. Il faudrait également s'intéresser un peu aux divers taux de biodisponibilité des œstrogènes, compte tenu que certains d'entre eux sont ingérés sous forme libre ou conjuguée (d'où une hydrolyse facile par la flore intestinale) et que d'autres sont des composés lipophiles (esters œstrogéniques) qui sont susceptibles de passer par la voie lymphatique une fois absorbés dans l'intestin (voir Paris *et al.*, 2000). Par conséquent, ce groupe de résidus œstrogéniques lipoïdiques va en partie échapper à la phase de dégradation intrahépatique. Cette biodisponibilité spécifique des esters œstrogéniques pourrait expliquer pourquoi, même lorsqu'ils sont administrés par voie orale, ils sont capables d'induire dix fois plus activement que l'œstradiol une réponse utérinaire chez la ratte juvénile (Paris *et al.*, APMIS 109 (2001) 365-375) (pièce EC-117). Ce résultat a été pris en compte par le CSMVSP, contrairement au Comité mixte et à M. Boobis qui semblent en faire abstraction.

Observations du Canada

154. Le Canada ne formule aucune observation particulière au sujet de la conclusion exprimée par M. Guttenplan, selon laquelle "des calculs, présentés dans le document mentionné plus haut, portent à croire que même avec de faibles pourcentages de biodisponibilité des œstrogènes, les concentrations présentes dans la viande pourraient aboutir à des œstrogènes biodisponibles approchant la production journalière d'œstradiol chez les enfants prépubères (communication des CE présentée à titre de réfutation, paragraphe 122). Cela constituerait un facteur de risque (communication des CE présentée à titre de réfutation, paragraphe 122)."

f) Bonnes pratiques vétérinaires

Q44. Veuillez donner une définition des expressions "bonnes pratiques vétérinaires" et/ou "bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires". Quelles sont les normes, directives ou recommandations pertinentes du Codex concernant ces pratiques? Veuillez faire des commentaires sur l'affirmation des Communautés européennes selon laquelle la définition des bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires est "circulaire et, partant, problématique". [voir le paragraphe 88 des réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial]

Observations des États-Unis

155. Les États-Unis ne formulent aucune observation sur ce point ni sur les réponses de MM. Boisseau et De Brabander (au sujet de l'analyse qui figure au paragraphe 107 de leur communication, voir ci-dessous à la question n° 45).

Observations du Canada

156. Il est regrettable que le Canada ne fasse pas de commentaire à propos de la réponse de M. De Brabander qui explique pourquoi la définition des BPUMV est considérée comme "quelque peu circulaire et, partant, problématique". Le Canada se contente de reprendre une prise de position générale de M. Boisseau, alors même que ce dernier donne une interprétation que le Canada passe une fois de plus sous silence.

Q45. Lorsqu'on procède à une évaluation des risques liés à des médicaments vétérinaires spécifiques, quelles sont les hypothèses envisagées, s'il en est, en ce qui concerne les bonnes pratiques vétérinaires? Comment sont examinés, si tant est qu'ils le sont, les risques susceptibles de se présenter du fait de l'inobservation de ces bonnes pratiques dans l'administration de médicaments vétérinaires?

Observations des États-Unis

157. Dans les observations que les États-Unis formulent au paragraphe 107 de leur communication à propos de la réponse donnée à cette question par M. De Brabander, ils rejettent les témoignages que donne cet expert de pratiques abusives concernant l'utilisation de substances hormonales aux États-Unis. Par ailleurs, l'étude mentionnée par M. De Brabander ne manque certainement pas d'intérêt, mais les Communautés européennes voudraient rappeler qu'elles ont elles même entrepris des études afin de déterminer dans quelle mesure il pourrait y avoir des utilisations impropres ou abusives de ces substances aux États-Unis et au Canada. C'est sur ces études que s'appuie l'évaluation des risques effectuée par les CE.

Observations du Canada

158. Le Canada reste muet au sujet de la réponse pertinente donnée par M. De Brabander, selon laquelle "les éleveurs (et les vétérinaires) reçoivent effectivement des incitations économiques qui les encouragent à faire un usage inapproprié des substances anabolisantes (implants ou autres)". Le Groupe spécial tirera ses propres conclusions de cette absence de réaction du Canada.

Q46. Dans quelle mesure les risques découlant des détournements ou des abus d'utilisation ont-ils été estimés par le JECFA dans son évaluation des hormones en cause? S'agissant des trois hormones de synthèse en cause, quelle importance ont les bonnes pratiques vétérinaires pour l'établissement des LMR par le JECFA?

Observations des États-Unis et du Canada

159. Ni les États-Unis, ni le Canada ne font référence aux réponses des experts (MM. De Brabander, Boisseau et Boobis) à cette question ou n'en proposent une analyse détaillée.

Q47 Les différences entre les bonnes pratiques vétérinaires appliquées dans les Communautés européennes, aux États-Unis et au Canada sont-elles importantes et jusqu'à quel point? L'évaluation des risques effectuée par les Communautés européennes tient-elle compte des mécanismes de contrôle pertinents en vigueur aux États-Unis et/ou au Canada relativement aux bonnes pratiques vétérinaires? Dans l'affirmative, quelles en sont les conclusions?

Observations des États-Unis et du Canada

160. Les observations formulées ci-dessus à propos de la question n° 45 valent également dans le cas présent. Par ailleurs, le Canada soutient (au paragraphe 182) que le raisonnement de M. De Brabander à propos des mécanismes de contrôle qui ne vont pas jusqu'à l'interdiction totale est "foncièrement incorrect". Cependant, le Canada – tout comme les États-Unis – s'abstiennent de s'expliquer sur les nombreux cas d'utilisation impropre ou abusive relevés sur leur territoire par les inspections des CE et ne font pas davantage de commentaires au sujet des constatations rapportées dans les pièces EC-67 à 73.

Q48. Dans quelle mesure les preuves scientifiques mentionnées par les Communautés européennes évaluent-elles les risques que présentent pour la santé des personnes les résidus provenant d'implants de l'une ou l'autre des six hormones qui ont été mal placés ou mal administrés, c'est-à-dire administrés de façon autre que les indications données sur l'étiquette du fabricant ou contraire aux bonnes pratiques vétérinaires? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Quels sont les dangers potentiels, s'il en est, de l'utilisation de quantités importantes, ou de doses supérieures aux doses recommandées, de l'une quelconque des six hormones en cause pour la santé des personnes?

Observations des États-Unis

161. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boobis, De Brabander et Boisseau) à cette question aux paragraphes 103, 104 et 109 de leur communication. Comme les États-Unis l'indiquent dans leurs observations, pour parvenir à leurs conclusions, MM. Boisseau et Boobis posent par hypothèse qu'il est nécessaire de procéder à une évaluation quantitative. M. Boobis admet bien que ce n'est pas ainsi que les évaluateurs des CE voient les choses, mais les États-Unis se gardent bien d'y faire référence ou d'émettre de commentaire à ce sujet. Les États-Unis reprochent aux déclarations de M. De Brabander de ne pas être étayées par des faits, mais comme on l'a expliqué plus haut à propos de la question n° 47, ces faits sont exposés dans les pièces pertinentes des CE, pièces que les États-Unis ont décidé de ne pas prendre en considération.

Observations du Canada

162. La manière dont le Canada commente les réponses des trois experts offre à nouveau un exemple intéressant et caractéristique des efforts qu'il déploie pour tenter d'influencer le Groupe spécial en se limitant à reprendre, parmi les déclarations des experts, uniquement celles qui, de son point de vue, confortent sa position. Cela dit, plutôt que de rechercher un appui dans des réponses dont le contenu favorable à son point de vue n'est que pure supposition (une façon de faire naturelle et commode mais insuffisante dans le cas présent), le Canada aurait mieux fait de réagir à la conclusion très critique de M. De Brabander selon laquelle un "nombre de plus en plus élevé de données scientifiques ... soutiennent l'interdiction d'utiliser les hormones. Les profits économiques découlant de l'utilisation de ces produits ne contrebalancent pas le danger potentiel [eu égard, entre autres, au bien-être animal, à l'environnement et à la transformation des hormones] **dans tous ses aspects**" (en gras dans l'original).

Q49. Quels méthodes d'analyse ou autres moyens techniques de détection des résidus existe-t-il pour s'assurer que les six hormones en cause ont été utilisées à des fins anabolisantes conformément aux bonnes pratiques d'élevage et/ou aux bonnes pratiques vétérinaires? Quels moyens existe-t-il pour s'assurer que les éleveurs utilisent les six hormones en cause à des fins anabolisantes conformément aux bonnes pratiques d'élevage et/ou aux bonnes pratiques vétérinaires?

Observations des États-Unis

163. Les États-Unis ne font pas référence à la réponse de M. De Brabander à cette question. De plus, comme les Communautés européennes l'ont expliqué, au Canada et aux États-Unis, ces hormones sont en vente libre. En pareil cas, la notion de bonnes pratiques vétérinaires (BPV) est inapplicable et risque même d'induire en erreur. Il n'y a pas d'intervention des vétérinaires dans l'ensemble du processus de distribution et d'administration de ces hormones aux animaux puisque chaque éleveur est libre de les utiliser comme il l'entend. Par conséquent, la déclaration initiale de M. Boobis, à savoir qu'"... il est utilisé en tant qu'agent anabolisant dans la pratique vétérinaire", est tout à fait trompeuse compte tenu des conditions réelles d'utilisation de ces hormones aux États-Unis et au Canada. Par ailleurs, le pavillon de l'oreille est le seul point d'implantation autorisé.⁹ Si cette

⁹ Le document des États-Unis intitulé "Freedom of information summary, supplemental new animal drug application", NADA, 140-897, précise: Voie d'administration: implantation sous-cutanée au niveau de la face postérieure du tiers médian de l'oreille au moyen d'un applicateur (pistolet pour implant); le même document précise également ceci: Le Center for Veterinary medicine est arrivé à cette conclusion que, en ce qui concerne ces produits, un mode d'emploi suffisant pour un non-spécialiste a été donné et que les produits en question seront en vente libre. Le mode d'emploi figurant sur l'étiquette est accompagné de schémas explicatifs et d'indications rédigées dans un langage simple. Ces médicaments ne sont pas soumis à réglementation. Ils continuent à être en vente libre. L'étiquetage convient à l'usage prévu et comporte suffisamment d'indications et de mises en garde pour éviter toute utilisation illégale chez les veaux de boucherie.

prescription n'est pas respectée, la dose passe directement dans les parties comestibles de l'animal. Il est donc très étonnant que ce point d'une importance capitale ne suscite pas la moindre réaction des experts ou des parties défenderesses. M. Boisseau déclare que la pose de l'implant se fait par voie "... sous-cutanée à la base de l'oreille". Si c'est le cas, cela constitue déjà un cas grave d'utilisation impropre de ces implants.

Observations du Canada

164. Les Communautés européennes consentent à ce que les informations supplémentaires réclamées par le Canada soient données par M. De Brabander. Les Communautés européennes ne doutent pas que ces informations confortent leur position.

Q50. S'agissant de l'utilisation des hormones en cause à des fins anabolisantes, les Communautés européennes disposent-elles d'autres mesures (différentes de l'interdiction totale) qui leur permettraient de se protéger contre les risques découlant d'un détournement d'utilisation ou de l'inobservation des bonnes pratiques vétérinaires? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi?

Observations des États-Unis

165. Les États-Unis n'évoquent ni ne commentent la réponse de M. De Brabander à cette question, qui est tout à fait en faveur de la position adoptée par les Communautés européennes.

Observations du Canada

166. Dans les observations qu'il formule au sujet de la réponse de M. De Brabander, le Canada ne distingue pas la différence entre, d'une part, les possibilités théoriques de contrôle indiquées par cet expert dans sa réponse à la question n° 49 et, d'autre part, la possibilité effective de faire face aux risques découlant d'une utilisation impropre ou de l'inobservation des BPV, ce qui, selon M. De Brabander, ne peut être obtenu par les Communautés européennes qu'au prix d'une interdiction totale. Il n'y a pas de contradiction entre ces deux déclarations.

Q51. La documentation présentée par les Communautés européennes au sujet du détournement ou de l'abus d'utilisation des hormones en cause aux États-Unis et au Canada met-elle en doute l'éventuelle applicabilité des normes du Codex aux importations de viande de bovins traités aux hormones en provenance de ces pays? [Pour les questions concernant les bonnes pratiques vétérinaires, voir les avis du CSMVSP dans les pièces US-1, 4 et 17, les paragraphes 125 à 127 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), les paragraphes 107 à 109 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada), le paragraphe 154 des réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial, les pièces EC-12, 67, 68, 69, 70, 73, 96, 102, 103, le paragraphe 32 et les paragraphes 54 à 65 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation, le paragraphe 75 de la première communication des États-Unis, les paragraphes 107 à 111 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation, la page 40 de la pièce CDA-27.]

Observations des États-Unis

167. Les États-Unis font référence à la réponse de M. Boisseau au paragraphe 108 et commentent celle de M. De Brabander au paragraphe 111 de leur communication. Les États-Unis s'appuient à nouveau sur les déclarations de M. Boobis (aux paragraphes 109 et 110) pour contester les preuves d'utilisation abusive ou impropre apportées par les Communautés européennes. Toutefois, ni

M. Boobis, ni les États-Unis ne mettent en doute l'exactitude scientifique proprement dite des résultats donnés par ces études. La seule chose que dise M. Boobis à ce sujet (au paragraphe 109) c'est que "la probabilité que cela se produise est extrêmement faible". Toutefois, il ne définit pas ce qu'il entend par "extrêmement faible" et bien entendu, cette affirmation est erronée.

Observations du Canada

168. Le Canada conclut de la réponse donnée par M. Boisseau que "dans le cas improbable d'une inobservation des BPV, il ne fait pas de doute que les normes du Codex restent applicables". En fait, M. Boisseau n'a rien dit de tel. Au contraire, il a explicitement admis qu'"[à] cet égard, les Communautés européennes ont raison d'affirmer que l'exposition des consommateurs peut être radicalement différente en cas de détournements/abus d'utilisation de ce type". (réponse de M. Boisseau à la question n° 48)

g) Autres

Q52. L'évaluation des risques effectuée par les Communautés européennes, ou toute autre documentation scientifique mentionnée par les Communautés européennes, démontre-t-elle que la consommation de viande de bovins traités au moyen de l'une ou l'autre des six hormones en litige à des fins anabolisantes pourrait avoir des effets négatifs sur la santé des personnes? Dans l'affirmative, pourquoi? Dans la négative, quelle sorte de preuve serait nécessaire pour démontrer que ces effets négatifs pourraient se produire? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive a été adoptée, en septembre 2003?

Observations des États-Unis

169. Mise à part la référence générale qu'ils font à la réponse de M. Boobis dans leur note de bas de page 41, les États-Unis ne font pas d'autre référence aux réponses des experts (MM. Boobis, Boisseau et Guttenplan) et ne s'expriment pas non plus à ce sujet.

Observations du Canada

170. Le Canada tente de nouveau d'induire le Groupe spécial en erreur par des conclusions injustifiées, notamment en citant de travers (aux paragraphes 197 et 198) la réponse de M. Guttenplan. Si, à cette réponse, on ajoute celles des trois autres scientifiques qui se sont exprimés dans leur domaine de compétence, cela fait quatre experts sur six qui, selon les Communautés européennes, reconnaissent le fondement scientifique de la démarche des CE et l'évaluation des risques à laquelle elle ont procédé dans le cas de ces hormones. Les Communautés européennes souhaiteraient que le Groupe spécial demande à chacun des experts de répondre à cette question compte tenu de son domaine de compétence.

Q53. Veuillez faire des observations sur la déclaration des Communautés européennes selon laquelle la progestérone et la testostérone, hormones naturelles, sont utilisées uniquement en association avec l'œstradiol-17β ou avec d'autres œstrogènes dans les produits commerciaux. L'utilisation systématique de ces hormones mélangées à des hormones de synthèse serait-elle susceptible d'avoir des répercussions sur la manière dont les expériences scientifiques et les évaluations du risque devraient être menées? Dans l'affirmative, la documentation scientifique mentionnée par les Communautés européennes ou les rapports pertinents du JECFA tiennent-ils compte des éventuels effets synergiques de tels mélanges sur la santé des personnes? [voir les sections 4.2 et 4.3 de l'Avis du CSMVSP de 2002, pièce US-1]

Observations des États-Unis

171. Les États-Unis ne font aucune référence aux réponses des experts (MM. Boisseau et Guttenplan) et ne formulent pas non plus d'observations à ce sujet.

Observations du Canada

172. La déclaration du Canada est à tout le moins déconcertante. En premier lieu le Canada prétend que MM. Boisseau et Guttenplan "estiment que l'exposition à ces hormones, seules ou en association, est tellement faible que la probabilité qu'une évaluation portant sur une association de ces substances démontre un accroissement du risque est très réduite". Cependant, cette assertion ne correspond guère à ce qu'ont effectivement déclaré MM. Boisseau et Guttenplan. M. Boisseau dit simplement qu'"[é]tant donné qu'il a été établi que la progestérone et la testostérone ne sont pas génotoxiques, il est peu probable que des essais sur des mélanges de progestérone ou de testostérone et d'œstradiol-17 β permettent de détecter des effets synergiques différents des effets obtenus séparément pour chaque substance". Pour sa part, M. Guttenplan indique que "... l'utilisation de mélanges complique les évaluations du risque et les expériences scientifiques dès lors qu'elle rend nécessaire l'évaluation ou l'étude de chaque composant isolément et en association. Cette opération est d'une grande complexité car les effets de chaque agent peuvent s'ajouter, s'inhiber ou former des synergies. Ils peuvent aussi être inexistantes. Les preuves présentées démontrent que les œstrogènes constituent, de loin, le facteur de risque le plus important et, vu le niveau insignifiant des concentrations de l'ensemble des hormones dans la viande de bœuf, il semble peu probable que celles-ci aient une incidence sur la puissance de ces œstrogènes. Toutefois, aucune expérience ne paraît avoir été menée sur les effets des mélanges, de sorte qu'une certaine incertitude subsiste à ce sujet".

173. On voit par conséquent que la conclusion du Canada selon laquelle "dès lors qu'il a été démontré que l'œstradiol-17 β n'a pas d'effet lorsqu'il est utilisé en tant qu'anabolisant, il est peu probable que des effets indésirables se produisent si cette hormone est utilisée en association avec les autres", n'a été exprimée par aucun des experts.

Q54. Quel est le niveau acceptable de risque indiqué dans les normes du Codex pour les cinq hormones en cause? Est-il comparable à l'objectif fixé par les Communautés européennes selon lequel il ne doit exister "aucun risque lié à une exposition à des résidus additionnels superflus présents dans la viande d'animaux traités aux hormones à des fins anabolisantes"? [voir le paragraphe 149 de la communication présentée par les CE à titre de réfutation (affaire États-Unis)]

Observations des États-Unis

174. Les États-Unis ne font aucune référence aux réponses des experts (MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan) et ne formulent pas non plus d'observations à ce sujet.

Observations du Canada

175. Les observations que formule le Canada à propos du risque "théorique" et du risque "réel" sont encore de nature à induire en erreur car les scientifiques (MM. Guttenplan, De Brabander et Sippell) et les Communautés européennes constatent qu'il y a effectivement un risque à ingérer les résidus présents dans la viande d'animaux traités par ces hormones à des fins anabolisantes. L'existence d'un risque réel est également confirmée par le Rapport de 2002 des États-Unis sur les cancérigènes et c'est simplement la définition du niveau de protection approprié – beaucoup plus bas aux États-Unis et au Canada que dans les Communautés européennes – qui a jusqu'ici conduit les parties défenderesses à ne pas prendre en considération les conséquences réglementaires de cette

constatation. La situation ne diffère guère de celle dans laquelle on s'est trouvé il y a quelques années dans l'affaire du Carbadox, lorsque les parties défenderesses défendaient leur position devant l'OMC en 1997. Il est utile de rappeler comment le Canada s'y est pris pour expliquer le revirement complet qu'il a opéré en 2000 au sujet de ce composé, trois ans tout juste après avoir inlassablement soutenu devant l'OMC que l'utilisation du Carbadox ne présentait aucun danger:

"Le Carbadox est un antibiotique dont l'utilisation a été autorisée en 1970 chez les porcs pour prévenir et traiter certaines maladies ainsi que pour maintenir le gain de poids pendant les périodes de stress, comme le sevrage par exemple. Il a été montré que ce médicament ainsi que les sous-produits auxquels il donne lieu lorsqu'il est métabolisé dans l'organisme, sont susceptibles de provoquer des cancers chez le rat. Toutefois, lorsque le traitement est interrompu pendant une durée appropriée (c'est-à-dire que le produit cesse d'être administré avant l'abattage), on ne retrouve plus le composé ni ses produits de dégradation dans les parties comestibles de l'animal traité. L'autorisation d'utiliser le carbadox a été accordée à la condition que l'obligation d'interrompre le traitement 35 jours avant l'abattage soit rigoureusement respectée.

Cela dit, **des rapports faisant état d'utilisations impropres ou de contaminations accidentelles** s'ajoutant à **des moyens scientifiques plus performants pour la recherche des produits de dégradation** du Carbadox ont eu pour conséquence de susciter de sérieuses inquiétudes au sujet de l'innocuité du composé. Le premier incident signalé s'est produit à l'automne 2000 lorsque des porcs d'un élevage québécois ont reçu accidentellement du Carbadox dans leur alimentation puis ont été abattus sans que la période d'interruption du traitement soit respectée. Tous les produits concernés ont été rappelés ou retirés des gondoles des magasins et l'incident a fait l'objet d'une enquête. Celle-ci a été ensuite étendue à l'ensemble de la filière porcine canadienne afin d'y contrôler l'utilisation du carbadox.

En février 2001, à la suite de l'audit auquel l'Union européenne avait soumis à l'automne 2000 le Programme canadien de contrôle des résidus, le Canada s'est engagé publiquement à réexaminer l'utilisation du carbadox chez les porcs.

Sur la base de ce réexamen, Santé Canada a proposé de modifier le Règlement sur les aliments et drogues en vue d'interdire l'administration de tout médicament contenant du carbadox à des animaux destinés à l'alimentation."¹⁰ (c'est nous qui soulignons et mettons en gras certains passages)

Q55. Les avis des Communautés européennes et les autres documents scientifiques mentionnés par les Communautés européennes évaluent-ils la mesure dans laquelle les résidus d'hormones anabolisantes présents dans la viande contribuent à ce qu'elles appellent les "risques additionnels résultant d'expositions cumulées de l'homme à des risques multiples, s'ajoutant à la production endogène de certaines de ces hormones par les animaux et les êtres humains"? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi? [voir le paragraphe 151 des réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial, les paragraphes 43 et 44 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation, les paragraphes 83 à 85 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation]

¹⁰ Voir le site Internet de Santé Canada à l'adresse suivante: http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/nr-cp/2001/2001_88_e.html, consulté le 11 juillet 2006.

Observations des États-Unis et du Canada

176. Les États-Unis font référence aux réponses de MM. Boisseau et Guttenplan aux paragraphes 23 et 25 de leur communication sans toutefois mettre en doute l'exactitude des observations de M. Guttenplan. De fait, en décidant de fixer une DJA pour l'œstradiol-17β, le Comité mixte s'est appuyé sur l'absence présumée de preuves d'une génotoxicité *in vivo* ainsi que sur l'apparente innocuité des contraceptifs oraux et des traitements de substitution œstrogénique chez les femmes ménopausées, ce qui sous-entend qu'il existe un seuil pour l'effet cancérigène de cette molécule. Mais les deux hypothèses sont fausses et de toute façon, la situation a évolué entre-temps puisqu'il est désormais clairement prouvé que le composé est génotoxique *in vivo* et que les femmes qui prennent des contraceptifs oraux ou suivent un traitement hormonal postménopausique de substitution sont exposées à un risque accru de cancer. En admettant même qu'il y ait un seuil (ce qui ne peut être le cas en raison de la génotoxicité) la production endogène d'œstradiol-17β est à l'évidence supérieure à ce seuil car nous voyons des cancers du sein, de l'endomètre ou de l'ovaire qui sont causés par les œstrogènes. Par conséquent, toute exposition supplémentaire aux œstrogènes due par exemple à l'alimentation accroîtra inévitablement ce risque.

177. Par ailleurs, comme les CE ont expliqué plus haut, les États-Unis ont tort de critiquer l'affirmation des CE selon laquelle "tout excès d'exposition accroîtra le risque" car il a été prouvé que dans le cas des œstrogènes, les concentrations ont un effet additif, notamment en montrant que " $0 + 0 \approx 0$ " (c'est-à-dire que deux doses qui, à elles seules ne produisent aucun effet, donnent lieu à un effet observable lorsqu'on les additionne). Il est donc clair que toute dose est importante.

Q56. Le JECFA/le Codex ont-ils tenu compte de ces "risques additionnels" dans leur évaluation des risques liés aux cinq hormones? Existe-t-il des directives reconnues au niveau international concernant la mise en œuvre d'évaluations de "risques additionnels"?

Observations des États-Unis

178. Les Communautés proposent de tirer au clair pendant l'audition à quel point de son évaluation le Comité mixte a abordé la question des risques additionnels. Les États-Unis font référence à la réponse de MM. Boisseau et Boobis à cette question au paragraphe 26 de leur communication, mais une fois de plus, ils mettent en avant l'idée d'une "augmentation mineure", c'est-à-dire quelque chose qu'il est à l'évidence impossible de prouver scientifiquement. En réalité, c'est le contraire qui est vrai. On a montré que par suite de l'additivité des concentrations, une dose exogène s'ajoutant à une dose endogène d'hormone déjà agissante aura pour conséquence une augmentation du risque et ce, sans effet de seuil (voir Hoel, D.G., Incorporation of background in dose-response models, dans Fed. Proc. 39, 73-75 (1980)). Il n'empêche qu'on pose par hypothèse que la réponse n'est pas linéaire (c'est-à-dire qu'il y a un effet de seuil).

Observations du Canada

179. Les observations du Canada au sujet des réponses des experts font l'impasse sur un certain nombre de choses. En effet, le Canada ne voit pas ce qu'a dit M. Boisseau à propos des anabolisants hormonaux de synthèse, à savoir que le COMITE MIXTE ET LE CODEX n'ont pas examiné ces "risques additionnels", sans doute en raison de l'absence de lignes directrices reconnues au niveau international portant sur la manière de les évaluer. Dans ses observations, le Canada cite et approuve la réponse de M. Boobis. Cependant l'idée qu'ils se font l'un et l'autre de ces "risques additionnels" est tout à fait différente de la conception qu'en ont exposée les Communautés européennes. Pour l'un et l'autre, le Comité mixte est supposé prendre en considération ces risques en appliquant une "marge de sécurité" et en émettant des hypothèses par défaut, ce qui est tout à fait insuffisant et inconsideré d'un point de vue scientifique pour ce genre de substance génotoxique.

Q57. Le Canada fait l'observation suivante: "une simple molécule, jugée très dangereuse par les Communautés européennes lorsqu'elle est présente dans la viande issue d'animaux traités au moyen d'activateurs de croissance hormonaux, perd subitement ce caractère dangereux lorsqu'elle est consommée dans la viande provenant d'animaux traités à des fins thérapeutiques ou zootechniques. Les préoccupations des Communautés européennes à l'égard du potentiel génotoxique de l'œstradiol-17 β disparaissent de façon soudaine et inexplicable". Dans quelle mesure les traitements hormonaux des bovins à des fins autres que la stimulation de la croissance, par exemple à des fins thérapeutiques ou zootechniques, sont-ils pris en compte, si tant est qu'ils le sont, par les Communautés européennes dans leur évaluation des effets cumulés de la consommation de viande contenant des résidus des hormones en cause? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi? [voir le paragraphe 97 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation, les paragraphes 17 à 20 de l'exposé liminaire des États-Unis]

Observations des États-Unis

180. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan) à cette question au paragraphe 24 de leur communication. Contrairement à ce qu'affirment les États-Unis, M. Guttenplan répond bien à ce dont s'enquiert le Groupe spécial, à savoir si dans leurs Avis, les Communautés européennes tiennent compte de ces traitements sous la forme d'une évaluation des effets cumulés. Il indique que "dans leurs évaluations des risques, les CE ne prennent pas vraiment en compte [ces] traitements ...". Il précise ensuite pour quelles raisons il en est ainsi et estime que "[c]ette réponse est raisonnable".

Observations du Canada

181. Le Canada tire une conclusion erronée de la réponse des experts lorsqu'il prétend que "l'avis des experts indique que les CE veulent gagner sur tous les tableaux en considérant que les hormones sont génotoxiques pour certains usages et pas pour d'autres". En réalité, si M. Boisseau s'interroge sur la logique de l'utilisation limitée des hormones que font à titre exceptionnel les CE à des fins zootechniques ou thérapeutiques, M. Guttenplan se déclare expressément favorable à la démarche des CE. Ce n'est pas la génotoxicité des hormones qui est en cause, comme le Canada tente de le faire croire; il s'agit en fait d'une décision qui relève purement et simplement de la gestion des risques et qui consiste à tenir pour acquis que dans ces conditions limitées, les hormones ne pénétreront pas dans la chaîne alimentaire et qu'il n'y a donc logiquement pas de risque pour la santé du consommateur. C'est pourquoi d'ailleurs, M. Boisseau se trompe lorsqu'il estime que cette utilisation limitée à titre exceptionnel remet en cause l'ensemble de la démarche adoptée par les Communautés européennes. De fait, les Communautés européennes ont toujours eu pour objectif la protection de la santé. Cet objectif n'est pas menacé lorsque ces hormones sont utilisées à des fins zootechniques ou thérapeutiques et de toute façon, l'Organe d'appel a rejeté cette assertion en 1998.

Q58. Veuillez faire des observations sur l'affirmation figurant au paragraphe 94 des réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial selon laquelle "tout ce que l'on peut inférer à partir des données scientifiques disponibles est que plus l'exposition aux résidus de ces hormones est élevée, plus il est probable que le risque est grand", en tenant compte du paragraphe 105 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation.

Observations des États-Unis

182. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boobis, Guttenplan et Boisseau) à cette question aux paragraphes 24 et 25 de leur communication. Ils citent la remarque de M. Guttenplan, selon laquelle "cette affirmation des CE manque vraiment de force", mais se gardent bien de rappeler la suite de la déclaration de cet expert qui poursuit en disant "[t]outefois, l'alternative

serait de proposer un risque qui pourrait être extrêmement inexact en raison des limitations imposées par l'absence de données fiables relatives aux concentrations d'hormones dans la viande. Une meilleure approche aurait peut-être été de proposer plusieurs scénarios. Ceux-ci auraient alors pu être confirmés ou infirmés par des études ultérieures". M. Guttenplan propose donc d'envisager plusieurs scénarios différents. Les Communautés européennes estiment que le Groupe spécial pourrait demander à M. Guttenplan d'expliquer quels scénarios il avait en tête.

Observations du Canada

183. Les observations formulées par le Canada (au paragraphe 210) sont également incomplètes et en partie fausses car les Communautés européennes ont montré que si l'on prend en considération les valeurs appropriées de la production hormonale endogène, les DJA fixées par le Comité mixte seront atteintes et même facilement dépassées.

Q59. Les preuves scientifiques mentionnées par les Communautés européennes font-elles état d'éventuels effets indésirables sur le système immunitaire dus à la consommation de viande provenant de bovins traités aux hormones anabolisantes en cause? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi? [voir le paragraphe 132 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation]

Observations des États-Unis et du Canada

184. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boobis, Boisseau et Guttenplan) à cette question au paragraphe 86 de leur communication. Le Canada aborde ce point au paragraphe 211 de la sienne. Ils ne font l'un comme l'autre aucune remarque à propos de la contradiction évidente entre les deux déclarations qu'ils citent. Alors que M. Boobis conteste qu'il existe des preuves d'effets indésirables sur le système immunitaire, MM. Boisseau et Guttenplan admettent au contraire l'existence de telles preuves.

Q60. Les preuves scientifiques mentionnées par les Communautés européennes indiquent-elles si les effets indésirables potentiels sur la santé des personnes découlant de la consommation de viande de bovins traités aux hormones à des fins anabolisantes diffèrent suivant que ces hormones sont administrées sous forme d'additifs alimentaires (MGA) ou implantées? Fournissent-elles, le cas échéant, une évaluation de cette différence? À votre connaissance, existe-t-il des différences?

Observations des États-Unis

185. Les États-Unis ne font référence qu'à la réponse de M. Guttenplan à cette question. Dans la note de bas de page 114 de leur communication, ils estiment que M. Guttenplan est dans l'erreur lorsqu'il déclare que l'acétate de mélangestrol peut être administré à la fois comme additif alimentaire et sous la forme d'implants.

Observations du Canada

186. L'affirmation du Canada (au paragraphe 212) selon laquelle M. Boobis a raison de dire qu'une utilisation impropre "ne peut pas avoir lieu dans le cas des additifs alimentaires" est sans le moindre fondement. Il pourrait être utile de rappeler le cas du Carbadox, car cette substance était également administrée en tant qu'additif alimentaire. Toutefois, comme les Communautés européennes l'ont expliqué à propos de la question n° 54, le Canada a reconnu qu'il y avait effectivement eu utilisation impropre de ce composé et ce, dans de telles proportions qu'il a été conduit à l'interdire.

Q61. À votre avis et compte tenu des renseignements fournis par les parties ainsi que des travaux réalisés par le JECFA et le Codex, les preuves scientifiques dont disposaient les Communautés européennes au moment où elles ont adopté leur directive (septembre 2003) leur permettaient-elles de procéder à une évaluation (quantitative ou qualitative) de l'éventualité d'effets indésirables pour la santé des personnes découlant de la consommation de viande de bovins traités au moyen a) de progestérone, b) de testostérone, c) de trenbolone, d) de zéranol et e) d'acétate de mélangestrol? Votre réponse serait-elle différente à la lumière des preuves scientifiques fournies après l'adoption de la directive?

Observations des États-Unis et du Canada

187. Comme ils le font si souvent, les États-Unis soutiennent que "les réponses *des* experts confirment que les données scientifiques et les informations dont on dispose sur les cinq hormones sont suffisantes pour permettre de procéder à une évaluation", mais cette assertion ne correspond pas à ce que les experts ont réellement déclaré. En fait, seul M. Boobis a exprimé un tel avis (paragraphe 48 et 49 de la communication des États-Unis).

188. M. Boisseau déclare ne pas être en mesure de répondre à la question "car, [dit-il], je ne sais pas vraiment quelles étaient les données dont disposaient les Communautés européennes au moment où elles ont adopté leur directive". Par ailleurs, la position de M. Guttenplan est très nuancée et traduit un avis en partie opposé. En ce qui concerne la trenbolone et le zéranol, il précise qu'à la lumière des données disponibles au moment où la directive a été adoptée, il n'était pas possible d'écarter l'éventualité d'effets indésirables. Les États-Unis tentent de minimiser la portée de cette déclaration en faisant ressortir que M. Guttenplan considère à tort la trenbolone comme un œstrogène.

189. Cela dit, il n'est pas certain que M. Guttenplan soit complètement dans l'erreur car *Bauer et al.* ont montré que dans le cas de la trenbolone, la molécule possède trois activités hormonales distinctes. Elle se fixe sur les récepteurs aux androgènes, sur les récepteurs à la progestine et sur les récepteurs aux glycocorticoïdes. Ces propriétés n'avaient encore jamais été observées. M. Boobis et assurément les États-Unis (au paragraphe 49) continuent de considérer la trenbolone comme un androgène. Il est clair que la découverte précitée est importante pour l'évaluation des risques imputables à l'acétate de trenbolone. Si un seul et même composé est doté d'une activité hormonale multiple, la possibilité d'une synergie est à envisager. Voir à ce sujet Bauer ERS., Daxenberger A., Petri T., Sauerwein H. et Meyer HHD.: *Characterisation of the affinity of different anabolics and synthetic hormones to the human androgen receptor, human sex hormone binding globulin and to the bovine progestin receptor*, dans APMIS 108, 838-846, (2000) (pièce EC-15).

190. Les Communautés européennes ne sont toutefois pas d'accord avec M. Guttenplan lorsqu'il dit que "l'évaluation relative à l'acétate de mélangestrol semble valable" et elles souhaiteraient que le Groupe spécial demande à cet expert qu'il s'explique plus en détail sur ce point, en prenant notamment en compte les nouvelles données qu'elles ont produites.

191. Selon les Communautés européennes, il faudrait que le Groupe spécial demande également aux autres experts qui n'ont pas donné leur avis sur ce point de se prononcer en fonction de leur domaine de compétence, car elles ont le sentiment – à la lumière de la réponse de ces derniers aux autres questions – qu'à leur avis, les données disponibles ne permettaient pas aux Communautés européennes de mener à bien une évaluation intégrale des risques.

Q62. Les preuves scientifiques sur lesquelles se fondent les Communautés européennes corroborent-elles l'assertion des CE selon laquelle les dernières études scientifiques, entreprises à partir de 1997, ont mis en évidence de nouvelles et importantes lacunes, insuffisances et contradictions dans les données scientifiques et les connaissances actuellement disponibles sur

ces hormones, de sorte que de nouvelles études scientifiques sont nécessaires avant que le risque que présente pour la santé des personnes la consommation de viande de bovins traités au moyen de ces hormones à des fins anabolisantes puisse être évalué? Votre réponse aurait-elle été différente lorsque la directive des CE a été adoptée, en septembre 2003? Dans l'affirmative, pourquoi? [Voir les références suivantes pour les deux questions ci-dessus:

- paragraphes 58 à 94 et 125 à 129 de la première présentation des États-Unis, paragraphes 28 à 32 de la communication des États-Unis présentée à titre de réfutation;
- paragraphes 116 à 124 de la première présentation du Canada, paragraphe 74 et paragraphes 130 à 135 de la communication du Canada présentée à titre de réfutation (pièce CDA-23);
- paragraphes 108 et 147, paragraphes 162 à 169 des réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial, paragraphes 143 à 174 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant les États-Unis), et paragraphes 148 à 166 de la communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada);
- la pièce CDA-32 fournit un tableau détaillé exposant les grandes lignes de la chronologie de l'évaluation de ces hormones par le JECFA, ainsi que la documentation générée.]

Observations des États-Unis et du Canada

192. Les États-Unis font référence aux réponses des experts (MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan) à cette question aux paragraphes 49 à 53 ainsi qu'aux paragraphes 90, 103, 109 et 110. Comme toujours, ils prétendent que les "réponses des experts" confirment leur point de vue alors qu'ils sont seulement un ou deux à le faire et qu'un autre exprime un avis opposé (paragraphe 51 et suivants). Effectivement, M. Guttenplan donne des exemples de lacunes importantes mises en évidence par les 17 études. Les États-Unis soutiennent que dans la plupart des cas, elles concernent l'œstradiol-17 β et que par conséquent, elles n'entrent pas en ligne de compte pour ce qui est de l'interdiction provisoire dont sont frappées les cinq autres hormones (paragraphe 52). C'est une allégation erronée.

193. Il est utile, notamment, d'examiner certaines des observations formulées par M. Boobis au sujet de chacune des études financées par les Communautés européennes afin de déterminer quelle est la pertinence de ces dernières et quelles sont les lacunes et l'importance des incertitudes qu'elles ont constatées.

194. En ce qui concerne l'étude expérimentale de Rajpert-De Meyts *et al.* sur des lapins, seule une partie de ce travail portant sur le métabolisme et le passage transplacentaire a été publiée pour l'instant (Lange *et al.* Xenobiotica 2002). Les résultats relatifs aux effets du zéranol (ZER), de l'acétate de trenbolone (TBA) et de l'acétate de mélangestrol (MGA) sur la reproduction des lapins exposés au cours de leur développement sont récapitulés dans un rapport détaillé (rédigé par Rajpert-De Meyts *et al.*) qui a été communiqué aux Communautés européennes en décembre 2001. Ce rapport a été complété au printemps 2002 par des données supplémentaires. L'article n'a pas encore été soumis pour publication et ce, pour les raisons suivantes:

- des résultats similaires concernant les effets du ZER et de l'œstradiol sur la spermatogénèse et la réserve épидидymaire chez un autre modèle animal (le taureau) ont déjà été publiés par Veeramachaneni *et al.* dans Environ & Appl Toxicol 1988; 10: 73-81, de sorte que cette partie de l'étude ne constitue qu'une confirmation;

- au cours de cette étude sur le lapin, des centaines d'échantillons de tissus, de sérum et de sperme ont été recueillis et conservés et seulement une partie des recherches a été menée à bien en raison d'un manque de fonds. Certains des études qui en résultent sont en cours. L'article sera soumis pour publication une fois que ces travaux auront été menés à bien.

195. M. Boobis fait une évaluation partielle de l'étude de Lange *et al.* et du rapport de Rajpert-De Meyts *et al.* Lorsqu'il dit "*qu'il n'y a pas d'accumulation nette des composés dans les tissus fœtaux*" il n'est que partiellement dans le vrai. La concentration des résidus après traitement par le MGA s'est en fait révélée plus élevée dans le tissu musculaire fœtal que dans le tissu musculaire maternel, observation que M. Boobis ne mentionne pas.

196. La partie non publiée de l'étude concernant l'exposition au cours de trois stades de développement différents comporte une grande quantité de données que M. Boobis ne prend pas en considération en se contentant de déclarer: "*On ne sait pas au juste si les modifications observées étaient cohérentes, et donc liées au composé, car une seule dose a été utilisée pour chaque composé.*" En réalité, il est très clairement indiqué dans le rapport que l'étude a été précédée par une étude pilote de recherche des doses, au cours de laquelle on a étudié trois doses différentes pour chaque composé. Comme les doses les plus élevées ont provoqué des effets indésirables très importants, on n'a retenu que les doses les plus faibles pour l'étude définitive. Contrairement à ce qu'indique M. Boobis, à savoir que: "*Par ailleurs, il n'est pas certain que l'ordre de grandeur de toutes les modifications analysées ait été statistiquement significatif.*" – une analyse statistique détaillée a été effectuée, avec tous les modifications observées à $p < 0,01$ et $p < 0,05$ et elle fait ressortir les effets des stéroïdes anabolisants utilisés comme le souligne clairement le rapport.

197. En ce qui concerne l'étude relative au "potentiel génotoxique des anabolisants xénobiotiques et de leurs métabolites", il est vrai que cette étude n'apporte pas d'éléments d'appréciation clairs en faveur d'une génotoxicité de la trenbolone, de l'acétate de mélangestrol et du zéranol testés *in vitro* sur plusieurs systèmes d'épreuve. Toutefois, les études métaboliques montrent indiscutablement que ces trois composés donnent naissance à de nombreux métabolites inconnus jusqu'ici et qui pourraient avoir ou non des effets indésirables. Par conséquent, l'intérêt de cette étude réside dans le fait qu'elle a permis de montrer que le devenir de ces trois hormones anabolisantes xénobiotiques dans l'organisme pourrait être bien plus complexe qu'on ne le pensait. Malheureusement, dans le temps limité imparti à l'étude, il n'a été possible d'élucider la structure d'aucun de ces nouveaux métabolites, ce qui a empêché la publication dans une revue avec comité de lecture. Il faudra cependant étudier de manière plus approfondie la structure et l'activité biologique de ces nouveaux métabolites afin de parfaire l'évaluation du risque. Cela vaut également pour la formation d'adduits avec l'ADN qui a été observée dans des hépatocytes de rats – encore qu'en faible quantité – au moyen d'une technique de postmarquage. Que ces adduits contiennent ou non de la trenbolone, il faudra en poursuivre la caractérisation pour s'assurer qu'ils ne présentent pas de risque.

198. En ce qui concerne l'ensemble des études relatives au "métabolisme de l'œstradiol chez les bovins", M. Boobis a bien remarqué qu'elles indiquent la présence d'œstradiol sous la forme de résidus tissulaires. Pourtant, dans ses observations, il n'envisage pas l'autre voie d'absorption possible, qui serait la voie lymphatique. Ce point particulier a été mis en évidence dans le cadre de ces mêmes études chez des porcelets cathétérisés. En ce qui concerne ce groupe particulier d'œstrogènes, les connaissances font défaut sur le point de savoir dans quelle mesure ils ont une certaine activité hormonale dans les tissus périphériques mais aussi dans l'intestin une fois ingérés. De plus, en ce qui concerne la formation *in situ* de dérivés catéchiques des œstrogènes dans les tissus cibles des consommateurs exposés (notamment au niveau intestinal), les données restent encore incomplètes non seulement au sujet des résidus des composés initiaux mais aussi des résidus de leurs métabolites, notamment dans le cas de l'œstradiol-alpha. Ce dernier composé donne lieu à la formation d'adduits ADN-catéchols qui sont du même type que les adduits ADN-œstradiol (Jouanin *et al.*, Steroids 67

(2002), 1091-1099). C'est une information de première importance eu égard au risque de génotoxicité de tous les résidus d'œstrogènes et pas uniquement de ceux de l'œstradiol. Il convient de rappeler que toutes les données relatives aux résidus tissulaires d'œstrogènes ont été obtenues au moyen d'une méthode d'analyse instrumentale de type spectrométrique parfaitement validée, qui permet d'écarter le moindre doute concernant l'éventualité de faux-positifs. Jamais des données de référence n'ont été obtenues avec un tel niveau de sensibilité et de précision pour aucune des hormones en question.

199. En ce qui concerne les critiques émises par M. Boobis au sujet de l'étude de Chakravarti *et al.* et s'agissant notamment de l'observation selon laquelle les deux principaux adduits formés par l'E2-3,4-quinone sont les adduits N3Ade et N7Gua, il est à noter que ceux-ci se désengagent spontanément de l'ADN selon un processus appelé "dépurination", mais à des vitesses différentes (Zahid *et al.*, 2006): la dépurination est beaucoup plus rapide pour le N3Ade que pour le N7Gua. Par conséquent le N7Gua peut permettre une meilleure réparation de l'ADN alors que le N3Ade risque de ne pas être réparé correctement et donner lieu à des mutations du type de celles qui ont été observées lors des études de mutagénicité. Ce qu'il importe toutefois de souligner, c'est que Chakravarti *et al.* (Oncogene, 20: 7945-7953, 2001) ont repéré des mutations au niveau du gène H-ras dans la peau de souris SENCAR après traitement cutané par l'E2-3,4-quinone, la nature particulière de ces mutations correspondant effectivement à la dépurination de l'adénine consécutive à la formation d'un adduit E2-3,4-quinone-adénine. Ce résultat est à mettre en rapport avec la mutagénicité potentielle de l'œstradiol chez l'homme. En effet, nous savons *primo* qu'une métabolisation oxydative de l'E2 en E2-3,4-quinone se produit dans le tissu mammaire humain puisque des adduits E2-quinone avec le glutathion y ont été détectés (Yue *et al.*, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 86: 477-486, 2003). *Secundo*, des adduits de l'E2-3,4-quinone avec l'adénine et la guanine ont été mis en évidence dans le tissu mammaire de ratte ACI auxquelles on avait injecté de la 4-OH E2 ou de l'E2-3,4-quinone dans la glande mammaire (Carcinogenesis, 25: 289-297, 2004). Les critiques formulées par M. Boobis passent donc à côté d'un point important, à savoir que la mutagénicité *in vivo* est désormais un fait établi grâce à cette étude et aux autres travaux cités par les Communautés européennes à propos de la question n° 13.

200. M. Boobis se livre donc à une analyse partielle et sélective de certains aspects de ces études. Ce sont toutefois des travaux dont l'importance ne peut être remise en cause. Si les résultats de certaines d'entre elles manquent de clarté et de certitude, cela ne peut que renforcer le point de vue des CE, à savoir qu'en raison des importantes lacunes récemment constatées dans nos connaissances, il était impossible en 2000-2002 de mener à bien une évaluation des risques, comme c'est même encore le cas aujourd'hui pour les cinq hormones (à l'exception de l'œstradiol-17β).

ANNEXE F-4

OBSERVATIONS DES ÉTATS-UNIS SUR LES RÉPONSES DES EXPERTS SCIENTIFIQUES, DU CODEX, DU JECFA ET DU CIRC AUX QUESTIONS POSÉES PAR LE GROUPE SPÉCIAL

(30 juin 2006)

A. INTRODUCTION

1. Les États-Unis se félicitent de l'occasion qui leur est donnée de formuler des observations sur les réponses des six experts scientifiques et des trois organisations internationales choisis par le Groupe spécial. Les États-Unis se proposent en premier lieu de replacer les réponses des experts et des organisations dans leur contexte à la lumière du rôle normalement dévolu aux experts scientifiques dans le cadre de ce différend, puis de formuler des observations sur ces réponses en demandant les éclaircissements susceptibles de les rendre mieux exploitables aux fins du présent litige. Enfin, les États-Unis présenteront un récapitulatif des conclusions qu'ils pensent pouvoir tirer des réponses données par les experts.

B. LE RÔLE DES EXPERTS SCIENTIFIQUES

2. Comme les États-Unis l'ont noté dans leurs observations du 3 novembre 2005 au sujet des procédures de travail proposées pour le Groupe spécial en ce qui concerne la consultation des experts, les experts scientifiques ont des attributions restreintes. Ils peuvent donner à un groupe spécial des renseignements, des avis ou encore leur point de vue sur certains points de la question faisant l'objet du différend.¹ Les experts peuvent également donner à un groupe spécial des opinions, des informations et des avis essentiels sur des points d'ordre technique et scientifique, qui lui permettent de déterminer, juridiquement parlant, si par exemple une mesure repose effectivement sur une évaluation des risques ou si elle remplit les conditions nécessaires pour être une mesure provisoire au sens de l'*Accord sur l'application des mesures sanitaires et phytosanitaires* ("Accord SPS").

C. OBSERVATIONS SUR LES RÉPONSES DES EXPERTS

3. Les questions posées aux experts et aux organisations internationales par le Groupe spécial portent sur différents sujets. Si, comme on pouvait s'y attendre, les experts n'ont pas donné de réponses identiques à chacune des questions, ils n'en sont pas moins d'accord sur plusieurs propositions importantes.

4. Les États-Unis ont constaté que les questions posées par le Groupe spécial portaient sur les sujets suivants:

- 1) Évaluation des risques²: De quels documents d'orientation internationaux dispose-t-on pour effectuer une évaluation des risques liés à la présence de résidus de médicaments vétérinaires? Quelles sont les différentes étapes à respecter lorsqu'on

¹ Voir l'*Accord sur l'application des mesures sanitaires et phytosanitaires*, article 11:2; le *Mémoire d'accord sur les règles et procédures régissant le règlement des différends*, article 13.

² Voir, par exemple, dans les questions posées par le Groupe spécial aux experts, les questions n° 3 à 14; 36 et 37; 55 et 57.

procède à une évaluation des risques? Dans les Avis formulés par les Communautés européennes ("CE") ces différentes étapes sont-elles effectivement respectées?³

- 2) Données scientifiques relatives à l'œstradiol-17β⁴: Les données scientifiques citées dans les Avis des CE démontrent-elles que les effets cancérogènes de l'œstradiol-17β résultent d'un autre mécanisme que celui de leur activité hormonale? Les données scientifiques démontrent-elles que l'œstradiol-17β, lorsqu'il est ingéré sous forme de résidu présent dans la viande, est génotoxique? Les données scientifiques démontrent-elles que l'œstradiol-17β est susceptible d'avoir des effets cancérogènes ou tumorigènes aux concentrations constatées dans les résidus présents dans la viande des bovins traités?
- 3) Données scientifiques relatives aux cinq hormones interdites à titre provisoire⁵: Est-ce que les données scientifiques et les informations relatives aux cinq hormones sont suffisantes en vue d'effectuer une évaluation des risques pour la santé humaine liés à la consommation de viande issue de bovins traités avec ces hormones à des fins anabolisantes? Les données scientifiques citées par les CE dans leurs Avis démontrent-elles que l'une ou l'autre de ces hormones est potentiellement génotoxique ou qu'elle présente une cancérogénicité dont le mécanisme n'est pas lié à son activité hormonale? Les documents scientifiques produits et cités par les CE (y compris les "17 études"⁶) mettent-ils en évidence, dans les données scientifiques, des lacunes ou des insuffisances telles que d'autres recherches seraient nécessaires avant que l'on puisse évaluer les risques liés à la consommation de viande provenant de bovins traités avec les cinq hormones à des fins anabolisantes?
- 4) Données scientifiques relatives aux hormones en général⁷: Chacune des hormones utilisées pour favoriser la croissance des bovins a-t-elle été étudiée pendant une durée suffisante sans que l'on n'observe les manifestations d'effets indésirables et que l'on puisse ainsi répondre à toutes les interrogations suscitées par la longue période de latence du cancer? Les études épidémiologiques citées par les CE constatent-elles l'existence d'un lien entre le cancer et les résidus hormonaux présents dans la viande? Les documents cités par les CE apportent-ils la preuve que la viande de bovins traités par des hormones à des fins anabolisantes représente un risque pour les populations sensibles? Les documents cités par les CE démontrent-ils l'existence d'autres risques

³ Les Avis ou les "évaluations des risques" des CE sont constitués du document intitulé "Opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health – Assessment of Potential Risks to Human Health from Hormone Residues in Bovine Meat and Meat Products", du 30 avril 1999 ("Avis de 1999") (pièce US-4); du document intitulé "Review of Specific Documents Relating to the SCVPH Opinion of 30 April 99 on the Potential Risks to Human Health from Hormone Residues in Bovine Meat and Meat Products", daté du 3 mai 2000 ("Examen de 2000") (pièce US-17); ainsi que du document intitulé "Opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health on Review of previous SCVPH opinions of 30 April 1999 and 3 May 2000 on the potential risks to human health from hormone residues in bovine meat and meat products", daté du 10 avril 2002 ("Avis de 2002") (pièce US-1).

⁴ Voir, par exemple, dans les questions posées par le Groupe spécial aux experts, les questions n° 13 à 20.

⁵ Voir, par exemple, dans les questions posées par le Groupe spécial aux experts, les questions n° 21; 25; 38 à 42; 61 et 62.

⁶ Les CE ont commandé plusieurs études (17) en 1998-1999 (appelées collectivement les "17 études"), visiblement afin de combler les lacunes qui subsistaient dans les données et de corroborer les conclusions exposées dans les Avis. Voir la première communication écrite des États-Unis, paragraphe 24 et la première communication écrite des CE, paragraphe 142.

⁷ Voir, par exemple, dans les questions posées par le Groupe spécial aux experts, les questions n° 22 à 24; 26; 43; 52 à 54; 59 et 60.

pour la santé humaine qui pourraient découler de la consommation de résidus hormonaux présents dans la viande de bovins traités par des hormones à des fins anabolisantes, par exemple des risques liés à des effets sur le système immunitaire?

- 5) Données scientifiques relatives aux résidus⁸: Dans quelle mesure les CE ont-elles évalué les données relatives aux résidus effectifs d'hormones naturelles ou synthétiques? Les CE ont-elles pris ces teneurs en considération dans leurs Avis? Pourquoi et de quelle manière le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (le "JECFA" ou "Comité mixte") a-t-il réévalué les trois hormones naturelles en 1999?
- 6) Données scientifiques relatives aux bonnes pratiques vétérinaires⁹: Les documents cités par les CE démontrent-ils qu'il existe des risques pour la santé humaine liés à des utilisations impropres des hormones anabolisantes aux États-Unis? Les CE ont-elles évalué ces risques? Les documents cités par les CE concernant l'utilisation impropre ou abusive de ces hormones remettent-ils en question les normes de la Commission du Codex Alimentarius ("normes Codex") relatives à l'innocuité de la viande issue de bovins traités par des hormones à des fins anabolisantes?

5. Ces différents sujets se rapportent à l'Annexe A, paragraphe 4 (qui définit l'évaluation des risques), à l'article 5 de l'Accord SPS et tout particulièrement à l'article 5:1 (concernant le point de savoir si l'interdiction de l'œstradiol-17β décidée par les CE est fondée sur une évaluation des risques, en fonction des circonstances), à l'article 5:2 (concernant le point de savoir si l'évaluation des risques prétendument effectuée par les CE prend en compte les données scientifiques disponibles, les procédés et méthodes de production concernés, ainsi que les inspections et les méthodes d'échantillonnage et de contrôle pertinentes), à l'article 5:6 (concernant le point de savoir si l'interdiction d'importer de la viande et des produits carnés qu'ont décidée les CE ne constitue pas une mesure plus restrictive pour le commerce qu'il n'est requis pour obtenir le niveau de protection sanitaire qu'elles jugent approprié) et à l'article 5:7 (tout spécialement en ce qui concerne les deux premières des quatre dispositions cumulatives contenues dans cet article, à savoir si les CE ont imposé leurs interdictions provisoires du fait que les données pertinentes étaient insuffisantes et si ces mesures ont été adoptées sur la base des renseignements pertinents disponibles).

6. En outre, ces divers sujets se situent dans le contexte factuel suivant, qui est décrit plus en détail dans la première communication écrite des États-Unis.¹⁰ L'interdiction des hormones décidée par les CE vise l'importation et la commercialisation de la viande et des produits carnés issus de bovins auxquels l'une des six hormones (œstradiol-17β, testostérone, progestérone, zéranol, acétate de trenbolone et acétate de mélangestrol) a été administrée à des fins anabolisantes. Les États-Unis autorisent l'administration de ces hormones aux bovins à cette fin précise. Cinq de ces six hormones (œstradiol-17β, progestérone, testostérone, zéranol et acétate de trenbolone) sont administrées sous la forme d'implants sous-cutanés auriculaires. Les oreilles sont éliminées lors de l'abattage et ne rentrent donc pas dans les produits destinés à l'alimentation humaine. La sixième hormone, à savoir l'acétate de mélangestrol, qui est un progestatif de synthèse, est administrée comme additif alimentaire ajouté à la nourriture du bétail.

7. Trois des six hormones qui font l'objet de cette procédure (œstradiol-17β, progestérone et testostérone) sont d'origine naturelle; ce sont des hormones "endogènes" sécrétées par l'homme et par

⁸ Voir, par exemple, dans les questions posées par le Groupe spécial aux experts, les questions n° 27 à 35.

⁹ Voir, par exemple, dans les questions posées par le Groupe spécial aux experts, les questions n° 44 à 51.

¹⁰ Voir la première communication écrite des États-Unis, sections III.B et III.C (pages 10 à 25).

les animaux dont il fait sa nourriture. Chacune de ces hormones est produite tout au long de l'existence de chaque homme, femme ou enfant et elles sont toutes nécessaires aux fonctions physiologiques normales et à la maturation. En ce qui concerne leur structure chimique, les hormones naturelles utilisées pour stimuler la croissance des bovins sont identiques à l'œstradiol-17 β , à la progestérone et à la testostérone qui sont produites naturellement par l'organisme humain. De plus, lorsqu'elle pénètre dans l'organisme de manière exogène, chacune d'entre elles passe par les mêmes voies métaboliques que son homologue endogène et ses métabolites sont indiscernables de ceux des hormones produites de manière naturelle. Chez l'homme, la production endogène d'œstradiol-17 β , de progestérone et de testostérone est supérieure de plusieurs ordres de grandeur à la quantité relativement faible de ces hormones qui est ingérée sous forme de résidus présents dans la viande.

8. Les trois autres hormones (zéranol, acétate de trenbolone et acétate de mélangestrol) sont des hormones de synthèse qui ont une activité biologique analogue à celle des hormones naturelles. L'acétate de trenbolone a une activité similaire à celle de la testostérone, le zéranol une activité similaire à celle de l'œstradiol-17 β et l'acétate de mélangestrol une activité similaire à celle de la progestérone.

9. Il existe des normes Codex relatives à l'utilisation des six hormones à des fins anabolisantes. Après avoir examiné les évaluations des risques effectuées par le JECFA ainsi que les recommandations du Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires ("CCRVDF"), le Codex¹¹ a adopté, en tant que de besoin, des limites maximales de résidus recommandées ("LMR") pour l'œstradiol-17 β , la progestérone, la testostérone, l'acétate de trenbolone et le zéranol. Si le Codex a adopté ces LMR, c'est pour faire en sorte que la consommation de tissus animaux contenant des résidus de ces hormones ne présente aucun risque pour le consommateur. Le Comité mixte a recommandé une dose journalière acceptable ("DJA") pour l'acétate de mélangestrol lors de sa 62^{ème} réunion en 2004.

10. C'est dans ce contexte que les CE ont allégué qu'elles étaient désormais en droit de frapper d'une interdiction permanente les importations de viande et de produits carnés provenant de bovins traités avec de l'œstradiol-17 β à des fins anabolisantes et d'une interdiction provisoire la viande et les produits carnés provenant de bovins traités dans le même but avec les cinq autres hormones. Les CE prétendent avoir décidé l'interdiction de l'œstradiol-17 β sur la base d'une "évaluation des risques" aux termes de l'article 5:1 et du paragraphe 4 de l'Annexe A de l'Accord SPS et avoir prononcé une interdiction provisoire dans le cas des cinq autres hormones aux termes de l'article 5:7 de ce même accord, du fait que, contrairement au Comité mixte, elles n'ont pas été en mesure de mener à bien une évaluation complète des risques imputables à l'un ou à l'autre de ces composés.¹² Tout en interdisant l'importation et la commercialisation de la viande provenant de bovins traités avec les six hormones anabolisantes, les CE autorisent l'administration de ces composés aux animaux d'élevage à certaines fins thérapeutiques ou zootechniques, ainsi que la commercialisation ultérieure de la viande de ces animaux.

¹¹ Le Codex est reconnu par l'Accord SPS comme étant l'organisme international de normalisation compétent. Voir l'Accord SPS, paragraphe 3 a) de l'Annexe A.

¹² Voir, par exemple, la première communication écrite des CE, au paragraphe 17. (Considérant que l'interdiction énoncée dans la Directive 2003/74/CE est "établie sur la base d'une évaluation des risques exhaustive et que par conséquent, elle est pleinement conforme aux recommandations et décisions de l'ORD. En particulier, comme l'a prescrit l'Organe d'appel, les résultats de l'évaluation des risques "justifient suffisamment" la prohibition à l'importation définitive concernant l'une des hormones (article 5:1 de l'Accord SPS) et apportent les "renseignements pertinents disponibles" sur la base desquels la prohibition provisoire concernant les cinq autres hormones a été promulguée (article 5:7 de l'Accord SPS).")

1. Évaluation des risques

11. La question de savoir en quoi consiste une évaluation des risques relève de l'article 5:1 de l'Accord SPS qui fait obligation aux Membres de fonder les mesures qu'ils prennent sur une évaluation des risques telle qu'elle est définie dans l'Annexe A, paragraphe 4 de cet accord. Les réponses données par les experts confirment qu'il y a un certain consensus international sur la forme que doit revêtir cette évaluation et les experts s'accordent à reconnaître que ce que les CE prétendent être une évaluation des risques imputables à l'œstradiol-17 β ne répond pas aux exigences d'une telle évaluation.

a) Procédure générale d'une évaluation des risques

12. S'agissant de la procédure à suivre pour une évaluation des risques, les experts confirment plusieurs points, à savoir que: 1) il existe une masse de documents d'orientation internationaux pour la conduite d'une évaluation des risques imputables aux résidus de médicaments vétérinaires; 2) l'évaluation, qu'elle soit quantitative ou qualitative, doit comporter les quatre étapes suivantes: identification des dangers, caractérisation des dangers, évaluation de l'exposition et caractérisation des risques; 3) les évaluations des risques, notamment celles qui ont été effectuées par le Comité mixte au sujet des six hormones, n'ont pas été limitées par une "approche déterministe"¹³; et 4) le Comité mixte a besoin de disposer d'une base de données complète pour recommander une dose journalière acceptable ("DJA") à moins qu'il ne formule, par défaut, certaines hypothèses susceptibles de conduire à une évaluation plus prudente du risque.

13. Comme l'ont fait remarquer le Codex, le Comité mixte et M. Boobis, il existe de nombreux documents internationaux d'orientation concernant l'évaluation des risques imputables aux résidus de médicaments vétérinaires, qui remontent au moins à 1987.¹⁴ Par ailleurs, M. Boisseau fait observer que les principes de l'évaluation de ces médicaments vétérinaires "ont fait l'objet d'une harmonisation à l'échelle internationale grâce à des conférences scientifiques, et il est permis d'affirmer qu'il existe un accord international non écrit à leur sujet".¹⁵ Comme le note le Comité mixte, "tous ces documents sont le fruit de réunions internationales d'experts; ils présentent les positions convenues des experts participants, dont plusieurs ont également été diffusées dans des publications scientifiques".¹⁶ Bien qu'il n'existe pas de normes Codex qui portent, en soi, sur la manière d'effectuer une évaluation des risques (ce type de document d'orientation existe actuellement à l'état d'ébauche¹⁷), comme le note le

¹³ Aux fins d'une évaluation des risques, on entend par "approche déterministe" l'utilisation d'estimations simples et ponctuelles (une seule valeur) du risque. Les évaluations "déterministes" ne tiennent pas compte des incertitudes ni de la variabilité des paramètres du risque, notamment en ce qui concerne l'exposition, la relation dose-réponse et les variations qui existent normalement au sein des populations exposées; elles nécessitent habituellement des hypothèses extrêmement prudentes, basées sur le scénario du pire, pour ce qui est de l'exposition, des doses et des populations sensibles. Voir, par exemple, Hattis and Burmaster, Risk Analysis 14(5): 713-730 (1994).

¹⁴ Voir les réponses du Codex au Groupe spécial ("Réponses du Codex") (questions n° 3 et 4), pages 4 et 5; les réponses du Comité mixte ("Réponses du Comité mixte") (question n° 3), pages 2 et 3; les réponses de M. Alan Boobis aux questions du Groupe spécial ("Réponses de M. Boobis") (question n° 3), pages 10 et 11.

¹⁵ Réponses de M. Jacques Boisseau aux questions du Groupe spécial ("Réponses de M. Boisseau") (question n° 4) page 2. En fait, comme le relèvent les États-Unis dans leur première communication écrite, les CE reconnaissent que l'évaluation des risques doit revêtir une certaine forme générale. Voir la première communication écrite des États-Unis, paragraphe 139, citant l'Avis de 1999 des CE, page 70 ("Résumé d'orientation") (pièce US-4).

¹⁶ Réponses du Comité mixte (question n° 3), page 3.

¹⁷ Voir les réponses du Codex (question n° 4), page 5; et celles de M. Boobis (question n° 3), page 11.

Comité mixte "l'élaboration et l'application des principes de l'évaluation des risques relèvent de la compétence des organes d'experts scientifiques [c'est-à-dire le Comité mixte]".¹⁸

14. À propos des éléments constitutifs d'une évaluation des risques, les réponses données par les experts confirment que les éléments essentiels sont au nombre de quatre: 1) identification des dangers; 2) caractérisation des dangers; 3) évaluation de l'exposition; 4) caractérisation des risques.¹⁹ L'une des réserves que l'on peut faire à cette règle est indiquée par M. Vincent Cogliano, qui fait observer que, s'agissant de la caractérisation des dangers, "une évaluation qualitative des risques peut tenir compte de la présence ou de l'absence de relation dose-réponse ...".²⁰ Dans sa réponse, le Comité mixte va plus loin en remarquant que l'évaluation de la relation dose-réponse fait partie intégrante de la caractérisation des dangers et peut être effectuée "... de manière quantitative ou qualitative. Dans l'approche qualitative, il s'agit de déterminer une dose sans effet à partir d'une étude expérimentale ou épidémiologique. Pour les hormones, c'est cette approche que le JECFA a utilisée."²¹ La définition que donne le Codex de la "caractérisation des dangers" confirme que l'évaluation de la relation dose-réponse fait partie intégrante de cette phase de l'évaluation des risques.²² En ce qui concerne leurs Avis, les CE n'ont entrepris aucune évaluation de ce type, préférant s'appuyer sur la conclusion selon laquelle l'œstradiol-17 β est génotoxique; cependant, comme on l'expose plus en détail ci-dessous et comme les experts scientifiques le confirment, les CE ne fournissent aucune preuve de l'existence d'effets génotoxiques ou cancérogènes aux concentrations inférieures à celles qui sont liées à une réponse hormonale.

15. Finalement, les réponses des experts font la lumière sur deux aspects essentiels de la procédure d'évaluation des risques appliquée par le Comité mixte, à savoir que lors des évaluations auxquelles il a procédé pour les six hormones, le Comité mixte ne s'est pas limité à une "approche déterministe" et qu'en outre, ledit Comité a besoin d'une base de données complète pour mener à bien son évaluation des risques et fixer une DJA (comme il l'a fait pour les hormones en question) à moins qu'il ne puisse adopter des hypothèses implicites susceptibles de conduire à une évaluation des risques encore plus modérée qu'elle ne le serait autrement.²³ En ce qui concerne le point précédent, M. Boisseau note que, plutôt que d'adopter une approche "déterministe", le "JECFA était parfaitement conscient des situations non linéaires de ce type" et que "s'il est vrai qu'en 1999, à sa 52^{ème} réunion, le JECFA a admis que l'œstradiol-17 β "était potentiellement génotoxique", il a néanmoins conclu que "la cancérogénicité de l'œstradiol-17 β provenait probablement de l'interaction de ce produit avec les récepteurs hormonaux". De ce fait, le JECFA n'a pas pris en considération la situation non linéaire dans son évaluation des risques."²⁴

¹⁸ Réponses du Comité mixte (question n° 3), page 2.

¹⁹ Réponses du Comité mixte (question n° 6), page 3; réponses du Codex (question n° 6), page 6; réponses de M. Boobis (question n° 6), page 13; réponses de M. Boisseau (question n° 6), pages 4 et 5; réponses de M. Joseph Guttenplan aux questions du Groupe spécial ("Réponses de M. Guttenplan") (question n° 6), page 2.

²⁰ Réponses de M. Vincent Cogliano aux questions du Groupe spécial ("Réponses de M. Cogliano") (question n° 11) page 1.

²¹ Réponses du Comité mixte (question n° 8), page 4.

²² Réponses du Codex (question n° 6), page 6 ("**Caractérisation des dangers.** Évaluation qualitative et/ou quantitative de la nature des effets adverses pour la santé associés aux agents biologiques, chimiques et physiques qui peuvent être présents dans un aliment. Pour les agents chimiques, la relation dose-réponse doit être évaluée. Pour les agents biologiques ou physiques, une telle évaluation doit être effectuée si les données sont disponibles.") (c'est nous qui soulignons) Voir les réponses du Comité mixte (question n° 6), page 3 (la caractérisation des dangers "comporte une évaluation de la relation dose-réponse, des considérations relatives à la sensibilité des espèces, la pertinence de l'effet spécifique par rapport aux humains, etc.")

²³ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 9), page 15.

²⁴ Réponses de M. Boisseau (question n° 7), page 6.

16. M. Boobis reprend ce point, en faisant observer que les résultats de l'évaluation des risques effectuée par le Comité mixte reposent sur des éléments d'appréciation scientifiques sans que cela présuppose un résultat donné et que, en ce qui concerne l'évaluation des risques, "le JECFA a abouti à la conclusion que la relation dose-réponse pour tous les critères d'évaluation était non linéaire et qu'il existait une dose seuil au-dessous de laquelle il n'y avait aucun risque appréciable en cas d'exposition au produit pendant toute une vie. Dès lors, une approche déterministe, mettant en jeu l'établissement de doses journalières admissibles, était appropriée, conformément aux procédures appliquées par le Comité."²⁵ En définitive, comme l'observe le Comité mixte lui-même, "le processus d'évaluation du JECFA se fonde sur le mécanisme d'action du composé à évaluer; la non-linéarité est présumée si l'effet indésirable du composé s'exerce par un mécanisme à seuil d'effet. Dans un tel cas, comme il en est pour les hormones, il est possible de déterminer une concentration sans effet à partir de laquelle une DJA peut être établie."²⁶

17. En ce qui concerne le dernier point, MM. Boisseau et Boobis, de même que le Comité mixte, confirment que ce dernier n'attribue une DJA à un médicament vétérinaire que si la base de données est complète et qu'il n'y a pas de problème scientifique en suspens. Comme le fait remarquer le Comité mixte, "s'il y a un important déficit de données et que des renseignements importants font défaut, le JECFA ne peut établir une DJA".²⁷ La seule exception à cette règle se présente lorsque la situation est telle que le Comité mixte puisse "adopter des hypothèses implicites susceptibles de conduire à une évaluation des risques encore plus modérée qu'elle ne le serait autrement".²⁸ Le Comité mixte a fixé des DJA définitives pour chacune des hormones faisant l'objet de ce litige, ce qui indique qu'à ses yeux, la base de données scientifiques relative à ces hormones était complète et ne comportait pas de lacunes importantes. Comme le constate M. Boisseau, "s'agissant des activateurs de croissance hormonaux, le JECFA a estimé que, compte tenu de la qualité et de la quantité des données disponibles, il était possible d'effectuer une évaluation quantitative complète des risques".²⁹

b) Les CE n'ont pas procédé à une "évaluation complète" des risques imputables à l'œstradiol-17 β ³⁰

18. Les réponses des experts confirment que les CE n'ont pas mené à bonne fin leur évaluation de l'œstradiol-17 β . Lorsqu'ils ont été amenés à examiner les Avis des CE eu égard aux quatre étapes de l'évaluation des risques évoquées plus haut, les experts ont découvert de nombreux points faibles dans ce que les CE prétendent être une évaluation des risques et ils s'étendent, dans leurs réponses, sur le fait que les CE n'ont pas mené à bien chacune des étapes nécessaires ni évalué certains facteurs d'une importance capitale comme la biodisponibilité de l'œstradiol-17 β et les mécanismes de réparation de l'ADN chez l'homme.

²⁵ Réponses de M. Boobis (question n° 7), page 13.

²⁶ Réponses du Comité mixte (question n° 7) page 4.

²⁷ Réponses du Comité mixte (question n° 11) page 10.

²⁸ Réponses de M. Boobis (question n° 9), page 15; voir les réponses de M. Boisseau (question n° 9), page 7 ("La déclaration du Canada selon laquelle "il est reconnu que le JECFA attribue seulement une DJA pour un additif alimentaire ou un médicament vétérinaire à l'examen lorsqu'il estime que la base de données scientifiques est complète et qu'il n'y a pas de questions scientifiques en suspens" est exacte."); réponses du Comité mixte (question n° 11) page 10.

²⁹ Réponses de M. Boisseau (question n° 12), page 8.

³⁰ Cette section de la communication porte plus spécialement sur le point de savoir si les CE ont respecté ou non les étapes voulues lors de leur évaluation des risques. On trouvera dans les sections C 2), C 4) et C 5)-C 6) ci-dessous un exposé sur la question de savoir si les conclusions que les CE tirent sur le plan scientifique à propos de l'œstradiol-17 β sont effectivement corroborées par les données scientifiques.

19. Les réponses des experts confirment que, si d'après leurs Avis, les CE se livrent effectivement à une identification des dangers³¹, elles ne mènent à bien en revanche aucune des trois étapes suivantes (la caractérisation des dangers; l'évaluation de l'exposition; et la caractérisation des risques). M. Boobis observe que "les CE n'ont pas identifié d'effets indésirables sur la santé humaine pouvant résulter de la présence de résidus d'œstradiol dans la viande provenant d'animaux traités. La raison en est que l'analyse effectuée était orientée principalement vers l'identification des dangers. Peu d'efforts ont été réalisés concernant la caractérisation des dangers, et aucune évaluation indépendante de l'exposition n'a été effectuée"³², ce qui indique que dans leurs Avis, les CE "ne respectent pas les quatre étapes du paradigme d'évaluation des risques du Codex. Même si l'on avait conclu que l'œstradiol est un cancérigène génotoxique, les quatre étapes devraient avoir été respectées ...".³³ En d'autres termes, "aucune tentative n'a été faite pour estimer l'apparition éventuelle d'effets indésirables chez l'homme par suite d'une exposition aux hormones à des concentrations telles que celles qui se trouvent dans la viande provenant d'animaux traités".³⁴

20. M. Joseph Guttenplan reconnaît que les CE ont réalisé la première phase de l'évaluation des risques (l'identification des dangers) par l'"... identification des éventuels effets indésirables sur la santé humaine de l'œstradiol-17β".³⁵ Pourtant, comme M. Boobis, M. Guttenplan estime, en ce qui concerne les Avis des CE, que "dans l'ensemble, les lignes directrices du Codex ont été appliquées de façon imparfaite dans cette évaluation des risques"³⁶, considérant que "la caractérisation des dangers est plus limitée car un seul modèle animal est bien caractérisé: le rein du hamster. Étant donné que le rein n'est pas une cible connue de l'œstradiol chez l'homme, l'extrapolation vers l'homme est incertaine. La caractérisation des risques est très qualitative, dans le meilleur des cas."³⁷ Selon M. Boobis, il semble que les CE aient prématurément (au stade de l'identification des dangers) mis un terme à leur évaluation de l'œstradiol-17β, "cette position [étant] fondée sur les résultats d'un nombre réduit de tests non standard de génotoxicité pour lesquels des réponses ambiguës ou très faibles avaient été obtenues. On ne sait pas bien si les CE ont appliqué une approche basée sur la force probante des preuves tenant compte de la totalité des données disponibles pour évaluer la génotoxicité de tous les composés, comme cela a été le cas pour le JECFA."³⁸ Il résulte de cela que les Avis des CE ne vont guère plus loin que la première étape de l'évaluation des risques, à savoir l'identification des dangers.

21. Les réponses des experts confirment que les Avis des CE ne sont pas allés jusqu'à l'évaluation de la relation dose-réponse, qui constitue l'un des éléments de la phase de caractérisation des dangers (deuxième étape de l'évaluation des risques). Une telle évaluation aurait été de mise s'agissant de l'analyse d'une hormone telle que l'œstradiol-17β car il existe à son sujet une multitude de données scientifiques selon lesquelles les effets imputables à ce composé sont dus à son action stimulante sur la division cellulaire par le truchement de ses récepteurs (activité endocrinienne) et ne sont nullement des effets génotoxiques (non endocriniens). Plutôt que de prendre en compte ces données dans leurs

³¹ Voir la première communication écrite des États-Unis, au paragraphe 140 ("Mener à bien cette première étape de l'évaluation des risques imputables à une hormone ne représente pas une tâche bien difficile - les effets biologiques potentiels des hormones, dont certains sont indésirables, ne font généralement pas l'objet de controverses dans la communauté scientifique.")

³² Réponses de M. Boobis (question n° 13), page 17.

³³ Réponses de M. Boobis (question n° 14) page 18. En ce qui concerne l'idée selon laquelle les résidus présents dans la viande des animaux traités provoquent des effets génotoxiques, M. Boisseau estime que "l'évaluation des risques des CE n'a pas apporté la confirmation que, malgré le potentiel génotoxique de l'hormone, les résidus d'œstradiol-17β peuvent avoir des effets de formation et d'activation de tumeurs chez l'homme". Réponses de M. Boisseau (question n° 13), page 11.

³⁴ Réponses de M. Boobis (question n° 13), page 18.

³⁵ Réponses de M. Guttenplan (question n° 13), page 3.

³⁶ Réponses de M. Guttenplan (question n° 14), page 4.

³⁷ Réponses de M. Guttenplan (question n° 14), page 3.

³⁸ Réponses de M. Boobis (question n° 12), page 17.

Avis, les CE se sont retranchées derrière la génotoxicité alléguée de l'œstradiol-17 β pour ne pas entreprendre une évaluation de la relation dose-réponse.³⁹ Comme le fait remarquer M. Boobis, les CE ont eu tort de mettre un terme à leur évaluation de l'œstradiol-17 β à ce stade car "pour les composés dont l'on sait, ou l'on croit, qu'ils sont génotoxiques du fait de leur réactivité sur l'ADN, le potentiel génotoxique doit normalement être confirmé *in vivo* avant que ce critère ne soit utilisé comme base d'évaluation des risques".⁴⁰ Comme on l'explique plus en détail ci-dessous et comme les experts l'ont confirmé, les études scientifiques citées par les CE ne sont pas parvenues à mettre en évidence ce potentiel génotoxique *in vivo*.⁴¹

22. Les réponses données par les experts confirment également que les CE n'ont pas effectué une évaluation en bonne et due forme de l'exposition à l'œstradiol-17 β , qui constitue la troisième étape de l'évaluation des risques. Les CE décrivent comme suit ce qu'elles considèrent être les éléments d'une évaluation en bonne et due forme de l'exposition:

aux fins de l'évaluation de l'exposition aux résidus de ces hormones, ce qu'il faut, ce n'est pas tant comparer (si cela était seulement possible!) les deux situations, puis essayer de quantifier la mesure dans laquelle l'une est plus risquée que l'autre et le niveau mesurable de probabilité d'occurrence du risque, qu'évaluer une situation de risques additionnels résultant d'expositions cumulées de l'homme à des risques multiples, s'ajoutant à la production endogène de certaines de ces hormones par les animaux et les êtres humains.⁴²

Le Groupe spécial a donc demandé aux experts s'ils estimaient que les CE avaient effectivement atteint leur objectif qui était d'évaluer ces "risques additionnels" et, par voie de conséquence, mené à bien la phase d'évaluation de l'exposition dans cette prétendue évaluation des risques. Les experts conviennent que tel n'est pas le cas.

23. Selon M. Boisseau, "Les Communautés européennes n'ont pas évalué de façon quantitative la mesure dans laquelle les résidus d'hormones anabolisantes présents dans la viande constituent des risques additionnels."⁴³ M. Boobis note que "les Avis des Communautés européennes et les autres documents mentionnés par celles-ci ne quantifient pas la mesure dans laquelle les résidus d'hormones contribuent à des expositions combinées ou cumulées à plusieurs dangers". Pour finir, M. Guttenplan estime qu'"en général, les CE ne tentent pas d'évaluer les risques additionnels résultant d'expositions cumulées de l'homme à des risques multiples, s'ajoutant à la production endogène de certaines de ces hormones par les animaux et les êtres humains".⁴⁴

³⁹ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 13), pages 17 et 18.

⁴⁰ Réponses de M. Boobis (question n° 36), page 36, citant le CVMP (Comité des médicaments vétérinaires) (2004). Études pour l'évaluation de l'innocuité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés à l'homme: tests de génotoxicité; voir les réponses de M. Boisseau (question n° 36), page 20 ("Une évaluation de la relation dose-réponse n'est pas réalisable pour des substances qui se révèlent génotoxiques ou qui s'avèrent posséder un potentiel génotoxique si ... l'on pense que ce potentiel génotoxique peut être exprimé dans des conditions *in vivo*.")

⁴¹ Voir les réponses de M. Boobis (questions n° 16, 18, 20 et 52), pages 19, 20, 22, 23 et 44 (qui conclut que l'œstradiol-17 β n'est pas génotoxique *in vivo*); et les réponses de M. Boisseau (question n° 13), pages 9 à 11; voir la section C 2) b) ci-dessous.

⁴² Réponses des CE aux questions du Groupe spécial, paragraphe 151.

⁴³ Réponses de M. Boisseau (question n° 55), page 26.

⁴⁴ Réponses de M. Guttenplan (question n° 55), page 11. À noter que la réponse de M. Guttenplan semble en contradiction avec ce qu'il a dit précédemment, à savoir que les CE auraient effectivement mené à bien une évaluation de l'exposition. On ne voit pas très bien comment les CE auraient pu effectivement mener à bien ce genre d'évaluation alors que, selon ce qu'a répondu M. Guttenplan à la question n° 55, elles n'ont pas procédé à l'analyse nécessaire.

24. Les réponses des experts confirment par exemple que dans leurs Avis, les CE ne prennent pas en considération les traitements hormonaux administrés aux bovins à d'autres fins que la stimulation de leur croissance, notamment à des fins thérapeutiques ou zootechniques. Comme le fait observer M. Boisseau:

"Dès le moment où les Communautés européennes acceptent de considérer comme négligeables les résidus de l'œstradiol-17 β utilisé à des fins thérapeutiques et zootechniques [ce qui revient à admettre leur utilisation actuelle à ces fins], elles s'engagent dans une procédure d'évaluation quantitative, ou au moins semi-quantitative, de l'exposition à ces résidus d'œstradiol-17 β et n'ont, dès lors, aucune bonne raison de contester un élargissement de l'évaluation de l'exposition à l'ensemble des résidus issus des différentes sources d'œstradiol-17 β ."⁴⁵

M. Boobis fait les remarques suivantes: "... pour autant que je sache, les CE ne tiennent aucun compte des traitements hormonaux des bovins à des fins autres que la stimulation de la croissance (par exemple à des fins thérapeutiques) dans leur évaluation des effets combinés ou cumulés des hormones dans la viande des bovins traités en vue de la stimulation de la croissance."⁴⁶

M. Guttenplan estime que la décision des CE d'exclure les traitements thérapeutiques et zootechniques de l'interdiction qu'elles ont prononcée constitue "une réponse raisonnable", mais, visiblement, il ne répond pas à ce que demande le Groupe spécial, à savoir si les CE, dans leurs Avis, ont pris en considération ces traitements dans leur évaluation des effets cumulés.⁴⁷

25. Pour se justifier de ne pas avoir procédé à une évaluation de l'exposition, les CE avancent que "... tout ce que l'on puisse inférer à partir des données scientifiques disponibles est que plus l'exposition aux résidus de ces hormones est élevée, plus il est probable que le risque est grand".⁴⁸ Les réponses des experts confirment que "cette affirmation des CE manque vraiment de force".⁴⁹ Comme il l'a dit auparavant, M. Boisseau réaffirme que les CE n'ont tout simplement pas "... évalué de façon quantitative la mesure dans laquelle les résidus d'hormones anabolisantes présents dans la viande constituent des risques additionnels ...".⁵⁰ M. Boobis partage cet avis et il fait observer que "dans des limites relativement larges, une exposition plus élevée n'entraînerait aucune augmentation du risque".⁵¹

26. Ne pas avoir procédé à une évaluation de l'exposition est d'autant plus grave, de la part des CE, que le Comité mixte avait justement mené à bien ce type d'évaluation pour l'œstradiol-17 β . Comme le fait observer M. Boisseau "le JECFA/le Codex ont tenu compte de ces "risques additionnels" dans leur évaluation des risques liés aux hormones naturelles, et ont conclu qu'étant donné l'importante marge de sécurité ... l'ingestion estimée de ces résidus ne présentait pas de risque pour la santé des consommateurs".⁵² M. Boobis admet lui aussi que le Comité mixte a évalué les

⁴⁵ Réponses de M. Boisseau (question n° 57), page 27. *Voir également* les réponses de M. Boisseau (question n° 58), page 26 ("Les Communautés européennes n'ont pas évalué de façon quantitative la mesure dans laquelle les résidus d'hormones anabolisantes présents dans la viande constituent des risques additionnels résultant d'expositions cumulées de l'homme à des risques multiples, s'ajoutant à la production endogène de certaines de ces hormones par les animaux et les êtres humains.")

⁴⁶ Réponses de M. Boobis (question n° 57), page 47.

⁴⁷ Réponses de M. Guttenplan (question n° 57), page 12.

⁴⁸ Réponses des CE aux questions du Groupe spécial, paragraphe 94.

⁴⁹ Réponses de M. Guttenplan (question n° 58), page 12.

⁵⁰ Réponses de M. Boisseau (question n° 55), page 26.

⁵¹ Réponses de M. Boobis (question n° 58), page 48. M. Boobis constate que "Les avis des Communautés européennes et les autres documents mentionnés par celles-ci ne quantifient pas la mesure dans laquelle les résidus d'hormones contribuent à des expositions combinées ou cumulées à plusieurs dangers." Réponses de M. Boobis (question n° 55), page 45.

⁵² Réponses de M. Boisseau (question n° 56), page 26.

risques additionnels ou cumulés et que l'exposition aux résidus présents dans la viande de bovins traités au moyen des hormones naturelles à des fins anabolisantes "représente une augmentation insignifiante de l'exposition globale aux matières dotées d'activité hormonale provenant d'autres sources exogènes et surtout de sources endogènes".⁵³

27. Outre qu'ils ne respectent pas l'intégralité des quatre étapes que doit comporter une évaluation des risques, les Avis des CE ne prennent pas correctement en compte des facteurs aussi importants que la biodisponibilité de l'œstradiol-17β⁵⁴ et les mécanismes de réparation de l'ADN.⁵⁵ Les experts font observer, dans leurs réponses, que la biodisponibilité est à mettre en rapport avec la voie d'exposition aux résidus, en l'occurrence la voie orale – laquelle "n'est pas la plus efficace"⁵⁶ – et que la biodisponibilité d'une substance, dans le cas présent celle de l'œstradiol-17β, "... doit être prise en considération dans l'évaluation des risques, en particulier à la troisième étape qui concerne l'évaluation de l'exposition aux résidus."⁵⁷ Effectivement, en règle générale "seule la fraction biodisponible de la dose est importante du point de vue toxicologique".⁵⁸ Les États-Unis soutiennent que les CE ne prennent pas en considération la faible biodisponibilité de l'œstradiol-17β dans leur évaluation de cette hormone et, visiblement, aucune des réponses données par les experts ne contredit cette assertion.⁵⁹

28. Les experts s'accordent à considérer que l'œstradiol-17β présente une faible biodisponibilité lorsqu'il est administré par la voie orale. D'ailleurs, M. Boisseau remarque que "l'œstradiol-17β est inactif par la voie orale"⁶⁰, et M. Boobis précise de son côté que "... cette exposition [à l'œstradiol] se produirait par la voie orale, et la biodisponibilité par cette voie est très faible (inférieure à 5 pour cent)".⁶¹ En revanche, M. Guttenplan estime que la biodisponibilité des "œstrogènes" est "faible mais non négligeable".⁶² Toutefois, dans sa réponse, M. Guttenplan 1) s'appuie sur des documents cités par les CE, lesquels en réalité ne démontrent nullement que la biodisponibilité de l'œstradiol-17β soit plus élevée qu'on ne le pensait jusqu'ici; 2) qualifie à tort de "paradoxal" un argument avancé par les États-Unis au sujet de la biodisponibilité.

29. Les documents que les CE citent dans leurs Avis et M. Guttenplan dans ses réponses ne démontrent nullement que la biodisponibilité de l'œstradiol-17β soit plus élevée qu'on ne le pensait

⁵³ Réponses de M. Boobis (question n° 56), page 46.

⁵⁴ À noter que les CE ne tiennent pas compte non plus de la biodisponibilité des cinq hormones provisoirement frappées d'interdiction. En tout cas, une analyse du problème de la biodisponibilité est sans doute éminemment souhaitable en ce qui concerne l'œstradiol-17β, pour lequel les CE affirment avoir procédé à une évaluation des risques.

⁵⁵ Si les CE avaient effectué une évaluation de l'exposition, elle aurait dû porter sur la biodisponibilité et les mécanismes de réparation de l'ADN.

⁵⁶ Réponses de M. Boisseau (question n° 43), page 22.

⁵⁷ Réponses de M. Boisseau (question n° 43), page 23.

⁵⁸ Réponses de M. Boobis (question n° 43), page 40. Voir les réponses de M. Guttenplan (question n° 43), page 10 ("on suppose que les effets indésirables (ou les effets quels qu'ils soient) sont produits uniquement par la substance chimique biodisponible, de sorte qu'en ce qui concerne l'évaluation des risques, seule la fraction biodisponible de la dose est importante.")

⁵⁹ Voir la première communication écrite des États-Unis, aux paragraphes 146 et 88-89.

⁶⁰ Réponses de M. Boisseau (question n° 43), page 23. M. Boisseau fait observer que "La biodisponibilité des hormones naturelles chez l'homme est notoirement faible" et que "la biodisponibilité des résidus de mélanges de hormones naturelles, de trenbolone et de zéranol n'a pas été déterminée". Dans ces conditions, lorsqu'on évalue les risques imputables à ces hormones, comme l'a fait le Comité mixte, "tous les résidus de ces composés sont, de ce fait, considérés comme étant totalement biodisponibles". Réponses de M. Boisseau (question n° 43), page 23. Voir les réponses de M. Boobis (question n° 43), page 40.

⁶¹ Réponses de M. Boobis (question n° 40), page 39.

⁶² Réponses de M. Guttenplan (question n° 43), page 10. Selon M. Guttenplan, "il semble que la biodisponibilité des œstrogènes soit faible mais non négligeable (probablement entre 5 et 20 pour cent) s'il est tenu compte également de l'œstrone."

jusqu'ici. À l'appui de son allégation, à savoir que la biodisponibilité serait plus élevée qu'on ne l'estimait antérieurement, M. Guttenplan fait directement allusion à la communication présentée par les CE à titre de réfutation et à son assertion selon laquelle "l'étude du métabolisme de l'œstradiol-17 β administré par voie orale montre qu'une dose de 2 mg d'E₂ micronisé est absorbée dans une proportion qui atteint 20 pour cent, avec une demi-vie dans le sérum qui va de deux à 16 heures (Zimmermann *et al.*, 1998; Vree et Timmer, 1988; Ginsburg *et al.*, 1998)".⁶³ Pourtant, lorsqu'on analyse ces études, on voit clairement qu'aucune des références citées ne contient des données qui permettent une estimation de la biodisponibilité. En fait, toutes ces études ont été effectuées dans un but complètement différent, la démonstration de la bioéquivalence. Elles ne constituent donc pas un argument en faveur de la conclusion qu'en tirent les CE et M. Guttenplan.

30. M. Guttenplan indique que la conclusion à laquelle sont parvenus les États-Unis (à savoir que la biodisponibilité de l'œstradiol-17 β est faible)⁶⁴ et qui repose pour une part sur une étude des CE relative au métabolisme de l'œstradiol-17 β , est "paradoxe" eu égard aux résultats de l'étude car dans cette expérience, selon M. Guttenplan "l'œstradiol a été converti en œstrone, de sorte qu'il a dû pénétrer dans la cellule".⁶⁵ Il est vrai que dans cette étude l'œstradiol a été converti en œstrone; toutefois, l'argumentation des États-Unis porte essentiellement sur la question de savoir si l'œstradiol-17 β , à qui les CE font jouer le mauvais rôle d'agent cancérigène génotoxique, a été effectivement transporté à travers la couche monocellulaire (utilisée dans cette étude pour reproduire la paroi intestinale humaine). Que l'œstradiol-17 β ait pénétré ou non dans les cellules est sans importance en ce qui concerne l'argument avancé par les États-Unis. Au lieu de traverser la couche monocellulaire, la totalité de l'œstradiol-17 β qui a pénétré dans les cellules a été convertie en œstrone et autres métabolites, et les études citées par les CE ont montré qu'en termes de cancérigénité génotoxique, ces composés sont inoffensifs.⁶⁶

31. Enfin, les experts s'accordent à considérer que les Avis des CE ne prennent pas en considération les données scientifiques disponibles relatives aux mécanismes de réparation de l'ADN. Selon M. Boobis "les preuves vont à l'encontre d'une modification directe de l'ADN *in vivo* par les hormones présentes dans la viande d'animaux traités, ou par des métabolites de ces hormones produits *in vivo*", en partie du fait que "les processus de réparation de l'ADN agissant sur ces modifications sont parmi les plus efficaces (Arai *et al.*, 2006; Russo *et al.*, 2004), et même si une modification de ce type se produisait, il est à prévoir qu'aucun changement héréditaire n'en résulterait, du fait de la réparation de l'ADN ...".⁶⁷ D'après M. Boobis "cela serait vrai, même aux niveaux d'exposition qui pourraient se produire au cas où les bonnes pratiques vétérinaires n'auraient pas été respectées".⁶⁸ M. Guttenplan fait observer qu'il "... n'y a aucune raison de supposer que les processus mis en œuvre pour réparer les lésions de l'ADN causées par les métabolites d'œstrogènes sont plus, ou moins, efficaces que ceux qui interviennent dans les réparations des dommages d'autres cancérigènes" et que

⁶³ Voir les réponses de M. Guttenplan (question n° 43), page 11.

⁶⁴ Voir la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, paragraphe 41. À noter que l'auteur de l'étude confirme l'argumentation des États-Unis concernant la biodisponibilité de l'œstradiol-17 β et conclut que le résultat de l'étude "indique que l'œstradiol-17 β n'est pas absorbé non modifié au niveau de l'intestin humain". Hoogenboom, Investigations on the metabolism of 17 β -œstradiol by bovine hepatocytes, human intestinal and breast cells, and the genotoxic and estrogenic properties of the metabolites (étude inédite), page 5. (pièce EC-6 (États-Unis))

⁶⁵ Réponses de M. Guttenplan (question n° 43), page 11.

⁶⁶ De plus, toute l'œstrone absorbée au niveau intestinal est rapidement transportée vers le foie où elle subit une importante métabolisation de premier passage, ce qui réduit au minimum les effets potentiels qui pourraient résulter de la reconversion de l'œstrone en œstradiol.

⁶⁷ Réponses de M. Boobis (question n° 22), page 25.

⁶⁸ Réponses de M. Boobis (question n° 22), page 25.

"la documentation scientifique évoquée par les Communautés européennes n'aborde aucunement le sujet des réparations de l'ADN".⁶⁹

c) Conclusion

32. Les réponses données par les experts au sujet des composantes ou éléments constitutifs nécessaires à une évaluation des risques et le point de vue qu'ils ont exprimé sur le point de savoir si les CE avaient respecté chacun de ces éléments confirment que les CE n'ont pas procédé à une telle évaluation dans le cas de l'œstradiol-17 β , contrairement à ce qu'elles affirment au sujet de cette hormone.⁷⁰ Ce n'est donc pas sur une évaluation des risques que les CE fondent l'interdiction permanente dont elles ont frappé la viande et les produits carnés issus d'animaux traités avec de l'œstradiol-17 β , évaluation qui est requise par l'article 5:1 et définie à l'Annexe A, paragraphe 4 de l'Accord SPS.

2. Données scientifiques relatives à l'œstradiol-17 β

33. La question de savoir si des preuves scientifiques citées à l'appui d'une évaluation des risques corroborent les conclusions qui en sont tirées découle de l'article 5:1 de l'Accord SPS qui fait obligation aux Membres d'établir leurs mesures sur la base d'une évaluation, selon qu'il sera approprié en fonction des circonstances⁷¹, ainsi que de l'article 5:2 qui dispose que, dans l'évaluation des risques, il doit être tenu compte des preuves scientifiques disponibles. En ce qui concerne les données scientifiques relatives à l'œstradiol-17 β citées par les CE, les réponses données par les experts confirment les points suivants: 1) les données scientifiques n'étaient pas la conclusion selon laquelle tout effet cancérigène de cette molécule est subordonné à un mécanisme autre que son activité hormonale (endocrinienne); 2) les données scientifiques n'étaient pas la conclusion selon laquelle l'œstradiol-17 β est génotoxique aux concentrations présentes dans les tissus de bovins traités avec des hormones anabolisantes; 3) les données scientifiques ne prouvent pas que l'œstradiol-17 β puisse avoir des effets cancérigènes ou tumorigènes aux concentrations observées dans les résidus présents dans la viande de bovins traités avec des hormones à des fins anabolisantes.

a) Les données scientifiques n'étaient pas la conclusion selon laquelle tout effet cancérigène de cette molécule est subordonné à un mécanisme autre que son activité hormonale

34. Les réponses données par les experts confirment que les données scientifiques citées par les CE dans leurs Avis ne corroborent pas la conclusion selon laquelle tout effet cancérigène de

⁶⁹ Réponses de M. Guttenplan (question n° 22), page 7. M. Guttenplan indique que "... étant donné qu'il n'y a probablement aucune différence entre les dommages dus aux œstrogènes et les autres types de dommages, cela n'a pas vraiment d'importance." Cette affirmation demande à être précisée car pour les États-Unis, la réparation des dommages dus aux œstrogènes est extrêmement importante s'agissant de déterminer si ce type de dommage se produit ou non et avec quelle probabilité.

⁷⁰ Prière de noter que les opinions exprimées par les experts sur le point de savoir si les CE ont effectivement mené à bien la quatrième phase de l'évaluation des risques (caractérisation des risques) figurent dans l'exposé ci-dessus. En bref, les CE ne l'ont pas fait. Selon M. Boobis: "Aucune évaluation adéquate de l'exposition résultant d'une utilisation conforme aux bonnes pratiques vétérinaires n'a été réalisée. En conséquence, il n'a pas été possible de mener à son terme la phase de caractérisation [des risques] de l'évaluation." Pour M. Guttenplan: "La caractérisation des risques est très qualitative, dans le meilleur des cas." (Réponses de M. Boobis (question n° 13), page 17; réponses de M. Guttenplan (question n° 14), page 4).

⁷¹ Voir le rapport du Groupe spécial Japon – Mesures visant l'importation des pommes: recours des États-Unis à l'article 21:5 du Mémoire d'accord sur le règlement des différends, WT/DS245/RW, adopté le 20 juillet 2005, paragraphes 8.145 et 8.146 (constatant que "Comme les preuves scientifiques invoquées par le Japon n'étaient pas les conclusions auxquelles il est parvenu dans son ARP de 2004, nous concluons que l'ARP de 2004 n'est pas une évaluation, appropriée en fonction des circonstances, des risques pour la préservation des végétaux, au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS.")

l'œstradiol-17β est subordonné à un mécanisme autre que son activité hormonale. Comme le note M. Boisseau: "les preuves scientifiques sur lesquelles reposent les avis du CSMVSP ne corroborent pas la conclusion selon laquelle les effets cancérigènes de l'œstradiol-17β sont liés à un mécanisme autre que l'activité hormonale."⁷² En accord avec ce point de vue, M. Boobis précise que "Les effets cancérigènes de l'œstradiol semblent être une conséquence de son activité endocrine".⁷³ L'un des experts (M. Guttenplan) reprend les conclusions des deux parties en faisant observer que si les CE ont invoqué des documents qui "indiquent effectivement qu'un mécanisme autre que l'activité hormonale est possible", les "États-Unis et le Canada citent d'autres rapports indiquant que les effets génotoxiques des œstrogènes sont improbables".⁷⁴ Ces affirmations demandent à être précisées, mais les États-Unis constatent que dans ses autres réponses, M. Guttenplan semble être d'avis que tout effet cancérigène de l'œstradiol-17β est effectivement sous la dépendance de son activité hormonale ou lié à des concentrations plus élevées que celles rencontrées dans les résidus qui sont présents dans la viande des bovins traités au moyen d'hormones anabolisantes. M. Guttenplan conclut par exemple que les effets cancérigènes imputables à l'œstradiol-17β présent dans la viande des bovins traités "... sont ... improbables si les bonnes pratiques vétérinaires sont respectées."⁷⁵

- b) Les données scientifiques n'étaient pas la conclusion selon laquelle l'œstradiol-17β est génotoxique aux concentrations présentes dans les tissus de bovins traités avec des hormones anabolisantes

35. Les réponses des experts confirment que les données scientifiques invoquées par les CE dans leurs Avis ne permettent pas de conclure que l'œstradiol-17β est génotoxique aux concentrations présentes dans les tissus de bovins traités avec des hormones anabolisantes. Comme le fait remarquer M. Cogliano, "les CE n'ont pas établi que la génotoxicité et la multiplication cellulaire seraient induites par les concentrations d'œstradiol-17β trouvées dans les résidus présents dans la viande, ajoutées aux concentrations préexistantes chez les personnes exposées".⁷⁶ Selon M. Boobis, "bien que des études sérieuses démontrent la génotoxicité de l'œstradiol dans certains essais *in vitro*, les preuves vont à l'encontre de toute génotoxicité *in vivo*. On est fondé à penser que certaines, voire la totalité, des propriétés génotoxiques observées *in vitro* présentent un seuil ...".⁷⁷

36. S'agissant des études spécifiques sur lesquelles les CE se sont appuyées pour parvenir à la conclusion que l'œstradiol-17β est génotoxique, M. Boobis remarque que ces études "... devraient avoir été évaluées sur la base de la force probante des preuves. Plusieurs des études présentaient des insuffisances notables; par ailleurs, un certain nombre d'études bien conduites portant sur divers critères d'évaluation auraient dû être prises en compte dans une telle évaluation."⁷⁸ M. Boobis fait état de nombreuses références sur la question de la génotoxicité et de l'œstradiol qui ne sont pas prises en considération dans les Avis des CE et qui, toutes, ont été publiées depuis 2000.⁷⁹ D'après l'analyse que M. Boobis fait de cette question, aucune des données disponibles ne prouve que l'œstradiol-17β est génotoxique *in vivo*.⁸⁰ Pour souligner l'importance de cette prise de position, on évoquera le fait que

⁷² Réponses de M. Boisseau (question n° 16), page 12.

⁷³ Réponses de M. Boobis (question n° 16), page 19.

⁷⁴ Réponses de M. Guttenplan (question n° 16), page 4. Plutôt que d'expliquer en détail ce que les Avis des CE avancent à l'appui de leur conclusion (par exemple, en invoquant des données scientifiques) selon laquelle les effets cancérigènes des hormones en question sont subordonnés à un mécanisme différent de leur activité hormonale, M. Guttenplan se contente de rappeler la conclusion des CE dans ce sens.

⁷⁵ Réponses de M. Guttenplan (question n° 15), page 4.

⁷⁶ Réponses de M. Cogliano (question n° 18), page 1.

⁷⁷ Réponses de M. Boobis (question n° 18), page 22.

⁷⁸ Réponses de M. Boobis, page 20. *Voir d'une façon générale* les réponses de M. Boobis (question n° 62), pages 49 à 58, dans lesquelles cet expert émet des critiques spécifiques au sujet de plusieurs des 17 études et autres documents scientifiques invoqués par les CE.

⁷⁹ Voir la réponse de M. Boobis (question n° 16), pages 19 et 20.

⁸⁰ Voir la réponse de M. Boobis (question n° 16), page 19.

le propre Comité des médicaments vétérinaires des Communautés européennes (le CVMP/CMV) a publié une directive pour l'évaluation de l'innocuité des résidus de médicaments vétérinaires dans l'alimentation humaine qui exige "qu'un résultat positif *in vitro* soit confirmé par un essai *in vivo* approprié".⁸¹ Les CE n'expliquent pas pour quelle raison leur évaluation de l'œstradiol-17β n'a pas suivi cette directive.

37. M. Boisseau fait observer que les CE ne fournissent "... aucune donnée indiquant que l'œstradiol-17β est associé à une augmentation des tumeurs dans des tissus ou des organes qui ne sont pas hormonodépendants" et qu'"en conclusion, l'évaluation des risques des CE n'a pas apporté la confirmation que, malgré le potentiel génotoxique de l'hormone, les résidus d'œstradiol-17β peuvent avoir des effets de formation et d'activation de tumeurs chez l'homme".⁸² Cette observation de M. Boisseau est soulignée par M. Boobis, qui affirme que "dans le cas présent, toutefois, la préoccupation essentielle concerne l'effet cancérigène et non la génotoxicité *in vitro*".⁸³

38. On ne voit pas très bien, à la lecture des réponses données par M. Guttenplan, s'il estime que l'œstradiol-17β est génotoxique ou non aux concentrations trouvées dans les résidus qui sont présents dans la viande de bovins traités au moyen d'hormones anabolisantes. En soi, sa réponse semble ni soutenir ni mettre en doute les réponses données par les autres experts qui se sont penchés sur ce problème de génotoxicité. D'un côté, M. Guttenplan admet l'existence d'un mécanisme génotoxique, tout en faisant état d'un mécanisme hormonal.⁸⁴ Cela étant, il se dit en désaccord avec la conclusion générale des CE selon laquelle "on ne peut donc pas affirmer qu'il existe une concentration inoffensive, en deçà de laquelle l'ingestion de résidus devrait être considérée comme ne présentant aucun danger". Sur ce point, M. Guttenplan explique que la conclusion des CE "n'est pas nécessairement exacte" et que "pour toute toxine, le risque est déterminé par la dose".⁸⁵ En outre, comme indiqué plus haut, M. Guttenplan estime que des effets cancérigènes imputables à l'œstradiol-17β présent dans la viande des bovins traités sont "improbables si les bonnes pratiques vétérinaires sont respectées".⁸⁶ On peut déduire de cette conclusion que, dans la viande de bovins traités, la teneur en résidus d'œstradiol-17β ne présente pas de danger pour le consommateur.

39. Le fait que les données scientifiques invoquées par les CE dans leurs Avis ne corroborent pas la génotoxicité de l'œstradiol-17β aux concentrations trouvées dans les résidus présents dans la viande de bovins traités par des hormones anabolisantes porte un coup sévère à la conclusion des CE selon laquelle il n'existe aucun seuil de toxicité pour les résidus hormonaux ni de "concentration inoffensive en deçà de laquelle l'ingestion de résidus devrait être considérée comme ne présentant aucun danger".⁸⁷ Les réponses données par les experts confirment que les CE n'ont pas été en mesure d'apporter des preuves scientifiques suffisantes à l'appui de leur conclusion. Comme le fait observer M. Boisseau "... les preuves scientifiques mentionnées par les Communautés européennes ne démontrent pas que cette affirmation puisse également s'appliquer dans le cas de l'œstradiol-17β ... dès lors que [cette] ... hormone[] naturelle[] [est] produite[] aussi bien par l'homme que par les animaux de boucherie. Par conséquent, même en l'absence de toute consommation d'aliments provenant d'animaux traités aux hormones de croissance, l'homme est exposé naturellement et continuellement à ces hormones naturelles."⁸⁸

⁸¹ Réponse de M. Boobis (question n° 16), page 19.

⁸² Réponses de M. Boisseau (question n° 13), page 11.

⁸³ Réponses de M. Boobis (question n° 19), page 22.

⁸⁴ Réponses de M. Guttenplan (question n° 19), page 5.

⁸⁵ Réponses de M. Guttenplan (question n° 19), page 5.

⁸⁶ Réponses de M. Guttenplan (question n° 15), page 4.

⁸⁷ Voir les questions posées aux experts par le Groupe spécial, question n° 19.

⁸⁸ Réponses de M. Boisseau (question n° 19), page 16.

40. En accord avec cette déclaration, M. Boobis s'exprime en ces termes: "Il n'existe aucune preuve concluante indiquant que l'œstradiol est génotoxique *in vivo* ou qu'il provoque le cancer par un mécanisme génotoxique. En fait, les preuves indiquent le contraire. En conséquence, les preuves scientifiques ne soutiennent pas sur ce point les conclusions des CE lorsqu'elles affirment que les concentrations d'hormones dans la viande des animaux traités ne sont pas pertinentes."⁸⁹ La réponse de M. Coglianò va dans ce sens puisqu'il note que l'affirmation des CE concernant l'absence de seuil n'est pas corroborée par les données scientifiques.⁹⁰ M. Coglianò estime par ailleurs que la position des États-Unis au sujet de la question des seuils n'est pas non plus étayée par les données scientifiques, mais c'est une opinion qui ne peut être prise en considération dans l'expertise en cours, qui a pour but de déterminer si les CE, en frappant d'interdiction l'importation de viande de bovins traités avec de l'œstradiol-17β à des fins anabolisantes, ont apporté, pour justifier cette mesure, les preuves scientifiques nécessaires concernant, entre autres, les effets génotoxiques de cette hormone.⁹¹

41. Les experts contestent l'affirmation des CE selon laquelle le fait que le Comité mixte ait conclu dans son 52^{ème} rapport que l'œstradiol-17β avait "un potentiel génotoxique" aurait influé sur sa décision de fixer une DJA pour ce composé. Les CE prétendent que cette constatation a joué un rôle décisif dans la décision du Comité mixte de proposer pour la première fois une DJA pour l'œstradiol-17β lors de sa 52^{ème} réunion de 1999.⁹² M. Boisseau fait observer que "les conclusions du JECFA selon lesquelles l'œstradiol-17β "[est] potentiellement génotoxique" n'ont pas eu d'incidence sur les recommandations de cet organisme concernant l'hormone".⁹³ M. Boobis est d'accord avec ce point de vue et il insiste sur la logique de la conclusion du Comité mixte:

"Je ne crois pas que la conclusion du JECFA selon laquelle l'œstradiol est "potentiellement génotoxique" ait eu une incidence sur ses recommandations concernant cette hormone, qui étaient fondées sur l'existence d'un seuil pour ses effets cancérogènes. La conclusion du JECFA concernant la génotoxicité était basée sur des résultats positifs obtenus dans certains tests *in vitro*, mais les preuves allaient à l'encontre d'une réaction mutagène *in vivo*."⁹⁴

Dans ses réponses, le Comité mixte n'indique pas avoir constaté que l'œstradiol-17β était "potentiellement génotoxique" lorsqu'il explique en quoi ses délibérations de 1999 (52^{ème} réunion) différaient de celles de 1987 (32^{ème} réunion).⁹⁵ Au contraire, il fait observer qu'en décidant de fixer

⁸⁹ Réponses de M. Boobis (question n° 19), page 22.

⁹⁰ Réponses de M. Coglianò (question n° 19), page 2.

⁹¹ Comme indiqué dans le paragraphe 39 ci-dessus, M. Guttenplan ne semble, dans sa réponse, ni reconnaître ni rejeter l'existence d'un seuil. Il semble toutefois indiquer que les CE auraient pu déterminer une concentration sans danger dans le cas de l'œstradiol-17β ou examiner les effets des faibles doses, plutôt que de mettre un terme à leur évaluation après avoir conclu à la génotoxicité de cette molécule. ("La déclaration selon laquelle "le fait que les doses utilisées pour stimuler la croissance soient faibles n'est pas pertinent" n'est pas nécessairement exacte. Pour toute toxine, le risque est déterminé par la dose." "Lorsque l'exposition est très faible, le risque est très faible." Les effets cancérogènes sont "improbables si les bonnes pratiques vétérinaires sont respectées".) Réponses de M. Guttenplan (questions n° 15 et 19), pages 4 et 5.

⁹² Les CE affirment que la constatation par le Comité mixte de "l'existence du potentiel génotoxique" de l'œstradiol-17β a joué un rôle essentiel: "... c'était la première fois que le JECFA formulait cette constatation – par comparaison avec sa précédente évaluation de 1988 – et cela l'a amené ... pour la première fois, à proposer la définition d'une dose journalière admissible (DJA) pour l'œstradiol-17β, ce qui n'était pas la situation précédente." Réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial, paragraphe 97.

⁹³ Réponses de M. Boisseau (question n° 20), page 16.

⁹⁴ Réponses de M. Boobis (question n° 20), page 23.

⁹⁵ Réponses du Comité mixte (question n° 20), page 16. Le Comité mixte indique qu'en ce qui concerne l'établissement d'une DJA pour l'œstradiol-17β (ainsi que pour les deux autres hormones naturelles), il disposait de "... suffisamment de nouvelles données tirées des observations chez les humains et se prêtant au calcul des DJA." Le Comité mixte ne dit pas qu'il a fondé sa décision sur la constatation de la génotoxicité potentielle de l'œstradiol-17β, comme le soutiennent les CE, mais plutôt que "l'établissement d'une DJA dénote

une DJA pour l'œstradiol-17 β lors de sa 52^{ème} réunion, il a pris en compte les éléments d'appréciation suivants:

"les données publiées provenant des études sur la biodisponibilité orale, le métabolisme, la toxicité à court terme, la toxicité pour la reproduction, la génotoxicité et la toxicité à long terme/cancérogénécité des œstrogènes exogènes. De nombreux rapports d'étude portant sur l'utilisation de ces œstrogènes chez la femme ont été examinés, ainsi que des études portant sur le mécanisme d'action de l'œstradiol-17 β chez les animaux de laboratoire. La vaste base de données constituée à partir des résultats des études épidémiologiques portant sur les femmes qui utilisent des préparations contraceptives orales ou une thérapie de remplacement d'œstrogènes postménopausale a également été utilisée pour évaluer l'innocuité de l'œstradiol-17 β ."⁹⁶

MM. Cogliano et Guttenplan font des observations à ce propos, mais ni l'un ni l'autre ne semble se prononcer sur le point de savoir (et par conséquent répondre à la question posée par le Groupe spécial) si la conclusion du Comité mixte au sujet de la génotoxicité potentielle de l'œstradiol-17 β a eu une incidence sur sa décision de fixer une DJA, comme le prétendent les CE.⁹⁷

- c) Les données scientifiques ne prouvent pas que l'œstradiol-17 β puisse avoir des effets cancérogènes ou tumorogènes aux concentrations observées dans les résidus présents dans la viande de bovins traités avec des hormones à des fins anabolisantes

42. Les réponses données par les experts confirment que les données scientifiques invoquées par les CE ne permettent pas de conclure à la cancérogénicité ou à la tumorogénicité de l'œstradiol-17 β aux concentrations présentes dans la viande de bovins traités par des hormones anabolisantes. Comme le note M. Boisseau, "il est légitime de conclure: 1) que le potentiel cancérogène de l'œstradiol-17 β est une conséquence de son activité hormonale, [et] 2) qu'il est possible d'établir ... une DJA qui représente la quantité maximale d'œstradiol-17 β ne produisant aucun effet hormonal chez l'homme et n'ayant donc aucun effet cancérogène."⁹⁸ M. Boisseau en conclut donc qu'"il est improbable que l'œstradiol-17 β produise des effets indésirables sur la santé humaine lorsqu'il est consommé dans la viande d'un animal traité aux hormones à des fins anabolisantes, même s'il est admis que ce composé est susceptible de générer des tumeurs".⁹⁹ M. Boobis fait observer que "... la

qu'il existe pour le composé en question un seuil d'effet en deçà duquel il ne se produit aucun effet toxique". Réponses du Comité mixte (question n° 20), page 18.

⁹⁶ Réponses du Comité mixte (question n° 20), page 16. Voir les réponses de M. Boisseau (questions n° 33 et 34), page 19 ainsi que les réponses de M. Boobis (question n° 33), page 34; voir aussi la première communication écrite des États-Unis, paragraphe 56.

⁹⁷ M. Cogliano remarque que "... les conclusions des CE semblent dénoter une préoccupation concernant le caractère variable des concentrations de l'hormone endogène" mais pour conclure ensuite que "... la variabilité des concentrations d'hormones produites de façon endogène est admise par le Codex". Réponses de M. Cogliano (question n° 20), page 2. On ne voit pas bien ce que ces remarques ont à voir avec la décision prise par le Comité mixte lors de sa 52^{ème} réunion ni si la constatation de la "génotoxicité potentielle" de l'œstradiol-17 β a influé sur la conclusion finale du Comité mixte de fixer une DJA pour cette hormone. Lorsqu'il estime que la conclusion du Comité mixte "... a eu un certain effet sur les conclusions des Communautés européennes", il semble que M. Guttenplan ait mal interprété la question posée par le Groupe spécial. Réponses de M. Guttenplan (question n° 20), page 5. Cette déclaration n'a rien d'extraordinaire étant donné que les CE n'ont jamais cessé de soutenir et de tenter de démontrer que l'œstradiol-17 β est génotoxique aux concentrations trouvées dans les résidus présents dans la viande de bovins traités au moyen d'hormones anabolisantes. D'ailleurs, les CE ont mis en avant à plusieurs reprises cette constatation limitée du Comité mixte pour tenter de justifier leurs propres décisions. Voir, par exemple, les réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial, paragraphe 97.

⁹⁸ Réponses de M. Boisseau (question n° 15), page 12.

⁹⁹ Réponses de M. Boisseau (question n° 15), page 12.

question de savoir si les quantités du produit provenant de la consommation de viande d'animaux traités ont une incidence sur la concentration de l'hormone en circulation constitue un facteur additionnel de l'évaluation des risques liés à ce composé. Si ce n'est pas le cas, il ne devrait pas y avoir de variation du risque"¹⁰⁰; il ajoute qu'"une exposition occasionnelle à des doses supérieures à la DJA, comme cela peut se produire si les bonnes pratiques vétérinaires ne sont pas suivies, ne saurait être associée à une quelconque augmentation du risque de cancer".¹⁰¹ M. Guttenplan est visiblement d'accord sur ce point tout en notant que "... [l']on ne peut exclure les effets indésirables. Ceux-ci sont toutefois improbables si les bonnes pratiques vétérinaires sont respectées".¹⁰²

43. M. Cogliano, tout en faisant observer que "le fait que l'œstradiol-17 β ait été identifié comme étant un agent cancérigène pour l'homme signifie que ce composé est susceptible d'exercer des effets indésirables sur la santé humaine"¹⁰³ lorsqu'il est consommé avec la viande de bovins traités, rappelle que "les CE n'ont pas établi que la génotoxicité et la multiplication cellulaire seraient induites par les concentrations d'œstradiol-17 β trouvées dans les résidus présents dans la viande, ajoutées aux concentrations préexistantes chez les personnes exposées"¹⁰⁴, affirmation qui semble souscrire à la conclusion selon laquelle les CE n'ont pas été en mesure de prouver que les résidus d'œstradiol-17 β présents dans la viande de bovins traités peuvent avoir des effets cancérigènes ou génotoxiques.

44. Enfin, étant donné que la métabolisation de l'œstradiol-17 β en œstrogènes catéchiques est un élément central de l'argumentation des CE selon laquelle l'œstradiol-17 β exerce son action cancérigène par un mécanisme génotoxique, le Groupe spécial a prié les experts de lui faire part de leurs observations sur les documents présentés par les CE à l'appui de cette théorie. Les experts admettent que la présence de ces métabolites est un point important à prendre en considération pour évaluer le potentiel génotoxique de l'œstradiol-17 β , mais ils s'accordent à reconnaître que les documents sur lesquels s'appuient les CE ne permettent pas de conclure à la présence de métabolites catéchiques dans la viande. M. Boobis conclut en déclarant que "les données analytiques indiquent clairement que les concentrations de métabolites à structure catéchol dans la viande des animaux traités sont inférieures aux limites de détection de la méthode".¹⁰⁵ Pour sa part, M. Boisseau précise qu'"on peut affirmer que cette étude n'a permis de découvrir aucune preuve de l'existence de métabolites issus de la biosynthèse des catéchol-œstrogènes".¹⁰⁶ Finalement, M. Cogliano conclut que "... le composé d'origine n'a pas généré une quantité détectable de métabolites à structure catéchol ...".¹⁰⁷ Faute d'apporter des données scientifiques prouvant la présence de tels résidus dans la viande de bovins traités avec de l'œstradiol-17 β à des fins anabolisantes, les CE sont dans l'impossibilité de conclure que les œstrogènes catéchiques provenant des tissus comestibles de bovins ont des effets cancérigènes ou tumorigènes.

d) Conclusion

45. Les réponses données par les experts confirment que les données scientifiques invoquées par les CE dans leurs Avis ne corroborent pas les conclusions auxquelles elles parviennent au sujet de l'œstradiol-17 β . Pour frapper d'interdiction permanente la viande et les produits carnés issus de bovins traités au moyen d'œstradiol-17 β à des fins anabolisantes, les CE ne se sont donc pas appuyées sur une évaluation des risques, selon qu'il était approprié en fonction des circonstances, au sens de

¹⁰⁰ Les CE ne fournissent aucune donnée sur quelque secteur de la population que ce soit qui prouve que la consommation de viande de bœuf ait un effet sur la concentration de l'œstradiol-17 β en circulation (taux sanguin).

¹⁰¹ Réponses de M. Boobis (question n° 15), page 18.

¹⁰² Réponses de M. Guttenplan (question n° 15), page 4.

¹⁰³ Réponses de M. Cogliano (question n° 15), page 1.

¹⁰⁴ Réponses de M. Cogliano (question n° 18), page 1.

¹⁰⁵ Réponses de M. Boobis (question n° 17), page 21.

¹⁰⁶ Réponses de M. Boisseau (question n° 17), page 14.

¹⁰⁷ Réponses de M. Cogliano (question n° 17), page 1.

l'article 5:1 de l'Accord SPS.¹⁰⁸ De plus, les experts estiment que les CE n'ont pas pris en considération les preuves scientifiques disponibles, comme l'exige l'article 5:2 de l'Accord SPS.

3. Données scientifiques relatives aux hormones interdites à titre provisoire

46. Il est essentiel, pour déterminer dans quelle mesure les CE ne disposaient effectivement pas d'éléments d'appréciation suffisants pour effectuer une évaluation des risques et ont décidé cette interdiction provisoire sur la base des renseignements pertinents disponibles au sens de l'article 5:7 de l'Accord SPS, de savoir si les données scientifiques sur les cinq hormones provisoirement interdites sont, en fait, suffisantes et quelles conclusions peuvent en être tirées sur le plan scientifique.

47. Les réponses données par les experts confirment les points suivants au sujet des données scientifiques sur les cinq hormones interdites à titre provisoire (progestérone, testostérone, acétate de trenbolone, zéranol et acétate de mélangestrol): 1) les données scientifiques et les renseignements concernant les cinq hormones sont suffisants pour permettre une évaluation des risques que pourrait comporter, pour la santé humaine, la consommation de viande issue de bovins traités au moyen de ces cinq composés à des fins anabolisantes; 2) les données scientifiques invoquées par les CE dans leurs Avis ne prouvent pas que l'une ou l'autre de ces cinq hormones soit potentiellement génotoxique ou cancérigène par le truchement d'un mécanisme autre que leur activité hormonale; et 3) les documents scientifiques produits et cités par les CE (notamment les "17 études") ne mettent en évidence aucune lacune ou insuffisance dans les données scientifiques qui soit telle qu'elle nécessite l'exécution d'études complémentaires avant que l'on puisse évaluer les risques imputables à la consommation de viande issue de bovins traités au moyen des cinq hormones anabolisantes.

- a) Les données scientifiques et les renseignements concernant les cinq hormones sont suffisants pour permettre une évaluation des risques que comporte, pour la santé humaine, la consommation de viande issue de bovins traités au moyen des cinq hormones à des fins anabolisantes

48. Les réponses données par les experts confirment que les données scientifiques et les renseignements concernant les cinq hormones sont suffisants pour permettre une évaluation des risques que comporte, pour la santé humaine, la consommation de viande issue de bovins traités au moyen des cinq hormones à des fins anabolisantes. M. Boobis s'exprime en ces termes: "à mon avis les CE disposaient d'une information suffisante pour procéder à une évaluation des risques pour la santé des personnes découlant de la consommation de viande de bovins traités au moyen de l'une quelconque des six hormones en cause".¹⁰⁹ M. Guttenplan affirme que le Comité mixte était en mesure de procéder à l'évaluation des risques imputables aux cinq hormones en faisant observer que la progestérone, la testostérone et l'acétate de mélangestrol ont été analysés de manière approfondie. Il ajoute que "les données disponibles concernant la trenbolone et le zéranol sont plus limitées"¹¹⁰, mais il n'indique pas si cela serait de nature à empêcher les CE de mener à bien l'évaluation de ces hormones. En outre, parmi les raisons qui l'amènent à considérer que les données concernant la trenbolone sont plus limitées, il précise qu'elle "semble posséder des propriétés œstrogènes potentielles marquées". Les États-Unis ne sont pas parvenus à trouver la moindre donnée à l'appui de cette conclusion, car la trenbolone est un androgène (dont l'action est identique à celle de la testostérone) et non pas un œstrogène.¹¹¹

¹⁰⁸ Voir le rapport du Groupe spécial Japon – Pommes (article 21:5), paragraphes 8.145 et 8.146.

¹⁰⁹ Réponses de M. Boobis (question n° 61), page 49.

¹¹⁰ Réponses de M. Guttenplan (question n° 61), page 13.

¹¹¹ Réponses de M. Guttenplan (question n° 61), page 13. M. Guttenplan n'a pas cité la moindre preuve à l'appui de ce qu'il avance au sujet de la trenbolone et du zéranol. Il serait par exemple intéressant de savoir sur quelles données M. Guttenplan s'appuie pour affirmer que la trenbolone "semble posséder des propriétés

49. Sur le point de savoir si les données scientifiques concernant l'acétate de mélangestrol sont suffisantes, le Groupe spécial a demandé s'il était exact que "presque toutes les études mentionnées dans le rapport de 2000 du JECFA sur le MGA datent des années 1960 et 1970" et que les rapports ultérieurs du Comité mixte se sont appuyés sur ces mêmes études. D'après les réponses des experts, c'est effectivement le cas¹¹², mais comme le note M. Boisseau, il faut bien voir que la date des études utilisées pour une évaluation n'est pas d'une importance aussi déterminante que l'indiquent les CE: "la qualité et la quantité des données disponibles sont plus importantes que la date à laquelle elles ont été produites".¹¹³ Comme on peut le voir d'après ce que pense M. Guttenplan de l'évaluation de l'acétate de mélangestrol par le Comité mixte, les données étaient plus que suffisantes tant en quantité qu'en qualité: "l'évaluation relative à l'acétate de mélangestrol semble valable. Des études détaillées ont été réalisées sur le métabolisme et les propriétés œstrogènes du composé."¹¹⁴ En outre, aucune donnée ou étude scientifique nouvelle ou publiée entre-temps n'est venue jeter le doute sur les travaux antérieurs qui ont servi de base au Comité mixte, ce qui réaffirme une fois de plus que la date de ces études ou données n'est pas de première importance pour l'évaluation de l'innocuité de ces hormones.¹¹⁵

- b) Les documents scientifiques cités par les CE dans leurs Avis n'apportent pas la preuve que l'une ou l'autre des cinq hormones soit potentiellement génotoxique ou cancérigène selon un mécanisme différent de son activité hormonale

50. Les réponses données par les experts confirment que les documents scientifiques cités par les CE dans leurs Avis n'apportent pas la preuve ni ne permettent de conclure que l'une ou l'autre des cinq hormones soit potentiellement génotoxique ou cancérigène selon un mécanisme différent de son activité hormonale. M. Boisseau fait observer, pour chacune de ces hormones, que "les preuves scientifiques sur lesquelles reposent les avis du CSMVSP ne corroborent pas la conclusion selon laquelle les effets cancérigènes [de l'une ou l'autre de ces hormones] sont liés à un mécanisme autre que l'activité hormonale".¹¹⁶ M. Boobis est d'accord avec ce point de vue et il indique qu'"il n'existe pas de preuve du potentiel génotoxique de la testostérone et de la progestérone ... [ni de] preuve concluante de la génotoxicité de l'acétate de trenbolone, de l'acétate de mélangestrol et du zéranol qui ont donné des résultats négatifs dans une série de tests de génotoxicité."¹¹⁷ "Il n'existe donc aucune preuve de la génotoxicité de l'une quelconque des hormones *in vivo* aux concentrations trouvées dans

œstrogènes potentielles marquées". M. Boisseau indique qu'il ne possède pas les données nécessaires pour lui permettre de dire si les données sont suffisantes, mais il est d'avis que cette demande incessante de données toujours plus nombreuses doit s'arrêter un jour ou l'autre, sans quoi le processus d'évaluation sera "interminable". Réponses de M. Boisseau, page 61.

¹¹² Voir, par exemple, les réponses de M. Hubert De Brabander aux questions posées par le Groupe spécial ("Réponses de M. De Brabander") (question n° 35), page 10; et les réponses de M. Boisseau (question n° 35), page 20.

¹¹³ Réponses de M. Boisseau (question n° 34), page 19.

¹¹⁴ Réponses de M. Guttenplan (question n° 61), page 13. Pour préciser son point de vue au sujet de l'acétate de mélangestrol, M. Guttenplan indique dans sa réponse à la question n° 60 que ce composé peut être administré comme additif alimentaire ou sous forme d'implant ("le MGA est la seule hormone qui peut être administrée par les deux méthodes"). Ce n'est pas exact – l'acétate de mélangestrol est administré uniquement comme additif alimentaire.

¹¹⁵ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 62), pages 49 à 58 ("Peu de renseignements corroborent l'assertion selon laquelle les études scientifiques entreprises par les CE depuis 1997 ont permis de détecter de nouvelles et importantes lacunes, insuffisances et contradictions dans les données scientifiques et les connaissances relatives aux hormones, et qu'il est nécessaire de procéder à de nouvelles études avant de pouvoir évaluer les risques sanitaires liés à la consommation de bovins traités. Bien que des données additionnelles concernant un certain nombre d'aspects des hormones en question aient été obtenues, elles sont souvent peu concluantes, manquent parfois de pertinence et, dans certains cas, confirment ou développent des connaissances préalables. Les données obtenues n'ont permis de découvrir aucun nouveau motif de préoccupation concernant le risque d'exposition aux résidus d'hormones dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes.")

¹¹⁶ Réponses de M. Boisseau (question n° 16), page 16.

¹¹⁷ Réponses de M. Boobis (question n° 21), page 24.

la viande d'animaux traités."¹¹⁸ La réponse de M. Guttenplan confirme cette conclusion: "les CE n'ont présenté aucune preuve concluante de la génotoxicité potentielle des cinq hormones ... lorsqu'elles sont consommées en tant que résidus dans la viande."¹¹⁹

- c) Les documents scientifiques produits et cités par les CE (notamment les "17 études") ne mettent en évidence aucune lacune ou insuffisance dans les données scientifiques qui soit telle qu'elle nécessite l'exécution d'études complémentaires avant que l'on puisse évaluer les risques imputables à la consommation de viande issue de bovins traités au moyen des cinq hormones anabolisantes

51. Les réponses données par les experts confirment que les documents scientifiques produits et cités par les CE (notamment les "17 études") ne mettent en évidence aucune lacune ou insuffisance notable dans les données scientifiques qui soit telle qu'elle nécessite l'exécution d'études complémentaires avant que l'on puisse évaluer les risques imputables à la consommation de viande issue de bovins traités au moyen des cinq hormones anabolisantes. M. Boisseau note que "ces nouvelles données [des CE] ne font apparaître aucune lacune, insuffisance ou contradiction importante dans les données scientifiques".¹²⁰ M. Boobis en convient en ces termes: "peu de renseignements corroborent l'assertion selon laquelle les études scientifiques entreprises par les CE depuis 1997 ont permis de détecter de nouvelles et importantes lacunes, insuffisances et contradictions dans les données scientifiques et les connaissances relatives aux hormones, et qu'il est nécessaire de procéder à de nouvelles études avant de pouvoir évaluer les risques sanitaires liés à la consommation de viande ...".¹²¹ Il ajoute que "les données obtenues n'ont permis de découvrir aucun nouveau motif de préoccupation concernant le risque d'exposition aux résidus d'hormones dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes".¹²²

52. M. Guttenplan est le seul expert à considérer qu'il y a, selon lui, des "lacunes" dans les données ou les preuves scientifiques. Il s'avère toutefois que la majorité de ces prétendues lacunes concernent l'œstradiol-17β, c'est-à-dire l'hormone pour laquelle les CE affirment avoir mené à bien une évaluation des risques au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS, évaluation sur laquelle elles se sont appuyées pour frapper d'interdiction permanente la viande issue de bovins traités avec ce composé à des fins anabolisantes.¹²³ Les observations de M. Guttenplan ne semblent pas porter spécifiquement sur les hormones pour lesquelles on pourrait s'attendre à ce qu'existent de telles lacunes, c'est-à-dire celles qui sont frappées d'interdiction provisoire et au sujet desquelles les CE affirment ne pas disposer de renseignements suffisants pour mener à bien une évaluation des risques.¹²⁴

53. Les CE n'allèguent pas de lacunes dans les renseignements qu'elles invoquent à l'appui de l'interdiction permanente dont elles ont frappé la viande et les produits carnés issus de bovins traités avec de l'œstradiol-17β. Si un défaut de données, par suite de lacunes ou d'insuffisances, était à la base de l'interdiction d'importer ces viandes, les CE auraient probablement adjoint l'œstradiol-17β aux autres hormones interdites à titre provisoire. Au contraire, les CE soutiennent que les preuves et les données dont elles disposent au sujet de l'œstradiol-17β sont suffisamment claires et nombreuses pour leur permettre de conclure que les résidus présents dans la viande des bovins traités avec cette

¹¹⁸ Réponses de M. Boobis (question n° 21), page 24.

¹¹⁹ Réponses de M. Guttenplan (question n° 21), page 6.

¹²⁰ Réponses de M. Boisseau (question n° 62), page 28.

¹²¹ Réponses de M. Boobis (question n° 62), page 58.

¹²² Réponses de M. Boobis (question n° 62), page 58.

¹²³ Voir les réponses de M. Guttenplan (question n° 62), page 14 (M. Guttenplan constate des "lacunes" sur les points suivants: concentration des œstrogènes chez l'enfant; recherche et dosage des esters lipoidiques; et études comparant diverses populations appariées d'enfants).

¹²⁴ Il paraît nécessaire que M. Guttenplan précise s'il estime que des "lacunes" existent dans les données relatives à l'une quelconque des cinq hormones frappées d'interdiction provisoire.

hormone présentent un risque pour la santé des consommateurs.¹²⁵ Malgré tout, ces prétendues lacunes dans les données concernant l'œstradiol-17 β n'ont aucun rapport avec la question de savoir si les données concernant les cinq autres hormones sont suffisantes. On peut toujours procéder à des études complémentaires sur n'importe quel problème scientifique et la réponse de M. Guttenplan traduit le souhait de tout scientifique responsable de disposer du plus grand nombre d'informations possible. De toute manière, M. Guttenplan ne dit pas que l'une ou l'autre de ces prétendues lacunes ont empêché de procéder à une évaluation des risques pour l'une quelconque des hormones.

d) Conclusion

54. Les réponses données par les experts confirment que les données scientifiques et les renseignements concernant les cinq hormones interdites à titre provisoire sont effectivement suffisants (en tout cas, ils ne sont pas insuffisants) pour que les CE puissent mener à bien une évaluation des risques imputables à chacune d'entre elles. Ces réponses confirment en outre que les interdictions provisoires prononcées par les CE ne l'ont pas été sur la base des renseignements pertinents disponibles au sens de l'article 5:7 de l'Accord SPS car au vu des renseignements en question, la consommation des résidus de ces hormones présents dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes ne présente aucun danger pour les consommateurs. En deux mots, les interdictions provisoires décidées par les CE au sujet de l'une ou l'autre de ces hormones ne satisfont pas à l'ensemble des conditions stipulées dans l'article 5:7 de l'Accord SPS.

4. Données scientifiques relatives aux hormones en général

55. Une évaluation des données scientifiques relatives aux six hormones en général est essentielle pour déterminer, d'une part, si les CE ont mené à bien une évaluation des risques pour l'œstradiol-17 β au sens de l'article 5:1 et si cette évaluation tient compte des données scientifiques au sens de l'article 5:2 de ce même accord et, d'autre part, si les CE ont prononcé au sujet des cinq autres hormones des interdictions provisoires qui satisfont aux conditions stipulées à l'article 5:7 de l'accord en question.¹²⁶ Le Groupe spécial a posé aux experts plusieurs questions dans lesquelles il leur demande de donner leur sentiment sur l'état des données scientifiques relatives aux six hormones en général.

56. S'agissant des données scientifiques relatives aux hormones en général, les réponses données par les experts confirment les points suivants: 1) chacune de ces hormones a été utilisée pour stimuler la croissance des bovins et étudiée suffisamment longtemps sans produire d'effets indésirables pour répondre aux préoccupations suscitées par la longue durée de latence du cancer; 2) les études épidémiologiques invoquées par les CE n'ont pas relevé de lien entre des cancers et les résidus hormonaux présents dans la viande; 3) les CE n'ont pas été en mesure de prouver que la viande issue de bovins traités au moyen de ces hormones à des fins anabolisantes présente un risque pour les populations sensibles; et 4) les CE n'ont pas été en mesure de mettre en évidence les "autres risques" que la consommation des résidus hormonaux présents dans la viande des animaux traités à des fins anabolisantes comporterait pour la santé humaine, comme par exemple des effets sur le système immunitaire.

¹²⁵ Voir, par exemple, la première communication écrite présentée par les CE, au paragraphe 17 ("[l'interdiction prononcée par les CE] repose sur une évaluation exhaustive des risques et par conséquent, elle est en accord total avec les recommandations et les règles de l'ORD. En particulier, comme le stipule l'Organe d'appel, les résultats de l'évaluation des risques "justifient suffisamment", dans le cas de l'une des hormones, l'interdiction catégorique dont sont frappées les importations (article 5:1 de l'Accord SPS).")

¹²⁶ À noter que la plupart des points essentiels concernant l'état des données scientifiques relatives aux six hormones ont déjà été abordés plus haut dans les analyses consacrées à l'œstradiol-17 β et aux cinq hormones interdites à titre provisoire.

- a) Chacune de ces hormones a été utilisée pour stimuler la croissance des bovins et étudiée suffisamment longtemps sans produire d'effets indésirables pour répondre aux préoccupations suscitées par la longue durée de latence du cancer

57. Les réponses données par les experts confirment que, même s'il est nécessaire de tenir compte de la longue durée de latence du cancer dans l'évaluation de l'innocuité de ces hormones, chacune d'entre elles a été utilisée à des fins anabolisantes chez les bovins et étudiée suffisamment longtemps sans produire d'effets indésirables pour répondre à cette préoccupation.¹²⁷ M. Boobis indique que "la période de latence est un élément important", mais il confirme que les études effectuées sur l'homme et l'animal "ont couvert une période suffisamment prolongée pour tenir compte de la période de latence de n'importe quel effet cancérigène des hormones".¹²⁸ Il ajoute par ailleurs que "les études à long terme relatives aux hormones réalisées sur des animaux de laboratoire et sur l'homme ont mis en jeu des doses très supérieures à celles qui pourraient résulter de la consommation de viande d'animaux traités aux hormones anabolisantes".¹²⁹

58. M. Boobis constate combien il est difficile, parmi les résultats des études, de discerner les effets dus aux résidus hormonaux de ceux qui proviennent des hormones naturelles ou d'autres facteurs, mais il convient que "bien que les hormones en cause dans ce différend aient déjà été utilisées comme anabolisants pendant un nombre d'années suffisant, les études épidémiologiques menées sur l'homme dans ce domaine n'ont réussi à déceler aucun rapport entre la survenue de tumeurs hormonodépendantes et la consommation de viande contenant des résidus à activité hormonale issus du traitement des animaux par les activateurs de croissance".¹³⁰ M. Guttenplan admet lui aussi qu'"en ce qui concerne les hormones présentes dans la viande, il semble qu'elles soient maintenant consommées depuis un nombre d'années suffisant pour que des augmentations fortes ou modérées du risque puissent être observées".¹³¹ Pourtant, comme cela est exposé en détail dans l'analyse des études épidémiologiques et des documents récents invoqués ci-dessous par les CE, on ne possède aucune preuve de telles augmentations.

- b) Les études épidémiologiques citées par les CE n'établissent pas de lien entre les résidus hormonaux présents dans la viande et le cancer

59. Les réponses données par les experts confirment que les études épidémiologiques citées par les CE ne parviennent pas à établir un lien entre les résidus hormonaux présents dans la viande et le cancer.¹³² M. Guttenplan conclut que "[l]es études épidémiologiques ne font pas apparaître de relation

¹²⁷ M. Cogliano relève qu'il est important de prendre en compte les durées de latence et il cite des documents du CIRC selon lesquels il est nécessaire de compter avec une durée d'au moins 20 ans. Réponses de M. Cogliano (question n° 23), page 2. Les trois hormones naturelles qui font l'objet du présent litige sont consommées sous forme de résidus depuis des millénaires sans manifester d'effets indésirables pour la santé humaine. Toutes les hormones sont consommées depuis plus de 20 ans sous la forme de résidus présents dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes.

¹²⁸ Réponses de M. Boobis (question n° 23), page 26.

¹²⁹ Réponses de M. Boobis (question n° 23), page 26.

¹³⁰ Réponses de M. Boisseau (question n° 23), page 17.

¹³¹ Réponses de M. Guttenplan (question n° 23), page 7.

¹³² Des facteurs de confusion peuvent jouer un rôle dans l'interprétation des données épidémiologiques. Les experts sont divisés sur le point de savoir si ces facteurs peuvent être identifiés et leurs effets attribués à une source particulière. Voir les réponses de M. Boisseau (question n° 24), page 17. Cela étant, ils s'accordent à reconnaître l'existence de tels facteurs et à considérer qu'il faut les prendre en considération dans l'interprétation des données utilisées pour une évaluation des risques. Voir les réponses de M. Boobis (question n° 24), page 27; de M. Cogliano (question n° 24), page 2; et de M. Guttenplan (question n° 24), page 9 ("Ces considérations sont importantes pour l'évaluation des risques d'effets indésirables causés par la présence de résidus d'hormones anabolisantes dans la viande, dans la mesure où les effets des hormones (s'ils existent) sont probablement faibles et susceptibles d'être masqués par des facteurs de confusion.") Aucun des experts n'est d'avis que les CE ont tenu compte des facteurs de confusion dans leur évaluation de l'innocuité des hormones.

entre le cancer et les résidus d'activateurs de croissance hormonaux".¹³³ Comme le note M. Boobis, "aucune preuve scientifique ne démontre l'existence d'un lien entre la consommation de viande d'animaux traités aux hormones anabolisantes et le risque de cancer chez l'homme".¹³⁴ En réalité, il n'y a pas de corrélation entre les résidus hormonaux et le cancer, mais "il existe une forte corrélation entre [l]e cancer et la consommation de viande [et] peu de rapport avec le fait que la viande provienne ou non d'animaux traités aux hormones anabolisantes".¹³⁵

60. M. Boisseau rappelle une de ses précédentes réponses dans laquelle il fait observer que "les études épidémiologiques menées sur l'homme dans ce domaine n'ont réussi à déceler aucun rapport entre la survenue de tumeurs hormonodépendantes et la consommation de viande contenant des résidus à activité hormonale issus du traitement des animaux par les activateurs de croissance".¹³⁶ M. Cogliano exprime son accord en faisant observer que "[l]a différence entre les États-Unis et les Communautés européennes en ce qui concerne les taux de cancers du sein et de la prostate a presque certainement des causes multiples" et qu'"[i]l est possible que les différences d'exposition aux hormones exogènes soient l'une d'entre elles, mais les données ne sont pas suffisantes pour établir un lien entre ces observations".¹³⁷

61. Les observations des experts à propos des études épidémiologiques se rapportent également à une autre des questions posées par le Groupe spécial, à savoir si trois études dont les CE ont récemment fait état apportent la démonstration que la consommation de viande issue de bovins traités par des hormones à des fins anabolisantes présente un risque pour la santé humaine. Les experts s'accordent à considérer que ces trois études n'apportent aucune démonstration d'un tel risque. M. Boobis conclut qu'aucune de ces études ne confirme l'existence d'un risque pour la santé humaine imputable à la consommation de viande issue de bovins traités par des hormones à des fins anabolisantes.¹³⁸ M. Guttenplan est d'accord avec ces observations et fait remarquer que dans la première étude, "les résultats ont été obtenus dans des cellules en culture et leur applicabilité à l'exposition des personnes à la viande traitée aux hormones ne peut pas être extrapolée de cette étude en raison de la myriade d'incertitudes que ferait naître une telle extrapolation".¹³⁹ Il constate simplement que "[l]es deux autres études n'apportent pas de confirmation de l'existence d'un risque lié à la viande traitée aux hormones"¹⁴⁰ et ajoute que "[l]a déclaration [des CE] selon laquelle une des études a été réalisée après l'adoption de l'interdiction d'utiliser des hormones à des fins anabolisantes en Europe ôte toute pertinence à la connexion éventuelle entre la consommation de viande traitée aux hormones et le cancer".¹⁴¹

62. M. Boisseau rappelle certaines de ses précédentes réponses et réaffirme sa conclusion selon laquelle "... les preuves scientifiques sur lesquelles reposent les avis du CSMVSP ne corroborent pas la conclusion selon laquelle les effets cancérigènes du zéranol sont liés à un mécanisme autre que l'activité hormonale"¹⁴² pour montrer que, comme il le dit, la première étude des CE n'a pas apporté ces éléments de preuve. En ce qui concerne la deuxième étude, M. Boisseau rappelle ce qu'il a dit

¹³³ Réponses de M. Guttenplan (question n° 26), page 9. M. Guttenplan fait également observer que "[l]es affirmations selon lesquelles les taux de cancers du sein et de la prostate observés aux États-Unis sont plus élevés que dans les Communautés européennes ne sont guère convaincantes" et que "... les différences des taux de cancers du sein et de la prostate ... sont relativement faibles". Réponses de M. Guttenplan (question n° 24), page 9.

¹³⁴ Réponses de M. Boobis (question n° 26), page 32.

¹³⁵ Réponses de M. Boobis (question n° 26), page 32.

¹³⁶ Réponses de M. Boisseau (question n° 26), page 17, *citant* des réponses précédentes, pages 16 et 17.

¹³⁷ Réponses de M. Cogliano (question n° 26), page 2.

¹³⁸ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 25), pages 29 à 31.

¹³⁹ Réponses de M. Guttenplan (question n° 25), page 9.

¹⁴⁰ Réponses de M. Guttenplan (question n° 25), page 9.

¹⁴¹ Réponses de M. Guttenplan (question n° 25), page 9.

¹⁴² Réponses de M. Boisseau (question n° 25), page 17.

précédemment, à savoir que les études épidémiologiques menées sur des sujets humains n'ont pas permis d'établir l'existence d'une relation entre certaines tumeurs et la consommation de viande de bovins traités, exprimant ainsi ce qu'il pense de cette nouvelle étude, c'est-à-dire qu'elle ne prouve en aucun cas l'existence d'un tel lien.¹⁴³ Enfin, M. Boisseau constate que si les CE expriment une préoccupation au sujet du risque de cancer qu'elles attribuent à la consommation de viande issue de bovins traités par des hormones anabolisantes, elles "n'apportent aucune preuve scientifique à l'appui de cette préoccupation".¹⁴⁴

63. Le dernier expert, à savoir M. Cogliano, semble confirmer les conclusions des autres experts tout en notant que "[l]'étude de Norat *et al.* (2005) indique un risque pour la santé des personnes lié à la consommation de viande".¹⁴⁵ Comme indiqué plus haut, une telle conclusion est tout à fait banale; elle ne prouve pas l'existence d'un risque lié aux résidus présents dans la viande de bovins traités au moyen des six hormones à des fins anabolisantes, mais celle d'un risque lié à la consommation de viande en général.¹⁴⁶ Ainsi, comme indiqué au paragraphe 59 ci-dessus, M. Boobis admet qu'il n'y a pas de corrélation entre le risque de cancer et la consommation de résidus hormonaux présents dans la viande, mais qu'"il existe une forte corrélation entre [l]e cancer et la consommation de viande [et] peu de rapport avec le fait que la viande provienne ou non d'animaux traités aux hormones anabolisantes".¹⁴⁷ Pour ce qui est des deux autres études, M. Cogliano estime qu'elles "évoquent [simplement] un risque pour la santé des personnes" et il précise sa réponse en faisant observer qu'il utilise le mot "évoquent" plutôt qu'"indiquent" parce que "les degrés d'exposition pris en compte dans ces études sont supérieurs à ceux que l'on trouve dans les résidus de viande".¹⁴⁸

c) Les CE n'ont pas été en mesure de démontrer que la viande issue de bovins traités au moyen d'hormones à des fins anabolisantes présente un risque pour les populations sensibles

64. Les réponses données par les experts montrent que les CE n'ont pas été en mesure de démontrer que la viande issue de bovins traités avec des hormones à des fins anabolisantes présente un risque pour les populations sensibles et ce, pour les raisons suivantes: 1) la méthode de dosage sur laquelle les CE se sont appuyées pour mettre en évidence, chez l'enfant prépubère, la présence de concentrations plus faibles d'œstradiol-17β circulant n'a pas été validée; 2) les CE n'ont pas apporté la preuve que l'exposition aux résidus d'œstradiol-17β présents dans la viande de bovins traités avec des hormones anabolisantes présente un risque potentiel pour les enfants prépubères ou d'autres populations sensibles; et 3) les documents cités par les CE ne mettent pas en doute les conclusions du Codex au sujet de l'innocuité des hormones.

i) *La méthode de dosage sur laquelle les CE se sont appuyées pour mettre en évidence, chez l'enfant prépubère, la présence de concentrations plus faibles d'œstradiol-17β circulant n'a pas été validée*

65. Les réponses données par les experts confirment qu'il est capital de valider une méthode de dosage avant que ses résultats puissent servir de base à une évaluation des risques.¹⁴⁹ Pourtant, les CE n'ont pas apporté la preuve que la méthode de dosage de l'œstradiol-17β sur laquelle elles se sont

¹⁴³ Voir les réponses de M. Boisseau (question n° 25), page 17. M. Boisseau fait observer que la troisième étude n'entre pas dans son domaine de compétence.

¹⁴⁴ Réponses de M. Boisseau (question n° 25), page 17.

¹⁴⁵ Réponses de M. Cogliano (question n° 25), page 2.

¹⁴⁶ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 26), page 32.

¹⁴⁷ Réponses de M. Boobis (question n° 26), page 32.

¹⁴⁸ Réponses de M. Cogliano (question n° 25), page 2.

¹⁴⁹ Voir les réponses de M. Boisseau (question n° 38), page 21 ("Il serait important de savoir si ces nouveaux dosages biologiques ont été adéquatement validés, ce qui n'est pas rapporté par cet avis du CSMVSP, et si les données obtenues par ces méthodes pour les hommes et les femmes sont totalement différentes de celles qui ont été obtenues par les méthodes radio-immunologiques.")

appuyées, c'est-à-dire la méthode de Klein¹⁵⁰, a été correctement validée depuis sa première utilisation en 1994. Comme le fait observer M. Boobis, le groupe de Klein (1994) "a signalé de très faibles concentrations d'œstradiol chez les enfants de sexe masculin ... mais, dans une étude ultérieure, ce même groupe a fait mention de concentrations quelque peu supérieures, 0,27 pg/ml (Klein *et al.*, 1998). La fiabilité des dosages de Klein *et al.* reste à déterminer."¹⁵¹ M. Boobis poursuit en indiquant que "[l]e dosage est particulièrement sensible à l'œstradiol, mais il n'existe aucune explication évidente à ce fait dès lors qu'il repose sur l'affinité vis-à-vis du récepteur des œstrogènes".¹⁵² Lorsqu'on compare ces résultats à d'autres obtenus par des méthodes utilisant des levures, il est clair que "les résultats obtenus grâce au dosage basé sur le gène rapporteur de levure ne sont guère cohérents et que l'utilisation de telles données dans le cadre de l'évaluation des risques exige une validation adéquate du dosage".¹⁵³

66. Dans le processus de validation d'un dosage, il y a une phase importante qui consiste à obtenir confirmation, par les scientifiques d'un laboratoire différent et indépendant, des résultats rapportés par le ou les auteurs qui sont à l'origine de la méthode. M. Sippell fait observer que "la validité [de la méthode de Klein] est à présent confirmée par un nouveau dosage ... de l'E₂ [œstradiol-17β] développé par le groupe de Charles Sultan, à l'Université de Montpellier, France (Paris *et al.*, 2002). Malheureusement, la complexité du [dosage] fait encore obstacle à un usage généralisé de cette technique pour des mesures de routine sur de petits échantillons de sérum prélevés sur des enfants en bas âge et des jeunes prépubères."¹⁵⁴ Cela dit, la méthode de Klein et celle de Paris sont sensiblement différentes et on ne peut pas affirmer que la seconde apporte une confirmation indépendante des résultats de la première ou qu'elle la valide. Par exemple, chacune utilise un milieu différent – la méthode de Klein fait appel à des levures tandis que celle de Paris utilise des cellules mammaliennes (une lignée de cellules cancéreuses humaines (des cellules HeLa)). En outre, la méthode de Paris donne des concentrations en œstradiol-17β circulant qui sont d'au moins un ordre de grandeur supérieures à celles que Klein a obtenues en 1994 avec sa méthode.¹⁵⁵ Pour conclure que le travail de Paris permet de valider le dosage sur lequel s'appuient les CE dans leurs Avis, il faudrait qu'il y ait accord entre les résultats des deux méthodes. Les conclusions que les CE formulent dans leurs Avis au sujet des concentrations d'hormones chez les populations sensibles reposent donc sur une méthode de dosage qui n'a pas été convenablement validée.

¹⁵⁰ Le CMV des Communautés européennes exprime ses conclusions en ces termes: "il a été noté que l'article de Klein *et al.* (1994) fait état de taux plasmatiques d'œstradiol beaucoup plus bas, lorsque le dosage est effectué avec une nouvelle méthode qui repose sur l'expression du gène de la galactosidase dans une levure transgénique, que lorsque ce dosage est effectué avec la méthode radio-immunologique classique (Klein *et al.*, 1994). Toutefois, i) le dosage n'a été effectué que sur le plasma et doit être pratiqué sur d'autres tissus pour que l'on puisse établir une comparaison entre la dose d'œstradiol résiduel ingérée et les concentrations endogènes; [de plus] ii) cette méthode doit être validée et elle n'est pas (encore) généralement admise." CMV (1999), *Report of the CVMP on the Safety Evaluation of Steroidal Sex Hormones in particular for 17β-Oestradiol, Progesterone, Altrenogest, Flugestone acetate and Norgestomet in the Light of New Data/Information made available by the European Commission* (EMEA/CMVP/885/99) ("Rapport de 1999 du CMV") (pièce US-5). Voir l'Avis 1999 des CE, paragraphe 2.2.2.1 ("Physiological levels of steroids in serum during childhood and puberty"), page 11; tableau 1, page 28 (pièce US-4).

¹⁵¹ Réponses de M. Boobis (question n° 40), page 37.

¹⁵² Réponses de M. Boobis (question n° 40), page 37.

¹⁵³ Réponses de M. Boobis (question n° 40), page 37.

¹⁵⁴ Réponses de M. Wolfgang Sippell ("Réponses de M. Sippell") (question n° 40), page 2.

¹⁵⁵ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 40), page 39.

- ii) *Les réponses données par les experts confirment que les CE n'ont pas été en mesure de prouver que la viande issue de bovins traités avec des hormones à des fins anabolisantes présente un risque pour les populations sensibles*

67. Les réponses données par les experts ne corroborent pas la conclusion selon laquelle l'exposition aux résidus d'œstradiol-17β présents dans la viande de bovins traités par des hormones anabolisantes comporte un risque pour les enfants prépubères ou les populations sensibles. D'ailleurs, l'un des experts fait observer que les CE n'ont pas été en mesure d'évaluer totalement ce risque.¹⁵⁶ Un autre expert fait remarquer que les documents invoqués par les CE ne nécessitent aucune révision des normes du Codex ou de celles du Comité mixte qui s'appliquent aux hormones utilisées comme activateurs de croissance.¹⁵⁷ L'un d'eux, M. Sippell, exprime son désaccord, mais en formulant un certain nombre de conclusions concernant les populations sensibles qui, outre qu'elles ne répondent pas aux questions du Groupe spécial, ne sont pas étayées par les données scientifiques citées dans ses réponses. S'appuyant sur la méthode de dosage (non validée) de Klein¹⁵⁸, M. Sippell considère que la concentration d'œstradiol-17β circulant chez l'enfant prépubère est "100 fois plus faible" qu'on le pensait jusqu'ici et que "le risque potentiel résultant de l'exposition à l'E₂ [œstradiol-17β] du fait de la consommation de viande et de produits carnés a été multiplié au moins par un facteur de 160 ...".¹⁵⁹ M. Sippell en tire les conclusions suivantes au sujet des populations sensibles:

"[d]es études réalisées *in vitro* et *in vivo*, ainsi que sur l'homme, parues dans de nombreuses publications scientifiques, indiquent que les enfants en bas âge et les jeunes prépubères sont extrêmement sensibles à l'accroissement des concentrations d'E₂ qui a pour effets un développement prématuré des seins (Schmidt *et al.*, 2002), une accélération de la croissance (Lampit *et al.*, 2002), une maturité sexuelle précoce chez les filles, en particulier aux États-Unis (Sun *et al.*, 2002, Wu *et al.*, 2002) et moins en Europe (Muinck-Keiszer & Mul, 2001), et l'incidence notablement plus élevée, et bien connue, de la puberté précoce chez les filles que chez les garçons (Teilmann *et al.*, 2005). Une exposition accidentelle de garçons prépubères aux œstrogènes a entraîné une gynécomastie et une accélération de la maturation osseuse."¹⁶⁰

Les publications citées par M. Sippell ne semblent pas constituer une réponse à la question posée par le Groupe spécial qui demande ce qu'ont à dire les experts au sujet de l'affirmation des CE selon laquelle "toute exposition excédentaire" à l'œstradiol-17β résultant de la consommation de viande comporte un risque potentiel pour la santé publique chez certaines populations sensibles comme les enfants prépubères. Aucune des références citées par M. Sippell ne porte sur ce point particulier et les études qu'il invoque ne prouvent pas non plus que les faibles teneurs de la viande de bœuf (issue d'animaux traités ou non) en résidus d'œstradiol-17β soient suffisantes pour affecter la santé ou le développement des enfants prépubères. De plus, il semble que dans ses réponses, M. Sippell expose des résultats qui diffèrent de ceux de ses propres recherches, lesquelles l'ont amené à conclure que "bien que l'on puisse craindre que la consommation d'œstrogènes présents dans les aliments n'entraîne d'éventuels effets indésirables sur la phase pubère du développement et la santé humaine, aucune donnée n'a été publiée qui fasse état d'une augmentation globale de la teneur en œstrogènes

¹⁵⁶ Voir les réponses de M. Boisseau (question n° 39), pages 21 et 22.

¹⁵⁷ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 42), page 39.

¹⁵⁸ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 40), page 37 ("l'utilisation de telles données dans le cadre de l'évaluation des risques exige une validation adéquate du dosage").

¹⁵⁹ Réponses de M. Sippell (question n° 39), page 1.

¹⁶⁰ Réponses de M. Sippell (question n° 39), page 1.

environnementaux susceptible d'accroître la fréquence des cas de puberté précoce ou de conduire à un démarrage précoce de la phase pubère du développement".¹⁶¹

68. L'étude de Schmidt qui est citée par M. Sippell comme preuve du développement prématuré des seins conclut que la stimulation des glandes mammaires par l'œstradiol-17β au cours de la petite enfance peut constituer une phase importante, sur le plan biologique, pour le développement mammaire à l'âge adulte. Cependant, cette étude n'apporte rien à la présente analyse et elle n'a aucun rapport avec la question posée par le Groupe spécial, étant donné que les auteurs qualifient leurs résultats de physiologiques, autrement dit de normaux. Cette étude ne fait état d'aucun résultat pathologique (contrairement à ce que laisse entendre l'utilisation par M. Sippell de l'expression "développement prématuré des seins") et elle n'a tout simplement pas été conçue pour examiner l'influence de l'œstradiol-17β présent dans les aliments (c'est-à-dire la forme d'œstrogène en cause dans la consommation de viande) sur les tissus mammaires du nourrisson.

69. M. Sippell cite également une étude de Lampit et al. à l'appui de sa théorie selon laquelle les résidus d'œstradiol-17β présents dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes conduisent à une "accélération de la croissance". L'étude de Lampit porte sur des filles présentant une puberté précoce centrale et montre qu'une "mini-dose" d'œstradiol-17β assure un développement pubertaire normal chez les filles. On ne peut toutefois pas extrapoler les résultats de cette étude pour en conclure que les résidus d'œstradiol-17β présents dans la viande sont capables de provoquer une accélération de la croissance chez les populations sensibles. C'est ainsi que les résultats obtenus chez des patients présentant des troubles endocriniens, comme une puberté précoce centrale par exemple, doivent être extrapolés avec la plus grande prudence car le fonctionnement de leur axe reproductif est fondamentalement différent de celui des enfants normaux et il est possible que leur sensibilité à l'œstradiol-17β soit modifiée comparativement à celle de ces derniers. Mais ce qui est plus important, c'est que l'étude de Lampit n'indique pas quelle quantité d'œstradiol-17β (d'origine endogène ou exogène) serait nécessaire pour accélérer la croissance d'un enfant normal et ne met pas non plus en évidence l'existence d'un risque d'accélération de la croissance imputable à la consommation d'œstradiol-17β.

70. L'article de Sun est consacré à une étude à grande échelle du développement sexuel chez les enfants de race blanche, noire ou mexicains-américains vivant aux États-Unis. Cette étude, qui présente des données nationales de référence, aboutit à la conclusion que les filles et les garçons mélanodermes non hispaniques ont une maturité sexuelle plus précoce que celle des enfants des deux autres groupes. L'article se limite aux données statistiques concernant les enfants des États-Unis et ne cherche pas à les comparer à celles des enfants européens. On ne voit donc pas très bien comment M. Sippell en arrive à conclure que ce phénomène s'observe "... en particulier aux États-Unis ... et moins en Europe".¹⁶² En tout état de cause, l'étude ne contient aucun examen ni aucune mesure de l'œstradiol-17β et ne peut donc pas être utilisée comme preuve à l'appui de la conclusion de M. Sippell selon laquelle l'exposition à l'œstradiol-17β entraîne "une maturité sexuelle précoce chez les filles, en particulier aux États-Unis".¹⁶³ L'article de Wu utilise les mêmes données que celles qui figurent dans la publication de Sun et conclut que chez les filles noires et mexicaines-américaines la puberté est plus précoce que chez les filles blanches. De même que l'article de Sun, celui de Wu ne va nullement dans le sens des conclusions qu'en tire M. Sippell. Par ailleurs, il n'y a dans l'article de Sun ou dans celui de Wu absolument aucune donnée qui laisse supposer que les différences observées au sujet de l'âge de la puberté puissent être attribuables à la présence de résidus d'œstradiol-17β dans la viande.

¹⁶¹ Partsch & Sippell, *Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens*. Hum Reprod Update 2001; 7: 292-302. (c'est nous qui soulignons)

¹⁶² Réponses de M. Sippell (question n° 39), page 1.

¹⁶³ Réponses de M. Sippell (question n° 39), page 1.

71. Dans leur mise au point de 2001, Muinck, Keizer-Schrama et Mul concluent que l'âge de la puberté a diminué en Europe au cours du siècle dernier, mais ils observent que cette décroissance s'est ralentie au cours des dernières décennies. Les auteurs n'avancent aucune donnée scientifique qui permette de déterminer précisément sur quoi se fonde cette évolution, mais ils considèrent que les conditions socioéconomiques ainsi que l'amélioration des soins de santé et de la prévention sont les "facteurs les plus importants". Ils analysent également l'influence possible de l'alimentation sur l'âge de la puberté en Europe, et notamment celle des protéines animales, des graisses saturées, des produits laitiers et des phyto-œstrogènes. La mise au point de Muinck et Keizer-Schrama ne fournit aucune donnée qui indique une influence quelconque des résidus d'œstradiol-17β présents dans la viande sur l'âge de la puberté en Europe ou aux États-Unis.

72. Dans son article, Teilmann fait état d'une très faible prévalence (< 1 sur 10 000) des cas de puberté précoce au Danemark¹⁶⁴; il constate qu'elle est plus élevée chez les filles que chez les garçons et que le taux en a été constant entre 1993 et 2001. Cela étant, l'étude de Teilmann ne fournit aucune donnée à l'appui de la conclusion de M. Sippell, à savoir qu'une sensibilité élevée à l'augmentation des taux d'œstradiol-17β entraîne une incidence accrue des cas de puberté précoce chez les filles et les garçons. La cause de cette puberté précoce est inconnue et elle n'a même pas été examinée par les auteurs de l'étude en question.

73. Enfin, il y a la publication de Felner et White qui porte sur trois garçons prépubères présentant une gynécomastie et qui tous trois ont été exposés à une crème à base d'œstrogène utilisée par leurs mères. Tous les trois avaient un taux sanguin élevé d'œstradiol-17β qui est revenu à la normale une fois que les mères ont cessé d'utiliser la crème. Les auteurs ont tiré les conclusions suivantes: "une exposition indirecte à une quantité excessive d'œstrogène appliqué sous forme de topique peut provoquer une gynécomastie, une modification rapide de la croissance et une accélération de la maturation osseuse".¹⁶⁵ Il n'est pas possible d'extrapoler les données concernant une exposition à une quantité excessive de crème œstrogénique pour en tirer des conclusions au sujet des résidus d'œstradiol-17β présents dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes. Par ailleurs, l'exposition à l'œstradiol-17β dont il est question dans l'article de Felner et White s'est effectuée par la voie transcutanée, c'est-à-dire un mode d'administration qui évite le métabolisme de premier passage du composé et entraîne donc une exposition plus forte que par la voie orale (la voie d'exposition à prendre en compte dans le cas des résidus d'œstradiol-17β consommés avec la viande).

74. M. Sippell considère également qu'"... il existe de plus en plus de preuves épidémiologiques de l'augmentation du risque de cancer du sein à l'âge adulte par suite d'une exposition à des concentrations élevées d'œstrogènes pendant les premiers moments de la vie (avant et après la naissance), alors que les pathologies associées à de faibles concentrations d'E₂, telles que la prééclampsie, semblent avoir un effet protecteur".¹⁶⁶ M. Sippell cite huit articles à l'appui de son affirmation, mais aucun d'entre eux n'apporte la preuve que sa conclusion est justifiée ou qu'elle répond à la question posée par le Groupe spécial. Ainsi, quatre de ces articles, ceux d'Ekbom (1997), de Swerdlow (1997), de Weiss (1997) et de Innes & Byers (1999), sont tous des études épidémiologiques sur des sujets humains qui sont censées mettre en évidence l'existence d'un risque plus élevé de cancer du sein chez des jumelles adultes (qui ont pu être exposées *in utero* à des concentrations plus élevées d'œstradiol-17β que dans le cas d'un fœtus unique) et d'un risque plus faible de ce même cancer pour les femmes dont la mère a souffert d'une prééclampsie (qui pourrait être liée à la présence de concentrations plus faibles d'œstradiol-17β que dans le cas d'une grossesse normale). Cependant, les résultats de chacune de ces études reposent entièrement sur des corrélations

¹⁶⁴ Dans cette étude, on entend par puberté précoce une puberté qui se manifeste avant l'âge de 9 ans chez les filles et de 10 ans chez les garçons.

¹⁶⁵ Felner & White, *Prepubertal gynecomastia: indirect exposure to estrogen cream*. *Pediatrics* 105 (2000), E55. (c'est nous qui soulignons)

¹⁶⁶ Réponses de M. Sippell (question n° 39), pages 1 et 2.

et des hypothèses sans aucune donnée sur un mécanisme possible. Le cinquième article, publié par Halkavi-Clarke et al., est une étude sur des rats montrant qu'une exposition *in utero* au tamoxifène¹⁶⁷ augmente la sensibilité au cancer mammaire (provoqué par un traitement au moyen d'un composé cancérigène, le DMBA). Les résultats de cette étude sont d'une interprétation difficile du fait que le tamoxifène agit à la fois comme agoniste et antagoniste des œstrogènes et qu'il entraîne un développement anormal de l'appareil reproducteur, créant ainsi un facteur de confusion. Par ailleurs, ces résultats ne concernent pas les effets potentiels d'une exposition à l'œstradiol-17β consécutive à la consommation de viande et de produits carnés (ils ne constituent donc pas une réponse à la question posée par le Groupe spécial).

75. En outre, M. Sippell tire des trois derniers articles la conclusion suivante: "... des preuves indirectes portent à croire que certains troubles de la reproduction chez l'homme (cancer du testicule, cryptorchidisme, hypospadias, qualité spermatique médiocre) peuvent aussi avoir pour origine des troubles hormonaux induits par l'E₂ et/ou par des substances œstrogènes au cours de la vie fœtale (Skakkebaek et al., 2001) et également pendant l'enfance (Higuchi et al., 2003, Ramaswamy, 2005)".¹⁶⁸ Là encore, cette conclusion de M. Sippell, qui suppose que ces "preuves indirectes" "peuvent" démontrer l'existence d'un effet, n'est pas étayée par les faits évoqués et ne répond pas non plus à la question du Groupe spécial.

76. Par exemple, dans l'article de Skakkebaek, l'auteur avance que "le [syndrome de dysgénésie testiculaire] résulte d'une perturbation du programme embryonnaire et du développement gonadique au cours de la vie fœtale". Toutefois, cette conclusion ne s'appuie que sur l'expérimentation animale, avec exposition *in utero* à des composés de synthèse tels que DES ou l'éthinyl-œstradiol, à l'exclusion de l'œstradiol-17β ou des autres hormones utilisées comme activateurs de la croissance des bovins.¹⁶⁹ Les données de l'expérimentation animale sont nombreuses à montrer que, pour des concentrations supérieures à celles que l'on trouve dans les résidus présents dans la viande des bovins traités, l'exposition aux œstrogènes *in utero* peut affecter le développement du fœtus de sexe masculin. Il est à souligner toutefois que cela ne se produit qu'à des niveaux d'exposition supérieurs de plusieurs ordres de grandeur à ceux que révèle l'analyse des résidus présents dans la viande de bovins traités avec des hormones anabolisantes.¹⁷⁰ En outre, les éléments de preuve en faveur de l'existence d'effets latents ou retardés qui s'exerceraient sur la fonction reproductrice de l'adulte par suite d'une exposition aux hormones restent limités dans le meilleur des cas et souffrent de la présence de nombreux facteurs de confusion. M. Sippell semble reconnaître cet état de choses puisqu'il note que ces preuves sont à tout le moins "indirectes".

77. Dans l'article d'Higuchi les auteurs indiquent avoir observé une atteinte de la fonction reproductrice de lapins mâles après exposition *in utero* au phtalate de dibutyle (DBP), un plastifiant notoirement toxique pour la fonction de reproduction. Les auteurs estiment que cette toxicité s'explique par une action directe sur le testicule et non pas par une modification du milieu endocrinien comme le laisse entendre M. Sippell dans sa réponse. En outre, et c'est peut-être encore plus important pour la présente analyse, cette étude est consacrée aux effets d'un composé (le phtalate de dibutyle) qui n'a rien à voir avec les hormones en cause (comme l'œstradiol-17β ou le zéranol). L'activité œstrogénique du phtalate de dibutyle est très faible par rapport à celle de l'œstradiol-17β¹⁷¹ et on a montré qu'il a des effets anti-androgéniques qui peuvent être encore plus nocifs que son

¹⁶⁷ Le tamoxifène est un médicament utilisé pour traiter le cancer du sein.

¹⁶⁸ Réponses de M. Sippell (question n° 39), page 2.

¹⁶⁹ Le fait que ces études portent sur des œstrogènes de synthèse introduit une distinction importante car la biodisponibilité de ces œstrogènes est beaucoup plus élevée que celle de l'œstradiol-17β.

¹⁷⁰ M. Sippell se livre à une extrapolation infondée lorsqu'il laisse entendre que les effets indésirables dus à des concentrations très élevées d'œstradiol-17β pourraient également se produire chez l'homme.

¹⁷¹ Milligan SR et al., *Relative potency of xenobiotic estrogens in an acute in vivo mammalian assay*. Environ Health Perspect 106: 23-26 (1998).

œstrogénicité.¹⁷² Il paraît donc très probable que le mécanisme à la base de la toxicité du DBP n'implique pas de "troubles hormonaux", contrairement à ce que conclut M. Sippell.

78. Le dernier article, qui est celui de Ramaswamy, n'a pas grand-chose à voir avec les risques qui pourraient être liés à la consommation de viande issue de bovins traités par des hormones à des fins anabolisantes et, par conséquent, peu de rapport avec la question posée par le Groupe spécial. L'étude dont il est question dans cet article comportait l'administration d'œstradiol-17 β par voie sous-cutanée (et non par voie orale comme c'est le cas lorsque des résidus sont consommés avec la viande, ce qui évite le métabolisme de premier passage dans l'intestin et le foie). Les doses d'œstradiol-17 β administrées étaient beaucoup plus fortes que celles qui pourraient résulter de la consommation de viande de bœuf et on a constaté une multiplication par environ 40 de la concentration sanguine d'œstradiol-17 β pendant une durée de cinq à 20 semaines, c'est-à-dire une situation qui ne peut se comparer à l'exposition faible et intermittente à ce composé que serait susceptible d'entraîner la consommation de viande.

79. Finalement, en réponse à la question du Groupe spécial sur le point de savoir "de quelle manière les risques découlant des hormones naturellement présentes dans la viande seraient[-ils] différents, pour ces individus, des risques générés par les résidus d'activateurs de croissance hormonaux", M. Sippell conclut qu'"il a été démontré que les activateurs de croissances hormonaux de synthèse tels que le zéranol et ses métabolites sont aussi puissants que l'E₂ et le diéthylstilbestrol [D.E.S.] pour augmenter l'expression des gènes associés à l'action des œstrogènes dans les cellules cancéreuses du sein humain (Leffers *et al.*, 2001). D'un autre côté, l'androgène de synthèse trenbolone et le gestagène mélangestrol se lient avec une affinité élevée respectivement aux récepteurs humains des androgènes et de la progestérone (Bauer *et al.*, 2000)."¹⁷³ M. Sippell n'apporte aucune preuve scientifique qui étaye son affirmation selon laquelle "une exposition pendant la grossesse risque d'entraîner une virilisation transplacentaire marquée du fœtus femelle".¹⁷⁴ Il semble que M. Sippell interprète la question du Groupe spécial comme si elle portait sur les effets hypothétiques des hormones de synthèse alors qu'il s'agit d'analyser les différences entre les concentrations hormonales naturellement présentes et les teneurs en résidus résultant de leur utilisation comme anabolisants.

80. M. Sippell semble penser que le risque potentiel lié aux hormones de synthèse pourrait être différent de celui que comportent les hormones naturellement présentes dans la viande du fait que les composés synthétiques sont plus actifs que leurs homologues naturels. Il s'appuie par exemple sur un article de Leffers (l'une des "17 études") pour affirmer que le zéranol, l'œstradiol-17 β et le diéthylstilbestrol (DES) ont une activité identique. En réalité, comme c'est le cas pour la plupart des études *in vitro* invoquées par les CE, on peut se demander si les résultats de Leffers sont significatifs sur le plan physiologique car: 1) la méthode employée repose sur l'utilisation d'une lignée de cellules mammaires cancéreuses (MCF-7) dont la sensibilité aux œstrogènes peut ne pas correspondre exactement à celle du tissu mammaire sain (par exemple entre la lignée MCF-7 et les cellules mammaires normales il peut y avoir des différences touchant les populations de récepteurs aux

¹⁷² Leffers *et al.*, Hum Reproduction (2001); 16: 1037-1045 (l'une des "17 études"). Un dosage utilisant des levures a également montré que l'activité œstrogène du DBP est 1 000 000 plus faible que celle de l'œstradiol-17 β et un autre dosage biologique *in vivo* a révélé que ce composé n'a aucun pouvoir œstrogène sur des souris ayant subi une ovariectomie. Voir Ohtani H *et al.*, Environmental Health Perspectives (2000); 108: 1189-1193.

¹⁷³ Réponses de M. Sippell (question n° 41), page 3. En outre, M. Sippell note que "[cette proportion accrue d'œstradiol-17 β consommée avec la viande traitée par rapport à la viande non traitée] et, de ce fait, le risque sanitaire potentiel, augmenteront de façon considérable si l'apport alimentaire provenant de la viande de porc et de volaille, des œufs et des produits laitiers issus d'animaux de ferme traités à l'E₂ est pris en compte". Toutefois, l'œstradiol-17 β n'est pas utilisé à des fins anabolisantes pour la volaille ni pour les porcs. Voir les réponses de M. Sippell (question n° 41), page 3.

¹⁷⁴ Réponses de M. Sippell (question n° 41), page 3.

œstrogènes); 2) selon de nombreuses publications, le DES est plus actif que l'œstradiol-17 β et pourtant, inexplicablement, l'article de Leffers leur attribue une activité identique. Par ailleurs, l'article de Leffers ne fournit tout simplement aucune preuve en rapport avec la question posée, c'est-à-dire sur le point de savoir si les résidus de zéranol présents dans la viande de bœuf comportent, pour les populations sensibles, un risque différent des risques inhérents aux hormones naturellement présentes dans cette viande.

81. L'étude de Bauer fait également partie des "17 études" commandées par les CE. Dans cette étude, les auteurs constatent que le principal métabolite de l'acétate de trenbolone présent dans les muscles des bovins (le 17 β -TBOH) se fixe avec une grande affinité sur les récepteurs humains aux androgènes. Ce résultat pourrait faire craindre que les résidus d'acétate de trenbolone présents dans la viande n'exercent des effets androgéniques chez l'homme, mais M. Sippell ne cite aucune donnée scientifique tendant à prouver que c'est effectivement le cas. Au contraire, les données dont il a fait état jusqu'ici indiquent que les effets androgéniques de ces résidus sont tout à fait improbables en raison de leur concentration extrêmement basse dans la viande et de leur faible biodisponibilité. En outre, les mesures de Bauer *et al.* portent sur la fixation de l'acétate de mélangestrol et de ses métabolites aux récepteurs bovins de la progestérone et non pas aux récepteurs humains. Par conséquent dire, comme le fait M. Sippell, que l'acétate de mélangestrol se fixe avec une grande affinité sur les récepteurs humains à la progestérone ne correspond pas à ce qui figure dans l'étude de Bauer.

82. En résumé, aucun des articles cités par M. Sippell ne permet de conclure que l'exposition à l'œstradiol-17 β présent dans la viande de bovins traités par des hormones anabolisantes comporte un risque potentiel pour les enfants prépubères ou les populations sensibles. En particulier, aucune de ces études ne démontre que les concentrations extrêmement faibles d'œstradiol-17 β qui sont présentes dans la viande soient suffisantes pour affecter la santé ou le développement de l'enfant prépubère.

iii) Les documents cités par les CE ne jettent pas le doute sur les conclusions du Codex concernant l'innocuité des hormones

83. Les réponses données par les experts confirment que les documents cités par les CE ne jettent pas le doute sur les conclusion du Codex au sujet de l'innocuité des six hormones. M. Boobis estime que, même si la concentration d'œstradiol-17 β circulant chez l'enfant prépubère est plus élevée qu'on ne l'envisageait jusqu'ici¹⁷⁵, la DJA fixée pour l'œstradiol-17 β par le Comité mixte semblerait encore "... appropriée pour tous les groupes de la population"¹⁷⁶, y compris les enfants prépubères. M. Boobis note que plusieurs étapes et facteurs entrent en ligne de compte dans l'évaluation des risques encourus par cette population: "... toutefois cette exposition se produirait par la voie orale, et la biodisponibilité par cette voie est très faible (inférieure à 5 pour cent) (Fortherby, 1996). En outre, une très petite partie de l'hormone absorbée serait libre puisque plus de 95 pour cent de cette hormone est liée à des protéines plasmatiques comme la protéine SHBG. Cette liaison réduit l'activité biologique de l'hormone (Teegarden et Barton, 2004)."¹⁷⁷ Par conséquent, même si un dosage indique que la concentration d'œstradiol-17 β circulant est plus faible, on ne peut pas se fier à cette seule donnée pour évaluer les risques potentiels.

¹⁷⁵ Les experts semblent considérer d'un commun accord que les résultats du dosage de l'œstradiol-17 β obtenus par Paris *et al.* (2002) méritent d'être étudiés plus avant. Toutefois ce dosage doit encore être validé. Dans leurs Avis, les CE ne s'appuient pas sur le dosage de Paris, elles se basent sur celui – encore non validé – de Klein, selon lequel le taux estimatif d'œstradiol-17 β chez les enfants prépubères est inférieur d'au moins un ordre de grandeur aux valeurs trouvées par Paris. Voir l'Avis 1999 des CE, paragraphe 2.2.2.1, page 11; et le tableau 1, page 28.

¹⁷⁶ Réponses de M. Boobis (question n° 40), page 39.

¹⁷⁷ Réponses de M. Boobis (question n° 40), page 39.

84. De plus, comme les réponses des experts l'exposent en détail, le Comité mixte s'est donné des facteurs de sécurité supplémentaires qui permettent de tenir suffisamment compte de la concentration plus faible en œstradiol-17 β circulant chez les populations sensibles, comme les enfants prépubères par exemple. Comme le fait remarquer M. Boobis, le Comité mixte utilise un facteur de sécurité de 10 pour assurer la protection des populations sensibles et un autre également égal à 10 pour tenir compte des variations interindividuelles.¹⁷⁸ En d'autres termes, "[c]onformément aux principes du JECFA en matière d'évaluation des risques, la DJA établie par cet organisme devait être calculée de manière à protéger tous les segments de la population, y compris les enfants prépubères".¹⁷⁹ La DJA relative à l'œstradiol-17 β comporte donc un facteur de sécurité de 100. M. Boisseau reconnaît que le Comité mixte a tenu compte des populations sensibles lors de ses évaluations des risques et il fait observer que "[d']un point de vue qualitatif, pour ces individus, les risques générés par les résidus provenant de l'usage d'activateurs de croissance hormonaux sur les bovins ne diffèrent pas des risques liés aux résidus d'hormones naturellement présentes dans la viande. Le problème éventuel qui risque de survenir est uniquement d'ordre quantitatif".¹⁸⁰

85. Selon M. Boisseau, ces données n'ont pas été prises en considération par les CE dans l'évaluation des risques qu'elles prétendent avoir effectuée. Il fait les observations suivantes: "[c]ette exposition excessive des populations sensibles doit être évaluée et comparée à l'exposition résultant de la consommation quotidienne de viande de bovins non traités aux activateurs de croissance, d'autres aliments et produits d'origine animale, et de leur propre production d'hormones".¹⁸¹ M. Boobis conclut en ces termes: "... les documents mentionnés par les Communautés européennes ne justifient aucune révision de la recommandation du Codex en ce qui concerne l'œstradiol-17 β ".¹⁸²

d) Les données scientifiques évoquées par les CE n'apportent pas la preuve de l'existence d'effets indésirables sur le système immunitaire ou d'"autres risques" pour la santé humaine qui résulteraient de la consommation de viande issue de bovins traités par les hormones anabolisantes en question

86. Les réponses données par les experts confirment que les données scientifiques invoquées par les CE n'apportent pas la preuve de l'existence d'effets indésirables sur le système immunitaire ou d'"autres risques" pour la santé humaine qui résulteraient de la consommation de viande issue de bovins traités par les hormones anabolisantes en question. M. Boobis indique que "[l]es preuves relatives aux effets immunitaires d'hormones, telles que l'œstradiol, auxquelles font référence les CE ne mettent en évidence aucun effet indésirable sur le système immunitaire qui serait dû à la consommation de viande de bovins traités. D'une manière générale, les preuves évidentes d'effets

¹⁷⁸ Réponses de M. Boobis (question n° 42), page 39. M. Boisseau confirme que le Comité mixte "... a jugé approprié de fixer une DSEIO fondée sur les modifications de plusieurs paramètres hormonodépendants chez les femmes ménopausées et, à partir de cette DSEIO, de calculer une DJA en appliquant deux facteurs de sécurité de 10, le premier pour tenir compte de la variation normale entre les individus, et le deuxième pour protéger les populations humaines sensibles". Réponses de M. Boisseau (question n° 13), page 9. À noter que le CMV des Communautés européennes, pour établir que l'œstradiol-17 β ne présente pas de danger lorsqu'il est utilisé chez les bovins à des fins zootechniques ou thérapeutiques, "a basé son évaluation des risques sur la relation entre un excès possible d'hormones dans l'alimentation provenant des animaux traités à des fins zootechniques et la production endogène journalière d'œstradiol chez les garçons prépubères". "Rapport de 1999 du CMV, page 12 (pièce US-5). M. Sippell conteste que le Comité mixte ait tenu suffisamment compte des populations sensibles, mais on ne voit pas très bien d'après sa réponse s'il est au courant des facteurs de sécurité appliqués par le Comité mixte ou si (ou pourquoi) il trouve que ces facteurs ne sont pas appropriés. Réponses de M. Sippell (question n° 42), page 3.

¹⁷⁹ Réponses de M. Boobis (question n° 42), page 39.

¹⁸⁰ Réponses de M. Boisseau (question n° 41), page 22.

¹⁸¹ Réponses de M. Boisseau (question n° 39), pages 21 et 22.

¹⁸² Réponses de M. Boobis (question n° 42), page 39.

immunitaires ont été observées uniquement à hautes doses."¹⁸³ Il fait observer que "[c]ompte tenu de la marge d'exposition importante relative aux apports que l'on peut attendre des résidus présents dans la viande d'animaux traités, aucun effet sur le système immunitaire n'est prévisible, dès lors que la modulation immunitaire dépend de la dose et qu'il existe des seuils pour les effets de ce type".¹⁸⁴ Pour sa part, M. Guttenplan constate que, s'il existe des données selon lesquelles il existe un lien entre les œstrogènes et certains troubles, "[a]ucune étude n'a établi avec certitude de relation entre l'apport provenant de la viande d'animaux traités aux hormones et les troubles mentionnés ci-dessus".¹⁸⁵ Pour finir, M. Boisseau remarque que les données évoquées par les CE pourraient certes permettre de mettre en évidence des effets indésirables potentiels (c'est-à-dire d'identifier des dangers), mais les CE n'ont pas évalué les effets potentiels de la consommation de viande provenant d'animaux traités et il n'est donc pas possible de "conclure que ces preuves scientifiques permettent de détecter des effets indésirables sur le système immunitaire associés à la consommation de viande de bovins traités au moyen des activateurs de croissance en cause".¹⁸⁶

e) Conclusion

87. Comme le confirment les experts dans leurs réponses, les données scientifiques relatives aux six hormones montrent d'une façon générale que ces composés ont été étudiés pendant suffisamment longtemps pour que la période de latence du cancer soit effectivement couverte; que les études épidémiologiques ne mettent en évidence aucun lien entre les résidus présents dans la viande et le cancer; que les CE n'ont pas été en mesure de prouver que la viande issue de bovins traités par ces hormones à des fins anabolisantes comporte un risque pour les populations sensibles et qu'enfin, les CE n'ont pas pu mettre en évidence d'"autres risques" qui résulteraient de la consommation de résidus hormonaux présents dans la viande des bovins traités à des fins anabolisantes, tels que des effets sur le système immunitaire, par exemple. Les réponses des experts montrent donc que les CE n'ont pas fondé leur interdiction permanente de la viande de bovins traités à l'œstradiol-17 β sur une évaluation des risques au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS et que les Avis des CE n'ont pas tenu compte des preuves scientifiques disponibles au sens de l'article 5:2 de l'Accord SPS. En outre, les réponses des experts montrent que les interdictions provisoires qu'elles ont prononcées n'ont pas été décidées en fonction des renseignements pertinents disponibles au sens de l'article 5:7 de ce même Accord.

5. Données scientifiques relatives aux résidus

88. En ce qui concerne les données scientifiques relatives aux résidus présents dans la viande de bovins traités au moyen des six hormones à des fins anabolisantes, c'est l'article 5:1 de l'Accord SPS qui s'applique, lequel fait obligation aux Membres de fonder leurs mesures sur une évaluation des risques, selon qu'il sera approprié en fonction des circonstances, ainsi que l'article 5:2 du même accord, qui dispose que l'évaluation des risques doit tenir compte des renseignements pertinents disponibles. Les données scientifiques relatives aux résidus hormonaux relèvent également de l'article 5:7 de l'Accord SPS, avec une analyse pour déterminer si l'interdiction provisoire décidée par les CE s'appuie effectivement sur les renseignements pertinents disponibles.

89. S'agissant des données scientifiques relatives aux résidus des six hormones, les réponses des experts plaident en faveur des conclusions suivantes: 1) les CE n'ont pas été en mesure de fournir la preuve que les résidus de l'un quelconque de ces six composés présents dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes sont plus importants qu'on ne le pensait jusqu'ici, ni d'évaluer les risques que comporte, pour le consommateur, une exposition auxdits résidus; et 2) la réévaluation des

¹⁸³ Réponses de M. Boobis (question n° 59), page 48.

¹⁸⁴ Réponses de M. Boobis (question n° 59), page 48.

¹⁸⁵ Réponses de M. Guttenplan (question n° 59), page 13.

¹⁸⁶ Réponses de M. Boisseau (question n° 59), page 27.

trois hormones naturelles à laquelle le Comité mixte a procédé récemment a permis d'aboutir aux mêmes conclusions de fond que lors des évaluations précédentes.

- a) Les CE n'ont pas été en mesure d'apporter la preuve que les résidus de l'une quelconque des six hormones présents dans la viande bovine sont plus importants qu'on ne le pensait jusqu'ici, ni d'évaluer les risques que comporte, pour le consommateur, une exposition aux résidus de l'un ou l'autre de ces composés provenant de bovins traités à des fins anabolisantes

90. Les réponses données par les experts indiquent que les CE n'ont pas été en mesure d'apporter la preuve que les résidus de l'une quelconque des six hormones présents dans la viande bovine sont plus importants qu'on ne le pensait jusqu'ici, ni d'évaluer les risques que comporte, pour le consommateur, une exposition aux résidus de l'un ou l'autre de ces composés provenant de bovins traités à des fins anabolisantes. M. Boisseau, faisant état de l'Avis 1999 des CE selon lequel il n'existe de seuil pour les effets d'aucune de ces hormones, remarque que la conséquence de cette prise de position a été qu'"... il ne leur était pas nécessaire de réaliser une évaluation quantitative de l'exposition des consommateurs aux résidus des activateurs de croissance hormonaux, et notamment de déterminer les concentrations de résidus présentes dans les aliments provenant d'animaux traités".¹⁸⁷ Faute d'une telle évaluation, les CE étaient donc incapables "... de comparer [utilement] ces concentrations avec les LMR définies par le Codex."¹⁸⁸ M. Boobis convient lui aussi que les CE n'ont pas évalué ni estimé la teneur effective de la viande en résidus:

"Dans l'Avis de 2002, le Comité [c'est-à-dire le CSMVSP des CE] ne revient pas sur l'exposition résultant d'un usage conforme aux bonnes pratiques vétérinaires. En revanche, il examine l'exposition éventuelle découlant de plusieurs cas d'usage inapproprié. Cette analyse est fondée sur une série d'études expérimentales visant à déterminer les conséquences d'un certain nombre de mauvais usages précis sur les concentrations d'hormones dans la viande. Toutefois, bien que ces données puissent être utiles dans une évaluation des risques, leur intérêt est limité du fait de l'absence de tout renseignement concernant la fréquence de ce type de mauvais usage des produits en question dans une pratique vétérinaire normale."¹⁸⁹

M. Boobis se livre à une critique détaillée de ces études relatives à des cas "d'usage inapproprié" et conclut que, même dans les cas les plus extrêmes d'utilisation impropre ou abusive évoqués par les CE, les teneurs en résidus hormonaux ne dépassent pas les limites de sécurité.¹⁹⁰

91. Tout en se faisant l'écho d'un certain nombre de préoccupations hypothétiques concernant les résidus hormonaux présents dans la viande, M. De Brabander ne semble pas répondre à la question posée par le Groupe spécial sur le point de savoir si les CE ont effectivement évalué, dans leurs Avis, les données relatives à la teneur en résidus de la viande issue de bovins traités par l'une ou l'autre des six hormones et, dans ses réponses, il ne cite aucune donnée scientifique de ce genre. Par ailleurs, les préoccupations dont parle M. De Brabander ne semblent pas être en rapport avec le problème qui fait l'objet du présent débat, à savoir les résidus présents dans la viande de bovins traités au moyen de l'une ou l'autre des six hormones à des fins anabolisantes. M. De Brabander estime par exemple que les études antérieures consacrées aux résidus sont "anciennes", qu'elles "... attachent une importance exagérée aux seuls effets directs sur la santé des personnes", que les LMR relatives aux hormones

¹⁸⁷ Réponses de M. Boisseau (question n° 29), page 18.

¹⁸⁸ Réponses de M. Boisseau (question n° 29), page 18.

¹⁸⁹ Réponses de M. Boobis (question n° 30), page 33.

¹⁹⁰ Réponses de M. Boobis (question n° 62), pages 50 à 52. Voir plus loin à la section C 6) pour une analyse détaillée des études portant sur des cas d'utilisation impropre ou abusive.

"... fixées par le Codex sont élevées par rapport aux limites définies par les méthodes analytiques modernes (normalement $\leq 1 \mu\text{g/kg}$)" et qu'elles "ne sont pas acceptables".¹⁹¹

92. Cependant, comme le fait remarquer M. Boisseau, les données anciennes ne sont ni inutiles ni "mauvaises" du simple fait de leur ancienneté. De toute manière, la qualité et la quantité des données disponibles sont ce qu'il y a de plus important¹⁹² et, en ce qui concerne les hormones en question, il y a un grand nombre de données de haute qualité.¹⁹³ De plus, la LMR pour un médicament vétérinaire est la concentration maximale de résidu recommandée par la Commission du Codex Alimentarius comme légalement permise ou estimée acceptable; elle est basée sur le danger d'ordre toxicologique pour la santé humaine tel qu'il est exprimé par la DJA.¹⁹⁴ Par conséquent, lorsque M. De Brabander estime que les LMR relatives aux hormones "sont élevées par rapport aux limites définies par les méthodes analytiques modernes", il n'exprime rien d'extraordinaire; effectivement, toute LMR relative à un médicament doit par définition être supérieure à la limite de détection de la méthode d'analyse.¹⁹⁵

93. M. De Brabander considère, semble-t-il, que l'on poursuit le même but en recherchant la présence de produits anabolisants illicites chez un sujet humain (dopage) ou en s'efforçant de mettre en évidence des résidus de médicaments vétérinaires chez un animal de boucherie. Pour la recherche d'une prise de produits illicites (pour lesquels la concentration admissible est égale à zéro), il est capital que la méthode d'analyse permette de mesurer des concentrations aussi proches que possible de zéro. En revanche, en ce qui concerne la plupart des médicaments vétérinaires administrés à des animaux, procéder à une analyse de résidus ne consiste pas à détecter toute trace de produit à une concentration non nulle, mais à déterminer si le résidu en question dépasse une certaine concentration limite jugée sans danger – en général cette concentration n'est pas voisine de zéro et l'on n'est pas tenu de recourir aux méthodes ultrasensibles évoquées par M. De Brabander. C'est un point que confirme M. Boisseau:

"Il faut rappeler néanmoins qu'une fois que des LMR ont été fixées pour une substance donnée, il n'est plus nécessaire de disposer de méthodes d'analyse extrêmement sensibles, mais d'une méthode validée dont la sensibilité doit être compatible avec les valeurs des LMR établies. En outre, s'il est vrai que les méthodes d'analyse ultrasensibles demeurent utiles pour contrôler l'usage de médicaments vétérinaires interdits comme les activateurs de croissance dans l'Union européenne, elles le sont moins dans le cas des trois hormones naturelles, qui sont produites de façon endogène par les animaux de boucherie."¹⁹⁶

¹⁹¹ Réponses de M. De Brabander (question n° 29), page 3.

¹⁹² Voir les réponses de M. Boisseau (question n° 34), page 19 ("Quoi qu'il en soit, la qualité et la quantité des données disponibles sont plus importantes que la date à laquelle elles ont été produites.")

¹⁹³ Comme le Comité mixte l'explique dans ses réponses (aux pages 7 à 9), le Comité mixte a des exigences particulières et détaillées au sujet des données relatives aux résidus qui sont utilisées pour établir des LMR. Il s'agit notamment de renseignements sur la méthode d'analyse utilisée pour le dosage de chaque résidu et du coefficient de performance de chaque méthode. Il est important de noter, lorsqu'on compare les évaluations des études relatives aux résidus effectuées en 1988 et 1999, les remarques suivantes du Comité mixte: "[l]a plupart des études étaient les mêmes. Toutefois, quelques études à visée d'enquête ont également été passées en revue. De plus, le JECFA a examiné de manière plus détaillée et approfondie la validité des méthodes d'analyse utilisées dans les études et n'a utilisé que les données produites à l'aide de méthodes valides." L'affirmation de M. De Brabander ("d'un point de vue analytique, ces LMR ne sont pas acceptables") est donc sans fondement.

¹⁹⁴ Réponses du Codex (question n° 9), page 7.

¹⁹⁵ À noter que les données sur les résidus utilisées pour calculer les LMR en question ont été obtenues par des méthodes d'analyses validées qui ont été examinées en détail par le Comité mixte.

¹⁹⁶ Réponses de M. Boisseau (question n° 32), page 18.

En ce qui concerne la teneur effective de la viande en résidus hormonaux, M. De Brabander ne fournit aucune donnée montrant que ces résidus sont présents en quantité supérieure à ce que l'on pensait jusqu'ici et se borne à présumer qu'«[i]l est possible que les concentrations soient gravement sous-estimées».¹⁹⁷

94. Si, dans les études antérieures, on s'est principalement préoccupé des effets sur la santé humaine, c'est que le point d'aboutissement logique d'une évaluation des résidus hormonaux est précisément l'analyse des effets susceptibles de se produire à ce niveau. M. De Brabander estime pour sa part que ces études auraient dû porter davantage sur l'excrétion des hormones dans les matières fécales et l'urine des animaux.¹⁹⁸ M. De Brabander fait ici allusion à l'impact environnemental éventuel que pourrait avoir l'administration d'hormones aux bovins à des fins anabolisantes. Cette analyse n'a rien à voir avec la question posée, qui est de savoir si la viande et les produits carnés issus de bovins traités avec l'une quelconque de ces hormones peuvent être importés et consommés sans danger; si l'un quelconque des effets hypothétiques évoqués par M. De Brabander venait à se produire, ce serait vraisemblablement aux États-Unis (où se trouve effectivement le bétail) plutôt que sur les marchés d'exportation (où ces bovins ne sont pas présents).

95. Dans sa réponse, M. De Brabander donne quelques informations anecdotiques au sujet d'un aérosol à la testostérone à visée sexuelle et d'une substance appelée "ZMA" (qui serait utilisée par des athlètes). Toutefois, aucune de ces informations ne constitue une réponse à la question posée par le Groupe spécial et n'apporte de donnée concernant la concentration des résidus hormonaux dans la viande de bovins traités au moyen des six hormones à des fins anabolisantes. Ce qu'il dit par exemple à propos de l'aérosol à l'androstérone (phéromone du verrat) ne donne aucune indication au sujet des doses et ne concerne en aucun cas la voie d'administration en cause dans le cas des résidus hormonaux présents dans la viande, c'est-à-dire la voie orale. La ZMA n'est pas l'une des hormones sur lesquelles porte le présent différend et cette histoire de son utilisation par des athlètes est visiblement sans intérêt pour le débat sur les résidus présents dans la viande de bovins traités avec l'une ou l'autre des six hormones anabolisantes.

96. M. De Brabander conclut que la viande et le lait font partie de l'alimentation humaine et sont susceptibles de contenir des œstrogènes "sans que cela pose de problème (si le niveau de consommation alimentaire reste normal)" et qu'«il est donc inutile d'en ajouter par des moyens artificiels».¹⁹⁹ Cela dit, M. De Brabander ne cherche pas à analyser scientifiquement comment les faibles suppléments hormonaux présents dans la viande de bovins traités par des hormones anabolisantes pourraient constituer un surcroît de risque pour le consommateur. Ses observations relèvent davantage de la profession de foi ou de l'exposé de politique générale que de conclusions scientifiques. L'homme consomme depuis des millénaires les résidus hormonaux qui sont présents dans sa nourriture sans que rien d'indique l'existence d'effets indésirables pour sa santé. De même, voilà des décennies que l'on consomme de la viande issue de bovins traités par les six hormones anabolisantes en cause sans le moindre signe de risques sanitaires imputables à ces résidus "supplémentaires".²⁰⁰

¹⁹⁷ Réponses de M. De Brabander (question n° 29), page 3.

¹⁹⁸ Réponses de M. De Brabander (questions n° 29 et 30), pages 3 et 4. (Par exemple "[c]omme cela a été démontré dans plusieurs études, une partie importante des hormones utilisées est excrétée via l'urine et les fèces, et l'administration d'hormones naturelles à un troupeau entraîne une augmentation de la concentration de ces hormones dans l'environnement." À noter que l'"environnement" dont il est question ici serait celui des États-Unis, où se trouvent les troupeaux, et pas celui des CE.)

¹⁹⁹ Réponses de M. De Brabander (question n° 31), page 5.

²⁰⁰ Voir, par exemple, l'analyse que les experts font des études épidémiologiques relatives à l'utilisation d'hormones pour favoriser la croissance des animaux de boucherie et l'absence de lien avec le cancer à la section C 4) b) ci-dessus.

- b) Dans sa récente réévaluation des trois hormones naturelles, le Comité mixte est parvenu aux mêmes conclusions de fond que lors de ses évaluations précédentes

97. Les réponses données par les experts confirment que dans sa récente réévaluation des trois hormones naturelles le Comité mixte est parvenu aux mêmes conclusions de fond que lors de ses évaluations précédentes, à savoir que les résidus présents dans la viande de bovins traités avec ces produits à des fins anabolisantes sont sans danger pour le consommateur. Les CE soutiennent qu'en établissant une DJA pour les trois hormones naturelles lors de sa 52^{ème} réunion en 1999, le Comité mixte a changé de point de vue au sujet de l'innocuité des hormones utilisées comme activateurs de la croissance des animaux de boucherie.²⁰¹ Les experts estiment que cela n'a pas été le cas. M. Boisseau fait remarquer que "[b]ien que les termes des conclusions adoptées par le JECFA aient été différents dans la forme, le fond de ces conclusions est resté identique", et que "[l]'établissement de ces DJA n'a eu aucune répercussion particulière dans la mesure où aucune LMR n'a été fixée".²⁰² De plus, "[c]es nouvelles recommandations n'ont pas été prises en compte par le CCRVDF parce que celui-ci n'avait pas demandé au JECFA de réévaluer ces hormones et parce que les nouvelles propositions du JECFA n'ont pas modifié le fond des précédentes".²⁰³

98. M. Boobis fait observer que lors de la réévaluation des hormones, il a été tenu compte d'un "... certain nombre d'études additionnelles (notamment épidémiologiques) qui ont été publiées concernant l'évaluation toxicologique et les effets sur l'homme des expositions thérapeutiques aux hormones (sous forme de contraceptifs oraux ou de traitements hormonaux substitutifs, par exemple). Ces études n'étaient pas disponibles en 1988."²⁰⁴ Ces études sur l'exposition thérapeutique aux hormones montrent que des effets indésirables pourraient se produire chez l'homme "bien qu'à des concentrations notablement supérieures à celles qui se trouvent dans la viande des bovins traités".²⁰⁵ Une fois établies "... ces DJA pourraient ensuite servir de repères pour la comparaison avec l'exposition provenant du régime alimentaire".²⁰⁶ C'est en se fondant sur ce repère que la décision a été prise de ne pas recommander de LMR du fait de l'existence d'une importante marge de sécurité et "le CCRVDF a adhéré à la recommandation selon laquelle il n'était pas nécessaire de spécifier des LMR pour les hormones naturelles".²⁰⁷

²⁰¹ Les CE soulignent, dans leurs réponses au Groupe spécial, qu'après la première réunion sur le fond: "... comme cela a déjà été expliqué, le JECFA a constaté, dans les rapports mentionnés plus haut, que l'œstradiol-17β "[avait] un potentiel génotoxique" et que les preuves relatives à la progestérone étaient interprétées "dans l'ensemble" comme n'ayant pas de potentiel génotoxique. Sur la base de ces constatations, le JECFA a effectivement considéré pour la première fois qu'il était nécessaire de fixer des DJA mais non des LMR, en raison de la production endogène de ces hormones naturelles et des difficultés d'appliquer les méthodes de détection disponibles pour déterminer l'origine de tout résidu présent dans la viande." Réponses des CE aux questions du Groupe spécial, paragraphe 129. Voir également les réponses des CE aux questions du Groupe spécial, paragraphe 97 (notant que la conclusion du JECFA selon laquelle l'œstradiol-17β avait "un potentiel génotoxique" "l'a amené entre autres choses, là encore pour la première fois, à proposer la définition d'une dose journalière admissible (DJA) pour l'œstradiol-17β, ce qui n'était pas la situation précédente"). Les États-Unis ont répondu à cet argument selon lequel le fait que le Comité mixte ait jugé que l'œstradiol-17β "avait un potentiel génotoxique" aurait influé d'une façon ou d'une autre sur ses décisions. Les experts ont estimé que tel n'était pas le cas. Voir la section C 2) b) ci-dessus.

²⁰² Réponses de M. Boisseau (question n° 33), page 19.

²⁰³ Réponses de M. Boisseau (question n° 33), page 19. Le Codex confirme ce point de vue de M. Boisseau. Voir les réponses du Codex (question n° 18), page 9.

²⁰⁴ Réponses de M. Boobis (question n° 33), page 35.

²⁰⁵ Réponses de M. Boobis (question n° 33), page 35.

²⁰⁶ Réponses de M. Boobis (question n° 33), page 35.

²⁰⁷ Réponses de M. Boobis (question n° 33), page 35. En fait, se fondant sur une analyse détaillée, le Comité mixte a été en mesure de conclure que des LMR ne s'imposaient pas pour les hormones naturelles du fait que les résidus présents dans la viande de bovins traités par ces composés à des fins anabolisantes étaient inférieurs ou égaux à 3 pour cent de la DJA dans le cas de l'œstradiol-17β et très inférieurs à 1 pour cent de la

99. M. De Brabander est le seul expert à contester ces conclusions, en faisant observer que la décision du Comité mixte de fixer une DJA "constitue une reconnaissance du danger que présentent les hormones pour la santé et le bien-être des personnes".²⁰⁸ M. De Brabander n'avance aucun argument à l'appui de cette affirmation et il ne précise pas si le "... danger que présentent les hormones pour la santé des personnes" est imputable à la concentration des résidus présents dans la viande des bovins traités à des fins anabolisantes. Les réponses données par le Comité mixte, le Codex et les deux autres experts montrent que la décision de fixer une DJA n'est pas la preuve de l'existence d'un danger.²⁰⁹ Au contraire, la fixation d'une DJA a permis d'estimer quelle était la quantité de résidus de ces trois hormones susceptible d'être ingérée sans constituer un danger ou un risque pour les consommateurs.²¹⁰

c) Conclusion

100. Les réponses données par les experts indiquent que les CE n'ont fait valoir aucune donnée scientifique prouvant que les résidus de l'une quelconque des six hormones présentes dans la viande sont plus importants qu'on ne le pensait jusqu'ici, ni évalué les risques liés à une exposition du consommateur aux résidus de l'un quelconque de ces produits présents dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes. Ces réponses confirment également que la décision du Comité mixte de fixer une DJA pour les hormones naturelles n'a pas constitué un revirement dans sa position ou celle du Codex au sujet de l'innocuité des hormones consommées sous la forme de résidus avec la viande issue de bovins traités à des fins anabolisantes. Les CE n'ont donc pas établi leur interdiction définitive de l'œstradiol-17 β sur la base d'une évaluation des risques au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS et n'ont pas non plus tenu compte des preuves scientifiques disponibles au sens de l'article 5:2 de ce même accord. Par ailleurs, les CE n'ont pas non plus établi leur interdiction provisoire sur la base des renseignements pertinents disponibles au sens de l'article 5:7 de l'Accord SPS.

6. Preuves scientifiques relatives aux bonnes pratiques vétérinaires

101. Les preuves scientifiques relatives aux bonnes pratiques vétérinaires sont aussi pertinentes pour l'obligation énoncée à l'article 5:1 de l'Accord SPS, selon laquelle les Membres doivent fonder leurs mesures sur une évaluation des risques, selon qu'il sera approprié en fonction des circonstances,

DJA dans le cas de la progestérone et de la testostérone. Voir le rapport de la 52^{ème} réunion du Comité mixte (2000), paragraphe 3.5, pages 57 à 74 de la version anglaise de ce rapport (pièce US-5).

²⁰⁸ Réponses de M. De Brabander (question n° 33), page 8. Le manque de concordance entre la réponse de M. De Brabander à la question de savoir pourquoi le JECFA a fixé des DJA en 1999 et la raison donnée par le JECFA pour justifier l'établissement de ces DJA indique peut-être que M. De Brabander connaît mal les procédures internationales utilisées pour évaluer l'innocuité des résidus de médicaments vétérinaires dans les animaux de boucherie.

²⁰⁹ Voir les réponses du Codex (question n° 18), page 9 ("Dans le cas de l'œstradiol-17 bêta, de la progestérone et de la testostérone, les normes ont été réévaluées par le JECFA à sa 52^{ème} session (1999), à l'initiative de son Secrétariat. À sa 12^{ème} session, en 2000, considérant qu'il n'avait pas demandé la réévaluation de ces trois substances et que les nouvelles LMR recommandées par le JECFA à sa 52^{ème} session ne différaient guère des LMR en vigueur, le CCRVDF a décidé de ne pas examiner les nouvelles recommandations du JECFA.") (c'est nous qui soulignons); les réponses du Comité mixte (question n° 20), page 18 ("À la 52^{ème} session du JECFA, il existait suffisamment de nouvelles données tirées des observations chez les humains et se prêtant au calcul des DJA. La DJA ne fournit pas seulement une estimation de l'apport journalier admissible pour toute une vie sans risques appréciables pour la santé, elle permet aussi une comparaison quantitative des doses excédentaires calculées sur la base du scénario du pire évoqué plus haut (voir le point 4 ci-dessus). Le Comité a constaté que la dose excédentaire ne représentait qu'environ 0,02 à 4 pour cent de la DJA, selon la substance et le produit utilisé pour le traitement des animaux. De plus, l'établissement d'une DJA dénote qu'il existe pour le composé en question un seuil d'effet en deçà duquel il ne se produit aucun effet toxique.") (c'est nous qui soulignons)

²¹⁰ En fait, le Codex n'intervient pas, ni ne fonde ses normes en matière de santé publique en fonction des DJA; il ne le fait qu'en fonction des recommandations relatives aux LMR.

ainsi que pour la prescription énoncée à l'article 5:2 du même accord, qui dispose que l'évaluation des risques doit tenir compte des procédés et méthodes de production pertinents ainsi que des méthodes d'inspection, d'échantillonnage et d'essai pertinentes.²¹¹ L'analyse des bonnes pratiques vétérinaires est aussi pertinente pour l'article 5:7 de l'Accord SPS et l'examen du point de savoir si l'interdiction provisoire des CE est fondée sur les renseignements pertinents disponibles. La question des conditions d'emploi se comprend peut-être mieux dans le contexte de l'article 5:6 de l'Accord SPS, qui dispose qu'un Membre doit faire en sorte que ses mesures sanitaires et phytosanitaires ne soient pas plus restrictives pour le commerce qu'il n'est requis pour obtenir le niveau de protection sanitaire et phytosanitaire qu'il juge approprié. Si les CE ont soulevé cette question de l'utilisation impropre ou abusive des hormones²¹² et consacré de très importants moyens à la mise en évidence de ses conséquences potentielles, c'est qu'elles reconnaissent d'ores et déjà que, sous certaines conditions, les résidus des six hormones utilisées à des fins anabolisantes ne présentent aucun danger. La seule question d'ordre sanitaire qui se poserait alors serait de savoir s'il existe des conditions particulières dans lesquelles il y aurait un risque pour la santé. En pareil cas, il faut alors se demander si les mesures sanitaires prises par les CE sont plus restrictives pour le commerce qu'il n'est requis pour obtenir le niveau de protection approprié au sens de l'article 5:6 de l'Accord SPS.

102. Les réponses données par les experts montrent que: 1) les CE n'ont pas été en mesure de démontrer qu'il existe un risque pour la santé humaine découlant de l'utilisation impropre ou abusive des hormones anabolisantes aux États-Unis; et 2) les documents invoqués par les CE au sujet d'une

²¹¹ En ce qui concerne l'évaluation des mesures SPS aux termes de l'Accord correspondant, l'Organe d'appel s'est exprimé comme suit: "[n]ous devons souligner ... qu'il n'est fait mention que d'"évaluation des risques" à l'article 5 et à l'Annexe A de l'Accord SPS et que l'expression "*gestion des risques*" ne figure ni à l'article 5 ni dans aucune autre disposition de l'Accord SPS." En outre, l'Organe d'appel a également estimé que l'utilisation impropre ainsi que l'analyse des défauts de contrôle potentiels sont des points qui entrent dans le cadre de l'"évaluation des risques" aux fins de l'Accord SPS:

On rappellera que selon l'article 5:2, les Membres doivent, dans leur évaluation des risques, tenir compte, en plus des "preuves scientifiques disponibles", des "procédés et méthodes de production pertinents ainsi que des méthodes d'inspection, d'échantillonnage et d'essai pertinentes". Nous constatons également que l'article 8 prévoit que les Membres "se conformeront aux dispositions de l'Annexe C dans l'application des procédures de contrôle, d'inspection et d'homologation ...". La note qui figure en bas de page à l'Annexe C dispose que "les procédures de contrôle, d'inspection et d'homologation comprennent, entre autres, les procédures d'échantillonnage, d'essai et de certification". Nous considérons que ce libellé est amplement suffisant pour autoriser la prise en compte des risques découlant de l'inobservation des bonnes pratiques vétérinaires dans l'administration d'hormones à des fins anabolisantes, ainsi que des risques découlant des problèmes de contrôle, d'inspection et de mise en œuvre des bonnes pratiques vétérinaires.

...

Nous ne sommes pas d'accord avec l'idée du Groupe spécial selon laquelle l'exclusion des risques liés à des abus potentiels conjugués à la difficulté du contrôle est justifiée par la distinction faite entre "évaluation des risques" et "gestion des risques". Comme on l'a fait valoir précédemment, la notion de "gestion des risques" n'est mentionnée dans aucune des dispositions de l'Accord SPS et ne peut, en tant que telle, être invoquée à l'appui d'une interprétation de l'"évaluation des risques" plus restrictive que ne le justifient les termes réels de l'article 5:2, de l'article 8 et de l'Annexe C de l'Accord SPS. La question qui se pose, par conséquent, est donc de savoir si les Communautés européennes ont effectivement présenté une évaluation des risques montrant et évaluant l'existence du niveau de risque découlant, dans l'affaire à l'étude, d'une utilisation abusive des hormones et des difficultés de contrôle de l'administration des hormones à des fins anabolisantes, aux États-Unis et au Canada en tant que pays exportateurs, ou aux frontières des Communautés européennes en tant que pays importateur.

CE – Mesures communautaires concernant les viandes et les produits carnés (hormones), rapport de l'Organe d'appel adopté le 13 février 1998, WT/DS26/AB/R ("Hormones" ou "CE – Hormones"), paragraphes 181 et 205 à 207.

²¹² Voir, par exemple, les réponses des CE aux questions posées par le Groupe spécial, paragraphe 91.

utilisation impropre des hormones en question ne remettent pas en question les normes Codex relatives à l'innocuité de la viande issue de bovins traités par des hormones à des fins anabolisantes.

- a) Les CE n'ont pas été en mesure de démontrer qu'il existe un risque pour la santé humaine découlant de l'utilisation impropre des hormones anabolisantes aux États-Unis

103. Malgré quelques désaccords entre les experts quant à savoir dans quelle mesure les CE ont évalué les risques pour la santé humaine découlant d'une utilisation impropre des hormones anabolisantes aux États-Unis, un examen minutieux des réponses données par les experts révèle que les CE n'ont pas démontré l'existence de tels risques. M. Boisseau fait observer que, "étant donné que les Communautés européennes n'ont pas effectué d'évaluation quantitative des risques liés aux activateurs de croissance, on ne peut pas affirmer que les preuves scientifiques qu'elles mentionnent apportent une évaluation des risques liés aux résidus issus de ces détournements/abus d'utilisation pour la santé des personnes".²¹³ M. Boobis en convient et déclare: "[a]ucune tentative n'a été faite pour évaluer les risques liés à l'exposition résultant d'un détournement ou d'un abus d'utilisation, que ce soit dans les articles cités ou dans l'évaluation de ces études réalisée par le CSMVSP (2002). De fait, le CSMVSP (2002) s'est limité à faire remarquer qu'"en conséquence, ces données doivent être prises en compte dans toute procédure d'évaluation quantitative de l'exposition", sans mettre en œuvre une telle procédure."²¹⁴

104. Il semble que M. De Brabander soit en désaccord avec MM. Boobis et Boisseau, mais il ne répond pas aux questions effectivement posées par le Groupe spécial et, sur certains points, sa position se fonde simplement sur des renseignements anecdotiques et des considérations de politique générale plutôt que sur des preuves ou des citations scientifiques concernant les évaluations des risques prétendument effectuées par les CE. Par exemple, dans sa réponse à la question du Groupe spécial qui demande si les CE ont évalué le risque lié à des implants mal placés (question n° 48), M. De Brabander se contente de faire remarquer "qu'un mécanisme de contrôle, quel qu'il soit, fondé uniquement sur des audits et des documents administratifs n'empêchera pas les agriculteurs soit d'utiliser de façon inappropriée les aides à la production officiellement autorisées, soit d'utiliser d'autres activateurs de croissance illégaux, facilement disponibles aux États-Unis et au Canada via Internet". M. De Brabander ne justifie nullement son affirmation qui est manifestement purement conjecturale; il n'apporte aucun élément tendant à prouver qu'il puisse y avoir défaut de contrôle aux États-Unis et ne cite aucune partie de l'évaluation des risques prétendument effectuée par les CE comportant une évaluation effective du risque découlant d'un défaut de contrôle ou d'une utilisation impropre. En tout état de cause, il n'existe aucune mesure, qu'elle consiste en une interdiction ou en une panoplie de contrôles, sur laquelle on puisse tabler pour "éviter" totalement un incident. À preuve, malgré l'interdiction dont elles frappent les hormones anabolisantes, les CE sont impuissantes à "éviter" leur vente et leur utilisation au marché noir.²¹⁵

105. Comme l'expliquent les États-Unis dans leur communication présentée à titre de réfutation, le système de contrôle en vigueur aux États-Unis ne repose pas uniquement sur des audits et des documents administratifs.²¹⁶ Aux États-Unis, grâce à la coopération du Food Safety and Inspection

²¹³ Réponses de M. Boisseau (question n° 48), page 24.

²¹⁴ Réponses de M. Boobis (question n° 48), page 42. Voir les réponses de M. Boobis (question n° 62), page 52 ("les données générées par l'étude de l'Union européenne en question ne fournissent aucune indication selon laquelle il serait impossible de procéder à une évaluation des risques liés aux hormones utilisées en tant qu'activateurs de croissance").

²¹⁵ Voir la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, paragraphes 64 et 65, citant, par exemple, Sephany, *Hormones in meat: different approaches in the EU and in the USA*, APMIS 109, page S 357 (2001) ("On doit en conclure que chez certains États membres existe un important marché noir. Dans le cas des États-Unis, il n'existe aucune preuve matérielle de l'existence d'un tel marché noir.") (pièce US-29)

²¹⁶ Voir la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, paragraphes 54 à 66.

Service ("FSIS") (*Service de contrôle de l'innocuité et d'inspection des produits alimentaires*) du Département de l'agriculture ("USDA") avec la FDA, des programmes rigoureux ont été mis en place, qui permettent de se prémunir efficacement contre l'éventualité d'un défaut de contrôle dans la production de viande et de produits carnés. Ces programmes consistent dans la fixation des concentrations jugées inoffensives de médicaments vétérinaires, la surveillance des résidus à la recherche d'infractions ou encore l'inspection avant l'abattage, après l'abattage et pendant les opérations de découpe et de conditionnement. Aux États-Unis, les stations d'embouche sont de grandes exploitations commerciales qui ont tout intérêt à respecter la réglementation établie et appliquée par l'USDA et la FDA. Outre la réglementation fédérale, il existe dans de nombreux États et même au niveau des diverses stations d'embouche des programmes d'assurance de la qualité pour la viande de bœuf qui sont très exigeants pour la gestion de ces viandes, le but étant que le produit offre toutes les garanties de qualité et de sécurité sanitaire.²¹⁷ Au nombre des principaux éléments de ces programmes figure une formation appropriée des employés et des responsables des stations d'embouche, de manière à ce que les pratiques d'exploitation ne conduisent pas à des infractions touchant les résidus ni à des manquements à la qualité.

106. Tous les implants à visée anabolisante sont munis d'une étiquette qui indique clairement que l'implantation doit être sous-cutanée, au niveau du tiers moyen de l'oreille. Les oreilles de tous les bovins sont ensuite éliminées lors de l'abattage puis jetées. Si l'on observe lors de l'abattage le moindre signe d'une utilisation impropre des implants anabolisants – ce qui, comme les CE l'affirment sans preuves, serait de pratique courante aux États-Unis – la carcasse est déclarée impropre à la consommation par les inspecteurs du FSIS, d'où une perte économique non négligeable pour le producteur. Par conséquent, ce que supposent les Communautés européennes au sujet des effets que subirait le consommateur par suite de l'ingestion d'implants entiers, de sites d'implantation ou encore de viande provenant d'animaux ayant reçu des doses excessives d'anabolisants²¹⁸ ne sont, dans le meilleurs des cas, que des supputations théoriques qui ne tiennent aucun compte des inspections pratiquées aux États-Unis, ni de l'utilisation sans aucun problème de ces produits depuis des décennies. Il est clair qu'aux États-Unis, l'appareil de production de viande bovine est soumis à de nombreux contrôles à différents niveaux (contrôles au niveau fédéral, au niveau des États et au niveau des stations d'embouche) qui réduisent efficacement les risques pour la santé humaine découlant d'une utilisation impropre des hormones anabolisantes chez les bovins.

107. M. De Brabander estime que le système de contrôle en vigueur aux États-Unis ne fonctionne pas ou du moins qu'il connaît des défaillances et, pour faire valoir son point de vue, il fait part de deux témoignages qui ne sont convaincants ni l'un ni l'autre et n'apportent rien sur le point de savoir si les CE ont estimé ou non la probabilité de tels faits. Il s'exprime en ces termes: "[v]oici deux ans, nous avons reçu quelques étudiants en médecine vétérinaire américains dans le cadre d'un programme d'échange: leurs connaissances concernant "les hormones", leur usage aux États-Unis et les risques impliqués, étaient presque inexistantes".²¹⁹ Ce témoignage est anecdotique dans le meilleur des cas et n'autorise certainement pas à extrapoler pour en déduire que d'une façon générale les contrôles effectués aux États-Unis sont vraisemblablement défaillants. M. De Brabander cite également une étude contrôlée effectuée par des scientifiques de l'Université de Californie-Davis sur l'utilisation de Zilpaterol (un β -agoniste dont l'utilisation commerciale aux États-Unis n'a pas été approuvée par la FDA) et de Revalor (marque d'un implant contenant de l'œstradiol-17 β et de l'acétate de trenbolone autorisé par la FDA pour activer la croissance des bovins) chez des bovins, étude qui, selon lui, "... illustre le fait que les éleveurs (et les vétérinaires) reçoivent effectivement des incitations économiques qui les encouragent à faire un usage inapproprié des substances anabolisantes (implants

²¹⁷ On pourra trouver des exemples de ces programmes d'assurance de la qualité de la viande de bœuf dans l'Ohio, au Minnesota et dans l'Iowa sur les sites Internet suivants: <http://www.ag.ohio-state.edu/~obqa/>; http://www.mnbeef.org/bqa/BQA_Manual/Introduction.htm; et <http://www.iabeef.org/BQA/Default.aspx>.

²¹⁸ Voir, par exemple, l'Avis 1999 des CE, paragraphes 3.3.1 et 3.3.2 (pages 30 et 31) (pièce US-4).

²¹⁹ Réponses de M. De Brabander (question n° 44), page 13.

ou autres)".²²⁰ L'étude relative au Zilpaterol ne va nullement dans le sens de cette conclusion et elle ne prouve ni n'approuve l'utilisation de ce produit à des fins commerciales. C'est simplement l'exemple d'un travail de recherche isolé, effectué dans des conditions contrôlées sur un nombre limité d'animaux, au cours duquel des chercheurs ont étudié les effets combinés de deux traitements sur la croissance du bétail. Il n'y a rien dans l'étude sur le Zilpaterol qui indique l'éventualité de défaillances dans les contrôles ou d'utilisations impropres des hormones anabolisantes aux États-Unis.²²¹

- b) Les documents invoqués par les CE au sujet d'une utilisation impropres ou abusive des hormones en question ne remettent pas en cause les normes Codex relatives à l'innocuité de la viande issue de bovins traités avec des hormones à des fins anabolisantes

108. Les réponses données par les experts confirment que les documents invoqués par les CE au sujet d'une utilisation impropres ou abusive de l'une quelconque des six hormones ne remettent pas en cause les normes Codex relatives à l'innocuité de la viande issue de bovins traités avec des hormones à des fins anabolisantes. M. Boisseau réaffirme que le Comité mixte n'évalue pas les risques d'utilisation impropres²²² et il note que "les Communautés européennes n'ont pas effectué d'évaluation quantitative des risques liés aux activateurs de croissance, [et qu']on ne peut pas affirmer que les preuves scientifiques qu'elles mentionnent apportent une évaluation des risques liés aux résidus issus de ces détournements/abus d'utilisation pour la santé des personnes".²²³

109. M. Boobis admet que de la part des CE, "[a]ucune tentative n'a été faite pour évaluer les risques"²²⁴ découlant d'une utilisation impropres, soit dans leurs Avis, soit dans les études qui leur ont servi de base. En conséquence, les CE n'ont pas présenté de documents de nature à jeter le doute sur l'évaluation de l'innocuité des hormones effectuée par le Comité mixte ou le Codex. M. Boobis se livre à une analyse détaillée des études complémentaires commandées et invoquées par les CE depuis 1997.²²⁵ Il cite plusieurs études qui ont déjà été analysées par les États-Unis dans la communication qu'ils ont présentée à titre de réfutation et parvient à des conclusions similaires au sujet de leurs résultats:

²²⁰ Réponses de M. De Brabander (question n° 45), page 14.

²²¹ Aux États-Unis, des produits non approuvés tels que le Zilpaterol sont soumis à une réglementation spéciale en tant que "médicaments vétérinaires nouveaux destinés à un usage expérimental". Comme il est indiqué dans le Code of Federal Regulations sous le titre 21, paragraphe 511.1, "les parties comestibles des animaux faisant l'objet d'essais cliniques ne doivent pas être utilisées dans l'alimentation". De même, l'exposé de M. De Brabander au sujet des hormones utilisées par les culturistes ou les athlètes n'a pas sa place dans un débat sur l'utilisation des hormones anabolisantes chez les bovins conformément aux bonnes pratiques vétérinaires. Voir les réponses de M. De Brabander (question n° 47), page 15.

²²² Les évaluations des risques effectuées par le Comité mixte, l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la FDA portent sur l'utilisation des médicaments vétérinaires en partant de l'hypothèse que ces produits sont utilisés conformément aux bonnes pratiques vétérinaires. Si ce n'était pas le cas, il serait impossible d'élaborer des normes internationales relatives à la sécurité sanitaire des aliments; autrement dit, il n'y aurait aucun repère auquel se référer dans ce genre d'évaluation. Par ailleurs, il importe de noter que tout médicament vétérinaire peut être utilisé de manière impropres. Si les organismes de réglementation fondaient leurs évaluations sur des critères relatifs aux utilisations impropres, pratiquement aucun médicament vétérinaire ne serait approuvé. Il ne fait guère de doute qu'un grand nombre de médicaments vétérinaires commercialisés tant aux États-Unis que dans les Communautés européennes ont été approuvés en partant du principe qu'ils seraient administrés conformément aux bonnes pratiques vétérinaires, ce qui montre que c'est la norme dans ce genre d'évaluation. Il est surprenant que les CE n'aient pas pris cette norme en considération dans leur évaluation des six hormones qui font l'objet du présent différend et que, pour chacune d'entre elles, les CE aient retenu les pires hypothèses en matière d'utilisation impropres.

²²³ Réponses de M. Boisseau (question n° 51), page 25.

²²⁴ Réponses de M. Boobis (question n° 48), page 42.

²²⁵ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 62), pages 50 à 52 ("Implants multiples, doses multiples").

1. Lange *et al.*, *Hormone contents in peripheral tissues after correct and off-label use of growth promoting hormones in cattle: effect of the implant preparations Filaplix-H, Raglo, Synovex-H and Synovex Plus.*

"L'étude n° 5 a permis de déterminer l'incidence des mauvais usages et des doses multiples sur les concentrations résiduelles d'hormones dans la viande. L'application de doses allant jusqu'à dix fois la dose approuvée a entraîné, dans certains tissus, une augmentation des concentrations de certaines hormones conduisant à un dépassement de la limite maximale de résidus, dans les cas où celle-ci avait été établie par le Codex."²²⁶

"Le traitement au zéranol et au propionate de testostérone, même après plusieurs applications, n'a occasionné aucun problème en ce qui a trait au dépassement des concentrations seuils."²²⁷

"Concernant l'œstradiol, l'augmentation maximale observée, quel que soit le tissu, n'était pas plus que proportionnelle à la dose appliquée. En conséquence, même en cas de dose dix fois supérieure à la dose approuvée, l'apport resterait largement inférieur à la DJA. Ces conclusions doivent être nuancées par le fait que tous les tissus ne présentaient pas des concentrations aussi élevées, et que la probabilité de consommer de façon régulière des concentrations aussi importantes de résidus est minimale. Il convient également de noter que le Codex a jugé inutile de fixer une LMR pour l'œstradiol."²²⁸

2. Daxenberger *et al.*, *Detection of anabolic residues in misplaced implantation sites in cattle.*

"Dans l'étude portant sur le choix erroné du site d'implantation (Daxenberger *et al.*, 2000), des quantités substantielles d'hormone résiduelle ont parfois été découvertes au site d'implantation lorsque celui-ci n'était pas conforme aux recommandations. Toutefois, pour que ces résultats aient une signification pour le consommateur, il faut tenir compte d'un certain nombre de facteurs, dont notamment la probabilité d'une utilisation non conforme au résumé des caractéristiques du produit, l'impossibilité de détecter le site d'implantation, l'utilisation du site d'implantation à des fins alimentaires, l'introduction de viande contaminée dans les aliments et la fréquence de ce type de contamination. Aucune donnée n'est présentée sur la prévalence d'une contamination importante de ce type occasionnée par l'usage des hormones à des fins vétérinaires. De fait, il n'est présenté aucune preuve indiquant que ce type de détournement d'utilisation se produit avec les conséquences mentionnées par les auteurs."²²⁹

3. Daxenberger *et al.*, *Detection of melengestrol acetate residues in plasma and edible tissues of heifers.*

"Les études concernant le MGA (Daxenberger *et al.*, 1999) ont permis d'observer une hausse des concentrations tissulaires parallèle à l'augmentation de la dose, surtout dans la graisse. Cette hausse est approximativement proportionnelle à celle de la dose dans la graisse, mais notablement inférieure dans les autres tissus (muscle, rein,

²²⁶ Réponses de M. Boobis (question n° 62), page 50. (c'est nous qui soulignons)

²²⁷ Réponses de M. Boobis (question n° 62), page 50. (c'est nous qui soulignons)

²²⁸ Réponses de M. Boobis (question n° 62), page 50. (c'est nous qui soulignons)

²²⁹ Réponses de M. Boobis (question n° 62), pages 50 et 51. (c'est nous qui soulignons)

foie). Si l'on se fonde sur les valeurs obtenues dans l'étude de Daxenberger *et al.* (1999) après l'application d'une dose équivalente à dix fois la dose maximale approuvée, la consommation des quatre tissus (foie, rein, graisse et muscle) suivant les quantités fixées par le JECFA (300 g de muscle, 100 g de foie, 50 g de rein et 50 g de graisse par jour) aboutirait à un léger dépassement de la DJA (2,5 µg contre 1,8 µg). Il convient toutefois de noter que, pour cela, tous les tissus devraient provenir d'animaux traités au moyen de cette dose élevée et que l'exposition devrait être prolongée. La probabilité que cela se produise est extrêmement faible."²³⁰

110. Pour résumer, M. Boobis s'exprime comme suit au sujet des travaux de recherche des CE, y compris les 17 études:

"Peu de renseignements corroborent l'assertion selon laquelle les études scientifiques entreprises par les CE depuis 1997 ont permis de détecter de nouvelles et importantes lacunes, insuffisances et contradictions dans les données scientifiques et les connaissances relatives aux hormones, et qu'il est nécessaire de procéder à de nouvelles études avant de pouvoir évaluer les risques sanitaires liés à la consommation de viande provenant de bovins traités. Bien que des données additionnelles concernant un certain nombre d'aspects des hormones en question aient été obtenues, elles sont souvent peu concluantes, manquent parfois de pertinence et, dans certains cas, confirment ou développent des connaissances préalables. Les données obtenues n'ont permis de découvrir aucun nouveau motif de préoccupation concernant le risque d'exposition aux résidus d'hormones dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes."²³¹

111. M. De Brabander n'est pas d'accord et fait observer en substance que les documents produits par les CE remettent en question l'applicabilité des normes Codex. Toutefois, il ne cite aucune donnée scientifique à l'appui de cette assertion. M. De Brabander évoque les expérimentations "anciennes" sur lesquelles le Comité mixte s'est appuyé quand il a établi des DJA pour les hormones, mais il ne replace pas le problème dans son contexte en citant des données "plus nouvelles" qui permettraient de conclure que les résultats "anciens" ne sont plus valables.²³² Ce qui est peut-être du plus haut intérêt, c'est que M. De Brabander ne trouve pas d'éléments en faveur de sa position dans les nombreuses études produites par les CE où sont imaginés et envisagés les scénarios les plus extrêmes quant à l'utilisation impropre des hormones. Comme le font observer les États-Unis dans la communication qu'ils ont présentée à titre de réfutation et comme la précédente analyse de M. Boobis le confirme, même dans le cadre des scénarios arbitraires élaborés par les CE, les cas les plus extrêmes d'utilisation impropre des implants et de surdosage hormonal ne se traduisent pas par des concentrations infractionnelles de résidus, c'est-à-dire supérieures aux DJA et aux LMR.²³³ M. De Brabander fait également état de préoccupations quant au bien-être des animaux et à l'impact sur l'environnement, deux points qui n'ont pas été évoqués par les CE au cours du présent débat. Enfin, M. De Brabander affirme que "la plupart des consommateurs ne sont pas préparés à prendre ce risque".²³⁴ M. De Brabander n'apporte aucune preuve scientifique à l'appui de cette conclusion qui n'est guère plus, semble-t-il, qu'une profession de foi ou un exposé de politique générale.

²³⁰ Réponses de M. Boobis (question n° 62), page 51. (c'est nous qui soulignons)

²³¹ Réponses de M. Boobis (question n° 62), page 58. (c'est nous qui soulignons)

²³² Voir les réponses de M. Boisseau (question n° 34), page 19 ("... la qualité et la quantité des données disponibles sont plus importantes que la date à laquelle elles ont été produites.")

²³³ Voir la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, paragraphes 54 à 66.

²³⁴ Réponses de M. De Brabander (question n° 51), page 18.

c) Conclusion

112. Dès lors qu'elles reposent sur des données scientifiques relatives aux bonnes pratiques vétérinaires et aux utilisations impropres, les réponses des experts confirment, d'une part, que les CE n'ont pas été en mesure de démontrer l'existence d'un risque pour la santé humaine découlant d'une utilisation improprie des hormones anabolisantes aux États-Unis et d'autre part, que les documents produits par les CE au sujet d'utilisations impropres ou abusives de ces hormones ne remettent nullement en question les normes Codex relatives à l'innocuité de la viande de bovins traités par des hormones à des fins anabolisantes. Les réponses données par les experts apportent donc la preuve que l'interdiction dont les CE ont frappé les importations de viande de bovins traités à l'œstradiol-17β ne repose pas sur une évaluation des risques, selon qu'il sera approprié en fonction des circonstances, au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS et qu'elle n'est pas non plus conforme aux dispositions de l'article 5:2, qui stipule que l'évaluation des risques doit tenir compte des procédés et méthodes de production pertinents [ainsi que] des méthodes d'inspection, d'échantillonnage et d'essai pertinentes. En outre, les réponses des experts montrent que les CE ne se sont pas conformées à l'obligation que leur fait l'article 5:7 de l'Accord SPS de prendre toute mesure d'interdiction provisoire sur la base des renseignements pertinents disponibles. Enfin, les réponses des experts confirment que les CE, en prenant des mesures d'interdiction (définitive ou temporaire) visant les importations de viande de bovins traités par des hormones anabolisantes ont manqué à leur obligation de faire en sorte que ces mesures ne soient pas plus restrictives pour le commerce qu'il n'est requis pour obtenir le niveau de protection sanitaire ou phytosanitaire qu'elles jugent approprié, au sens de l'article 5:6 de l'Accord SPS.

D. CONCLUSION

113. Il est normal que dans les six ensembles de réponses distinctes fournies par les experts et les trois ensembles de réponses émanant d'organisations internationales, on constate certaines différences. Toutefois, lorsqu'on analyse les réponses et l'évaluation des données scientifiques qui y sont citées, d'importants domaines de consensus apparaissent parmi les experts. Comme on l'a montré plus haut, leurs réponses se situent dans la ligne des conclusions suivantes:

- 1) Toute évaluation des risques comporte nécessairement un certain nombre de phases ou d'éléments constitutifs qui tous n'ont pas été respectés par les CE dans les Avis sur lesquels repose leur interdiction permanente de l'œstradiol-17β.
- 2) Les données scientifiques n'étaient pas la conclusion selon laquelle tout effet cancérigène de l'œstradiol-17β est subordonné à un mécanisme autre que son activité hormonale.
- 3) Les données scientifiques n'étaient pas la conclusion selon laquelle l'œstradiol-17β est génotoxique aux concentrations trouvées dans les résidus présents dans la viande de bovins traités avec des hormones anabolisantes.
- 4) Les données scientifiques ne prouvent pas que l'œstradiol-17β est susceptible d'avoir des effets cancérigènes ou tumorigènes aux concentrations trouvées dans les résidus présents dans la viande de bovins traités avec des hormones anabolisantes.
- 5) Les données scientifiques et les informations relatives aux cinq hormones provisoirement frappées d'interdiction sont suffisantes pour procéder à une évaluation des risques pour la santé humaine liés à la consommation de viande de bovins traités avec l'une quelconque de ces cinq hormones à des fins anabolisantes.

- 6) Les données scientifiques citées par les CE dans leurs Avis n'apportent pas la preuve que l'une ou l'autre des cinq hormones provisoirement frappées d'interdiction soit potentiellement génotoxique ou cancérigène selon un mécanisme autre que leur activité hormonale.
- 7) Les documents scientifiques produits et cités par les CE (y compris les "17 études") n'ont pas relevé, dans les données scientifiques, d'insuffisances ou de lacunes telles qu'il faille entreprendre d'autres études avant de pouvoir évaluer les risques liés à la consommation de viande de bovins traités avec les cinq hormones anabolisantes provisoirement frappées d'interdiction.
- 8) Chacune de ces hormones a été utilisée pour stimuler la croissance des bovins et étudiée suffisamment longtemps sans produire d'effets indésirables pour répondre aux préoccupations suscitées par la longue durée de latence du cancer.
- 9) Les études épidémiologiques citées par les CE n'établissent pas de lien entre le cancer et les résidus des six hormones présents dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes.
- 10) Les CE n'ont pas été en mesure de démontrer que la viande issue de bovins traités au moyen d'hormones à des fins anabolisantes présente un risque pour les populations sensibles.
- 11) Les CE n'ont pas été en mesure de prouver l'existence "d'autres risques" pour la santé humaine qui seraient liés à la consommation de résidus hormonaux présents dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes, comme des effets sur le système immunitaire, par exemple.
- 12) Les CE n'ont pas été en mesure d'apporter des preuves au sujet des risques liés à l'exposition des consommateurs aux résidus de l'une quelconque des six hormones présents dans la viande des bovins traités avec ces produits à des fins anabolisantes, ni d'évaluer ces risques.
- 13) La décision du Comité mixte de fixer une DJA pour les hormones naturelles n'a pas constitué un revirement par rapport à ses conclusions ou à celles du Codex concernant l'innocuité des hormones consommées sous forme de résidus présents dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes.
- 14) Les CE n'ont pas été en mesure de prouver l'existence d'un risque pour la santé humaine découlant de l'utilisation impropre des hormones anabolisantes aux États-Unis.
- 15) Les documents invoqués par les CE au sujet de l'utilisation impropre ou abusive des hormones en question ne remettent nullement en cause les normes Codex relatives à l'innocuité de la viande de bovins traités avec des hormones à des fins anabolisantes.

ANNEXE F-5

OBSERVATIONS DES ÉTATS-UNIS RELATIVES AUX OBSERVATIONS DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES SUR LES RÉPONSES DES EXPERTS SCIENTIFIQUES, DU CODEX, DU JECFA ET DU CIRC AUX QUESTIONS POSÉES PAR LE GROUPE SPÉCIAL

(12 juillet 2006)

A. INTRODUCTION

1. Les États-Unis se félicitent de l'occasion qui leur est donnée d'exposer leurs observations au sujet des observations formulées par les Communautés européennes ("CE") sur les réponses données par les six experts scientifiques et les trois organisations internationales choisis par le Groupe spécial. Les États-Unis s'exprimeront tout d'abord sur les observations des CE en général, avant de passer à des remarques particulières sur chacune de celles que les CE ont formulées à propos des réponses des experts et des organisations internationales.

B. OBSERVATIONS GÉNÉRALES

1. Compétence des experts

2. Dans plusieurs de leurs observations, les CE contestent la crédibilité de deux des experts scientifiques choisis par le Groupe spécial, MM. Boobis et Boisseau, et tentent de dénier toute valeur à leurs réponses en alléguant qu'ils ne sont pas qualifiés plutôt qu'en relevant des failles scientifiques dans les réponses elles-mêmes. Les États-Unis constatent que MM. Boobis et Boisseau sont plus que qualifiés pour donner des avis au Groupe spécial sur l'objet du présent débat, à savoir la sécurité sanitaire de la viande et des produits carnés issus de bovins traités par des hormones à des fins anabolisantes. Cela ressort à l'évidence de la grande qualité des réponses de ces experts aux questions posées par le Groupe spécial, de leur CV particulièrement fourni, de leur désignation par la Commission du Codex Alimentarius ("Codex") et le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires ("JECFA") ou "Comité mixte" pour participer à leurs travaux en qualité d'experts et, enfin, de la décision finale du Groupe spécial de recueillir leurs avis en tant que membres du groupe d'experts. Le fait que les CE ne cherchent qu'à attaquer ces experts sur leurs qualifications dans les cas où elles estiment que leurs réponses ne sont pas favorables à leur argumentation en témoigne également.¹

3. Tout en s'efforçant de discréditer les avis exprimés par les experts en prétendant qu'ils ne sont pas compétents, les CE tentent également de rejeter les réponses de M. Boisseau à certaines questions en arguant du fait que celui-ci avait initialement indiqué au Groupe spécial n'être pas en mesure d'y répondre. Que M. Boisseau se soit déclaré incertain de sa capacité à répondre à certaines questions ne justifie pas qu'on rejette les réponses qu'il a finalement données à ces questions. En fait, les réponses de M. Boisseau se révèlent très bien documentées et il s'efforce indiscutablement de donner au Groupe spécial des avis judicieux sur tous ces points. Les États-Unis remarquent en outre que c'est encore un exemple des tentatives que font les CE pour contester la compétence d'un expert, et ce,

¹ Voir, par exemple, les observations des CE sur les réponses des experts (questions n° 37 et 44) dans lesquelles les CE donnent, sans réserve, l'avis de M. Boisseau pour favorable à leur point de vue. Cela contraste avec ce qu'expriment les CE au sujet de la question n° 2, lorsqu'elles notent que "[c]omme les CE l'ont fait remarquer lors du processus de sélection, M. Boisseau n'est pas du tout un spécialiste de ces substances et il ne semble pas avoir effectué de travaux de recherche particuliers concernant ces produits au cours de sa vie professionnelle". Observations des CE sur les réponses des experts (question n° 2), page 2.

uniquement lorsque ce dernier donne une réponse ou un point de vue qui n'est pas favorable à leur argumentation. Ainsi, les CE n'émettent pas les mêmes réserves au sujet des réponses de M. De Brabander aux questions n° 44 à 48 et 50 et 51 du Groupe spécial, et ce, en dépit du fait que dans un courriel au Groupe spécial daté du 24 avril 2006, cet expert ait indiqué "j'ai pour spécialité la chimie analytique, de sorte que je ne peux valablement répondre qu'aux questions portant sur l'analyse des résidus, à savoir la question n° Db[2]7-35 et la question n° f 49".² En dépit de cette déclaration par laquelle il indique que son expérience se limite à l'analyse des résidus, M. De Brabander donne plusieurs fois des réponses relatives à un domaine qui n'a aucun rapport: les bonnes pratiques vétérinaires aux États-Unis et au Canada.

2. Délimitation des réponses des experts et obligations légales aux termes de l'Accord SPS

4. Comme les États-Unis l'ont noté antérieurement dans leurs observations sur les réponses des experts, les experts scientifiques ont un mandat restreint qui se limite à donner à un groupe spécial des informations, des avis ou leur point de vue sur certains points de la question faisant l'objet d'un litige.³ Malgré cela, les CE se sont plaintes à plusieurs reprises que les experts aient dû restreindre leurs réponses en fonction de ce qu'elles estiment constituer les obligations légales des Membres aux termes de l'*Accord sur l'application des mesures sanitaires et phytosanitaires* ("Accord SPS). Par exemple, dans leurs observations sur les réponses des experts à la question n° 5 posée par le Groupe spécial, les CE avancent que "les réponses fournies par l'ensemble des scientifiques ne tiennent donc pas compte des prescriptions légales de l'Accord SPS dans ce domaine, selon l'interprétation de l'Organe d'appel".⁴ Il n'y a aucune raison, pour les experts, de prendre ces exigences en considération. En fait, ils ont pour mandat de donner des informations et des avis au Groupe spécial sur des points de nature scientifique et technique et non de faire des observations d'ordre juridique concernant les mesures prises par les Membres, par exemple concernant la question de savoir si une mesure repose sur une évaluation des risques ou si elle satisfait aux conditions exigées d'une mesure provisoire au sens de l'Accord SPS. Ces observations sont du ressort du Groupe spécial.

5. En plus de semer la confusion au sujet des attributions des experts relativement aux avis scientifiques qu'ils donnent au Groupe spécial, les CE notent dans leurs observations qu'un certain nombre de questions posées par le Groupe spécial se rapportent à des aspects de l'évaluation des risques qui "ne sont pas juridiquement contraignants" du fait qu'ils ne sont pas mentionnés dans le texte de l'Accord SPS.⁵ Les CE proposent visiblement une définition très large de ce qu'il faut entendre par évaluation des risques au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS. Au lieu de convenir que les indications données par des organisations internationales telles que le JECFA et le Codex constituent des repères importants pour effectuer une évaluation des risques et pour déterminer en toute objectivité si, dans son évaluation des risques, un Membre a convenablement analysé lesdits risques, les CE préfèrent concevoir une évaluation apparemment déformalisée. La conception qu'ont les CE de ce qu'est ou n'est pas une évaluation des risques ne tient aucun compte de l'article 5:1 qui se lit comme suit:

Les Membres feront en sorte que leurs mesures sanitaires ou phytosanitaires soient établies sur la base d'une évaluation, selon qu'il sera approprié en fonction des circonstances, des risques pour la santé et la vie des personnes et des animaux ou

² Courriel de M. De Brabander au Groupe spécial daté du 24 avril 2006. (c'est nous qui soulignons)

³ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, section B. Voir également l'*Accord sur l'application des mesures sanitaires et phytosanitaires*, article 11:2 et le *Mémoire d'accord sur les règles et procédures régissant le règlement des différends*, article 13.

⁴ Voir les observations des CE sur les réponses des experts (question n° 5), page 4 (souligné dans l'original).

⁵ Voir, par exemple, les observations des CE sur les réponses des experts (questions n° 4 et 6).

pour la préservation des végétaux, compte tenu des techniques d'évaluation des risques élaborées par les organisations internationales compétentes.⁶

6. On peut voir, à la lumière des réponses données par les experts, qu'il existe de nombreux exemples de techniques d'évaluation des risques élaborées par des organisations internationales.⁷ En fait, le Groupe spécial *Hormones* initial a conclu que "bien qu'aucune décision formelle n'ait encore été prise par la Commission du Codex en ce qui concerne les techniques d'évaluation des risques, la Commission du Codex, et plus particulièrement le JECFA, ont une longue pratique de l'évaluation [sanitaire] des risques liés aux résidus de médicaments vétérinaires (y compris les résidus d'hormones)".⁸ Le processus "comporte les étapes suivantes: i) identification des dangers; ii) caractérisation des dangers; iii) évaluation de l'exposition; et iv) caractérisation des risques".⁹ Les CE réaffirment à nouveau cette procédure classique en quatre phases dans leur Avis de 1999.¹⁰

7. Les CE essaient également de mettre du flou autour de la notion d'évaluation appropriée des risques aux fins de l'Accord SPS en ne cessant de répéter que l'Organe d'appel a jugé qu'une évaluation des risques pouvait être quantitative ou qualitative. Toutefois, les CE interprètent les conclusions de l'Organe d'appel d'une manière trop simpliste. Contrairement à ce que soutiennent les CE, l'Organe d'appel ne dit pas que les Membres peuvent simplement procéder à une évaluation qualitative des risques non structurée, sans formalisme ni rigueur scientifique¹¹, mais constate simplement qu'une évaluation des risques n'est pas censée établir obligatoirement un certain ordre de grandeur minimal ou seuil de risque quantifiable.¹²

8. Au final, l'interprétation des CE n'est ni confirmée par le texte de l'article 5:1 cité ci-dessus (toute forme d'évaluation des risques doit "tenir compte des techniques d'évaluation des risques élaborées par les organisations internationales compétentes"), ni corroborée par les réponses des experts, ni confortée par les conclusions de l'Organe d'appel. Au contraire, les experts s'accordent à considérer qu'une évaluation des risques comporte les mêmes éléments fondamentaux, qu'elle soit qualitative ou quantitative; le seul point de divergence concerne la question de savoir si la caractérisation des dangers (la deuxième phase) doit inclure une évaluation de la relation dose-réponse.¹³ Par ailleurs, que l'évaluation des risques soit qualitative ou quantitative, les conclusions scientifiques qui y sont exposées doivent effectivement être étayées par les preuves scientifiques invoquées à l'appui de cette évaluation.¹⁴ Les CE n'ont pas été en mesure de démontrer qu'elles étaient parvenues à cela et les réponses des experts confirment que ce n'est effectivement pas le cas.

⁶ Accord SPS, article 5:1. (c'est nous qui soulignons)

⁷ Voir, par exemple, les réponses de M. Alan Boobis aux questions du Groupe spécial ("Réponses de M. Boobis") (questions n° 3 et 4), pages 10 et 11.

⁸ Rapport du Groupe spécial *CE – Mesures concernant la viande et les produits carnés (Hormones)*, adopté le 13 février 1998, WT/DS26/R ("rapport du Groupe spécial"), paragraphe 8.103.

⁹ Rapport du Groupe spécial, paragraphe 8.103.

¹⁰ Voir "Opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health - Assessment of Potential Risks to Human Health from Hormone Residues in Bovine Meat and Meat Products", 30 avril 1999 ("Avis 1999"), page 70. (pièce US-4)

¹¹ Voir, par exemple, les observations des CE sur les réponses des experts (question n° 16).

¹² Rapport de l'Organe d'appel *CE – Mesures concernant la viande et les produits carnés (Hormones)*, adopté le 13 février 1998, WT/DS26/AB/R ("rapport de l'Organe d'appel"), paragraphes 186 et 253 j).

¹³ Voir les réponses des experts à la question n° 11 du Groupe spécial.

¹⁴ Voir le rapport du Groupe spécial *Japon – Mesures visant l'importation des pommes: recours des États-Unis à l'article 21:5 du Mémorandum d'accord sur le règlement des différends*, WT/DS245/RW, adopté le 20 juillet 2005, paragraphes 8.145 et 8.146 ("*Japon – Pommes (article 21:5)*") (dans lequel le Groupe spécial a constaté que "[c]omme les preuves scientifiques invoquées par le Japon n'étay[aient] pas les conclusions auxquelles il [était] parvenu dans son ARP de 2004, nous concluons que l'ARP de 2004 n'est pas une évaluation, appropriée en fonction des circonstances, des risques pour la préservation des végétaux, au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS.")

3. Les réponses des organisations internationales ne sont "ni appropriées, ni valables sur le plan juridique"

9. Les États-Unis pensent que les réponses des organisations internationales se passent de commentaires et il n'est donc pas nécessaire de formuler des observations particulières sur ces réponses à ce stade. Les États-Unis ont, en tant que de besoin, formulé des observations particulières dans leur communication du 30 juin 2006 au sujet des réponses données par les organisations internationales. Les CE ne donnent aucune raison de rejeter l'une quelconque des conclusions auxquelles sont parvenues les organisations internationales. Pourtant, dans une observation de caractère général qu'elles formulent à ce sujet, elles affirment que les réponses de ces organisations ne sont "ni appropriées, ni valables sur le plan juridique". Les États-Unis constatent, d'une part, que les CE n'apportent aucune preuve à l'appui de cette supposition ou de ce prétendu critère et, d'autre part, que la contribution de ces organisations ou d'autres organismes normatifs internationaux a été recherchée lors d'autres différends relatifs aux mesures SPS, notamment lors du différend initial sur les *Hormones*. D'ailleurs, dans les cas où, lors d'un différend, l'analyse d'une mesure prise par un Membre est en désaccord avec les normes internationales pertinentes (comme c'est le cas ici), il est tout à fait compréhensible qu'un groupe spécial mène à bien son évaluation en s'inspirant des suggestions des organisations internationales.

C. OBSERVATIONS PARTICULIÈRES AU SUJET DES RÉPONSES DES EXPERTS

10. Question n° 1: Les CE proposent d'apporter à la réponse de M. Boisseau un certain nombre de modifications qui n'ont pas de fondement scientifique. Elles s'efforcent par exemple d'insinuer, à l'occasion de leurs observations sur les définitions de base des hormones, qu'il y a des cas d'utilisation impropre (implantation au niveau du fanon¹⁵; nouvelles recommandations pour l'utilisation de l'acétate de trenbolone).¹⁶ En outre, les CE font observer que "M. Boisseau ne tient pas compte des progrès accomplis au sujet de la toxicologie de ces hormones – et de l'œstradiol en particulier – depuis les 70^{ème} et 80^{ème} rapports du JECFA". Cela dit, la dernière réunion du Comité mixte est la 67^{ème}.¹⁷ Comme il n'existe ni 70^{ème}, ni 80^{ème} rapports, on ne voit pas bien comment M. Boisseau aurait pu prendre leurs données en considération. Les CE ne font aucun commentaire au sujet de la réponse de M. Boobis qui fait un exposé détaillé et bien documenté des définitions relatives aux six hormones.¹⁸ Les États-Unis notent qu'aucun des experts ne semble s'écarter des définitions de base des six hormones sur lesquelles s'est appuyé le Groupe spécial initial sur les *Hormones*.¹⁹

¹⁵ Dans un élevage, il serait tout à fait impraticable et potentiellement dangereux pour l'opérateur de poser un implant au niveau du fanon (le repli cutané qui pend sous le cou de l'animal). Ce type d'implantation aurait vraisemblablement pour effet d'entraîner une résorption plus lente et moins efficace de l'hormone en raison de la présence de tissus adipeux dans le fanon (alors que l'oreille, au contraire, contient très peu de graisse et comme elle est très vascularisée, elle permet une résorption rapide et efficace de l'hormone à partir de l'implant). Laisser entendre que des implants pourraient être volontairement placés au niveau du fanon est pure supputation.

¹⁶ Les États-Unis n'ont pas connaissance de nouvelles recommandations relatives à l'utilisation de l'acétate de trenbolone et ils aimeraient bien connaître à quelle source les CE ont puisé cette information. Il est vrai qu'il est courant que des anabolisants soient réimplantés sur les bovins. Cela tient au fait qu'un implant a une durée limitée de "rentabilité" au cours de laquelle il libère une quantité d'hormone suffisante pour stimuler la croissance. La périodicité de ces réimplantations doit être déterminée avec soin afin de maintenir une concentration hormonale efficace chez l'animal. Il convient de souligner que cette pratique ne donne pas lieu à des concentrations hormonales dans la viande qui soient supérieures aux tolérances ou aux LMR car la réimplantation s'effectue vers la fin de la durée utile de l'implant.

¹⁷ 67^{ème} réunion, 20-29 juin 2006 (Rome) (<http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/data/en/index.html>).

¹⁸ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 1), pages 1 à 5.

¹⁹ Voir, par exemple, le rapport du Groupe spécial, paragraphes 2.6 à 2.9.

11. Question n° 2: Les CE s'efforcent de contester les remarques de M. Boisseau en mettant en avant ce qu'elles pensent des compétences de cet expert. Les CE n'avancent aucun argument de nature scientifique qui permette de rejeter les avis exprimés par cet expert.²⁰

12. Question n° 3: Contrairement à ce que laissent entendre les CE, les experts et les organisations internationales confirment qu'il existe de nombreux documents et notamment des documents d'orientation concernant l'évaluation des médicaments vétérinaires présents dans les aliments.²¹

13. Les CE tentent de faire passer pour hors de propos les travaux effectués sur les hormones par le Comité des médicaments vétérinaires (le CMV) et les conclusions auxquelles est parvenu cet organisme en ce qui concerne l'analyse considérée. Toutefois, comme l'ont noté les États-Unis dans leur communication présentée à titre de réfutation et comme le confirment les réponses des experts, il apparaît que l'analyse à laquelle s'est livré le CMV sur l'œstradiol-17β et la progestérone concernait principalement les dangers et les risques liés à une exposition des consommateurs aux hormones d'origine exogène et indiquait qu'il y avait peut-être lieu, à la lumière de données récentes, d'effectuer une nouvelle évaluation des risques dans le cas de l'œstradiol et de la progestérone.²²

14. Le CMV a conclu qu'il n'était pas nécessaire de procéder à une nouvelle évaluation de l'œstradiol-17β et de la progestérone et que la concentration des résidus de ces hormones ne présentait pas de danger compte tenu d'un certain nombre de considérations tout à fait fondamentales concernant ces composés (par exemple l'absence de génotoxicité ou des effets cancérigènes ne se manifestant qu'après une exposition prolongée à des doses élevées), ce qui est en contradiction avec les conclusions essentielles – mais non étayées – exposées dans les Avis des CE. Il convient de souligner que si les données scientifiques de base examinées par le CMV eu égard aux risques liés à l'utilisation des hormones à des fins thérapeutiques ou zootechniques sont les mêmes que celles que le CSMVSP a utilisées pour évaluer les risques imputables aux hormones utilisées à des fins anabolisantes, les conclusions auxquelles sont parvenus le CMV et le CSMVSP sont très différentes. L'évaluation à laquelle a procédé le CMV est donc effectivement à prendre en considération dans le présent litige ainsi que pour une analyse des Avis émis par les CE, même si ces dernières tentent de s'en distancier.²³

15. Question n° 4: Les CE rejettent les réponses de deux des experts scientifiques (MM. Boisseau et Boobis) ainsi que celles des organisations internationales au motif que ces réponses ne se limitent pas à des techniques d'évaluation "juridiquement contraignantes" au sens de l'Accord SPS.²⁴ Comme on l'a fait remarquer plus haut, les experts n'ont pas à s'exprimer sur la nature légale de tel ou tel

²⁰ Voir la section B.1 ci-dessus.

²¹ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, paragraphe 13, dans lequel sont citées les réponses du Codex aux questions du Groupe spécial ("Réponses du Codex") (questions n° 3 et 4), pages 4 et 5; les réponses du JECFA aux questions du Groupe spécial ("Réponses du JECFA") (question n° 3), pages 2 et 3; les réponses de M. Boobis (question n° 3), pages 10 et 11.

²² Voir la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, note de bas de page 57. Voir les réponses de M. Jacques Boisseau aux questions du Groupe spécial ("Réponses de M. Boisseau") (question n° 13), pages 9 à 11; ainsi que celles de M. Boobis (question n° 12), page 17.

²³ Voir "Report of the CVMP on the Safety Evaluation of Steroidal Sex Hormones in particular for 17β-Oestradiol, Progesterone, Alenogest, Flugestone acetate and Norgestomet in the Light of New Data/Information made available by the European Commission", Committee for Veterinary Medicinal Products, (EMEA/CVMP/885/99) ("Rapport de 1999 du CMV"), page 11 ("General Considerations") (pièce US-13).

²⁴ Comme on l'a noté à la section B.2 ci-dessus, il n'entre pas dans les attributions des experts de se prononcer sur ce qui est "juridiquement contraignant" aux fins de l'Accord SPS. On peut sans doute rejeter leurs avis et leurs réponses au motif, par exemple, qu'ils ne sont pas étayés par des données scientifiques, mais ils ne sauraient être écartés de façon sommaire parce qu'une partie estime que ces réponses ou avis portent sur des points qui ne sont pas "juridiquement contraignants".

élément du différend. En outre, les CE affirment purement et simplement que les principes et lignes directrices valables que citent les experts ne sont pas "juridiquement contraignants" aux fins de l'analyse d'une mesure prise au titre de l'Accord SPS, sans expliquer pourquoi il en est ainsi. Contrairement à ce qu'avancent les CE, les réponses de M. Boisseau, de M. Boobis et du Comité mixte indiquent qu'il existe en fait "des techniques d'évaluation des risques élaborées par les organisations internationales compétentes" au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS et qui sont applicables à une analyse des Avis des CE, notamment dans le but de savoir si les CE ont effectivement effectué une telle évaluation des risques dans le cas de l'œstradiol-17 β , c'est-à-dire de l'hormone frappée d'interdiction définitive.²⁵ Cela a été reconnu par les CE.²⁶ Par ailleurs, les CE ne donnent aucune explication à l'appui de leur assertion selon laquelle leurs techniques d'évaluation des risques "... sont très en avance sur ... [celles du] JECFA ..."; elles n'expliquent pas non plus en quoi cette conclusion peut être d'une quelconque utilité au débat.

16. Question n° 5: Les CE affirment que les réponses des experts "ne tiennent pas compte des prescriptions légales de l'Accord SPS". Comme on l'a fait remarquer plus haut, les experts n'ont pas à faire de commentaires au sujet de la nature légale de tel ou tel élément du présent différend. En outre, les CE tentent d'opposer aux réponses des experts leur propre point de vue – qui n'a pas grand-chose à voir avec la question posée – sur les relations entre le Codex et le Comité mixte, et ce, sans apporter la preuve de ce qu'elles soutiennent.²⁷

17. Question n° 6: Les CE rejettent les réponses des experts scientifiques et des organisations internationales en avançant que ces réponses ne se limitent pas à des techniques d'évaluation du risque "juridiquement contraignantes" au sens de l'Accord SPS.²⁸ Les CE se contentent d'affirmer que les principes et lignes directrices pertinentes cités par les experts ne sont pas "juridiquement contraignants" aux fins de l'analyse d'une mesure au regard de l'Accord SPS, sans donner à cette assertion d'autre explication qu'une citation inappropriée tirée du rapport de l'Organe d'appel sur l'affaire *Hormones* où il est question de la distinction entre "l'évaluation des risques" et "la gestion des

²⁵ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 4), page 11 ("[I]l existe des principes directeurs [pour l'évaluation des risques] qui étaient déjà en vigueur en 1999". "Une orientation spécifique ... a été élaborée par le JECFA et adoptée par le Codex"); les réponses de M. Jacques Boisseau aux questions du Groupe spécial ("Réponses de M. Boisseau") (question n° 4), page 2 (Les principes d'une évaluation des risques "ont fait l'objet d'une harmonisation à l'échelle internationale grâce à des conférences scientifiques, et il est permis d'affirmer qu'il existait un accord international non écrit à leur sujet"); les réponses du JECFA aux questions du Groupe spécial ("Réponses du JECFA") (question n° 4), page 2 (renvoyant à sa réponse à la question n° 3 qui contient de nombreuses références à des documents d'orientation sur les techniques d'évaluation des risques); les réponses du Codex aux questions du Groupe spécial (question n° 4), page 5. Voir le rapport du Groupe spécial, paragraphe 8.103.

²⁶ Voir l'Avis 1999, page 70. ("Executive Summary") ("Habituellement, l'évaluation des risques est structurée de manière à traiter séparément les propriétés intrinsèques du composé à l'examen (identification des dangers), l'évaluation de la nature des effets grâce à la relation dose-réponse (caractérisation des dangers) et l'estimation de la dose/concentration du composé dans la ration alimentaire quotidienne (évaluation de l'exposition) aboutissant à l'évaluation de l'incidence et de la gravité des effets adverses potentiels.") Cette évaluation finale correspond à ce que l'on appelle généralement une "caractérisation des risques" (pièce US-4). Une preuve supplémentaire est apportée par le fait que les CE ont soutenu au cours de ces débats qu'elles avaient mené à bien les quatre phases de l'évaluation des risques. Voir les observations des CE sur les réponses des experts (question n° 14) ("on voit à l'évidence que cet organisme [le CSMVSP] a effectivement respecté les quatre étapes fixées par le Codex lorsqu'il a procédé à son évaluation qualitative.")

²⁷ Voir les observations des CE sur les réponses des experts (question n° 5), page 4 (dans lesquelles les CE déclarent, sans offrir d'argument probant, que "les rapports et les monographies du JECFA sont rédigés de telle manière qu'ils ne laissent pratiquement plus aucune latitude aux membres de la Commission du Codex Alimentarius pour décider du niveau approprié de protection sanitaire à recommander ou des options qui s'offrent à eux pour la gestion du risque").

²⁸ Comme on l'a fait remarquer à la section B.2 ci-dessus, les experts n'ont pas à déterminer ce qui est ou non "juridiquement contraignant" aux fins de l'Accord SPS.

risques". Contrairement à ce que laissent entendre les CE, les experts (MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan) ainsi que le Comité mixte confirment qu'une évaluation des risques comporte quatre étapes reconnues au niveau international (l'identification des dangers, la caractérisation des dangers, l'évaluation de l'exposition, la caractérisation des risques) et que ces étapes, qui sont effectivement des "techniques d'évaluation des risques élaborées par les organisations internationales compétentes" au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS, sont applicables à une analyse des Avis des CE, notamment dans le but de savoir si les CE ont effectivement effectué une telle évaluation des risques dans le cas de l'œstradiol-17 β , c'est-à-dire de l'hormone frappée d'interdiction définitive.²⁹ En outre, les CE ne tiennent visiblement pas compte, dans leurs observations, de plusieurs des conditions imposées à l'évaluation des risques, notamment par l'article 5:2 et 5:3 de l'Accord SPS.

18. Les CE font également observer que MM. Boobis et Boisseau "paraissent considérer comme sans importance certains résidus qui ne sont pas pharmacologiquement actifs mais seraient susceptibles de perturber les fonctions métaboliques normales des cellules en raison de leur propension intrinsèque, sur le plan chimique, à former des adduits covalents avec des molécules biologiques". En fait, on ne voit pas très bien à quels résidus les CE font allusion et par ailleurs, elles n'apportent aucune preuve scientifique que de tels adduits protéiques: 1) se forment effectivement *in vivo* après consommation de viande issue de bovins traités par des hormones anabolisantes, ou 2) perturbent effectivement le métabolisme cellulaire.

19. Question n° 7: Si les CE sont en désaccord avec les réponses des experts c'est, selon elles, parce que "l'accumulation depuis 1999 d'un aussi grand nombre de faits contrôlés par des pairs montre clairement que l'œstradiol-17 β est un cancérigène direct et qu'il n'agit pas uniquement par le truchement des récepteurs hormonaux". Il semble toutefois que les CE sont les seules à être de cet avis. Après avoir examiné les documents sur lesquels les CE se sont appuyées pour rédiger leurs Avis et plusieurs autres études qu'elles ont présentées à l'appui de l'interdiction permanente dont elles ont frappé l'œstradiol-17 β , les experts ont déclaré ne pas partager le point de vue des CE selon lequel cette molécule serait "clairement" cancérigène.³⁰

20. Les CE citent une étude de Bhat *et al.* (non évoquée dans les Avis des CE) qui met en évidence "le rôle indispensable des dérivés catéchiques de l'œstradiol ... dans l'induction du stress oxydant conduisant à l'apparition de tumeurs". En fait, en examinant cette étude, on constate qu'elle n'attribue pas l'origine des tumeurs aux œstrogènes catéchiques; d'ailleurs, les auteurs n'ont même pas procédé au dosage des œstrogènes catéchiques. En réalité, ce que montre l'étude de Bhat, c'est que la formation de tumeurs rénales chez le hamster doré après traitement par l'œstradiol-17 β est liée au stress oxydant. Un stress oxydant peut en effet être engendré par un recyclage métabolique entre les œstrogènes catéchiques et les quinones correspondantes, mais ce n'est pas une spécificité des œstrogènes catéchiques et il se manifeste aussi dans la réaction de divers types cellulaires à de nombreux stimuli naturels ou xénobiotiques. Par conséquent, l'étude de Bhat n'apporte pas la preuve

²⁹ On rappelle que la forme sous laquelle a été effectuée l'"évaluation des risques" par les CE (article 5:1 et 5:2 et Annexe A, paragraphe 4 de l'Accord SPS) n'est qu'un élément de l'analyse à laquelle est soumise la mesure décidée par les CE (interdiction permanente de la viande et des produits carnés issus de bovins traités par l'œstradiol-17 β à des fins anabolisantes). Les États-Unis ont également fait observer que l'interdiction prononcée par les CE n'est pas suffisamment justifiée ni raisonnablement étayée par "l'évaluation des risques" à laquelle les CE ont procédé et que, par conséquent, elle n'est pas "basée" sur une évaluation des risques, selon qu'il sera approprié en fonction des circonstances, au sens de l'article 5:1 et 5:2 de l'Accord SPS. Voir également le rapport du Groupe spécial, paragraphe 8.103.

³⁰ Voir, par exemple, les réponses des experts aux questions n° 13 et 16 à 18. Les États-Unis constatent que les CE font référence, pour appuyer leurs observations sur la question n° 7 ("Il existe un certain nombre de publications – dont certaines ont été soumises au Groupe spécial par les Communautés européennes – qui analysent la notion de seuil ainsi que l'activité des hormones à très faible dose"), à plusieurs études qui n'avaient pas encore été soumises au Groupe spécial. Les États-Unis remarquent que la date limite de soumission de ces "nouvelles" preuves scientifiques est largement dépassée.

directe du "rôle indispensable des œstrogènes catéchiques" dans l'apparition de tumeurs rénales chez le hamster doré.

21. En outre, dans l'étude de Bhat, les hamsters dorés ont reçu des doses élevées d'œstradiol-17β pendant une période prolongée (sept mois). Par conséquent, on ne peut exclure que l'œstradiol-17β ait stimulé le développement des tumeurs par des effets hormonaux mettant en jeu ses récepteurs. D'ailleurs, Bhat admet cette possibilité puisqu'il conclut que "les effets hormonaux des œstrogènes sont susceptibles de stimuler le développement des tumeurs". Enfin, il est bien connu que le rein du hamster doré est particulièrement sensible aux tumeurs induites par les œstrogènes en raison d'un changement, propre à cette espèce, dans le mode de métabolisation de l'œstradiol-17β, qui tend à favoriser la production d'œstrogènes catéchiques hydroxylés en position 4.³¹ Dans ces conditions, il n'est pas certain du tout que ce modèle soit adapté à l'étude des effets potentiels de l'œstradiol-17β d'origine alimentaire sur la santé humaine.³²

22. Question n° 8: Aux avis exprimés par les experts, les CE opposent, sans les étayer, leurs propres conclusions scientifiques. Par exemple les CE se plaignent de ce que "les éléments d'appréciation sur lesquels s'appuie le JECFA pour l'évaluation des hormones (qui remontent aux années 1970) sont trop anciens et ont été obtenus par des méthodes de détection trop dépassées pour pouvoir être pris en considération aujourd'hui". Cette conclusion sans nuance est tout simplement erronée. Le Comité mixte s'est appuyé par exemple sur des "données nouvelles suffisantes tirées d'observations sur l'homme ... qui convenaient à la détermination de DJA" lorsqu'il a décidé de fixer des DJA pour l'œstradiol-17β, la progestérone et la testostérone.³³ Par ailleurs, l'argumentation des CE suppose que les données anciennes sont mauvaises ou erronées. Les réponses données par les

³¹ C'est un point que semble confirmer M. Guttenplan, qui fait observer qu'il n'y a qu'un seul modèle animal "bien caractérisé: le rein du hamster. Étant donné que le rein n'est pas une cible connue de l'œstradiol chez l'homme, l'extrapolation vers l'homme est incertaine." Réponses de M. Joseph Guttenplan aux questions du Groupe spécial ("Réponses de M. Guttenplan") (question n° 14), page 4. (non souligné dans l'original)

³² Les CE citent également deux articles de Russo *et al.* qui ni l'un ni l'autre ne confirment les conclusions qu'en tirent les CE. La première étude, intitulée *Estradiol is carcinogenic in human breast epithelial cells*, 1) a été effectuée sur une lignée cellulaire immortalisée dont la physiologie ne correspond pas à celle des cellules saines de l'épithélium mammaire; 2) n'a pas été conçue en vue de procéder au dosage des œstrogènes catéchiques; et 3) ne fournit aucune preuve du "rôle indispensable des catéchols" dans le cancer du sein ni des effets exercés *in vivo* par les œstrogènes catéchiques. Dans l'étude relatée par le second article, intitulé *Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells*, il apparaît que les doses utilisées sont beaucoup plus élevées que celles qui pourraient être présentes *in vivo*. En outre, cet article indique que les cellules MCF-10F possèdent des récepteurs aux œstrogènes, alors que dans son premier article, Russo conclut que les cellules MCF-10F n'expriment pas ces récepteurs. En l'absence d'explication au sujet de cette contradiction, la portée et la validité éventuelles de ces deux études – la première en particulier – sont tout à fait sujettes à caution.

³³ Réponses du JECFA (question n° 20), page 16. Voir, par exemple, le rapport de 1999 du CMV, pages 8 et 9, citant le 52^{ème} rapport du Comité mixte et le rapport de 1999 du Centre international de recherche sur le cancer: "comme on l'a montré précédemment, les études récentes montrent que les substances hormonales qui sont cancérigènes chez l'homme et les animaux de laboratoire sont caractérisées par i) une activité tumorigène qui s'exerce le plus souvent au niveau des divers organes ou tissus sensibles aux effets endocriniens; et ii) par la nécessité d'une exposition prolongée à des concentrations élevées avant que les effets tumorigènes ne se manifestent. Les résultats de ces études cadrent bien avec la notion d'accroissement de la division et de la prolifération cellulaires par le truchement des récepteurs hormonaux qui s'observe chez les cellules épithéliales des tissus cibles. Cela incite à penser à un mode d'action non génotoxique. Il y a convergence entre cette hypothèse et i) les résultats négatifs des premiers tests de génotoxicité et des tests récents; et ii) l'absence d'indices structuraux de génotoxicité dans la molécule. Comme indiqué dans l'introduction, les analyses approfondies récemment effectuées par le Comité mixte et le CIRC ont également confirmé, d'une part, que l'action tumorigène des hormones, notamment de l'œstradiol-17β, chez l'homme et l'animal, résulte de l'action stimulante sur la division cellulaire que ces composés exercent sur les cellules cibles somatiques par l'intermédiaire de leurs récepteurs et, d'autre part, que leurs propriétés génotoxiques potentielles ne se manifesteraient pas *in vivo* et ne joueraient aucun rôle dans leur activité tumorigène."

experts nous montrent que ce n'est pas le cas et que ce qui est essentiel, c'est la quantité et la qualité des données.³⁴

23. Les CE soutiennent que "le JECFA n'a pas tenu compte du faible taux d'hormones endogènes chez les enfants et par conséquent de leur grande sensibilité". Voilà encore une conclusion erronée. Comme le font remarquer les experts, le Comité mixte a bien tenu compte des populations sensibles en appliquant des facteurs de sécurité.³⁵ Les CE avancent également que l'emploi d'hormones sous forme de contraceptifs oraux et dans les traitements hormonaux de substitution constitue "la preuve que l'œstradiol et la progestérone sont biodisponibles lorsqu'ils sont pris par la voie orale". Il est vrai que l'œstradiol-17 β et la progestérone sont administrés par voie orale pour certaines indications. Toutefois, leur biodisponibilité est si faible que des doses très élevées sont nécessaires pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité. Ainsi, les doses thérapeutiques d'œstradiol-17 β pour administration par voie orale vont de 0,5 à 4,0 milligrammes³⁶, c'est-à-dire qu'elles sont 10 000 à 40 000 fois plus fortes que les 50 ng qui proviennent de la consommation de viande issue de bovins traités par l'œstradiol-17 β à des fins anabolisantes. En plus de l'utilisation de ces fortes doses, on produit également des formes galéniques micronisées d'œstradiol-17 β et de progestérone (taille des particules < 10 microns) pour administration par voie orale dans le but d'accroître encore la biodisponibilité. Même après micronisation, une dose de 2 mg d'œstradiol-17 β n'a qu'une biodisponibilité d'environ 5 pour cent. Enfin, les œstrogènes de synthèse utilisés pour ces traitements ont une biodisponibilité orale sensiblement plus forte que celle des résidus d'œstradiol-17 β , c'est-à-dire de l'hormone naturelle présente dans la viande des bovins traités.³⁷

24. Question n° 9: Les CE sont en désaccord avec les réponses des experts car, selon elles, "on admet généralement aujourd'hui que certaines de ces hormones sont génotoxiques et peuvent provoquer directement un cancer". Les CE ont beau soutenir que tel est le cas (et c'est aussi ce que concluent leurs Avis) et affirmer la génotoxicité de ces hormones (notamment l'œstradiol-17 β) à faible dose, elles n'apportent aucune preuve scientifique à l'appui de cette assertion. Les réponses des experts, l'utilisation ininterrompue d'hormones chez les bovins à travers le monde (y compris dans les CE elles-mêmes) ainsi que les études approfondies effectuées par le Comité mixte, le Codex et le CMV (qui dépend des CE) montrent à l'évidence que la génotoxicité des hormones, notamment aux faibles doses présentes dans les résidus contenus dans la viande des bovins traités, n'est pas "généralement admise".

25. En outre, les experts confirment que la décision du Comité mixte de fixer des DJA pour les hormones en 1999 n'a pas constitué de sa part un changement de point de vue par rapport à l'innocuité des hormones naturelles. En deux mots, comme les États-Unis en font la remarque dans leurs observations, les experts confirment que le Comité mixte n'attribue de DJA à un additif alimentaire ou à un médicament vétérinaire que s'il dispose d'une base de données scientifiques complète, à moins

³⁴ Voir les réponses de M. Boisseau (question n° 34), page 19 ("la qualité et la quantité des données disponibles sont plus importantes que la date à laquelle elles ont été produites").

³⁵ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 42), page 39 ("[c]onformément aux principes du JECFA en matière d'évaluation des risques, la DJA établie par cet organisme devait être calculée de manière à protéger tous les segments de la population, y compris les enfants prépubères"). Voir les réponses de M. Boisseau (question n° 41), page 22.

³⁶ Voir le rapport sur les cancérrogènes du US Department of Health and Human Services, onzième édition, "Estrogens, Steroidal" ("Rapport de 2002 des États-Unis sur les cancérrogènes"). (pièce US-26)

³⁷ Par exemple, la biodisponibilité de l'éthynyl-œstradiol – l'œstrogène de synthèse qui entre dans la composition des contraceptifs oraux – est de 55 pour cent. Voir Fotherby K, *Bioavailability of oral administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy*. Contraception 1996; 54: 59-69 (article cité par M. Boobis dans ses réponses aux questions n° 20 et 40). C'est la raison pour laquelle, par exemple, on n'utilise pas d'œstradiol-17 β pour la fabrication des contraceptifs oraux, mais un œstrogène de synthèse, l'éthynyl-œstradiol, dont la biodisponibilité par voie orale est bien meilleure que celle de l'œstradiol-17 β .

qu'il ne puisse adopter des hypothèses implicites susceptibles de conduire à une évaluation des risques encore plus modérée qu'elle ne le serait autrement.³⁸ Cette base de données était suffisamment complète pour les six hormones qui font l'objet du présent différend. L'incapacité des CE d'étayer leurs conclusions au moyen des données scientifiques sur lesquelles elles se sont appuyées pour rédiger leurs Avis montre que ces Avis ne constituent pas des évaluations des risques, selon qu'il sera approprié en fonction des circonstances au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS. Ces Avis n'apportent pas non plus les "renseignements pertinents disponibles" permettant l'adoption provisoire de mesures au sens de l'article 5:7 de cet accord.

26. Question n° 10: Les CE avancent que les attributions du Comité mixte sont limitées car il n'a pas examiné l'éventualité d'une utilisation impropre ou abusive de ces hormones. Comme les États-Unis l'ont noté dans leurs observations au sujet des réponses des experts, il serait extrêmement difficile pour des organismes de réglementation ou des organismes normatifs d'élaborer des normes en matière de sécurité sanitaire des aliments qui prennent en compte l'éventualité d'une utilisation impropre. Pour tout médicament vétérinaire, il existe un risque d'utilisation impropre et si les organismes réglementaires fondent leur évaluation sur une norme relative aux utilisations impropres, on ne délivrera pratiquement plus d'autorisations pour les médicaments vétérinaires. Un grand nombre de médicaments vétérinaires commercialisés dans le monde ont été autorisés en partant du principe qu'ils seraient administrés conformément aux bonnes pratiques vétérinaires, ce qui montre que c'est la norme pour ce genre d'évaluation. Il est donc curieux que les CE ne se soient pas inspirées de cette norme dans leur évaluation des six hormones qui sont l'objet du présent différend et qu'elles aient préféré se fonder sur des cas extrêmes d'utilisation impropre pour chacune d'entre elles.³⁹

27. Par ailleurs, les États-Unis constatent que selon les experts, les CE n'ont pas examiné convenablement l'éventualité d'une utilisation impropre ou abusive des hormones, comme elles en avaient l'obligation au titre de l'article 5:1 et 5:2 de l'Accord SPS, dès lors qu'elles avaient décidé que ce point constituait un élément essentiel de leur analyse.⁴⁰ Enfin, si l'utilisation impropre des hormones constitue la préoccupation majeure des CE plutôt que l'innocuité de ces substances aux concentrations réellement présentes dans les résidus contenus dans la viande des bovins traités, il apparaît alors que les CE, en frappant d'interdiction (de manière définitive ou temporaire) les importations de viande issue de bovins traités par des hormones anabolisantes, se sont soustraites à leur obligation de faire en sorte que leurs mesures sanitaires ou phytosanitaires "ne soient pas plus restrictives pour le commerce qu'il n'est requis pour obtenir le niveau de protection sanitaire ou phytosanitaire qu'[elles] jugent approprié" au sens de l'article 5:6 de l'Accord SPS.

28. Question n° 11: Les CE sont en désaccord avec les réponses de deux des experts (MM. Boisseau et Boobis) au sujet des éléments que doit nécessairement comporter une évaluation qualitative des risques parce que selon elles, l'Organe d'appel a jugé "qu'une évaluation qualitative des

³⁸ Réponses de M. Boobis (question n° 9), page 15; voir les réponses de M. Boisseau (question n° 9), page 7 ("[l]a déclaration du Canada selon laquelle "il est reconnu que le JECFA attribue seulement une DJA pour un additif alimentaire ou un médicament vétérinaire à l'examen lorsqu'il estime que la base de données scientifiques est complète et qu'il n'y a pas de questions scientifiques en suspens" est exacte", ainsi que les réponses du JECFA (question n° 11), page 10.

³⁹ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, note de bas de page 222.

⁴⁰ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 62), page 58 ("[l]es données obtenues n'ont permis de découvrir aucun nouveau motif de préoccupation concernant le risque d'exposition aux résidus d'hormones dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes.") Voir les réponses de M. Boobis (question n° 48), page 42 ("aucune tentative n'a été faite [par les CE] pour évaluer les risques" résultant d'une utilisation impropre, que ce soit dans les Avis ou dans les études qui leur ont servi de base); les réponses de M. Boisseau (question n° 51), page 25 ("les [CE] n'ont pas effectué d'évaluation quantitative des risques liés aux activateurs de croissance, [et] on ne peut pas affirmer que les preuves scientifiques qu'elles mentionnent apportent une évaluation des risques liés aux résidus issus de ces détournements/abus d'utilisation pour la santé des personnes.") Voir le rapport de l'Organe d'appel, paragraphes 205 à 207.

risques était également acceptable aux termes de l'Accord SPS et qu'elle ne nécessitait pas le même genre d'analyse qu'une évaluation quantitative". Cet argument des CE est un sophisme. Jamais l'Organe d'appel n'a jugé que, du simple fait qu'un Membre n'a pas besoin de constater "un certain ordre de grandeur ou seuil de risque", il peut effectuer une évaluation des risques sans respecter les formes ni la rigueur scientifique. L'Organe d'appel n'a pas non plus considéré qu'il était loisible aux Membres d'avancer, dans leur évaluation des risques, des arguments scientifiques sans en apporter les preuves.⁴¹ Il n'a pas non plus été stipulé par l'Organe d'appel sous quelle forme l'évaluation des risques devait être effectuée. En fait, les Membres doivent procéder à une évaluation des risques au sens de l'article 5 et de l'Annexe A de l'Accord SPS. Les réponses des experts sont donc tout à fait explicites en ce qui concerne ce qui constitue ou non une évaluation qualitative des risques.⁴²

29. Les CE font également observer qu'"[il] est intéressant de noter qu'aux États-Unis, l'Agence pour la protection de l'environnement (EPA) utilise des modèles sans seuil pour les produits chimiques non génotoxiques, comme les PCB et les dioxines, du fait que ces composés ont une demi-vie et une activité très longues à très faible dose." En fait, cette référence à l'évaluation de la dioxine par l'EPA met en lumière le contraste total qui existe entre l'analyse que les CE font de l'œstradiol-17β et le paradigme classique de l'évaluation des risques. L'évaluation effectuée par l'EPA à propos de la dioxine ne repose pas uniquement sur des arguments de nature générique concernant l'apport additionnel aux niveaux de fond comme les CE l'exposent ici, mais se fonde davantage sur un examen approfondi des études mettant en lumière la méthodologie à adopter pour déterminer les effets des niveaux d'exposition probables par extrapolation à partir de ceux des faibles doses. L'analyse effectuée par les CE ne comporte aucune évaluation de ce genre.

30. Question n° 12: Les CE estiment que les réponses de MM. Boisseau et Boobis sont erronées "car ils ont une conception extrêmement restrictive de la notion d'incertitude scientifique". À l'appui de leur argumentation, les CE affirment que ces deux experts se fondent à tort sur les facteurs de sécurité utilisés par le Comité mixte dans ses évaluations des risques. À en croire les CE, "il est pourtant presque universellement admis désormais que cette démarche [c'est-à-dire les facteurs de sécurité qu'utilise le Comité mixte] n'est pas correcte sur le plan scientifique". Les CE ne fournissent aucune donnée scientifique à l'appui de cette assertion. En outre, on ne voit pas bien comment il pourrait être "universellement admis" que l'utilisation de facteurs de sécurité par le Comité mixte "n'est pas correcte sur le plan scientifique" alors même que les deux experts auxquels le Groupe spécial a demandé de donner leur avis sur ce point estiment que la démarche du Comité mixte est scientifiquement correcte.⁴³

31. Les CE citent également le Rapport de 2002 des États-Unis sur les cancérogènes en faisant observer que ce rapport "est en contradiction avec ce qu'ont affirmé les États-Unis ... au cours de ces débats – avec, semble-t-il, l'appui de M. Boobis – à savoir que le supplément de résidus dû à la consommation de viande provenant d'animaux traités aux hormones est si faible qu'il n'y a aucune différence par rapport à la concentration des hormones d'origine endogène". Contrairement à ce que prétendent les CE, les États-Unis ont, lors des débats sur le présent différend, reconnu que les concentrations d'œstradiol-17β présentes dans les tissus comestibles peuvent être légèrement

⁴¹ Ce point a été confirmé ultérieurement par le Groupe spécial de la mise en conformité dans l'affaire *Japon – Pommes*, qui a considéré que les conclusions scientifiques auxquelles était parvenu un Membre dans son évaluation des risques devaient effectivement s'appuyer sur les preuves invoquées dans ladite évaluation. Voir le rapport du Groupe spécial *Japon – Pommes* (article 21:5), paragraphe 8.145 (dans lequel le Groupe spécial a constaté que "[c]omme les preuves scientifiques invoquées par le Japon n'étay[ai]ent pas les conclusions auxquelles il [était] parvenu dans son ARP de 2004, nous concluons que l'ARP de 2004 n'est pas une évaluation, appropriée en fonction des circonstances, des risques pour la préservation des végétaux, au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS.")

⁴² Voir, par exemple, les réponses de M. Boobis (question n° 11), page 16.

⁴³ Pour une analyse de la question des populations sensibles, voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, section C.4 c).

supérieures lorsque les animaux ont été traités par cette hormone à des fins anabolisantes.⁴⁴ Les États-Unis ont simplement fait observer, et démontré preuves à l'appui, que les niveaux de résidus hormonaux présents dans la viande des bovins traités restent dans les limites physiologiques des valeurs trouvées chez les animaux non traités.⁴⁵ Ce point de vue se situe tout à fait dans la ligne de l'extrait du Rapport de 2002 sur les cancérogènes qui est cité par les CE.

32. La question, plus complexe, qui a été posée aux experts est celle de savoir si cette augmentation marginale de la teneur en œstradiol-17 β est suffisante pour provoquer des effets chez le consommateur humain. Comme les États-Unis l'ont noté dans la communication qu'ils ont présentée à titre de réfutation, le Rapport de 2002 sur les cancérogènes indique que ce n'est pas le cas et conclut qu'"il existe des preuves solides que la cancérogénicité des œstrogènes s'exerce par le canal d'une activation de leurs récepteurs", en d'autres termes, sous l'action des concentrations beaucoup plus élevées d'œstrogènes qui sont nécessaires pour engendrer une activité hormonale. Et non pas, comme semblent l'insinuer les CE, sous l'effet de concentrations de l'ordre de celles qui sont présentes dans la viande des bovins traités par des hormones à des fins anabolisantes.⁴⁶

33. Comme les États-Unis l'ont noté dans leur communication présentée à titre de réfutation, la conclusion du Rapport sur les cancérogènes selon laquelle les œstrogènes sont "notoirement cancérogènes pour l'homme"⁴⁷ n'a rien d'exceptionnel s'agissant des œstrogènes en général, tel que cela figure dans le rapport cité.⁴⁸ Comme l'ont fait remarquer les États-Unis dans leur première communication écrite, un certain nombre d'études épidémiologiques ont été consacrées aux femmes soumises à des traitements hormonaux de substitution ou utilisant des contraceptifs oraux, ce qui dans

⁴⁴ Voir la première communication écrite des États-Unis, paragraphe 51 ("en outre, les concentrations d'œstradiol-17 β présentes dans la viande de bovins traités ne sont pas sensiblement différentes de celles que l'on trouve chez les animaux non traités, autrement dit, les résidus hormonaux présents dans la viande des bovins traités aux hormones se situent parfaitement dans les limites physiologiques normales. S'il est vrai que les concentrations tissulaires d'œstradiol-17 β chez les animaux traités peuvent être légèrement plus élevées que chez les animaux non traités, la différence est beaucoup plus faible que les importantes variations observées chez les femelles gravides ou au cours de leur cycle reproductif, en conséquence de quoi ces concentrations sont parfaitement dans les limites des valeurs normales". (c'est nous qui soulignons)

⁴⁵ De fait, les experts sont en règle générale d'accord avec ce qu'indiquent les États-Unis, sauf en ce qui concerne le nombre d'animaux gravides qui entrent effectivement dans la chaîne alimentaire humaine. Voir toutefois, dans le projet de rapport de 2005 du Comité des produits vétérinaires, le paragraphe 1.6: *Risks Associated with the Use of Hormonal Substances in Food-Producing Animals* ("Rapport de 2005 du Royaume-Uni") (pièce US-20). ("En outre, il y a une certaine proportion de bêtes gravides parmi les vaches et les génisses qui entrent dans la chaîne alimentaire. La viande de ces animaux peut également avoir une teneur plus élevée en œstrogènes produits par l'unité feto-placentaire. Lorsque, comme cela est prévu, l'interdiction d'introduire dans la chaîne alimentaire de la viande d'animaux de plus de 30 mois sera levée, environ 25 pour cent des vaches destinées à l'abattage qui entreront dans la chaîne alimentaire seront vraisemblablement gravides (Singleton & Dobson, 1995). La viande de ces animaux augmentera sensiblement la concentration d'œstrogènes qui entre actuellement dans la chaîne alimentaire à partir de cette source.")

⁴⁶ Voir le Rapport de 2002 sur les cancérogènes, page 1 (c'est nous qui soulignons). À noter également que ce rapport traite des œstrogènes en général. ("Cette liste des œstrogènes stéroïdiens ... vaut pour toutes les substances chimiques de ce groupe de stéroïdes.") (pièce US-26) Voir la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, paragraphes 38 à 40.

⁴⁷ Réponses des Communautés européennes aux questions du Groupe spécial après la première réunion de fond, paragraphes 98 et 99.

⁴⁸ Voir le Rapport de 2002 sur les cancérogènes, page 1 ("Cette liste des œstrogènes stéroïdiens ... vaut pour toutes les substances chimiques de ce groupe de stéroïdes.") (pièce US-26) D'ailleurs le rapport de 1987 du CIRC aboutit à une conclusion similaire concernant les œstrogènes en général, mais le Groupe spécial *Hormones* a considéré que cette conclusion avait été prise en compte dans les évaluations du Comité mixte portant sur le risque en question – à savoir le risque lié à la présence de résidus d'œstradiol-17 β dans la viande de bovins traités par cette hormone à des fins anabolisantes conformément aux bonnes pratiques vétérinaires. Voir le rapport du Groupe spécial, paragraphe 8.129.

les deux cas comporte la prise d'œstrogènes.⁴⁹ Le Rapport sur les cancérogènes prend ces études en considération dans son analyse, ainsi que les conclusions du Rapport de 1999 du Centre international de recherche sur le cancer ("CIRC").⁵⁰ Le Comité mixte a également pris ces mêmes études en considération en 1999, notant que "les études épidémiologiques portant sur des femmes qui prenaient des œstrogènes soit seuls, soit en association avec de la progestérone ou d'autres androgènes, ont montré que le risque de cancer n'était pas modifié pour la plupart des localisations; toutefois, il y avait une augmentation du risque de cancer de l'endomètre et de cancer du sein".⁵¹ Le Comité mixte a cependant attribué ces effets à "l'activité hormonale des œstrogènes", c'est-à-dire à des concentrations d'œstradiol-17β ou d'autres œstrogènes suffisamment élevées pour avoir un effet hormonal sur le consommateur.⁵² C'est l'une des raisons pour lesquelles le Comité mixte a considéré que les concentrations d'œstradiol-17β présentes dans la viande de bovins traités par cette hormone à des fins anabolisantes conformément aux bonnes pratiques vétérinaires (c'est-à-dire des concentrations infiniment plus faibles que celles qui provoquent des effets hormonaux) ne présentent aucun danger.

34. Les CE font également observer que "ni M. Boobis ni M. Boisseau ne mentionnent le fait que le CIRC a classé l'œstradiol-17β dans le Groupe 1 des substances cancérogènes pour l'homme en raison de preuves de cancérogénicité suffisantes et qu'il a placé la progestérone et la testostérone dans le Groupe 2B des substances pouvant être cancérogènes pour l'homme". Cela dit, il n'est pas du tout surprenant que MM. Boobis et Boisseau n'aient pas cité le CIRC puisque les conclusions de cet organisme sont sans rapport avec les concentrations de l'une ou l'autre de ces hormones qui sont présentes dans la viande des bovins traités à des fins anabolisantes (le sujet du présent différend). Lorsque le CMV des Communautés européennes a conclu à la non-génotoxicité de l'œstradiol-17β et de la progestérone, il a examiné le Rapport de 1999 du CIRC que les CE citent dans leurs observations. Le CMV est arrivé à la conclusion suivante: **"les examens approfondis auxquels le CIRC et le Comité mixte se sont livrés récemment ont également confirmé que l'action tumorogène des hormones, et en particulier de l'œstradiol-17β, chez l'homme et l'animal résulte de la stimulation qu'elles exercent, par l'intermédiaire de leurs récepteurs, sur la division cellulaire des cellules somatiques, et que les propriétés génotoxiques potentielles de ces composés ne s'exprimeraient pas *in vivo* et/ou ne joueraient aucun rôle dans l'activité tumorogène."**⁵³ Par conséquent, MM. Boisseau et Boobis auraient pu citer le CIRC à l'appui de leur conclusion selon laquelle tout effet exercé par l'œstradiol-17β ne pourrait être imputable qu'à la présence de concentrations de l'ordre de celles qui sont nécessaires à la manifestation de son activité hormonale et non aux concentrations infiniment plus faibles auxquelles les résidus hormonaux se trouvent dans la viande des bovins traités.

35. Enfin, comme indiqué plus haut aux paragraphes 13 et 14 et contrairement à ce qu'affirment les CE, les conclusions auxquelles est parvenu le CMV des Communautés européennes au sujet des hormones naturelles sont tout à fait intéressantes eu égard au présent différend car elles concernent l'activité fondamentale des hormones. À des concentrations inférieures à celles qui sont nécessaires à la manifestation de l'activité hormonale, des hormones telles que l'œstradiol-17β ou la progestérone, qu'elles soient utilisées à des fins anabolisantes ou pour des raisons zootechniques ou thérapeutiques, sont soit génotoxiques, soit non génotoxiques et ce, quel que soit le but dans lequel elles sont utilisées:

⁴⁹ Voir la première communication écrite des États-Unis, paragraphes 56, 69, 127 et 146.

⁵⁰ Voir le Rapport sur les cancérogènes, page 1 (pièce US-26).

⁵¹ 52^{ème} rapport du JECFA (2000), page 60 (pièce US-5).

⁵² 52^{ème} rapport du JECFA (2000), page 60 (pièce US-5).

⁵³ Rapport de 1999 du CMV, pages 8 et 9 (pièce US-5), citant le 52^{ème} rapport du JECFA et le Rapport de 1999 du Centre international de recherche sur le cancer (c'est nous qui soulignons). Voir également le rapport de 2005 du Royaume-Uni, § 1.5.1 ("il y a une quantité impressionnante de données selon lesquelles les effets des stéroïdes sexuels dépendent de la dose et qui témoignent de l'existence d'un seuil en dessous duquel aucun effet biologique ne se produira".) (pièce US-20)

stimulation de la croissance, thérapie ou zootechnie. Le CMV a considéré qu'elles ne sont pas génotoxiques.

36. Question n° 13: Les CE tentent de discréditer les avis émis par M. Boisseau (qui estime que "l'évaluation des risques des CE n'a pas apporté la confirmation que, malgré le potentiel génotoxique de l'hormone, les résidus d'œstradiol-17 β peuvent avoir des effets de formation et d'activation de tumeurs chez l'homme") et par M. Boobis (qui conclut que "[l]es CE n'ont pas identifié d'effets indésirables sur la santé humaine pouvant résulter de la présence de résidus d'œstradiol dans la viande provenant d'animaux traités. La raison en est que l'analyse effectuée était orientée principalement vers l'identification des dangers") en notant que le Comité mixte est arrivé à la conclusion que "la cancérogénicité de l'œstradiol-17 β est très probablement un résultat de son interaction avec des récepteurs hormonaux". La citation que les CE font du Comité mixte est incompréhensible car 1) le Comité mixte a jugé que les hormones naturelles ne s'étaient pas révélées génotoxiques *in vivo* et 2) la conséquence négative de la conclusion du Comité mixte citée plus haut est que l'œstradiol-17 β n'est pas cancérogène aux concentrations infiniment plus faibles (insuffisantes pour stimuler les récepteurs hormonaux) qui sont présentes dans les résidus que contient la viande de bovins traités. Si les CE donnent à entendre que l'on peut poser par hypothèse que l'œstradiol-17 β est génotoxique aux concentrations présentes dans la viande des bovins traités, ce risque supposé n'est pas suffisant à lui seul pour justifier l'interdiction imposée à la viande et aux produits carnés issus d'animaux traités par cette hormone. Les États-Unis ont d'ailleurs montré que l'hypothèse d'un tel risque n'est pas étayée par les données scientifiques.

37. Les CE estiment que "la cancérogénicité des œstrogènes est principalement due au stress oxydant et à la formation d'adduits avec l'ADN dont sont responsables leurs métabolites catéchiques", mais elles n'apportent pas la preuve que les métabolites catéchiques jouent le rôle d'initiateurs ou de promoteurs tumoraux *in vivo*.⁵⁴ En outre, tout en faisant observer qu'"il faut également prendre en compte les résidus constitués d'œstradiol-alpha et qui sont susceptibles d'être métabolisés dans l'organisme du consommateur en dérivés catéchiques tout aussi à même que l'œstradiol de former des adduits ou de provoquer un stress oxydant", les CE ne fournissent aucune preuve à l'appui de cette conclusion. Chez les bovins, l'œstradiol-17 α est le principal métabolite de l'œstradiol-17 β . Les CE laissent maintenant entendre que l'œstradiol-17 α est présent dans la viande de bœuf et pourrait subir une métabolisation ultérieure en œstrogènes catéchiques dans l'organisme du consommateur. La faiblesse de cet argument tient à plusieurs raisons: 1) Maume *et al.*⁵⁵ ont montré qu'après pose d'un seul implant, les concentrations d'œstradiol-17 α ne sont élevées que dans le foie et le rein, à l'exclusion du muscle; 2) les CE ont tenté, sans succès, de prouver que l'œstradiol-17 α pouvait être converti en œstrogènes catéchiques par les cellules intestinales humaines⁵⁶; et 3) l'œstradiol-17 α ne semble pas être cancérogène⁵⁷, ce qui ne cadre donc pas avec la théorie des CE selon laquelle les œstrogènes sont des cancérogènes génotoxiques (par l'intermédiaire de leurs métabolites catéchiques).

38. Enfin, quand elles déclarent souscrire aux remarques de M. Guttenplan, elles passent sous silence le fait que cet expert note que "[l]es preuves permettant d'évaluer la survenance des effets indésirables sont faibles"⁵⁸; que dans les Avis des CE, "les lignes directrices du Codex ont été appliquées de façon imparfaite"⁵⁹; qu'"on ne peut exclure les effets indésirables, ceux-ci sont toutefois improbables si les bonnes pratiques vétérinaires sont respectées"⁶⁰; et que, en ce qui

⁵⁴ Voir plus haut l'analyse que font les États-Unis des articles de Bhat et Russo dans leurs observations au sujet de la question n° 7.

⁵⁵ Pièce EC-78.

⁵⁶ Pièce EC-51C.

⁵⁷ Fritsche S. & Steinhart H. Occurrence of hormonally active compounds in food: a review. Eur Food Res Technol 1999; 209: 153-179.

⁵⁸ Réponses de M. Guttenplan (question n° 13), page 3.

⁵⁹ Réponses de M. Guttenplan (question n° 14), page 4.

⁶⁰ Réponses de M. Guttenplan (question n° 15), page 4.

concerne le modèle constitué par le hamster doré, "le rein [n'étant] pas une cible connue de l'œstradiol chez l'homme, l'extrapolation vers l'homme est incertaine".⁶¹ Les CE citent également des études complémentaires sur lesquelles elles disent s'être appuyées pour décider de frapper l'œstradiol-17 β d'interdiction permanente. Plusieurs de ces études n'avaient pas encore été publiées au moment où les CE ont mis la dernière main aux Avis de 1999 et 2002 sur lesquels elles se sont fondées, à ce qu'elles disent, pour décider cette interdiction. Dans ces conditions, ces études ne peuvent pas être invoquées pour une analyse de "l'évaluation des risques" des CE ni pour déterminer si l'interdiction permanente de l'œstradiol-17 β repose effectivement sur une évaluation des risques au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS. De toute manière, comme on le verra plus bas, aucune de ces études n'est favorable à l'argumentation des CE.

39. Par exemple, dans l'étude de Turan *et al.*, des rats qui avaient été exposés à des doses très élevées d'œstradiol-17 β – des doses bien supérieures à celles qui résultent de la consommation de viande issue de bovins traités par cette hormone à des fins anabolisantes – ont présenté des tumeurs mammaires. Toutefois, le traitement de rats avec des œstrogènes catéchiques (qui, aux dires des CE, ont le "mauvais rôle" dans leur théorie de la génotoxicité des hormones) n'a pas provoqué de tumeurs. Cette étude confirme le "lien entre une exposition élevée et prolongée à des œstrogènes endogènes ou exogènes et le cancer mammaire" (conclusion qui ne peut s'appliquer aux concentrations hormonales beaucoup plus faibles qui sont présentes sous forme de résidus dans la viande des bovins traités), mais en fait, elle fournit des arguments contre la théorie des CE selon laquelle les œstrogènes catéchiques sont à la base du mécanisme qui déclenche ce cancer.

40. Dans l'étude de Yue *et al.*, les auteurs ont observé l'apparition spontanée de tumeurs mammaires chez des souris ERKO/Wnt-1.⁶² Les auteurs qualifient leurs résultats de "préliminaires" et signalent que l'interprétation des données concernant les souris ERKO/Wnt-1 recèle un certain nombre de pièges. Chez ces souris: 1) les concentrations d'œstradiol-17 β circulant sont trois à cinq fois plus élevées que la normale; 2) la capacité du tissu mammaire d'inactiver l'œstradiol hydroxylé en position 4 (qui, selon les CE, joue le "mauvais rôle" dans leur théorie de la génotoxicité des hormones) est affaiblie; et 3) il est possible que les récepteurs aux œstrogènes soient exprimés à un faible niveau. Par conséquent, les résultats préliminaires de cette étude n'apportent pas la preuve définitive que des tumeurs mammaires peuvent se former en l'absence de récepteurs aux œstrogènes. En réalité, ces travaux montrent simplement que des tumeurs mammaires peuvent apparaître chez les souris ERKO/Wnt-1 en présence de concentrations d'œstrogènes supérieures aux valeurs physiologiques et de concentrations anormalement élevées d'œstrogènes catéchiques et l'on ne peut exclure que cette tumorigénèse s'effectue, au moins en partie, par le canal des récepteurs aux œstrogènes.

41. Dans l'étude de Takahashi *et al.*, les auteurs ont provoqué la formation d'adénocarcinomes en exposant des souris par voie sous-cutanée à de faibles doses d'œstradiol-17 β et en leur administrant conjointement un cancérigène chimique, l'éthylnitroso-urée (ENU), par voie intra-utérine. Comme les États-Unis l'expliquent aux paragraphes 73 et 78 de leurs observations sur les réponses des experts, la voie d'administration de l'œstradiol-17 β par injection sous-cutanée à l'animal n'est pas valable pour une étude de l'ingestion de ce composé présent dans la viande de bœuf car elle court-circuite l'important métabolisme de premier passage qui se produit au niveau de l'intestin et du foie lorsqu'il y a consommation de cette viande. Dans ces conditions, on peut mettre en doute l'intérêt du travail de Takahashi *et al.* pour l'étude des effets potentiels de l'œstradiol-17 β présent dans la viande de bœuf.

42. Les CE notent également que "le nombre de cellules souches potentiellement cancérigènes déterminerait le risque de cancérisation", mais pour l'instant il s'agit d'une simple conjecture, non

⁶¹ Réponses de M. Guttenplan (question n° 14), page 3.

⁶² Les souris ERKO-Wnt-1 sont des souris transgéniques qui n'expriment pas les récepteurs aux œstrogènes α .

fondée sur des données expérimentales. Comme indiqué dans un article de Smalley & Ashworth communiqué par les CE⁶³, "on n'a pas encore identifié de manière définitive un système constitué de cellules souches mammaires adultes".

43. Enfin, il y a l'article d'Ahlgren *et al.* qui rend compte d'une étude épidémiologique portant sur des femmes danoises et qui conclut à l'existence d'un lien entre le poids de naissance et le développement au cours de l'enfance d'une part, et le risque de cancer du sein, d'autre part. Comme l'étude d'Ahlgren *et al.* n'examine ni les populations de cellules souches, ni l'exposition à l'œstradiol-17β, elle n'a pas d'intérêt pour la présente analyse.

44. Question n° 14: Pour confirmer qu'elles ont effectué une évaluation des risques dans le cas de l'œstradiol-17β, les CE invoquent la réponse de M. Boisseau. Or, les États-Unis ne parviennent pas à trouver dans cette réponse la moindre indication allant dans ce sens. Les États-Unis constatent plutôt que, selon M. Boisseau, les CE "soutiennent seulement" avoir effectué une évaluation des risques. Cet expert ne reconnaît nulle part que les CE y ont effectivement procédé. En ce qui concerne la citation des propos de M. Guttenplan, celui-ci, comme on l'a vu plus haut, conclut que "les lignes directrices du Codex ont été appliquées de façon imparfaite", que la caractérisation des dangers est "limitée" à cause du modèle animal utilisé (le rein de hamster doré; le rein n'est pas une cible connue de l'œstradiol chez l'homme de sorte que l'extrapolation à l'homme est incertaine) et que "la caractérisation des risques est très qualitative, dans le meilleur des cas". Les CE s'efforcent de rattraper ce que dit M. Guttenplan à propos du caractère "limité" de la caractérisation des dangers en citant des études qui ne figurent apparemment pas dans leurs Avis et qui n'ont pas non plus été présentées par les CE à l'appui de leur mesure d'interdiction pendant le déroulement des débats.

45. Les CE indiquent qu'elles sont en "désaccord" avec M. Boobis. Elles ne précisent pas pour quelle raison elles jugent que la réponse de cet expert n'est pas appropriée ou fondée sur des données scientifiques et se bornent à dire qu'elles estiment qu'il n'a pas "lu avec attention" leurs Avis. Il est fort probable que si les CE sont en désaccord avec M. Boobis, c'est parce qu'il conclut que "l'évaluation des risques liés à l'œstradiol-17β ne respecte pas les quatre étapes du paradigme d'évaluation des risques du Codex. Même si l'on avait conclu que l'œstradiol est un cancérigène génotoxique, les quatre étapes devraient avoir été respectées."

46. Question n° 15: Les CE rappellent "à l'attention" de M. Guttenplan que le terme "potentiel" a été interprété par l'Organe d'appel comme signifiant "possible". On ne voit pourtant pas très bien pourquoi il était nécessaire d'éclaircir ce point étant donné que M. Guttenplan avait déjà considéré que "si l'on estime que l'expression "susceptible de" implique une possibilité, alors on ne peut exclure les effets indésirables. Ceux-ci sont toutefois improbables si les bonnes pratiques vétérinaires sont respectées." En ce qui concerne M. Boobis et M. Boisseau, les CE s'efforcent de contrer leur position en faisant observer qu'elle "est conditionnée par le fait qu'ils considèrent que l'œstradiol-17β ne peut provoquer un cancer que selon des processus s'effectuant par l'intermédiaire des récepteurs", un point de vue qui, selon les CE, "ne tient plus sur le plan scientifique compte tenu des données récentes citées par les Communautés européennes". Les États-Unis notent que les réponses de MM. Boobis et Boisseau se fondent sur exactement les mêmes données que celles auxquelles les CE font référence. Ces deux experts estiment, après avoir examiné ces données, que l'œstradiol-17β provoque des cancers uniquement selon un processus mettant en jeu ses récepteurs et que les CE n'ont pas été en mesure de fournir la moindre preuve qui leur permette de conclure que tel n'est pas le cas. Les CE affirment qu'en "lisant entre les lignes" des déclarations de MM. Boobis et Boisseau, le Groupe spécial s'apercevra tout de même que ces deux experts "ne semblent pas totalement nier que les résidus présents dans la viande d'animaux traités par cette hormone pour stimuler leur croissance pourraient avoir des effets indésirables". Les CE n'apportent aucune preuve à l'appui de cette supputation.

⁶³ Pièce EC-100.

47. M. Cogliano, tout en notant que le fait que l'œstradiol-17 β ait été identifié comme étant un agent cancérigène pour l'homme "signifie que ce composé est susceptible d'exercer des effets indésirables sur la santé humaine"⁶⁴ lorsqu'il est consommé dans la viande d'animaux traités aux hormones à des fins anabolisantes, précise néanmoins que "les CE n'ont pas établi que la génotoxicité et la multiplication cellulaire seraient induites par les concentrations d'œstradiol-17 β trouvées dans les résidus présents dans la viande, ajoutées aux concentrations préexistantes chez les personnes exposées"⁶⁵, déclaration qui semble confirmer que les CE n'ont pas été en mesure de démontrer que les résidus d'œstradiol-17 β présents dans la viande des bovins traités ont des effets cancérigènes ou génotoxiques.⁶⁶

48. Question n° 16: Comme cela a été noté plus haut, les CE s'efforcent de décrédibiliser le point de vue de M. Boisseau en faisant observer que cet expert se fonde sur les conclusions du JECFA jugées par elles obsolètes, et qu'il passe sous silence les "données plus récentes" évoquées par les CE, "lesquelles montrent que l'œstradiol-17 β , la progestérone, le zéranol et très vraisemblablement la testostérone peuvent avoir des effets génotoxiques directs". Comme les États-Unis en ont apporté la démonstration et comme les experts l'ont confirmé, les CE n'ont pas établi l'existence de tels effets.⁶⁷ Il est donc tout à fait raisonnable, pour M. Boisseau, de s'appuyer sur les conclusions du Comité mixte au sujet des hormones. En ce qui concerne l'acétate de mélangestrol et l'acétate de trenbolone, les CE font remarquer que "les données ne sont peut-être pas concluantes mais les indications sont suffisantes pour qu'on les considère comme potentiellement génotoxiques, même si nos connaissances scientifiques comportent encore de sérieuses lacunes". Les réponses des experts confirment toutefois que ces hormones ne sont pas génotoxiques⁶⁸ et qu'il n'y a pas de "sérieuses lacunes" dans nos connaissances scientifiques concernant l'acétate de mélangestrol et l'acétate de trenbolone.⁶⁹ En réalité, les résultats de l'une des propres "17 études" des CE indiquent que l'acétate de mélangestrol est dénué d'activité génotoxique et que la trenbolone et le zéranol ne sont pas non plus génotoxiques, sauf à des concentrations très élevées et par ailleurs cytotoxiques (c'est-à-dire assez fortes pour provoquer la mort cellulaire).⁷⁰

49. Les CE considèrent que la réponse de M. Boobis est "juridiquement inappropriée"⁷¹, s'efforçant par là de rejeter les observations factuelles de cet expert, qui reposent visiblement sur un

⁶⁴ Réponses de M. Vincent Cogliano aux questions du Groupe spécial ("Réponses de M. Cogliano") (question n° 15), page 1.

⁶⁵ Réponses de M. Cogliano (question n° 18), page 1.

⁶⁶ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, paragraphe 43.

⁶⁷ Voir, par exemple, les observations des États-Unis sur les réponses des experts, paragraphes 34 à 45 et 83 à 85. Voir également les réponses de M. Cogliano (question n° 18), page 1 ("les CE n'ont pas établi que la génotoxicité et la multiplication cellulaire seraient induites par les concentrations d'œstradiol-17 β trouvées dans les résidus présents dans la viande, ajoutées aux concentrations préexistantes chez les personnes exposées.")

⁶⁸ Voir, par exemple, les réponses de M. Guttenplan (question n° 21), page 6 ("[L]es CE n'ont présenté aucune preuve concluante de la génotoxicité potentielle des cinq hormones autres que l'œstradiol-17 β lorsqu'elles sont consommées en tant que résidus dans la viande.")

⁶⁹ Voir, par exemple, les observations des États-Unis sur les réponses des experts, paragraphes 49 à 58. Les CE relèvent également que M. Boisseau ne prend pas en considération "l'évaluation qualitative du risque" dans sa réponse. Comme on l'a fait remarquer plus haut, en tant qu'expert, il n'a aucune raison de le faire car il s'agit d'un point de nature juridique. Par ailleurs, que l'évaluation effectuée par un Membre soit qualitative ou quantitative, ce qui compte c'est que les conclusions qu'il en tire soient étayées par les preuves scientifiques à la base de ladite évaluation. Les experts ont confirmé que les preuves scientifiques sur lesquelles s'appuient les CE ne corroborent pas les conclusions auxquelles elles sont arrivées au sujet des hormones (à savoir qu'elles sont génotoxiques aux concentrations présentes dans les résidus contenus dans la viande des bovins traités à des fins anabolisantes). Voir le rapport du Groupe spécial *Japon – Pommes (article 21:5)*, paragraphes 8.145 et 8.146.

⁷⁰ Voir la pièce EC-8.

⁷¹ Ainsi qu'on l'a fait remarquer plus haut, la réponse de M. Boobis, comme ce serait le cas pour n'importe quel autre expert, ne comporte aucune observation ou constatation de nature juridique; il est donc difficile de comprendre en quoi elle est "juridiquement inappropriée".

examen approfondi de la littérature scientifique: "les effets cancérigènes de l'œstradiol semblent être une conséquence de son activité endocrine" et "les lignes directrices relatives aux tests de génotoxicité exigent qu'un résultat positif *in vitro* soit confirmé par un essai *in vivo* approprié" (citation d'un document d'orientation rédigé en 2004 par le propre CMV des CE).

50. Les CE tentent d'étayer leur argumentation en affirmant que selon les conclusions de M. Guttenplan, "les données plus récentes citées par les Communautés européennes vont effectivement dans le sens des résultats évoqués, à savoir que l'action génotoxique de ces substances n'est pas uniquement imputable à leur activité hormonale". Les États-Unis estiment cependant que la réponse de M. Guttenplan n'est pas aussi tranchée que le laissent entendre les CE. En fait, sans faire référence à des preuves scientifiques précises⁷², cet expert observe d'une part que les Avis des CE "indiquent effectivement qu'un mécanisme autre que l'activité hormonale est possible", mais que, d'autre part, "les États-Unis et le Canada citent d'autres rapports indiquant que les effets génotoxiques des œstrogènes sont improbables". Voilà une déclaration qui est loin de confirmer que les études citées par les CE corroborent les conclusions figurant dans leurs Avis. Par ailleurs, M. Guttenplan note à un autre moment qu'"on ne peut exclure les effets indésirables. Ceux-ci sont toutefois improbables si les bonnes pratiques vétérinaires sont respectées"⁷³, ce qui tendrait à démontrer qu'en fait, il ne pense pas qu'à leur niveau de concentration dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes, les résidus hormonaux puissent être cancérigènes.

51. Enfin, d'un point de vue général, les États-Unis constatent que les CE mettent en avant, pour prouver que leur situation ne correspond pas à celle qui a été envisagée par le Comité mixte, le niveau de protection contre les risques liés aux six hormones qu'elles jugent approprié, à savoir "l'absence de risques imputables aux résidus hormonaux". Jusqu'ici, les États-Unis pensaient que le niveau de protection jugé approprié par les CE correspondait à "l'absence de risques supplémentaires ou additionnels" imputables aux résidus d'hormones anabolisantes, notamment du fait que c'est ainsi que les CE avaient défini leur niveau de protection à la section 1.2 de leur Avis de 1999 ("l'interdiction est la conséquence du fait que les CE ont retenu un niveau de protection sanitaire qui consiste à n'accepter aucun risque supplémentaire pour la santé humaine imputable aux résidus de ces hormones anabolisantes présents dans la viande et les produits carnés"). Comme les experts le confirment dans leurs réponses à la question n° 51 posée par le Groupe spécial, les CE n'ont pas examiné ce risque. Si les CE définissent désormais leur niveau de protection comme une "absence de risque", elles doivent de ce fait interdire toutes les utilisations de ces hormones (y compris à des fins zootechniques ou thérapeutiques, comme cela est autorisé actuellement) ainsi que la consommation de viande, d'œufs et de toutes denrées alimentaires dans lesquelles l'une ou l'autre de ces six hormones est présente à l'état naturel.

52. En outre, les CE font observer que le niveau de protection qu'elles considèrent approprié est "de nature quantitative" (contrairement au niveau de protection "qualitatif" et jugé inacceptable, qui a été fixé par le Comité mixte), ce qui ne les empêche pas de soutenir avec force détails qu'elles n'avaient pas à faire autre chose qu'une évaluation qualitative et qu'il n'y a donc pas lieu d'invoquer des analyses quantitatives. Dans le meilleur des cas, la position des CE sur le type d'évaluation qu'il y avait lieu de faire est antinomique, en particulier si, comme elles semblent l'affirmer dans leurs observations au sujet de la question n° 16, l'évaluation effectuée par le Comité mixte était trop "qualitative" à leurs fins.

53. Question n° 17: Les États-Unis notent que la conclusion des CE, selon laquelle "comme M. Guttenplan le fait remarquer à juste titre, l'absence de catéchols dans la viande ne signifie donc pas que la viande des bovins traités aux hormones ne présente aucun risque de génotoxicité", n'a rien

⁷² Les États-Unis n'ont pas pu retrouver la citation de l'étude à laquelle les CE font allusion dans leurs observations sur la réponse donnée par M. Guttenplan à la question n° 16.

⁷³ Réponses de M. Guttenplan (question n° 15), page 4.

d'extraordinaire. L'absence de catéchols n'implique pas non plus que la viande de bovins traités comporte un risque de génotoxicité.⁷⁴ Tout en convenant que la présence de ces métabolites serait un facteur important à prendre en compte dans une évaluation du potentiel génotoxique de l'œstradiol-17β, les experts s'accordent également à constater que la documentation sur laquelle s'appuient les CE n'atteste pas la présence de résidus catéchiques dans la viande. Faute d'une preuve scientifique de la présence de ces résidus dans la viande issue de bovins traités par l'œstradiol-17β à des fins anabolisantes, les CE sont dans l'impossibilité de conclure que les œstrogènes catéchiques provenant des tissus comestibles de ces bovins sont génotoxiques et qu'ils ont donc des effets cancérogènes ou tumorigènes.⁷⁵

54. Les CE notent que "ce qui est plus inquiétant pour la santé humaine, c'est la fraction des œstrogènes (œstradiol, œstradiol-alpha ou œstrone) qui va être métabolisée en dérivés catéchiques dans les tissus cibles". Cependant, comme le font remarquer les États-Unis dans l'analyse à laquelle ils se livrent au sujet de la question n° 13 ci-dessus, les CE n'ont pas fourni la moindre preuve d'une conversion possible de l'œstradiol-17α ou de l'œstrone en œstrogènes catéchiques chez l'homme. Les CE font observer que "[c]'est pour cette raison qu'il est nécessaire de procéder à une analyse complète des résidus en utilisant des méthodes de recherche et de dosage plus performantes." Toutefois, après avoir examiné les pièces présentées par les CE, on dirait que c'est précisément ce à quoi elles ont déjà procédé. Dans la pièce EC-51A, il est indiqué qu'"il a été procédé à une réévaluation quasi complète des résidus d'œstrogènes présents dans les tissus comestibles des animaux traités à l'œstradiol-17β".⁷⁶

55. Les CE font également remarquer que "le fait que l'exposition à des métabolites catéchiques ne provoque pas de tumorigénèse ne signifie pas nécessairement que ceux de ces métabolites qui se forment dans le tissu mammaire ne jouent pas un rôle dans la tumorigénèse mammaire ... si l'on n'observe pas de tumorigénèse après administration de métabolites catéchiques, c'est parce que la concentration de ces dérivés dans le tissu mammaire n'atteint probablement pas une valeur comparable à celle qui résulte de la métabolisation de l'œstradiol en catéchols dans le tissu mammaire lui-même." En fait, la crédibilité de cette affirmation repose sur la comparaison entre la concentration des œstrogènes catéchiques dans le tissu mammaire des animaux de laboratoire et celle que l'on observe effectivement *in vivo* dans le tissu mammaire humain. Pour l'instant, les résultats de cette comparaison déterminante n'ont pas été communiqués par les CE.

56. Les CE "ne peuvent s'expliquer" les réponses de MM. Boisseau et Boobis qu'en remettant en cause leurs compétences et en citant la remarque faite par l'un des scientifiques du groupe d'experts lors des débats initiaux sur l'affaire *Hormones*. Les CE n'apportent aucun élément d'appréciation de nature scientifique qui lui permette de s'inscrire en faux contre les déclarations de MM. Boobis et Boisseau. En outre, en citant certaines remarques formulées par l'Organe d'appel, elles semblent attacher davantage d'importance au fait que l'Organe d'appel se soit inquiété de ce qu'un des experts ayant participé aux débats initiaux ait fait une déclaration apparemment non étayée par le moindre fondement scientifique. En revanche, les réponses de MM. Boisseau et Boobis reposent sur une analyse des documents scientifiques officiellement enregistrés lors des présents débats.⁷⁷

57. Question n° 18: Les CE font observer qu'elles sont d'accord avec la déclaration de M. Cogliano, mais en ne se référant, semble-t-il, qu'à un fragment de la réponse de cet expert.

⁷⁴ Voir le rapport de l'Organe d'appel, paragraphe 186.

⁷⁵ Voir d'une façon générale les observations des États-Unis sur les réponses des experts, paragraphe 44.

⁷⁶ Les résultats de cette étude exhaustive n'ont pas été analysés par M. De Brabander, qui est l'expert du Groupe spécial pour la chimie des résidus.

⁷⁷ Dans sa réponse, M. Boisseau cite directement la pièce des CE portant sur les métabolites catéchiques. Par ailleurs, les États-Unis ne voient pas très bien de quelle expérience en laboratoire les deux autres experts peuvent se prévaloir pour ce qui est de l'examen des métabolites catéchiques présents dans la viande et les produits carnés; pourtant, les CE ne font pas de réserves au sujet de leurs qualifications.

Celui-ci conclut en effet: "La question est cependant de savoir si cette génotoxicité est susceptible de se manifester aux concentrations que l'on trouve dans les résidus présents dans la viande", et sur ce point, "les CE n'ont pas établi que la génotoxicité et la multiplication cellulaire seraient induites par les concentrations d'œstradiol-17β trouvées dans les résidus présents dans la viande, ajoutées aux concentrations préexistantes chez les personnes exposées". Il apparaît donc que la réponse de M. Cogliano est en totale contradiction avec l'assertion des CE selon laquelle les résidus hormonaux seraient génotoxiques aux concentrations auxquelles ils sont présents dans la viande des animaux traités.

58. Comme le notent les États-Unis dans leurs observations sur les réponses des experts, s'il est vrai que M. Guttenplan remarque qu'il existe des preuves d'une génotoxicité de l'œstradiol-17β, il n'en conclut pas pour autant que cette génotoxicité se manifesterait aux concentrations trouvées dans les résidus présents dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes. En fait, lorsqu'il indique que si l'"on ne peut exclure les effets indésirables[,] ceux-ci sont toutefois improbables si les bonnes pratiques vétérinaires sont respectées"⁷⁸, il n'est visiblement pas de cet avis.⁷⁹

59. Les CE soutiennent que la question "n'est pas de savoir si les [CE] ont établi que les concentrations constatées dans les résidus présents dans la viande s'ajoutant aux concentrations déjà présentes chez les sujets exposés provoquent des effets génotoxiques et une prolifération cellulaire", mais de déterminer si les États-Unis ont démontré que "ces effets indésirables ne sont pas susceptibles de se produire". C'est là une affirmation intéressante de la part des CE et une tentative peu convaincante de renverser la charge de la preuve. Lorsqu'elles ont décidé de frapper d'interdiction la viande issue de bovins traités par des hormones à des fins anabolisantes en arguant du fait qu'elles avaient conclu à la génotoxicité des résidus, les CE avaient à apporter la preuve que c'était effectivement le cas. Elles n'ont pas été en mesure de le faire et les experts le confirment dans leurs réponses. Les États-Unis ont expliqué en détail pourquoi les CE n'ont pas apporté, dans leurs diverses communications au Groupe spécial, des preuves scientifiques à l'appui de leur conclusion.⁸⁰ Par ailleurs, comme le fait remarquer l'Organe d'appel, "la science ne peut jamais offrir la certitude absolue qu'une substance donnée n'aura jamais d'effet négatif sur la santé".⁸¹ En réalité, ce qu'il faut se demander, c'est si les CE ont produit, à l'appui de leur mesure d'interdiction, suffisamment de données qui mettent en évidence un risque lié à la viande de bovins traités à l'œstradiol-17β à des fins anabolisantes et démontrent également que cette molécule est génotoxique aux concentrations auxquelles elle est présente dans les résidus que contient cette viande.

60. Enfin, les CE rejettent les observations de M. Boisseau qui, selon elles, "ne répondent pas à la question" ainsi que celles de M. Boobis au motif qu'elles "ne sont guère convaincantes", mais à part ces propos creux, elles n'avancent aucun argument scientifique propre à dévaloriser les avis donnés au Groupe spécial par ces deux experts. Contrairement aux assertions des CE, M. Boobis s'est visiblement consacré à une analyse approfondie, notamment des données qui, selon les CE, prouvent l'existence d'une génotoxicité *in vivo*, avant de conclure que "les preuves vont à l'encontre de toute génotoxicité *in vivo*". Pour sa part, M. Boisseau conclut en renvoyant à sa réponse à la question

⁷⁸ Réponses de M. Guttenplan (question n° 15), page 4.

⁷⁹ Les CE citent une étude de 2006 à l'appui des conclusions de M. Guttenplan, étude qui n'est pas évoquée par M. Guttenplan lui-même. Les États-Unis constatent que la date de soumission des données scientifiques est passée depuis longtemps et que les CE sont arrivées à leur conclusion finale (qui a débouché sur une interdiction permanente) sur ce point en 2003. On ne voit donc pas très bien comment une étude de 2006 pourrait justifier des Avis rédigés et une mesure adoptée trois ans avant sa publication.

⁸⁰ Voir, par exemple, la première communication écrite des États-Unis, paragraphes 152 et 153; la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, section II.B 3), pages 15 à 18 (intitulée "les Avis des CE ne prennent pas en considération les données scientifiques relatives à la génotoxicité et à la cancérogénicité de l'œstradiol-17β").

⁸¹ Rapport de l'Organe d'appel, paragraphe 186, citant le rapport du Groupe spécial (paragraphes 8.152 et 8.153).

n° 13, en rapport direct avec la question du Groupe spécial: "[e]n conclusion, l'évaluation des risques des CE n'a pas apporté la confirmation que, malgré le potentiel génotoxique de l'hormone, les résidus d'œstradiol-17 β peuvent avoir des effets de formation et d'activation de tumeurs chez l'homme."

61. Question n° 19: Les CE indiquent qu'elles partagent "dans leurs grandes lignes" les arguments développés par M. Guttenplan dans sa réponse, puis elles semblent poser une question et donner une réponse qui en fait ne figure pas dans ce qu'a dit M. Guttenplan. Les États-Unis analysent en détail la réponse de M. Guttenplan au paragraphe 38 de leurs observations sur les réponses des experts. Les CE indiquent également que "bien qu'une réparation de l'ADN puisse se produire, il est vraisemblable que cette réparation s'opère quelle que soit la dose, et que la fraction d'ADN endommagée et réparée ne change pas aux concentrations physiologiques car il est peu probable que les enzymes de réparation soient saturées". Cette observation, que les CE attribuent à M. Guttenplan, vient encore souligner le fait que les CE auraient dû tenir compte des mécanismes de réparation dans leurs Avis (mais ne l'ont pas fait). Par ailleurs, puisque comme le confirment les CE, les enzymes de réparation ne sont pas saturées dans les conditions physiologiques, il est logique de considérer qu'elles ont la capacité d'accroître leur activité lorsqu'elles sont en présence de substances xénobiotiques ou de substances génotoxiques endogènes à des concentrations élevées.⁸² Par conséquent, l'augmentation de l'activité des enzymes de réparation de l'ADN est un mécanisme qui le protège contre les dommages. Bien entendu, ces enzymes ne peuvent pas accroître indéfiniment leur activité et pourraient être submergées (c'est-à-dire saturées) en cas d'exposition très intense à des composés génotoxiques, mais rien ne prouve que cela puisse se produire en présence des très faibles quantités d'œstradiol-17 β présentes dans la viande des bovins traités.

62. Les CE notent qu'"[a]près tout, qu'un cancer apparaisse par suite de la génotoxicité ou de l'activité hormonale d'une telle substance ne revêt pas tant d'importance sur le plan réglementaire étant donné qu'en définitive le résultat est le même: un cancer chez un sujet humain." Cette observation semble en contradiction avec l'argumentation développée jusqu'ici par les CE. Les CE ont consacré énormément de temps, d'efforts et de ressources à leurs tentatives pour mettre en évidence la génotoxicité *in vitro* de l'œstradiol-17 β , mais sans réussir à prouver que la génotoxicité est à l'origine de la cancérogénicité des œstrogènes *in vivo*.

63. Les États-Unis ne sont pas parvenus à trouver la déclaration que les CE attribuent à M. Boisseau dans la réponse qu'il a donnée, mais ils prennent note de la conclusion de cet expert selon laquelle "[l]es preuves scientifiques mentionnées par les [CE] ne démontrent pas que cette affirmation puisse également s'appliquer dans le cas de l'œstradiol-17 β , de la progestérone et de la testostérone, dès lors que ces trois hormones naturelles sont produites aussi bien par l'homme que par les animaux de boucherie." Cette réponse de M. Boisseau est visiblement une réplique aux CE qui se demandent si celui-ci ne connaissait pas ou n'a pas pris en considération les études citées dans leurs Avis. Les CE citent l'article de Hilakivi-Clarke qui est analysé en détail au paragraphe 74 des observations des États-Unis sur les réponses des experts.

64. Les CE font également valoir que la déclaration de M. Boisseau "n'est pas recevable sur le plan scientifique" car "[s]elon les Communautés européennes, il ne fait aucun doute qu'il y a un lien entre l'exposition à l'œstradiol-17 β au cours du développement ... et le risque de cancer mammaire à un stade ultérieur de l'existence." Cependant, le point de vue des CE sur les preuves scientifiques est une chose, et ce que ces preuves démontrent en réalité en est une autre. Les CE n'ont pas été en mesure de démontrer que les données scientifiques étayaient effectivement leur thèse.⁸³

⁸² Voir Brusick, D., Principles and Methods of Toxicology, 4^{ème} édition, 2001, page 825.

⁸³ Voir les réponses de MM. Boisseau, Boobis, Cogliano et Guttenplan à la question n° 26 du Groupe spécial ("Les preuves scientifiques, en particulier les études épidémiologiques, auxquelles font référence les Communautés européennes mettent-elles en évidence un rapport entre le cancer et les résidus d'activateurs de

65. Les CE ne donnent ni preuves ni arguments qui soient de nature à remettre en cause les avis exprimés par M. Boobis ("[i]l n'existe aucune preuve concluante indiquant que l'œstradiol est génotoxique *in vivo* ou qu'il provoque le cancer par un mécanisme génotoxique. En fait, les preuves indiquent le contraire. En conséquence, les preuves scientifiques ne soutiennent pas sur ce point les conclusions des CE lorsqu'elles affirment que les concentrations d'hormones dans la viande des animaux traités ne sont pas pertinentes.")

66. Question n° 20: Les CE font valoir que la réponse de M. Boobis "s'appuie ... sur les hypothèses erronées qui sont les siennes, à savoir que l'œstradiol-17 β n'est pas génotoxique" et elles poursuivent en notant que si "ces hypothèses sont fausses, comme le montrent clairement les données scientifiques disponibles, les affirmations de M. Boobis – qui sont déjà nuancées – perdent tout leur sens". Les États-Unis ont fait remarquer plus haut à plusieurs reprises que les observations de M. Boobis sont absolument fondées sur des données scientifiques et que ce sont les CE qui n'ont pas été capables d'apporter les preuves nécessaires pour étayer les conclusions auxquelles elles sont parvenues au sujet de l'œstradiol-17 β . D'ailleurs, les conclusions de M. Boobis ("Je ne crois pas que la conclusion du JECFA selon laquelle l'œstradiol est "potentiellement génotoxique" ait eu une incidence sur ses recommandations concernant cette hormone"; "[l]a conclusion du JECFA concernant la génotoxicité était basée sur des résultats positifs obtenus dans certains tests *in vitro*, mais les preuves allaient à l'encontre d'une réaction mutagène *in vivo*") sont corroborées par les réponses du Comité mixte lui-même.⁸⁴ Les CE estiment également que les réponses de MM. Boisseau et Boobis ne doivent pas être prises en considération au motif que ces derniers "n'ont pas effectué de travaux expérimentaux portant directement sur ces hormones au cours de leur vie professionnelle et ne sont donc pas compétents en la matière". Les États-Unis se sont exprimés plus haut sur ce point à plusieurs reprises. En l'occurrence, si l'on se fonde sur leurs CV respectifs, on constate qu'en ce qui concerne la connaissance du processus décisionnel du Comité mixte, MM. Boisseau et Boobis ont davantage d'expérience que n'importe lequel des autres experts.

67. Les CE reprochent à MM. Boobis et Boisseau de considérer que "les évaluations du JECFA sont paroles d'Évangile, bien qu'ils sachent que les évaluations effectuées en 1988 et en 1999 par le Comité mixte sont dépassées par rapport aux données et aux critères scientifiques d'aujourd'hui". Les États-Unis n'ont trouvé aucune considération de ce genre dans les réponses données par l'un et l'autre de ces experts. En réalité, les réponses des deux experts montrent qu'ils ne pensent en aucun cas que les évaluations du Comité mixtes soient "dépassées".

68. Les CE notent que, "comme les Communautés européennes n'ont cessé de le faire valoir" depuis le différend initial au sujet des *Hormones*, "la génotoxicité de cette hormone n'est plus sérieusement contestée et elle a été reconnue et notée pour la première fois par le Comité mixte dans la nouvelle évaluation des trois hormones naturelles qui figure dans son rapport de 1999". D'une part, le fait que les CE aient fait valoir un argument ne signifie pas que cet argument repose réellement sur des preuves scientifiques. De fait, c'est un argument que les CE ont avancé lors du litige initial et elles tentent simplement d'infirmer ce que l'OMC a déjà établi. En réalité, les experts ont confirmé que, si tant est qu'il existe un lien entre la question de la génotoxicité et les résidus hormonaux présents dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes, il n'y a pas de preuves d'un effet génotoxique.⁸⁵ D'autre part, les experts ont confirmé que même si le Comité mixte a reconnu que ces

croissance hormonaux? Dans leur évaluation des risques de 1999, les Communautés européennes font allusion aux taux plus élevés de cancers du sein et de la prostate observés aux États-Unis par rapport aux Communautés européennes. Est-il possible d'établir un lien entre ces statistiques et la consommation de viande d'animaux traités à l'aide des hormones mises en cause?") Les experts sont unanimes à confirmer que les CE n'ont pas mis en évidence l'existence d'un lien entre la consommation des résidus hormonaux présents dans la viande et le cancer du sein.

⁸⁴ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, paragraphe 41.

⁸⁵ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, sections C.2 et C.3 b).

composés sont "potentiellement génotoxiques", cela n'affecte en rien sa conclusion finale, à savoir que l'utilisation des hormones pour stimuler la croissance du bétail ne présente aucun danger.⁸⁶

69. En outre, les CE interrogent à plusieurs reprises M. Boobis sur le point de savoir s'il peut "garantir" aux autorités des CE que les résidus d'hormones présents dans la viande "ne vont pas accroître le risque de cancer". Les États-Unis pensent que ces effets de manches des CE sont tout à fait déplacés ici, car ce qui est demandé aux experts, c'est de donner des réponses aux questions d'ordre scientifique qui leur sont posées par le Groupe spécial. Insinuer que M. Boobis se doit de donner des assurances aux CE sur ces points n'est rien d'autre qu'une tentative à peine voilée de contraindre cet expert à modifier le point de vue scientifique qu'il a clairement exprimé après avoir examiné en toute honnêteté les documents produits par les CE à l'appui de leur mesure d'interdiction. Par ailleurs, comme l'a fait remarquer l'Organe d'appel, "la science ne peut jamais offrir la certitude absolue qu'une substance donnée n'aura jamais d'effet négatif sur la santé".⁸⁷ Ce qu'il faut plutôt se demander, c'est si les CE ont apporté, à l'appui de leur mesure d'interdiction, suffisamment de preuves montrant qu'il y a un risque à consommer de la viande de bovins traités à l'œstradiol-17β à des fins anabolisantes. Les États-Unis pourraient tout aussi bien demander aux CE de leur garantir que les exportations de boissons alcoolisées qu'elles destinent aux États-Unis ne constituent pas une menace supplémentaire pour la santé humaine ou encore que leurs exportations de produits agricoles ne comportent pas un risque accru d'introduction de ravageurs étrangers. Nul ne peut garantir qu'on ne découvrira pas l'existence d'un risque dans l'avenir et l'Accord SPS n'exige pas pareille garantie. Il s'agit plutôt de savoir ce que tendent à confirmer les principes et les données scientifiques actuels.

70. Les CE poursuivent en citant l'Organe d'appel selon lequel dans la plupart des cas, les gouvernements responsables ont tendance à fonder leurs mesures sur les points de vue "dominants"; "[d]ans d'autres cas, des gouvernements tout aussi responsables et représentatifs peuvent agir de bonne foi sur la base de ce qui peut être, à un moment donné, une opinion divergente provenant de sources compétentes et respectées." Quoi qu'il en soit, il est clair que l'Organe d'appel n'a pas dispensé les Membres de fournir les fondements et les preuves scientifiques qui étayaient cette "opinion divergente"⁸⁸ et, comme l'avancent les États-Unis et le confirment les experts, les CE n'ont pas apporté les preuves nécessaires à l'appui de leur "opinion divergente".

71. Enfin, les CE évoquent une fois de plus le Rapport de 2002 sur les cancérogènes. Comme les États-Unis le font remarquer plus haut dans leurs présentes observations au sujet des observations des CE concernant la question n° 12, les conclusions qu'en tirent ces dernières ne correspondent tout simplement pas à ce que dit le rapport.⁸⁹

72. Question n° 21: Les CE indiquent qu'elles sont "déconcertées" par les réponses de MM. Boobis et Boisseau. Bien que les CE soutiennent que le JECFA a "fait preuve de plus de prudence" que ces deux experts dans ses décisions, les États-Unis ne constatent aucune contradiction entre les conclusions du JECFA et celles de MM. Boobis et Boisseau au sujet des hormones. Les CE prétendent que leurs Avis "démontre[nt] amplement ... que ces hormones peuvent être génotoxiques et exercer d'autres effets indésirables", mais les experts (et pas uniquement MM. Boobis et Boisseau, mais également M. Cogliano) ne sont pas d'accord, notamment si les Communautés européennes font référence aux concentrations auxquelles ces hormones sont présentes dans les résidus contenus dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes.

⁸⁶ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, paragraphe 41.

⁸⁷ Rapport de l'Organe d'appel, paragraphe 186, citant le rapport du Groupe spécial, paragraphes 8.152 et 8.153.

⁸⁸ Voir le rapport du Groupe spécial *Japon – Pommes (article 21:5)*, paragraphes 8.145 et 8.146.

⁸⁹ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, paragraphe 41 et note de bas de page 97 en ce qui concerne l'analyse des réponses données par MM. Cogliano et Guttenplan. Voir également la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, paragraphes 38 à 40.

73. Les CE tentent de donner plus de poids à leur argumentation en faisant observer que "[c]omme l'indique M. Guttenplan, le potentiel génotoxique de ces hormones [les cinq hormones] est peut-être faible, mais il ne peut être exclu." En fait, cette affirmation ne tient pas compte des autres conclusions auxquelles arrive cet expert, à savoir: "[l]es CE n'ont présenté aucune preuve concluante de la génotoxicité potentielle des cinq hormones autres que l'œstradiol-17 β lorsqu'elles sont consommées en tant que résidus dans la viande" et également:

Les tests de génotoxicité menés sur la testostérone et la progestérone sont négatifs. Le zéranol peut induire une transformation des cellules épithéliales du sein en culture avec une efficacité similaire à celle de l'œstradiol, mais le mécanisme n'en est pas connu et le produit se révèle négatif ou marginalement actif dans d'autres essais. Les tests de génotoxicité *in vitro* effectués sur la trenbolone se révèlent négatifs ou montrent une activité marginale. Les tests de génotoxicité sur l'acétate de mélangestrol sont négatifs. Tout effet génotoxique des cinq hormones devrait être réduit par l'observation des bonnes pratiques vétérinaires. Ma réponse concernant les hormones n'aurait pas été différente en septembre 2003 (Avis de 2002 du CSMVSP).

Il est clair, à la lecture du texte même de la réponse donnée par M. Guttenplan, que cet expert conteste l'argumentation des CE au sujet de la génotoxicité des cinq hormones.

74. Les CE notent qu'elles ont prononcé une interdiction provisoire des cinq hormones "compte tenu des lacunes nombreuses et graves que les évaluations du CSMVSP ont clairement mises en évidence dans nos connaissances scientifiques". Toutefois, comme les États-Unis le font remarquer à la section C.3 c) de leurs observations sur les réponses des experts, ceux-ci n'ont pas constaté de "lacunes nombreuses et graves" dans les connaissances scientifiques relatives aux cinq hormones.⁹⁰

75. Question n° 22: Les CE semblent avoir omis une partie importante de la réponse donnée par M. Boobis, dans laquelle il conclut que: "[l]es processus de réparation de l'ADN [] sont parmi les plus efficaces (Arai *et al.*, 2006; Russo *et al.*, 2004), et même si une modification de ce type se produisait, il est à prévoir qu'aucun changement héréditaire n'en résulterait, du fait de la réparation de l'ADN (Arai *et al.*, 2006). Cela serait vrai, même aux niveaux d'exposition qui pourraient se produire au cas où les bonnes pratiques vétérinaires n'auraient pas été respectées." Les CE poursuivent en assurant que si toutes les hypothèses de M. Boobis étaient en réalité fausses, sa conclusion serait différente et il "devrait reconnaître que les mécanismes de réparation ne sont pas suffisants pour éliminer les lésions de l'ADN". Cette argumentation des CE est absurde puisque les données sur lesquelles M. Boobis appuie sa réponse ne sont pas fausses et qu'il ne souscrit nullement à cette conclusion.

76. Les CE tentent de jeter le doute sur la réponse de M. Guttenplan en faisant observer qu'à l'instar de M. Boobis, cet expert semble "négliger un autre point important", mais elles n'apportent aucun élément qui mette en cause les conclusions de M. Guttenplan à propos des mécanismes de réparation de l'ADN, à savoir: "[i]l n'y a aucune raison de supposer que les processus mis en œuvre pour réparer les lésions de l'ADN causées par les métabolites d'œstrogènes sont plus, ou moins, efficaces que ceux qui interviennent dans les réparations des dommages d'autres cancérrogènes"; et "[d]ans sa grande majorité, la documentation scientifique évoquée par les [CE] n'aborde aucunement le sujet des réparations de l'ADN."⁹¹ Les États-Unis donnent plus haut dans leurs observations

⁹⁰ Voir d'une façon générale les réponses des experts aux questions n° 61 et 62 du Groupe spécial. Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, section C.3 c) pour une analyse de la réponse donnée par M. Guttenplan à la question n° 62.

⁹¹ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, paragraphe 31 pour la suite de l'analyse consacrée à la réponse de M. Guttenplan au sujet des mécanismes de réparation de l'ADN.

concernant la question n° 19 des détails complémentaires relatifs aux mécanismes de réparation de l'ADN.

77. Question n° 23: Les CE s'accordent à considérer, avec MM. Cogliano et Guttenplan, qu'il faut prendre en considération une période de latence suffisamment longue dans le cas du cancer lorsqu'on procède à une évaluation des risques. Les États-Unis constatent que M. Boobis est également de cet avis, ce qui n'a rien d'extraordinaire dans le contexte du présent différend puisque les six hormones en question sont utilisées comme anabolisants chez les bovins de boucherie depuis suffisamment longtemps (plusieurs décennies) pour répondre à ce souci. M. Boisseau: "bien que les hormones en cause dans ce différend aient déjà été utilisées comme anabolisants pendant un nombre d'années suffisant, les études épidémiologiques menées sur l'homme dans ce domaine n'ont réussi à déceler aucun rapport entre la survenue de tumeurs hormonodépendantes et la consommation de viande contenant des résidus à activité hormonale issus du traitement des animaux par les activateurs de croissance." M. Boobis: "[l]es études d'observation sur l'homme (concernant par exemple les traitements hormonaux substitutifs ou les contraceptifs oraux) et les études expérimentales sur les animaux ont couvert une période suffisamment prolongée pour tenir compte de la période de latence de n'importe quel effet cancérogène des hormones." M. Guttenplan: "[e]n ce qui concerne les hormones présentes dans la viande, il semble qu'elles soient maintenant consommées depuis un nombre d'années suffisant pour que des augmentations fortes ou modérées du risque puissent être observées."

78. Question n° 24: Les CE affirment que les réponses des experts au sujet des facteurs de confusion "désavouent indirectement les États-Unis" sans toutefois donner d'argument ou d'explication à l'appui de cette assertion. Les CE invoquent à nouveau une étude relative à la fréquence du cancer du sein (citée dans leur Avis de 1999) et prétendent établir un lien entre l'utilisation des hormones à des fins anabolisantes et l'incidence du cancer. Les experts rejettent l'existence d'un tel lien dans leurs réponses à la question n° 26 posée par le Groupe spécial (M. Boisseau: (renvoyant à sa réponse à la question n° 23) "bien que les hormones en cause dans ce différend aient déjà été utilisées comme anabolisants pendant un nombre d'années suffisant, les études épidémiologiques menées sur l'homme dans ce domaine n'ont réussi à déceler aucun rapport entre la survenue de tumeurs hormonodépendantes et la consommation de viande contenant des résidus à activité hormonale issus du traitement des animaux par les activateurs de croissance"; M. Boobis: "[a]ucune preuve scientifique ne démontre l'existence d'un lien entre la consommation de viande d'animaux traités aux hormones anabolisantes et le risque de cancer chez l'homme"; M. Cogliano: "[l]es données [relatives à la différence entre les taux de cancer du sein] ne sont pas suffisamment spécifiques pour établir une relation entre ces observations"; M. Guttenplan: "[l]es études épidémiologiques ne font pas apparaître de relation entre le cancer et les résidus d'activateurs de croissance hormonaux. Les affirmations selon lesquelles les taux de cancers du sein et de la prostate observés aux États-Unis sont plus élevés que dans les Communautés européennes ne sont guère convaincantes dans la mesure où ces taux varient considérablement dans les diverses régions géographiques. Par ailleurs, les différences des taux de cancers du sein et de la prostate entre les États-Unis et les Communautés européennes sont relativement faibles.")

79. Question n° 25: Les CE tentent à nouveau de rejeter la réponse de M. Boobis en contestant ses qualifications en tant qu'expert. Ce point a été abordé plus haut à plusieurs reprises. Les CE prétendent également que le point de vue du Comité mixte se fonde sur "des données datant des années 1970-1980" et qu'elles ont maintenant fourni "des éléments de preuve plus récents". Cette assertion au sujet des dates auxquelles remontent les données examinées par le Comité mixte est tout simplement une contrevérité. Par exemple, lors de sa 52^{ème} réunion en 1999, le Comité mixte a examiné plusieurs documents scientifiques récents. D'ailleurs, les CE le reconnaissent dans leurs

Avis.⁹² De plus, les "éléments de preuve plus récents" dont font état les CE ne corroborent pas les conclusions à l'appui desquelles ils sont cités dans les Avis.

80. Les CE estiment que M. Boobis fait preuve d'"absolutisme" et elles contre-attaquent en affirmant que cet expert "exige maintenant des preuves concrètes de la nocivité des hormones" et qu'il serait préférable d'apporter la preuve qu'il n'y a pas de risque de nocivité. En ce qui concerne la prétendue nécessité d'apporter la preuve de l'absence de nocivité, l'Organe d'appel a fait l'observation suivante: "[d]ans une partie de ses rapports, le Groupe spécial oppose une prescription de "risque identifiable" à l'incertitude qui subsiste toujours sur le plan théorique puisque la science ne peut jamais offrir la certitude absolue qu'une substance donnée n'aura jamais d'effet négatif sur la santé. Nous convenons avec le Groupe spécial que cette incertitude théorique n'est pas le genre de risque qui doit être évalué aux termes de l'article 5:1."⁹³ Comme cela ressort clairement des observations qu'elles formulent au sujet de la réponse de M. Boobis, plutôt que de fournir de véritables preuves scientifiques de l'existence d'un risque pour le consommateur et de baser leurs mesures sur une évaluation des risques étayée par ces preuves, les CE préfèrent mettre en avant les incertitudes très théoriques évoquées par l'Organe d'appel pour justifier l'interdiction dont elles ont frappé la viande et les produits carnés issus de bovins traités à l'œstradiol-17β. Tout cela ne vise qu'à détourner l'attention de ce qu'affirme catégoriquement M. Boobis dans sa réponse, à savoir que les trois études récentes auxquelles les CE font référence "ne confirme[nt] ... pas le risque que présente la consommation de viande d'animaux traités aux hormones anabolisantes pour la santé des personnes."

81. Les CE approuvent les déclarations de M. Cogliano, ce qui est surprenant car à propos de l'étude de Norat, cet expert estime qu'elle indique l'existence d'un risque pour la santé humaine imputable à la consommation de viande en général⁹⁴; au sujet des deux autres études, ses observations sont nuancées puisqu'il précise que "les degrés d'exposition pris en compte dans ces études sont supérieurs à ceux que l'on trouve dans les résidus de viande". Les CE citent de façon très sélective la réponse de M. Guttenplan, ce qui est compréhensible car il s'exprime de la manière suivante au sujet de la première étude des CE (Liu et Lin): "les résultats ont été obtenus dans des cellules en culture et leur applicabilité à l'exposition des personnes à la viande traitée aux hormones ne peut pas être extrapolée de cette étude en raison de la myriade d'incertitudes que ferait naître une telle extrapolation." À propos de la deuxième et de la troisième étude, il conclut comme suit: "[l]es deux autres études n'apportent pas de confirmation de l'existence d'un risque lié à la viande traitée aux hormones." Les résultats de l'étude de Liu et Lin sont discutables en raison de l'absence de relation dose-réponse. Les auteurs affirment détenir des données selon lesquelles la viande et le sérum d'animaux porteurs d'implants au zéranol présentent une activité mitogénique et œstrogénique mais tous leurs comptes rendus sont sous la forme de résumés analytiques et non disponibles pour le public. La FDA des États-Unis a pris contact avec les auteurs pour obtenir davantage de renseignements, mais malgré des demandes réitérées elle n'a pas obtenu de réponse.

82. Question n° 26: Les États-Unis se sont exprimés plus haut à plusieurs reprises sur les réponses des experts concernant les études épidémiologiques. Dans leurs observations, les CE passent sous silence les conclusions auxquelles est parvenu chacun des experts. M. Boisseau: (renvoyant à la réponse qu'il a donnée à la question n° 23) "bien que les hormones en cause dans ce différend aient déjà été utilisées comme anabolisants pendant un nombre d'années suffisant, les études épidémiologiques menées sur l'homme dans ce domaine n'ont réussi à déceler aucun rapport entre la survenue de tumeurs hormonodépendantes et la consommation de viande contenant des résidus à activité hormonale issus du traitement des animaux par les activateurs de croissance." M. Boobis: "[a]ucune preuve scientifique ne démontre l'existence d'un lien entre la consommation de viande

⁹² Voir, par exemple, l'Avis de 1999, page 77 ("Toutefois, le rapport de 1999 du Comité mixte cite des travaux plus récents sur la génotoxicité due à une biotransformation.").

⁹³ Rapport de l'Organe d'appel, paragraphe 186.

⁹⁴ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, paragraphe 63.

d'animaux traités aux hormones anabolisantes et le risque de cancer chez l'homme." M. Cogliano: "[I]es données [relatives à la différence entre les taux de cancer du sein] ne sont pas suffisamment spécifiques pour établir une relation entre ces observations." M. Guttenplan: "[I]es études épidémiologiques ne font pas apparaître de relation entre le cancer et les résidus d'activateurs de croissance hormonaux. Les affirmations selon lesquelles les taux de cancers du sein et de la prostate observés aux États-Unis sont plus élevés que dans les Communautés européennes ne sont guère convaincantes dans la mesure où ces taux varient considérablement dans les diverses régions géographiques. Par ailleurs, les différences des taux de cancers du sein et de la prostate entre les États-Unis et les Communautés européennes sont relativement faibles."

83. Les CE notent qu'elles "ont mis en avant cet argument pour montrer qu'il y a de plus en plus d'incertitude sur le plan scientifique au sujet de l'innocuité des résidus de ces hormones" (souligné dans l'original). Toutefois, comme le montrent les réponses des experts, les CE n'ont mis en évidence aucune incertitude de ce genre. Par ailleurs, comme l'a fait observer l'Organe d'appel, "cette incertitude théorique n'est pas le genre de risque qui doit être évalué aux termes de l'article 5:1"⁹⁵, et "l'existence d'éléments inconnus et incertains ne justifie pas que l'on déroge aux exigences des paragraphes 1, 2 et 3 de l'article 5, lus dans le contexte du paragraphe 4 de l'Annexe A, lorsqu'il s'agit de procéder à une évaluation des risques".⁹⁶

84. Enfin, si elles minimisent le rôle des études épidémiologiques dans le processus décisionnel qui a conduit à leur Avis de 1999, notant que "lorsque les Communautés européennes ont fait état de ces données épidémiologiques dans le rapport [l'Avis] 1999 du CSMVSP, ce n'était pas à titre de preuves positives ou suffisantes mais simplement comme une indication et une explication possible", les CE n'ont pas été aussi circonspectes dans le texte même de cet Avis où elles établissent en fait un lien direct entre plusieurs des "Principales conclusions" de ce document et les données épidémiologiques: "les études épidémiologiques révèlent l'existence d'une forte corrélation entre la concentration des œstrogènes endogènes et le risque de cancer du sein (Toniolo *et al.*, 1995; Berrino *et al.*, 1996; Bernstein *et al.*, 1990 a et b; Shimizu *et al.*, 1990; Pike *et al.*, 1992)" (Avis 1999, page 42); "en ce qui concerne les doses excessives de résidus d'hormones et de leurs métabolites, et eu égard aux propriétés intrinsèques des hormones et aux résultats des études épidémiologiques, un risque pour le consommateur a été constaté sur la base de preuves plus ou moins concluantes pour les six hormones en question" (Avis de 1999, "Conclusions principales", page 73); "eu égard aux propriétés intrinsèques des hormones et aux résultats des examens épidémiologiques, aucun niveau de seuil ne peut être défini pour aucune des six substances" (Avis de 1999, "Conclusions principales", page 73). (c'est nous qui soulignons)

85. Comme on l'a montré plus haut, les experts contestent que ces données épidémiologiques étayent les conclusions à l'appui desquelles elles sont invoquées par les CE. Par ailleurs, comme l'a noté le Groupe spécial de la mise en conformité dans l'affaire *Japon – Pommes (article 21:5)*, les documents scientifiques invoqués à l'appui d'une évaluation des risques doivent effectivement étayer les conclusions figurant dans cette évaluation.⁹⁷ Les documents qui ne constituent pas des "preuves concluantes ou suffisantes" ne peuvent être considérés comme étayant les conclusions auxquelles sont parvenues les CE dans leur Avis de 1999. Les CE n'ont donc pas effectué, pour l'œstradiol-17β, une

⁹⁵ Rapport de l'Organe d'appel, paragraphe 186.

⁹⁶ Rapport de l'Organe d'appel *Australie – Mesures visant les importations de saumons*, adopté le 6 novembre 1998, WT/DS18/AB/R ("*Australie – Saumons*"), paragraphe 130.

⁹⁷ Voir le rapport du Groupe spécial *Japon – Pommes (article 21:5)*, paragraphes 8.145 et 8.146 (dans lequel le Groupe spécial a constaté que "[c]omme les preuves scientifiques invoquées par le Japon n'étay[ai]ent pas les conclusions auxquelles il [était] parvenu dans son ARP de 2004, nous concluons que l'ARP de 2004 n'est pas une évaluation, appropriée en fonction des circonstances, des risques pour la préservation des végétaux, au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS.>").

évaluation des risques selon qu'il sera approprié en fonction des circonstances, au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS.

86. Question n° 27: On voit mal pourquoi les CE pensent que les résultats de Stephany sont "complètement différents" de ceux qui sont invoqués à l'appui de l'approbation de l'œstradiol-17β dans le rapport de 1999 du Comité mixte. Les concentrations d'œstradiol-17β rapportées par Stephany dans la "viande de bœuf d'origine nationale de moyenne/basse qualité", soit 0,03 partie par milliard (ou 30 nanogrammes/kilogramme) se situent largement dans la fourchette des concentrations d'œstradiol-17β dans le tissu musculaire indiquées par le Comité mixte, à savoir 0,5-117 nanogrammes/kilogramme. Les concentrations moyennes tirées du tableau 5 de l'article de Stephany sont correctement citées, mais l'auteur se base sur les valeurs médianes pour faire observer que "la dose moyenne d'œstradiol-17β ingérée lors de la consommation d'un steak de 250 g provenant d'un "bovin non traité aux hormones" est inférieure à 2,5 nanogrammes, alors qu'elle est de 5 nanogrammes pour un steak de 250 g provenant d'un bovin "traité aux hormones", soit une différence du simple au double. On suppose que Stephany a utilisé les valeurs médianes pour cette comparaison car ces valeurs, contrairement aux valeurs moyennes, sont tout à fait celles qu'il faut utiliser lorsqu'on cherche à estimer l'exposition journalière aux résidus d'un contaminant alimentaire sur toute la durée de la vie (*voir* le rapport de 1999 du JECFA, page 83). Par conséquent, on peut juger exagérée l'estimation des CE qui fait état d'une différence d'un facteur 7,5 entre les concentrations d'œstradiol-17β selon que la viande provient d'animaux traités ou non.

87. Par ailleurs, les CE ne trouvent dans les réponses des experts aucun appui à leur affirmation selon laquelle "les résidus diffèrent non seulement sur le plan de la structure chimique, mais aussi du point de vue qualitatif et quantitatif" et de fait, elles ne font aucune référence à la réponse de l'expert scientifique en la matière, M. Boisseau.

88. Question n° 28: Les CE jugent que la réponse de M. Boisseau ("[i]l n'y a aucune différence entre les hormones présentes naturellement chez les animaux de boucherie, dans la viande ou chez l'homme") est "incomplète et en partie fausse". Les CE font une fois de plus allusion aux métabolites catéchiques de l'œstradiol-17β en faisant observer notamment que l'œstradiol-17α qui, selon elles, constitue le principal résidu présent dans le foie des bovins, peut "réagir avec des composés nucléophiles et provoquer certaines perturbations". Affirmer, comme le font les CE, que l'œstradiol-17α est présent dans la viande de bœuf et peut subir une métabolisation ultérieure en œstrogènes catéchiques dans l'organisme du consommateur n'est guère convaincant et ce, pour plusieurs raisons: 1) Maume *et al.*⁹⁸ ont montré que l'œstradiol-17α n'est présent à forte concentration que dans le foie et le rein, à l'exclusion du muscle, après la pose d'un seul implant (le muscle est le tissu le plus consommé); 2) les CE ont tenté, sans succès, de fournir la preuve que l'œstradiol-17α pouvait être converti en œstrogènes catéchiques dans les cellules intestinales humaines⁹⁹; et 3) l'œstradiol-17α ne semble pas être cancérigène¹⁰⁰, ce qui ne cadre pas avec la théorie des CE selon laquelle les œstrogènes sont des cancérigènes génotoxiques (par l'intermédiaire de leurs métabolites catéchiques). Par ailleurs, l'œstradiol-17α est un œstrogène relativement peu actif, dont l'activité *in vivo* ne représente que 10 pour cent de celle de l'œstradiol-17β et il est présent à des concentrations indétectables dans le muscle, qui est consommé en beaucoup plus grandes quantités que le foie.

89. Les CE notent que l'exposé de M. De Brabander est "très informatif", mais les États-Unis constatent que cet expert ne cite aucune donnée scientifique à l'appui de ses conclusions qui, visiblement, passent à côté de la question posée par le Groupe spécial. La question du Groupe spécial évoque les différences dans la constitution fondamentale des hormones sous leur forme de base

⁹⁸ Pièce EC-78.

⁹⁹ Pièce EC-51C.

¹⁰⁰ Fritsche S. and Steinhart H. Occurrence of hormonally active compounds in food: a review. Eur Food Res Technol 1999; 209: 153-179.

(c'est-à-dire est-ce que l'œstradiol-17 β présent dans l'organisme humain est le même que celui que l'on trouve dans les résidus présents dans la viande?). Dans sa réponse, M. De Brabander émet des hypothèses sur la manière dont l'organisme dégrade ou métabolise cette hormone, en faisant vaguement allusion aux tenants du culturisme. Le métabolisme des hormones est analysé en détail plus haut.¹⁰¹ En outre, par l'accueil favorable que les CE réservent à la réponse de M. De Brabander, à savoir que "les résidus des hormones naturelles chez les bovins prennent la forme 17 α (inactive) tandis que l'utilisation des hormones anabolisantes dites "naturelles" peut conduire à des résidus ayant la forme β (forme active)", elles donnent à penser que les résidus tissulaires d'œstradiol-17 β présents chez les bovins traités par cette hormone à des fins anabolisantes sont qualitativement différents des résidus trouvés chez les animaux non traités. Cela est inexact, comme le montrent les résultats des propres "17 études" des CE¹⁰², selon lesquelles les tissus comestibles des bovins non traités ou traités au moyen d'un implant anabolisant contiennent à la fois de l'œstradiol-17 β (muscle, foie, rein) et de l'œstradiol-17 α (foie et rein, à l'exclusion du muscle).

90. Question n° 29: Les CE sont en désaccord avec M. Boisseau qui, après avoir examiné les Avis du CSMVSP, a estimé que les CE n'avaient pas évalué les concentrations réelles des résidus dans le cas des hormones de synthèse frappées d'une interdiction provisoire. Cela étant, la réponse de M. Boisseau (dans laquelle il cite l'Avis de 1999 des CE) trouve confirmation dans le texte de cet Avis (dans la section intitulée "Principales conclusions"): "eu égard aux propriétés intrinsèques des hormones et aux résultats des examens épidémiologiques, aucun niveau de seuil ne peut être défini pour aucune des six substances." Comme le confirment les réponses des experts, cette conclusion n'a pas de fondement scientifique. Il est donc clair que les CE n'ont pas établi leur mesure d'interdiction provisoire "sur la base des renseignements pertinents disponibles" (qui indiquent que des seuils peuvent effectivement être fixés) au sens de l'article 5:7 de l'Accord SPS.

91. M. De Brabander ne semble pas avoir d'avis précis sur le point de savoir si les Avis des CE comportent effectivement une évaluation des concentrations de résidus, bien qu'il note que "l'évaluation du risque réalisée par le CSMVSP, qui porte sur des concentrations réelles de résidus, est moins complexe que dans le cas des hormones naturelles"¹⁰³, ce qui semblerait indiquer que l'évaluation des CE n'était pas très solide. Les CE font néanmoins observer que M. De Brabander "confirme l'argumentation avancée par les CE, à savoir que les données utilisées par le Comité ne sont pas seulement trop anciennes, elles ont également été obtenues par des méthodes qui ne sont plus jugées fiables de nos jours".

92. Les États-Unis constatent que les données sur les résidus sur lesquelles on s'est basé pour autoriser l'utilisation d'hormones anabolisantes sont passées en revue dans le 52^{ème} rapport du JECFA. Ce rapport comporte une description très détaillée de la méthode utilisée (mise au point en 1979 et révisée en 1982 et 1983) pour obtenir ces données ainsi que quatre pages de données relatives à l'efficacité de cette méthode (pourcentage de récupération, limites de détection, variabilité intra- et interdosages, précision des dosages). Par conséquent, toutes les informations nécessaires à l'évaluation des méthodes qui ont permis d'obtenir les données sur les résidus utilisées par le Comité mixte pour ses déterminations sont en libre accès depuis 1999. Malgré cela, ni les CE ni le spécialiste scientifique des résidus (M. De Brabander) n'ont fourni une étude ou une analyse scientifique de ces données expliquant pourquoi ou en quoi les méthodes utilisées "ne sont plus jugées fiables de nos jours", et ils ne donnent pas non plus les raisons pour lesquelles elles ne seraient plus adaptées à la détermination des LMR. Ils préfèrent les rejeter pour manque de fiabilité au simple motif qu'elles sont "anciennes". Comme les États-Unis l'expliquent dans la note de bas de page 193 de leurs observations sur les réponses des experts, le Comité mixte a des exigences particulières et importantes

¹⁰¹ Voir, par exemple, les questions n° 13 et 17 ci-dessus.

¹⁰² Pièce EC-78.

¹⁰³ Réponses de M. Hubert De Brabander aux questions posées par le Groupe spécial ("Réponses de M. De Brabander") (question n° 29), page 3.

au sujet des données sur les résidus. Ces données "anciennes" ont donc fait l'objet d'une analyse critique par les experts du Comité mixte en 1999 et elles ont été jugées d'une qualité suffisante pour permettre l'évaluation de l'innocuité, pour le consommateur humain, des résidus hormonaux présents dans la viande de bœuf.

93. Question n° 30: Les CE tentent de rejeter la réponse de M. Boisseau pour la raison déjà invoquée sans justification dans leurs observations au sujet de la question n° 29 ci-dessus. Les CE estiment que ce qu'avance M. Boobis est "manifestement faux" du fait qu'à les entendre, elles ont mené à bien une "évaluation détaillée de l'exposition" dans le cas des trois hormones naturelles. Pourtant, M. Boobis et M. Boisseau ont tous deux émis un avis contraire après avoir examiné la documentation des CE. De même que les États-Unis, M. Boobis estime qu'au lieu d'évaluer la concentration réelle des résidus des hormones naturelles, les CE préfèrent concocter divers scénarios d'utilisation impropre pour tenter de mettre en évidence un risque pour le consommateur.¹⁰⁴

94. Les CE affirment avoir "non seulement examiné les DJA et les LMR fixées par le Comité mixte, mais elles sont également allées plus loin et se sont penchées sur les teneurs acceptables et les tolérances recommandées aux États-Unis". Les États-Unis notent que la question posée par le Groupe spécial était de savoir si le CSMVSP avait étudié ou examiné les teneurs réelles en résidus (c'est-à-dire celles qui sont indiquées par Stephany). Elles ne sont pas équivalentes aux DJA, teneurs acceptables ou tolérances mais en règle générale beaucoup plus faibles. Par conséquent, les calculs auxquels se livrent les CE dans leurs Avis surestiment la consommation effective de résidus hormonaux.¹⁰⁵

95. Question n° 31: Les CE n'apportent aucune preuve scientifique à l'encontre des remarques de M. Boisseau ou de la déclaration qui figure dans la première communication écrite des États-Unis concernant la concentration des résidus hormonaux dans la viande traitée ou non traitée. Elles se contentent de citer une fois de plus le Rapport de 2002 sur les cancérogènes pour tenter d'étayer leur argumentation. Dans leurs observations au sujet de la question n° 12 ci-dessus, les États-Unis analysent cette argumentation relative à la concentration des résidus et ils examinent également dans le détail dans quelle mesure le Rapport de 2002 sur les cancérogènes est à prendre en considération. Les CE indiquent également, au sujet de la concentration des résidus dans la viande, que "ce sont des points qui ne sont pas négligeables, comme l'ont montré les précédentes observations des Communautés européennes au sujet de l'absence de seuil". Les CE n'ont pas démontré l'absence de seuil. Les réponses des experts le confirment.¹⁰⁶

96. Les CE déclarent que dans son analyse de l'une de leurs études, M. De Brabander s'exprime en ces termes: "la viande aux hormones qui est commercialisée sur le marché ordinaire aux États-Unis contient 7,5 fois plus d'œstrogènes que la viande issue de bovins non traités." Les États-Unis ne sont pourtant pas parvenus à trouver une telle affirmation dans la réponse de M. De Brabander. Au paragraphe 86 ci-dessus, les États-Unis analysent en détail l'assertion des CE selon laquelle la concentration d'œstradiol-17 β serait "7,5 fois plus élevée". De même, les États-Unis n'ont pas pu trouver, dans la réponse de cet expert à la question n° 31, la conclusion qui lui est attribuée par les CE lorsqu'elles déclarent que "la réponse de M. De Brabander attire à juste titre l'attention sur le risque accru que peut représenter, pour les groupes les plus sensibles de la population, une exposition réitérée à des résidus aussi élevés".¹⁰⁷

¹⁰⁴ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 30), page 33.

¹⁰⁵ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, paragraphes 92 à 96, pour une analyse de la réponse de M. De Brabander.

¹⁰⁶ Voir, par exemple, les réponses des experts à la question n° 15 posée par le Groupe spécial.

¹⁰⁷ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, paragraphes 92 à 96, pour une analyse de la réponse de M. De Brabander.

97. Question n° 32: Les CE affirment que la réponse de M. Boisseau "ne tient pas sur le plan scientifique", mais elles ne fournissent ni preuve scientifique, ni argumentation pour le justifier.¹⁰⁸ Les CE notent également qu'"il y a urgence à mettre en œuvre les méthodes d'analyse les plus récentes pour la recherche et le dosage de ces résidus hormonaux et de tous leurs métabolites", ce qui a de quoi rendre perplexe car l'examen des pièces présentées par les CE révèle qu'elles estiment avoir effectué ces analyses. Dans une étude réalisée sous le patronage des CE et dont le compte rendu figure dans la pièce EC-51A, il est indiqué qu'"une réévaluation presque complète des résidus d'œstrogènes présents dans les tissus comestibles des animaux traités à l'œstradiol-17β a été effectuée".

98. Question n° 33: Les CE estiment que les réponses de MM. Boisseau et Boobis sont "contradictoires" sans toutefois indiquer, preuves ou arguments scientifiques à l'appui, en quoi et pourquoi elles le sont. Les CE citent, à propos des données sur les résidus examinées par le Comité mixte, M. De Brabander selon lequel "on ne peut plus considérer que ces données sont fiables et crédibles", mais sans apporter la preuve scientifique que ces données antérieures ne sont plus valables.

99. Les CE semblent reprendre à leur compte les propos de M. Boobis au sujet des trois hormones naturelles (c'est ce sur quoi porte la question du Groupe spécial) (M. Boobis: "il n'était pas jugé nécessaire de mener une évaluation toxicologique détaillée de substances produites de façon endogène [c'est-à-dire naturellement]" en 1988) pour tenter de les utiliser à l'appui de la conclusion suivante: "M. Boobis admet que l'évaluation de 1988 a été effectuée par le JECFA sans même préparer de monographies toxicologiques, ce qui signifie, entre autres, qu'en ce qui concerne les deux hormones de synthèse – l'acétate de trenbolone et le zéranol – qui n'ont plus été évaluées depuis lors, les conclusions du Comité mixte ne sont plus fiables." Cependant, les déclarations de M. Boobis au sujet des hormones naturelles ne concernent pas les hormones de synthèse (et n'étaient donc pas la conclusion des CE) qui ne constituaient même pas le sujet de la question posée par le Groupe spécial.

100. À l'appui de leur argumentation, les CE citent la réponse de M. Boobis selon laquelle, avec le temps, "il est devenu clair que l'exposition aux hormones naturelles, bien qu'à des concentrations notablement supérieures à celles qui se trouvent dans la viande des bovins traités, peut avoir des effets néfastes sur l'homme". Toutefois, en concluant que selon des données épidémiologiques récentes, les hormones ont des effets "à des concentrations notablement supérieures à celles qui se trouvent dans la viande des bovins traités", M. Boobis contredit l'assertion des CE selon laquelle les concentrations infiniment plus faibles de résidus hormonaux présentes dans la viande de ces animaux représentent un risque, et vient au contraire appuyer l'argumentation que les États-Unis ont développée dans leurs communications au Groupe spécial.¹⁰⁹

101. À propos des données concernant les trois hormones naturelles, les CE conviennent avec M. De Brabander qu'"on ne peut plus considérer que ces données sont fiables et crédibles". Pourtant, comme cela a été noté au sujet de la question n° 29 ci-dessus, ni les CE ni M. De Brabander n'avancent d'arguments scientifiques pour expliquer pourquoi il en est ainsi.

102. Question n° 34: Les CE notent que M. Boisseau "convien[t] ... que les données utilisées par le JECFA sont anciennes" et elles font observer que l'argument avancé par M. Boisseau "pour minimiser le fait que ces données sont anciennes" n'a "pas de fondement scientifique". Afin de prouver cette assertion, les CE avancent l'argument suivant: "en ce qui concerne l'œstradiol-alpha, qui est le principal métabolite présent dans le tissu cible (foie) des bovins traités et dont nous savons qu'il va être métabolisé à son tour en dérivés catéchiques, il n'y a eu aucune évaluation spécifique, par le Comité mixte, du mécanisme génotoxique en cause." Toutefois, comme cela est examiné en détail

¹⁰⁸ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, paragraphe 93, pour une analyse de la réponse de M. De Brabander.

¹⁰⁹ Voir, par exemple, la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, paragraphes 38 et 39.

ci-dessus à propos des questions n° 13 et 17, les CE ne fournissent aucune preuve indiquant que l'œstradiol-17 α peut être converti en œstrogènes catéchiques chez l'homme. Les CE ne sont pas parvenues à jeter le doute sur la conclusion du Comité mixte, à savoir que l'œstradiol-17 β n'est pas génotoxique aux concentrations auxquelles il se trouve dans les résidus présents dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes.

103. Comme elles l'ont fait lorsqu'elles n'ont pas su quoi répliquer à la réponse de M. Boobis (question n° 20), les CE contre-attaquent en posant une question: "M. Boisseau est-il en mesure d'assurer aux Communautés européennes que les conclusions du JECFA n'auraient pas été différentes s'il avait disposé de données plus récentes et plus exactes?" Les États-Unis rejettent l'hypothèse que cette question contient en pointillé, à savoir que les données sur lesquelles le Comité mixte s'est appuyé sont inexactes ou qu'il existerait des données plus récentes ou plus exactes. De plus, comme cela a été noté plus haut dans leurs observations au sujet de la question n° 20, les États-Unis jugent la phraséologie employée par les CE totalement hors de propos ici et ils estiment que les CE seraient bien en peine de donner ce genre d'assurance en ce qui concerne leurs propres exportations. Comme les États-Unis l'ont montré à maintes reprises et comme les experts l'ont confirmé, les CE n'ont pas apporté la moindre preuve susceptible de remettre en question les décisions du Comité mixte au sujet de l'innocuité des hormones. De plus, comme l'a fait remarquer l'Organe d'appel, "la science ne peut jamais offrir la certitude absolue qu'une substance donnée n'aura jamais d'effet négatif sur la santé."¹¹⁰ En réalité, ce qu'il faut plutôt se demander, c'est si les CE ont, à l'appui de leur mesure d'interdiction, fourni suffisamment de preuves indiquant qu'il existe un risque imputable à la viande de bovins traités à l'œstradiol-17 β à des fins anabolisantes ou que les renseignements pertinents disponibles justifient l'interdiction provisoire dont sont frappées les cinq autres hormones.

104. Question n° 35: Selon les CE, M. Boisseau admet que les données évaluées par le Comité mixte au sujet de l'acétate de mélangestrol "datent des années 1960 et 1970". Les CE renvoient à leurs observations au sujet de la question n° 34 qui, selon elles, confirment que M. Boisseau est dans l'erreur lorsqu'il déclare que des données ne peuvent être tenues pour insuffisantes ou mauvaises du simple fait qu'elles sont anciennes. Ceci dit, la qualité et la quantité des données en question militent en faveur de la conclusion inverse. Et s'il en fallait encore une autre preuve, les CE ont été incapables de produire des données scientifiques susceptibles de jeter le doute sur les conclusions du Comité mixte au sujet de l'acétate de mélangestrol. Ce point est confirmé par les réponses des experts aux questions n° 61 (possédait-on suffisamment de preuves scientifiques pour procéder à une évaluation des risques dans le cas de l'acétate de mélangestrol?)¹¹¹ et 62 (y a-t-il des lacunes dans l'information scientifique relative à l'acétate de mélangestrol?).

105. Les CE avancent que "le problème des "faibles doses" n'a pas été relevé avant le milieu des années 1990 dans les publications contrôlées par des pairs. De la sorte, le rapport de 2000 du Comité mixte ne peut tenir compte de toutes les recherches menées sur les effets possibles de ces faibles doses." On ne voit cependant pas très bien à quels effets des faibles doses les CE font allusion ici.

106. Les CE estiment également que la réponse de M. Boisseau n'est pas valable "[c]ompte tenu des nouveaux éléments d'appréciation apportés par les Communautés européennes dans leurs évaluations des risques de 1999, 2000 et 2002, lesquelles relèvent une multitude de lacunes et d'incertitudes dans notre connaissance de l'acétate de mélangestrol". Pourtant, aucun des experts n'a relevé les lacunes évoquées par les CE au sujet des données relatives à l'acétate de mélangestrol. Cela est confirmé par les réponses des experts à la question n° 62. De plus, comme l'a noté l'Organe d'appel, "l'existence d'éléments inconnus et incertains ne justifie pas que l'on déroge aux exigences des

¹¹⁰ Rapport de l'Organe d'appel, paragraphe 186, citant le rapport du Groupe spécial, paragraphes 8.152 et 8.153.

¹¹¹ Voir, par exemple, les réponses de M. Guttenplan (question n° 61), page 13 ("L'évaluation [du JECFA] relative à l'acétate de mélangestrol semble valable.")

paragraphe 1, 2 et 3 de l'article 5, lus dans le contexte du paragraphe 4 de l'Annexe A, lorsqu'il s'agit de procéder à une évaluation des risques."¹¹²

107. Enfin, les CE se demandent si M. Boisseau est en mesure "d'assurer au Groupe spécial que l'innocuité de ce composé a été complètement et convenablement analysée et évaluée sous tous ses aspects pertinents au plan scientifique". Une fois de plus, en insinuant qu'il incombe à M. Boisseau de donner des "assurances" au Groupe spécial concernant l'acétate de mélangestrol, les CE tentent de manière à peine voilée de contraindre cet expert à revenir sur les avis qu'il a clairement exprimés après un examen honnête des documents présentés par les CE à l'appui de leur mesure d'interdiction. C'est précisément la tâche dont il avait été chargé par le Groupe spécial. Par ailleurs, comme l'a noté l'Organe d'appel, "la science ne peut jamais offrir la certitude absolue qu'une substance donnée n'aura jamais d'effet négatif sur la santé".¹¹³ Ce qu'il faut plutôt se demander, c'est si les CE ont, à l'appui de l'interdiction provisoire dont elles ont frappé l'acétate de mélangestrol, fourni suffisamment de preuves indiquant que cette interdiction provisoire repose sur les renseignements pertinents disponibles et que les données scientifiques sont insuffisantes pour leur permettre une évaluation des risques imputables à cette substance. Il apparaît, à la lumière des réponses données par les experts, que les CE n'ont pas été en mesure de prouver l'un ou l'autre de ces points.

108. Question n° 36: Les CE font observer qu'elles souscrivent à la réponse de M. Cogliano, mais sans évoquer la première phrase de cette réponse, à savoir: "[à] mon avis, il est largement admis que les effets indésirables découlant d'activités hormonales dépendent de la dose; c'est-à-dire que l'intensité de l'effet dépend du niveau d'exposition." Un peu plus loin, les CE estiment que la réponse de M. Cogliano "se situe également dans la ligne de la décision de l'Organe d'appel en 1998 dans l'affaire Hormones, selon laquelle une évaluation qualitative du risque est acceptable aux termes de l'Accord SPS". Les États-Unis donnent à la section B.2 ci-dessus leur point de vue sur cette interprétation hypersimpliste de la décision de l'Organe d'appel. Par ailleurs, les États-Unis prennent note de la confirmation, par les experts, que les CE n'ont pas mené à bien une évaluation des risques en quatre phases (avec caractérisation des dangers).¹¹⁴

109. Les CE citent également la déclaration de M. Boobis selon laquelle "une fois qu'un composé a été identifié en tant que mutagène réagissant avec l'ADN *in vivo*, ou en tant que source de réaction cancérogène suivant un mode d'action génotoxique, on considère qu'aucune exposition n'est dépourvue de risque ...". Comme cela est clairement indiqué plus haut au sujet des questions n° 19 et 20, M. Boobis a conclu que les données relatives aux hormones, y compris l'œstradiol-17β, ne font pas apparaître que ces composés soient des substances mutagènes réagissant sur l'ADN *in vivo* (M. Boobis conclut en ces termes: "[i]l n'existe aucune preuve concluante indiquant que l'œstradiol est génotoxique *in vivo* ou qu'il provoque le cancer par un mécanisme génotoxique. En fait, les preuves indiquent le contraire. En conséquence, les preuves scientifiques ne soutiennent pas sur ce point les conclusions des CE lorsqu'elles affirment que les concentrations d'hormones dans la viande des animaux traités ne sont pas pertinentes.")

110. Question n° 37: Sachant ce que les experts ont effectivement répondu à la question du Groupe spécial, il est intéressant d'apprendre que, selon les CE "MM. Boisseau et Boobis semblent tous deux admettre l'argumentation que les CE opposent à la position du Canada" au sujet de l'évaluation de la relation dose-réponse. M. Boisseau: "Le JECFA a toujours établi des DJA pour les médicaments vétérinaires sur la base d'une évaluation de la relation dose-réponse." M. Boobis: "La documentation du Codex et du JECFA exige clairement l'exécution systématique d'une évaluation de la relation dose-réponse dans le cadre de l'évaluation des risques liés à un agent chimique (CAC,

¹¹² Rapport de l'Organe d'appel *Australie – Saumons*, paragraphe 130.

¹¹³ Rapport de l'Organe d'appel, paragraphe 186, citant le rapport du Groupe spécial, paragraphes 8.152 et 8.153.

¹¹⁴ Voir plus haut la question n° 14.

2005; PISC: EHC 70, 1987 et EHC 104, 1990; PISC, 2005; OMS, 1996 et 2001)." (c'est nous qui soulignons)

111. Question n° 38: Le lecteur est prié de se reporter aux observations des États-Unis sur les réponses des experts, section C.4 c), pour une analyse de la question n° 38 et du cas des populations sensibles. Les CE font remarquer qu'"[i]l n'est pas rare ... que le JECFA utilise des données qui n'ont pas encore été dûment validées." Elles n'apportent toutefois aucune preuve à l'appui de cette hypothèse. En ce qui concerne les concentrations physiologiques des hormones sexuelles chez l'enfant prépubère, le Comité mixte a utilisé des valeurs tirées de la littérature qui ont été validées en vue d'une soumission pour publication dans une revue avec comité de lecture.¹¹⁵ Les CE affirment également que "le Comité mixte avait considéré, dans ses évaluations, que la limite de détection représentait la valeur "réelle" lorsqu'il n'était pas à même de mesurer les taux". Cette affirmation des CE est également erronée. Dans la référence contrôlée par des pairs sur laquelle s'appuie le Comité mixte (Ansusingha *et al.*), les auteurs indiquent que la concentration de l'œstradiol-17β circulant était détectable par leur technique de dosage chez tous les enfants prépubères étudiés et que la limite de détection n'a pas tenu lieu de valeur réelle.

112. Les CE s'appuient sur le dosage effectué par Klein pour affirmer que chez les enfants prépubères, la concentration d'œstradiol-17β circulant est 100 fois plus faible qu'on ne l'avait estimé jusqu'ici. Il semble toutefois que la confiance accordée par les CE à ce dosage s'effrite. Les CE notent en effet que "[l]es valeurs réelles des taux de l'œstradiol-17β chez l'enfant prépubère restent encore à établir de façon satisfaisante." Par ces propos, les CE reconnaissent visiblement que les résultats du dosage de Klein sur lesquels elles se sont fondées pour leur analyse ne sont ni fiables, ni définitifs, ni validés. M. Boobis conteste la validité du dosage effectué par Klein et juge plus crédibles les valeurs sensiblement plus élevées d'œstradiol-17β trouvées chez l'enfant prépubère en utilisant un dosage biologique sensible d'un autre genre (Paris *et al.*, 2002). Les CE discutent le jugement de M. Boobis en invoquant le fait que le dosage de Paris *et al.* mesure également, bien qu'avec une faible sensibilité, des œstrogènes naturels autres que l'œstradiol-17β (l'œstrone et l'œstriol). Paris *et al.* font cependant valoir que comparativement à l'œstradiol-17β, la sensibilité de leur dosage est de 1 à 2 ordres de grandeur plus faible dans le cas de l'œstrone et de l'œstriol. Par conséquent, l'œstrone et l'œstriol ne sont pas présents chez l'enfant prépubère à une concentration suffisamment élevée pour contribuer à l'activité œstrogénique mesurée par cette méthode.

113. Pour finir, les CE font observer que "[c]omme il n'est pas possible de calculer le taux journalier de production hormonale sans connaître les concentrations sériques et la vitesse de clairance métabolique dans le groupe de population le plus sensible (les enfants) et, qu'en outre, selon le Comité mixte, ces données sont essentielles pour la détermination d'une DJA, force est d'admettre que le JECFA n'est pas en mesure de fixer une DJA et une LMR avant d'avoir connaissance de ces valeurs!" C'est la raison pour laquelle le Comité mixte utilise des facteurs de sécurité. Dans le cas de l'œstradiol-17β, la plus grande prudence a été de règle pour déterminer ces facteurs (un facteur de 10 pour les populations sensibles et un facteur supplémentaire également égal à 10 pour tenir compte des variations d'un individu à l'autre).¹¹⁶

114. Question n° 39: Les CE affirment avoir effectué "une évaluation quantitative qui prend en considération le niveau plus faible de production hormonale endogène chez l'enfant prépubère en s'appuyant sur les données les plus récentes et les plus fiables". Comme le démontrent les États-Unis dans leurs observations sur les réponses des experts, les données sur lesquelles les CE se sont fondées

¹¹⁵ La référence qui est citée dans le 32^{ème} rapport du Comité mixte à propos des concentrations d'œstradiol-17β chez l'enfant prépubère est la suivante: Ansusingha K. *et al.* Unconjugated estrone, estradiol and FSH and LH in prepubertal and pubertal males and females. J Clin Endocrinol Metab 1974; 39: 63-68.

¹¹⁶ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 42), page 39.

proviennent d'un dosage non validé.¹¹⁷ Les CE estiment que M. Boisseau "se trompe" dans sa réponse mais elles ne réagissent pas à l'argument mis en avant par cet expert, à savoir que "[c]ette exposition excessive des populations sensibles doit être évaluée et comparée à l'exposition résultant de la consommation quotidienne de viande de bovins non traités aux activateurs de croissance, d'autres aliments et produits d'origine animale, et de leur propre production d'hormones." Les CE ne fournissent aucune information dans leurs Avis qui permette de savoir de quelle manière elles ont évalué et comparé ces risques et démontrent par là même qu'en fait, elles n'ont pas évalué l'exposition des populations sensibles.

115. Les CE "sont d'accord avec l'appréciation de M. Sippell" au sujet de laquelle les États-Unis se sont déjà exprimés dans le détail¹¹⁸ et notent qu'il "montre pour quelle raison les valeurs mentionnées par Klein *et al.* (1994 et 1999) sont confirmées par un certain nombre d'autres sources d'information". En réalité, la seule "source" dont fasse état M. Sippell à l'appui des résultats obtenus par Klein est la publication de Paris *et al.* Cependant, comme les États-Unis l'expliquent au paragraphe 66 de leurs observations sur les réponses des experts, les résultats du dosage de Paris ne confirment pas les valeurs publiées par Klein *et al.* En fait, Paris *et al.* indiquent pour l'œstradiol-17β des valeurs qui sont supérieures d'au moins un ordre de grandeur à celles que Klein a obtenues par sa méthode. Il est important de noter que les concentrations d'œstradiol-17β trouvées par Paris *et al.* chez des enfants prépubères sont beaucoup plus proches des valeurs utilisées par le Comité mixte que de celles rapportées par Klein *et al.*¹¹⁹

116. Question n° 40: Comme on l'a vu à la question n° 38 ci-dessus, la déclaration des CE selon laquelle "le Comité mixte avait considéré, dans ses évaluations, que la limite de détection représentait la valeur "réelle" lorsqu'il n'était pas à même de mesurer les taux" est une pure supputation qui ne s'appuie sur aucune preuve. En réalité, dans l'article contrôlé par des pairs qui a été utilisé par le Comité mixte, les auteurs indiquent que la concentration de l'œstradiol-17β circulant était détectable par leur technique de dosage chez tous les enfants prépubères étudiés et que la limite de détection n'a pas tenu lieu de valeur réelle. Les CE notent également que "[l]es valeurs réelles des taux de l'œstradiol-17β chez l'enfant prépubère restent encore à établir de façon satisfaisante." Par ces propos, les CE reconnaissent visiblement que les résultats du dosage de Klein sur lesquels elles se sont fondées pour leur analyse ne sont ni fiables, ni définitifs, ni validés.

117. Comme cela est indiqué à la question n° 39 ci-dessus, le dosage de Paris ne valide pas celui de Klein en dépit du fait que selon les CE "M. Sippell avance des explications et des arguments plausibles en vue de faire juger valables les résultats du dosage au moyen de levures transgéniques (test RCBA)". Les CE ne relèvent pas la conclusion de M. Boobis, selon laquelle "[l]a fiabilité des dosages de Klein *et al.* reste à déterminer." Les CE ne mentionnent pas non plus la réponse de M. Boisseau dans son intégralité, réponse dans laquelle il déclare qu'"[i]l serait important de savoir si ces nouveaux dosages biologiques ont été adéquatement validés, ce qui n'est pas rapporté par cet avis du CSMVSP, et si les données obtenues par ces méthodes pour les hommes et les femmes sont totalement différentes de celles qui ont été obtenues par les méthodes radio-immunologiques."

118. Enfin, les CE ne prennent pas en considération la conclusion finale de M. Boobis, à savoir que même en tenant compte de la concentration plus faible d'œstradiol-17β circulant indiquée par Paris *et al.*, le fait est que "cette exposition se produirait par la voie orale, et la biodisponibilité par cette voie est très faible (inférieure à 5 pour cent) (Fortherby, 1996). En outre, une très petite partie de

¹¹⁷ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, section C.4 c).

¹¹⁸ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, section C.4 c).

¹¹⁹ La concentration moyenne d'œstradiol-17β chez l'enfant prépubère selon l'étude utilisée par le Comité mixte (Ansusingha *et al.* J Clin Endocrinol Metab 1974; 39: 63-68) est de 5 pg/ml. Les valeurs correspondantes obtenues par Paris *et al.* et par Klein *et al.* sont respectivement égales à 1,44 pg/ml et 0,08 pg/ml.

l'hormone absorbée serait libre puisque plus de 95 pour cent de cette hormone est liée à des protéines plasmatiques comme la protéine SHBG. Cette liaison réduit l'activité biologique de l'hormone (Teeguarden et Barton, 2004). En conséquence, la DJA fixée par le JECFA semblerait appropriée pour tous les groupes de la population."

119. Question n° 41: Les CE font observer que les réponses de MM. Boisseau et Boobis "ne sont pas totalement convaincantes" et, à l'appui de cette affirmation, elles évoquent les risques qu'elles attribuent à "la présence de résidus d'esters de l'œstradiol-17 et d'œstradiol-alpha chez des bouvillons traités". Comme les États-Unis en font la remarque dans leurs observations relatives aux questions n° 13, 17 et 28 ci-dessus, cette assertion des CE selon laquelle l'œstradiol-17 α serait présent dans la viande de bœuf et pourrait subir une métabolisation ultérieure en œstrogènes catéchiques dans l'organisme du consommateur humain n'est guère convaincante, et ce, pour plusieurs raisons: 1) Maume *et al.*¹²⁰ ont montré que l'œstradiol-17 α n'est présent à forte concentration que dans le foie et le rein, à l'exclusion du muscle, après la pose d'un seul implant (le muscle est le tissu le plus consommé); 2) les CE ont tenté, sans succès, de fournir la preuve que l'œstradiol-17 α pouvait être converti en œstrogènes catéchiques dans les cellules intestinales humaines¹²¹; et 3) l'œstradiol-17 α ne semble pas être cancérigène¹²², ce qui ne cadre pas avec la théorie des CE selon laquelle les œstrogènes sont des cancérigènes génotoxiques (par l'intermédiaire de leurs métabolites catéchiques).

120. Les CE estiment également que "les études les plus importantes dont on peut disposer font état d'un taux de biodisponibilité d'au moins 10 pour cent (voir la deuxième communication écrite des CE)". Cependant, si l'on examine la section de la deuxième communication écrite des CE où il est question de la biodisponibilité des résidus hormonaux (paragraphe 123 et 124), on n'y trouve pas d'informations confirmant que la biodisponibilité de ces résidus est supérieure ou égale à 10 pour cent. En réalité, comme les États-Unis le soulignent dans leurs observations sur les réponses des experts¹²³, les CE n'ont pas été en mesure d'apporter la moindre preuve à l'encontre de ce qu'indique M. Boobis, c'est-à-dire que la biodisponibilité des résidus d'hormones naturelles est inférieure à 5 à 10 pour cent. Plusieurs publications contrôlées par des pairs confirment cette affirmation.¹²⁴

121. Question n° 42: Les CE s'efforcent une fois de plus de rejeter les réponses de MM. Boobis et Boisseau au motif qu'ils "n'ont pas effectué eux-mêmes de travaux de recherche sur ces hormones et ne sont donc pas compétents en la matière". Les États-Unis ont déjà fait justice en plusieurs occasions de cette objection sans fondement. MM. Boobis et Boisseau sont parfaitement familiarisés avec les travaux du Comité mixte et ils sont tout à fait qualifiés pour répondre à la question du Groupe spécial (d'ailleurs ces deux scientifiques avaient été proposés à l'origine comme experts auprès du Codex et du Comité mixte). Les CE jugent leurs réponses "très monolithiques et tendancieuses", probablement parce que ces réponses ne vont pas dans le sens des affirmations des CE à propos de la question de savoir si le Comité mixte a suffisamment tenu compte des populations sensibles.

122. Les CE font observer que les réponses de MM. Boisseau et Boobis "reposent une fois de plus sur des hypothèses, à savoir que cette hormone [l'œstradiol-17 β] n'est pas génotoxique et que le taux de production endogène chez l'enfant prépubère cité dans le rapport du Comité mixte est le bon". Les avis exprimés par les experts ne sont pas des "hypothèses", ils traduisent simplement leur point de vue sur l'état des connaissances concernant l'œstradiol-17 β . En fait, c'est après avoir examiné les Avis publiés par les CE ainsi que les données scientifiques qui y sont citées et après avoir passé en revue la littérature scientifique récente que MM. Boobis et Boisseau sont parvenus à la conclusion que

¹²⁰ Pièce EC-78.

¹²¹ Pièce EC-51C.

¹²² Fritsche S. and Steinhart H. Occurrence of hormonally active compounds in food: a review. Eur Food Res Technol 1999; 209: 153-179.

¹²³ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, paragraphes 27 à 30.

¹²⁴ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 43), page 40.

l'œstradiol-17 β n'est pas génotoxique *in vivo* et qu'il ne saurait non plus l'être aux concentrations auxquelles il se trouve dans les résidus présents dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes.¹²⁵

123. Les CE estiment qu'"il y a tellement d'autres raisons de penser que l'évaluation du Comité mixte est scientifiquement erronée, comme on l'a expliqué plus haut (données anciennes et peu fiables, etc.) que l'on ne peut accorder aucun crédit aux réponses formulées par les deux experts". Les États-Unis ont longuement expliqué plus haut que les CE ne sont pas parvenues à démontrer que l'évaluation effectuée par le Comité mixte est "scientifiquement erronée" et n'ont pas non plus apporté de preuves scientifiques à l'appui de celles de leurs conclusions qui s'opposent à celles du Comité mixte. Par exemple, les CE ne sont pas parvenues, aux fins de l'article 3:3 de l'Accord SPS, à donner des "justifications scientifiques" au maintien de leur mesure (interdiction permanente frappant l'œstradiol-17 β), ce qui conduit, semble-t-il, à un niveau de protection plus élevé que ne le stipule la norme du Comité mixte.

124. Question n° 43: Les CE ne sont pas d'accord avec M. Boisseau, selon lequel l'œstradiol-17 β est "inactif par la voie orale" car, à ce qu'elles disent, "[c]'est tout simplement une assertion contredite par les faits! En médecine humaine, l'œstradiol-17 β est habituellement administré sous forme d'une poudre ou de pilules prises par voie orale." À l'appui de cet argument, les CE citent l'étude de Lampit et al. Cependant, cette étude indique fort clairement que, pour compenser la faible biodisponibilité de l'œstradiol-17 β , l'administration par voie orale nécessite la prise de doses très élevées d'hormone si l'on veut obtenir un effet thérapeutique. Selon les CE, "il ne fait donc aucun doute que l'œstradiol-17 β est actif lorsqu'il est administré par la voie orale". Comme on l'a fait observer plus haut au sujet de la question n° 8, s'il est vrai qu'il existe quelques indications pour lesquelles l'œstradiol-17 β est administré par la voie orale, il est par contre si faiblement biodisponible que des doses très élevées sont nécessaires pour obtenir l'effet thérapeutique recherché. Ainsi, les doses thérapeutiques d'œstradiol-17 β pour prise par voie orale sont comprises entre 0,5 et 4,0 milligrammes¹²⁶, c'est-à-dire qu'elles sont 10 000 à 40 000 fois plus fortes que les 30 à 50 ng par personne et par jour provenant de la consommation de viande de bœuf issue d'animaux traités à l'œstradiol-17 β à des fins anabolisantes. En plus de l'utilisation de ces fortes doses, on produit également des formes galéniques micronisées d'œstradiol-17 β (taille des particules < 10 microns) pour administration par voie orale dans le but

¹²⁵ Voir, par exemple, les réponses de M. Boobis (question n° 16), page 20 ("[l]es effets cancérogènes de l'œstradiol semblent être une conséquence de son activité endocrine"; "[l]es preuves vont à l'encontre d'une interaction directe de l'œstradiol ou de ses métabolites avec l'ADN"); les réponses de M. Boobis (question n° 18), page 22 ("[p]our rappeler ce qui a été exposé, bien que des études sérieuses démontrent la génotoxicité de l'œstradiol dans certains essais *in vitro*, les preuves vont à l'encontre de toute génotoxicité *in vivo*."). (À noter que les propres directives des CE concernant les tests de génotoxicité "exigent la confirmation de tout test positif *in vitro* par un test approprié *in vivo*". Voir CMV (2004). *Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: Genotoxicity Testing*, Agence européenne des médicaments, Londres); les réponses de M. Boobis (question n° 19), page 22 ("[i]l n'existe aucune preuve concluante indiquant que l'œstradiol est génotoxique *in vivo* ou qu'il provoque le cancer par un mécanisme génotoxique. En fait, les preuves indiquent le contraire. En conséquence, les preuves scientifiques ne soutiennent pas sur ce point les conclusions des CE lorsqu'elles affirment que les concentrations d'hormones dans la viande des animaux traités ne sont pas pertinentes.") (c'est nous qui soulignons); les réponses de M. Boisseau (question n° 13), page 11 ("[e]n conclusion, l'évaluation des risques des CE n'a pas apporté la confirmation que, malgré le potentiel génotoxique de l'hormone, les résidus d'œstradiol-17 β peuvent avoir des effets de formation et d'activation de tumeurs chez l'homme.") Voir également les réponses de M. Cogliano (question n° 18), page 1 ("les CE n'ont pas établi que la génotoxicité et la multiplication cellulaire seraient induites par les concentrations d'œstradiol-17 β trouvées dans les résidus présents dans la viande, ajoutées aux concentrations préexistantes chez les personnes exposées.")

¹²⁶ Voir le Rapport de 2002 sur les cancérogènes (pièce US-26).

d'accroître encore la biodisponibilité. Même après micronisation, une dose de 2 mg d'œstradiol-17 β n'a qu'une biodisponibilité d'environ 5 pour cent.¹²⁷

125. Les CE déclarent également avoir "présenté des éléments de preuve à la fois récents et crédibles tendant à démontrer que si la biodisponibilité des œstrogènes est faible, elle n'en n'est pas pour autant négligeable (probablement comprise entre 5 et 20 pour cent, si l'on tient également compte de l'œstrone)". Toutefois, comme on l'a fait observer au sujet de la question n° 41 ci-dessus, en examinant la section de la deuxième communication écrite des CE où est analysée la biodisponibilité des résidus hormonaux (paragraphe 123 et 124), on ne trouve aucun élément d'information indiquant que la biodisponibilité desdits résidus est supérieure ou égale à 10 pour cent. En fait, comme les États-Unis le soulignent dans leurs observations sur les réponses des experts¹²⁸, les CE n'ont pas été en mesure d'opposer la moindre preuve à la déclaration de M. Boobis selon laquelle la biodisponibilité des résidus d'hormones naturelles est inférieure à 5 à 10 pour cent. Cette déclaration est corroborée par plusieurs publications contrôlées par des pairs.¹²⁹

126. Les CE "sont d'accord avec l'exposé récapitulatif que M. Guttenplan fait au sujet de cette question". Toutefois, comme les États-Unis le font valoir au paragraphe 29 de leurs observations sur les réponses des experts, M. Guttenplan se contente visiblement de reprendre les conclusions des CE qui, comme on l'a montré, se fondent à tort sur trois études dans lesquelles il n'est même pas question de la biodisponibilité.

127. Les CE affirment que "ni M. Boisseau ni M. Boobis ne répondent précisément sur ce point [la réponse de M. Guttenplan au sujet des enfants prépubères]", ce qui plonge les États-Unis dans la perplexité car M. Boobis a fait une réponse très détaillée à la question de savoir si la présence d'œstradiol-17 β dans la viande de bœuf constitue un facteur de risque pour les enfants prépubères.¹³⁰ M. Boobis prend effectivement en considération l'éventualité d'une concentration en œstradiol-17 β circulant plus faible qu'on ne le pensait auparavant. En se basant sur cette hypothèse et compte tenu, comme cela est bien attesté, de ce que la biodisponibilité de ce composé est très réduite (inférieure à 5 pour cent), M. Boobis montre de façon très convaincante que l'apport d'œstradiol-17 β résultant de la consommation de viande de bœuf issue d'animaux traités par cette hormone à des fins anabolisantes est loin d'atteindre la DJA et qu'il n'y a donc pas de risque pour les enfants prépubères.

128. Pour finir, les CE notent que "le Comité mixte n'a pas déterminé la biodisponibilité des trois hormones de synthèse". Ce que les CE oublient toutefois de dire, c'est que, comme la valeur de la biodisponibilité n'est pas connue, le Comité n'a pas introduit de correction pour en tenir compte dans son évaluation (autrement dit il a considéré que la biodisponibilité était de 100 pour cent). Il a donc fait preuve d'une extrême prudence en la matière puisqu'il est peu probable que la biodisponibilité de l'une quelconque de ces hormones de synthèse atteigne les 100 pour cent (même si c'était le cas, cette possibilité a été prise en considération). L'éthynyl-œstradiol (un œstrogène de synthèse) a par exemple une biodisponibilité de 55 pour cent. On ne peut donc se laisser convaincre par les efforts que les CE déploient pour jeter le doute sur les évaluations des risques et les normes du Comité mixte relatives à ces hormones en avançant que la biodisponibilité des trois hormones de synthèse n'est pas connue.

129. Question n° 44: Les CE citent, à l'appui de leur argumentation, l'avis de M. Boisseau selon lequel "le Codex n'a adopté aucune directive sur les bonnes pratiques vétérinaires visant à réduire au minimum la présence de résidus de médicaments vétérinaires dans les denrées alimentaires d'origine

¹²⁷ Fotherby K., Bioavailability of oral administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. Contraception 1996; 54: 59-69.

¹²⁸ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, paragraphes 27 à 30.

¹²⁹ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 43), page 40.

¹³⁰ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 40), pages 37 à 39.

animale".¹³¹ Cependant, les CE ne précisent pas à quel point elles font référence. Les États-Unis ne voient rien d'extraordinaire dans la remarque de M. Boisseau concernant la non-adoption par le Codex d'une directive sur les BPV et ils répètent que la question essentielle, c'est de savoir si les CE, dans l'évaluation des risques qu'elles prétendent avoir faite, ont convenablement examiné et évalué le risque lié au non-respect des bonnes pratiques vétérinaires (selon l'article 5:1 et 5:2 de l'Accord SPS). Il semble qu'en faisant référence aux orientations données par l'Organe d'appel sur ce point, les CE reconnaissent qu'elles doivent évaluer ce risque, dans la mesure où l'hypothèse d'un défaut de contrôle constitue l'un des points essentiels de leur prétendue évaluation.

130. Comme les États-Unis l'ont montré, les CE n'ont pas évalué les risques liés au défaut de contrôle.¹³² C'est un fait que les experts confirment.¹³³ Les CE font observer qu'"il y a un grand pas entre le respect théorique des BPV et la réalité", mais elles n'ont tout simplement pas évalué le risque lié au non-respect des bonnes pratiques vétérinaires ni d'ailleurs montré, preuves scientifiques à l'appui, que sauf dans les cas les plus improbables d'utilisation impropre (surdosage extrême), les résidus d'hormones seraient susceptibles d'atteindre des valeurs infractionnelles.¹³⁴

131. Question n° 45: Les CE citent un avis de M. Boisseau, selon lequel les recommandations du Codex "n'ont ... un sens que dans les pays où les bonnes pratiques vétérinaires sont effectivement mises en œuvre". S'il en est ainsi, c'est parce que, comme les États-Unis le notent dans la note de bas de page 222 de leurs observations sur les réponses des experts, les autorisations de médicaments vétérinaires (et de tout produit d'ailleurs) ou les normes qui s'y appliquent ne sont pas fondées sur la notion d'utilisation impropre. Tout médicament peut faire l'objet d'une utilisation impropre et la plupart d'entre eux peuvent être nocifs s'ils sont absorbés en quantités excessives ou disproportionnées. Si les autorisations de médicaments vétérinaires étaient délivrées en prenant comme critère essentiel le risque d'utilisation impropre, aucun médicament ne serait autorisé. Toutefois, comme l'a fait observer l'Organe d'appel, un Membre peut, aux fins d'une mesure SPS, considérer qu'une utilisation impropre ou un défaut de contrôle entrent dans les éléments qui justifient cette mesure, à condition de procéder à une évaluation ou à une estimation effective du risque correspondant. Les États-Unis ont montré en plusieurs points de leur communication présentée à titre de réfutation et de leurs observations sur les réponses des experts que les CE n'ont pas procédé à l'évaluation de ce risque.¹³⁵ C'est un fait qui est confirmé par les experts.¹³⁶ Ceux-ci confirment également qu'ils jugent non concluantes les preuves scientifiques sur lesquelles les CE se fondent

¹³¹ À noter que cette fois, les CE ne reprochent pas à M. Boisseau de ne pas avoir l'expérience de laboratoire nécessaire.

¹³² Voir la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, section II.B.4, ainsi que les observations des États-Unis sur les réponses des experts, section C.6.

¹³³ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 48), page 42 ("a]ucune tentative n'a été faite pour évaluer les risques liés à l'exposition résultant d'un détournement ou d'un abus d'utilisation, que ce soit dans les articles cités ou dans l'évaluation de ces études réalisée par le CSMVSP (2002). De fait, le CSMVSP (2002) s'est limité à faire remarquer qu'"en conséquence, ces données doivent être prises en compte dans toute procédure d'évaluation quantitative de l'exposition", sans mettre en œuvre une telle procédure.") (c'est nous qui soulignons); les réponses de M. Boisseau (question n° 48), page 24 ("les Communautés européennes n'ont pas effectué d'évaluation quantitative des risques liés aux activateurs de croissance, on ne peut pas affirmer que les preuves scientifiques qu'elles mentionnent apportent une évaluation des risques liés aux résidus issus de ces détournements/abus d'utilisation pour la santé des personnes.") (c'est nous qui soulignons)

¹³⁴ Voir d'une façon générale les réponses de M. Boobis (question n° 62), pages 50 à 52; voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, section C.6, ainsi que la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, section II.B.4.

¹³⁵ Voir la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, section II.B.4, ainsi que les observations des États-Unis sur les réponses des experts, section C.6.

¹³⁶ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 48), page 42; les réponses de M. Boisseau (question n° 48), page 24.

pour affirmer que les situations irréalistes d'utilisation impropre qu'elles invoquent vont conduire à des teneurs infractionnelles en résidus hormonaux.¹³⁷

132. Comme les États-Unis le font observer au paragraphe 101 de leurs observations sur les réponses des experts, le problème des conditions d'utilisation et la question de savoir si les CE ont évalué les risques liés à une utilisation impropre sont des éléments essentiels à prendre en considération pour déterminer si les CE ont fondé leur mesure d'interdiction permanente de l'œstradiol-17 β sur une évaluation des risques au sens de l'article 5:1 et 5:2 de l'Accord SPS et si l'interdiction provisoire dont elles ont frappé les cinq autres hormones s'appuie sur les renseignements disponibles pertinents au sens de l'article 5:7 de ce même accord. Le fait que les CE aient soulevé la question des utilisations impropres¹³⁸ et consacré des ressources très importantes à la mise en évidence de leurs conséquences possibles incite à penser qu'elles reconnaissent déjà que dans certaines conditions, les résidus des six hormones utilisées à des fins anabolisantes ne présentent aucun danger. En d'autres termes, si, comme le prétendent les CE, ces six hormones présentent un risque aux concentrations auxquelles elles sont présentes sous forme de résidus dans la viande issue de bovins traités conformément aux bonnes pratiques vétérinaires, pourquoi se sont-elles efforcées de détourner l'attention en agitant l'épouvantail des utilisations impropres? La seule question qu'il serait alors pertinent de se poser serait de savoir s'il y a des conditions particulières d'utilisation comportant un risque pour la santé.

133. Question n° 47: Les CE estiment que l'exposé de M. Boisseau est "en partie erroné" du fait qu'il juge que "dans la mesure où les Communautés européennes n'ont effectué aucune évaluation quantitative des risques liés aux activateurs de croissance, il n'est pas possible d'affirmer qu'elles ont tenu compte des mécanismes de contrôle pertinents en vigueur aux États-Unis relativement aux bonnes pratiques vétérinaires". En fait, les experts ont examiné les Avis des CE et les études qui y sont citées et ils ont conclu que les CE n'ont pas évalué le risque lié aux utilisations impropres, c'est aussi simple que cela.¹³⁹ Dans la mesure où M. De Brabander s'est exprimé sur le point de savoir si les Avis des CE comportent ou non une évaluation correcte du risque lié aux utilisations impropres, les États-Unis formulent leurs observations à ce sujet à la section C.6 de leurs observations sur les réponses des experts.

134. Les CE soutiennent que "les données disponibles montrent indiscutablement que ces utilisations impropres ou abusives sont fréquentes, car ces hormones sont administrées en association et les éleveurs sont incités à multiplier les doses". Chacune de ces assertions est pure supputation et les données qui sont présentées ne les corroborent pas. C'est un fait que les experts confirment (à noter qu'aucun d'entre eux ne cite la moindre preuve de ces utilisations abusives prétendument "fréquentes") et les États-Unis expliquent longuement dans leur communication présentée à titre de réfutation (paragraphe 54 à 66) ainsi que dans leurs observations sur les réponses des experts (paragraphe 105 et 106) que les exploitants des parcs d'engraissement n'ont absolument aucun intérêt à détourner les produits anabolisants de leur usage normal. Aux États-Unis, les pouvoirs publics ont mis en place des programmes comportant la fixation de normes de sécurité pour les doses de médicaments vétérinaires, la surveillance des infractions touchant les résidus ainsi que l'examen clinique *antemortem* et l'inspection des viandes après l'abattage et lors du découpage et du conditionnement. Ces parcs d'engraissement sont de grandes entreprises commerciales qui ont tout intérêt à respecter la réglementation que l'USDA (Département fédéral de l'agriculture) et la FDA ont établie et font appliquer. À l'appui de leur assertion selon laquelle "les éleveurs sont incités à

¹³⁷ Voir d'une façon générale les réponses de M. Boobis (question n° 62), pages 50 à 52; voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, section C.6, ainsi que la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, section II.B.4.

¹³⁸ Voir, par exemple, les réponses des Communautés européennes aux questions posées par le Groupe spécial après la première réunion de fond, paragraphe 91.

¹³⁹ Voir les questions n° 44 à 46 ci-dessus.

multiplier les doses", les CE ont fait état d'un document intitulé "Beef Cattle Implant Update" dont l'auteur est M. Dee Griffin (pièce US-27). Les États-Unis ont communiqué un courrier de M. Griffin dans lequel il explique que ce document ne va nullement dans le sens des conclusions que les CE en tirent et il confirme qu'il n'existe absolument aucune incitation (qu'elle soit de nature économique ou juridique) à utiliser les implants anabolisants de manière impropre.¹⁴⁰

135. Question n° 48: Les CE estiment que les réponses de MM. Boisseau et Boobis sont malvenues car "comme les [CE] l'ont expliqué à maintes reprises à l'occasion des questions précédentes, ce type d'évaluation [une évaluation quantitative] n'est pas requis par l'Accord SPS, selon l'interprétation qu'en a donnée l'Organe d'appel". Les États-Unis ont donné leur position sur ces deux points: 1) l'idée selon laquelle les experts devraient se prononcer sur des considérations d'ordre juridique; et 2) la lecture excessivement simplificatrice que les CE font de ce jugement de l'Organe d'appel.¹⁴¹ De toute façon, les CE ne tablent pas sur le fait qu'elles n'auraient, selon leurs dires, qu'à effectuer une évaluation qualitative mais affirment au contraire qu'elles "ont néanmoins effectué une évaluation quantitative basée sur la relation dose-réponse, en particulier eu égard aux enfants prépubères". On a vraiment de la peine à comprendre comment les CE peuvent, d'un côté rejeter les observations des experts au motif qu'ils analysent l'évaluation des CE en considérant qu'elle aurait dû être quantitative et, de l'autre, prétendre avoir précisément procédé à une telle évaluation quantitative.

136. Les experts contestent que les CE aient effectué une évaluation quantitative. M. Boobis: "Aucune tentative n'a été faite pour évaluer les risques liés à l'exposition résultant d'un détournement ou d'un abus d'utilisation, que ce soit dans les articles cités ou dans l'évaluation de ces études réalisée par le CSMVSP (2002). De fait, le CSMVSP (2002) s'est limité à faire remarquer qu'"en conséquence, ces données doivent être prises en compte dans toute procédure d'évaluation quantitative de l'exposition", sans mettre en œuvre une telle procédure." M. Boisseau: "étant donné que les Communautés européennes n'ont pas effectué d'évaluation quantitative des risques liés aux activateurs de croissance, on ne peut pas affirmer que les preuves scientifiques qu'elles mentionnent apportent une évaluation des risques liés aux résidus issus de ces détournements/abus d'utilisation pour la santé des personnes." Comme les États-Unis l'exposent en détail dans leurs observations sur les réponses des experts, il ne semble pas que M. De Brabander s'exprime sur le point de savoir si les CE ont effectivement évalué les risques liés à une administration incorrecte ou à un mauvais placement des implants.¹⁴²

137. Les CE affirment également qu'"il est évident que les résidus plus importants qui résulteront inévitablement d'une utilisation impropre ou abusive de ces hormones dépasseront aussi les DJA et les LMR recommandées par le Comité mixte". Cependant, comme les États-Unis en ont apporté la démonstration dans leur communication présentée à titre de réfutation¹⁴³ et comme l'a confirmé M. Boobis (le seul expert qui se soit livré à une analyse particulière des études effectuées par les CE au sujet des utilisations impropres), cette assertion n'est pas corroborée par les données scientifiques. M. Boobis (question n° 62): "les données générées par l'étude de l'Union européenne en question [c'est-à-dire au sujet de cas irréalistes d'utilisation impropre] ne fournissent aucune indication selon laquelle il serait impossible de procéder à une évaluation des risques liés aux hormones utilisées en tant qu'activateurs de croissance. Elles ne permettent pas non plus d'affirmer que les résidus découlant des détournements ou abus d'utilisation qui ont fait l'objet de l'étude donneraient lieu à des risques indus, puisque l'apport dépasserait difficilement la DJA, et cela en de rares occasions."

¹⁴⁰ Voir la lettre dans laquelle M. Dee Griffin explique les résultats du Beef Cattle Implant Update (pièce US-28).

¹⁴¹ Voir, par exemple, la section B.2.

¹⁴² Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, section C.6.

¹⁴³ Voir la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, section II.B.4, ainsi que leurs observations sur les réponses des experts, section C.6.

138. En deux mots, dans la mesure où l'"évaluation des risques" effectuée par les CE dans le cas de l'œstradiol-17 β repose sur l'assertion selon laquelle il est scientifiquement prouvé que des cas d'utilisation impropre peuvent vraisemblablement se produire et qu'il pourrait en résulter des teneurs en résidus comportant des risques pour la santé, cette évaluation n'est pas une "évaluation des risques selon qu'il sera approprié en fonction des circonstances" au sens de l'article 5:1 et 5:2 de l'Accord SPS. De plus, dans la mesure où les interdictions provisoires des CE sont, à ce qu'il est dit, fondées sur les "renseignements pertinents disponibles" concernant des utilisations impropres ou des teneurs en résidus consécutives à ces utilisations impropres qui pourraient constituer un risque sanitaire, ces interdictions ne satisfont pas aux conditions énoncées à l'article 5:7 de l'Accord SPS. De même, dans la mesure où les interdictions provisoires des CE ne sont pas fondées sur des preuves scientifiques prétendument insuffisantes pour qu'une évaluation des risques soit effectuée, ces interdictions ne satisfont pas aux conditions énoncées à l'article 5:7 de l'Accord SPS.

139. Pour finir, les CE jugent que M. Boobis est mal inspiré de parler de "probabilité" d'un risque du fait que, selon l'interprétation de l'Organe d'appel, un Membre doit déterminer la "possibilité" qu'un risque se matérialise. Les États-Unis s'expriment plus haut à plusieurs reprises sur l'interprétation que les CE font de la décision de l'Organe d'appel.¹⁴⁴ Quoi qu'il en soit, faire une distinction entre "probable" et "possible" n'a aucun intérêt en ce qui concerne la question de savoir ce que les CE ont effectué ou non dans leur "évaluation des risques", puisque celles-ci ont affirmé avoir procédé "à une évaluation quantitative basée sur la relation dose-réponse" qui, de par sa nature même, rend compte de la probabilité du risque. Les experts ne pensent pas que les CE aient procédé à une telle évaluation.

140. Question n° 49: Les CE font observer, en ce qui concerne la prise de mesures moins restrictives pour le commerce, que "cela ne vaut que pour les pays qui seraient prêts à considérer que les risques possibles ne remettraient pas en cause le niveau de protection sanitaire qu'ils se sont fixé". Cette prise de position des CE suppose, de la part du Membre de l'OMC concerné, que la mesure décidée pour assurer le niveau de protection qu'il juge approprié ait été prise sur la base d'une évaluation des risques. C'est ce que les CE n'ont pas fait.

141. Question n° 50: Les CE soutiennent que "si les BPV ne sont pas respectées, le pays importateur devrait avoir le droit d'imposer des restrictions à l'importation pouvant même aller jusqu'à une interdiction totale". Les États-Unis apportent la preuve, dans leurs observations ci-dessus, que les CE n'ont pas, en fait, abordé la question des risques liés à un défaut de contrôle ou au non-respect des bonnes pratiques vétérinaires. Une fois encore, cet état de choses est confirmé par les experts. Les États-Unis rappellent également qu'en mettant l'accent sur les bonnes pratiques vétérinaires et la possibilité qu'elles ne soient pas respectées, les CE reconnaissent par le fait même que les hormones administrées aux bovins à des fins anabolisantes ne comportent pas de risque pour le consommateur (ou, inversement, qu'elles n'ont pas été en mesure d'effectuer une "évaluation des risques" ou d'apporter des éléments matériels prouvant l'existence de tels risques).

142. Les États-Unis notent également avec intérêt que les CE sont d'accord avec M. De Brabander lorsque celui-ci estime que "les [CE] ne disposent pas de mesures autres qu'une interdiction totale qui leur permettraient de se protéger contre les risques découlant d'un détournement d'utilisation et de l'inobservation des bonnes pratiques vétérinaires". Si l'on en croit M. De Brabander, il n'y aurait pas d'autre solution qu'une interdiction totale pour réguler l'utilisation de ces substances. Si tel est le cas et qu'une interdiction totale soit le seul remède envisageable, alors la réglementation actuellement appliquée par les CE pour ce qui concerne l'administration des hormones est également inappropriée. De plus, comme les États-Unis l'ont montré et contrairement à ce que semblent indiquer M. De Brabander et les CE, une interdiction n'est pas une assurance en béton contre l'éventualité d'une utilisation impropre. Cette conclusion s'appuie sur le fait qu'un marché noir illicite des hormones

¹⁴⁴ Voir, par exemple, la section B.2.

anabolisantes fonctionne activement à l'intérieur des CE, alors même que celles-ci ont fait le choix d'en interdire l'utilisation.¹⁴⁵

143. Question n° 51: Les CE restent muettes sur la remarque de M. Boisseau, selon laquelle "les Communautés européennes n'ont pas effectué d'évaluation quantitative des risques liés aux activateurs de croissance, [par conséquent] on ne peut pas affirmer que les preuves scientifiques qu'elles mentionnent apportent une évaluation des risques liés aux résidus issus de ces détournements/abus d'utilisation pour la santé des personnes". Les États-Unis observent également que M. Boobis s'est livré à une analyse détaillée des études sur lesquelles les CE se sont appuyées pour prouver l'existence de cas d'utilisation impropre entraînant la présence de résidus à des concentrations supérieures aux LMR et aux DJA fixées par le Codex – cet expert en conclut que, selon les documents des CE, il n'y a aucune menace de ce genre, même dans des conditions extrêmes.¹⁴⁶ Les CE indiquent qu'elles "sont d'accord" avec l'avis exprimé par M. De Brabander. Les États-Unis se sont exprimés, aux paragraphes 22, 92 et 102 à 104, ainsi qu'aux paragraphes 92 et 111 de leurs observations sur les réponses des experts, au sujet de l'idée selon laquelle les données du Comité mixte seraient "anciennes" et par conséquent imparfaites. Les États-Unis donnent également à la section C.6 de leurs observations sur les réponses des experts leur point de vue au sujet de l'inapplicabilité des autres conditions évoquées par M. De Brabander dans le cas présent (c'est-à-dire l'interdiction frappant les importations de viande).

144. Question n° 52: Par leurs observations au sujet de la question n° 52 les CE cherchent visiblement à détourner l'attention de la question effectivement posée par le Groupe spécial, qui est la suivante: "L'évaluation des risques effectuée par les [CE], ou toute autre documentation scientifique mentionnée par les [CE], démontre-t-elle que la consommation de viande de bovins traités au moyen de l'une ou l'autre des six hormones en litige à des fins anabolisantes pourrait avoir des effets négatifs sur la santé des personnes?" Les CE estiment que les réponses de MM. Boobis et Boisseau "ne tiennent pas du point de vue scientifique" sans pour autant apporter des preuves scientifiques à l'encontre de ce que disent ces deux experts (dont les avis se fondent à l'évidence sur un examen approfondi des documents présentés par les CE à l'appui de l'interdiction qu'elles ont prononcée).

145. M. Boisseau s'exprime en ces termes: "les Communautés européennes n'ont pas effectué, à proprement parler, une évaluation des risques, mais elles ont fourni des données scientifiques et des hypothèses à l'appui de leurs préoccupations concernant la sécurité de ces six hormones pour la santé des personnes." Il arrive également à la conclusion suivante: "les Communautés européennes n'ont pas démontré que la consommation de viande de bovins traités, à des fins anabolisantes, au moyen de l'une ou l'autre des six hormones en litige pourrait avoir des effets négatifs sur la santé des personnes." La seule réponse que les CE opposent à ces déclarations consiste à tenter de "vendre" les conclusions qu'elles tirent de leur propre documentation en affirmant qu'elles ont effectivement procédé à une évaluation des risques sous la forme de leurs Avis de 1999, 2000 et 2002. Les experts ne sont pas d'accord avec les conclusions que les CE tirent de ces documents. Les CE prétendent qu'à l'évidence leurs Avis "n'ont pas été examinés comme ils auraient dû l'être" par M. Boisseau puisque celui-ci estime qu'ils ne constituent pas de véritables évaluations des risques. En réalité, les réponses données par M. Boisseau sont détaillées et montrent qu'il a lu avec beaucoup d'attention les Avis et autres documents présentés par les CE.

146. Les CE s'efforcent de balayer l'argumentation de M. Boobis en arguant du fait que selon cet expert: "les rapports les plus importants (concernant la génotoxicité) sont toutefois unanimes à conclure que, malgré des lacunes statistiques, rien ne prouve qu'un faible niveau d'exposition occasionne des effets néfastes pour l'homme" et "les effets cancérogènes observés sont entièrement

¹⁴⁵ Voir la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, section II.B.4.

¹⁴⁶ Voir les réponses de M. Boobis (question n° 62), pages 50 à 52; voir également la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, section II.B.4.

compatibles avec un mode d'action hormonal qui présente un seuil très supérieur à l'apport découlant de la consommation de viande d'animaux traités". Les CE se focalisent sur la mention par cet expert de "lacunes statistiques" qui, selon elles, justifie d'une certaine manière leur décision d'interdire définitivement l'importation de viande issue de bovins traités par l'œstradiol-17β à des fins anabolisantes. Les CE s'abstiennent toutefois de faire ressortir: 1) les propos de M. Boobis par lesquels il conclut que "rien ne prouve qu'un faible niveau d'exposition occasionne des effets néfastes pour l'homme"; 2) la réponse de ce même expert à la question posée par le Groupe spécial au sujet de l'existence éventuelle de lacunes dans les données (question n° 62) (les données communiquées par les CE "ne font apparaître aucune lacune, insuffisance ou contradiction importante dans les données scientifiques que le JECFA a utilisées"; 3) les conclusions de M. Boobis en réponse à d'autres questions posées par le Groupe spécial au sujet de la génotoxicité (par exemple la question n° 18 ["les preuves vont à l'encontre de toute génotoxicité *in vivo*"]); 4) l'analyse de l'Organe d'appel sur ce point ("la science ne peut jamais offrir la certitude absolue qu'une substance donnée n'aura jamais d'effet négatif sur la santé. Nous convenons avec le Groupe spécial que cette incertitude théorique n'est pas le genre de risque qui doit être évalué aux termes de l'article 5:1")¹⁴⁷; et enfin 5) l'analyse sur ce point du Groupe spécial de la mise en conformité dans l'affaire *Japon – Pommes (article 21:5)* (les documents scientifiques invoqués à l'appui d'une évaluation des risques doivent effectivement étayer les conclusions figurant dans cette évaluation).¹⁴⁸

147. Les CE sont d'accord avec les observations de M. Guttenplan. Comme les États-Unis le font remarquer plus haut dans leurs observations au sujet de la question n° 43, contrairement à ce qu'avance cet expert, l'utilisation d'hormones conformément aux bonnes pratiques vétérinaires pour stimuler la croissance des bovins ne saurait entraîner la présence de résidus à des concentrations dépassant les DJA correspondantes ou les niveaux de sécurité fixés par la FDA.

148. Question n° 53: Au sujet de la réponse de M. Guttenplan, les CE font observer qu'il "existe encore un autre genre d'incertitude dont le Groupe spécial devrait tenir compte dans sa décision sur le point de savoir si les évaluations du Comité mixte sont crédibles et fiables". Les États-Unis rappellent une fois de plus que les CE ont adopté une interdiction permanente de l'œstradiol-17β en se fondant sur ce qu'elles considèrent comme une évaluation des risques selon qu'il sera approprié en fonction des circonstances au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS. Une incertitude théorique n'est pas le genre de risque qui doit faire l'objet d'une telle évaluation.¹⁴⁹ Par ailleurs, les CE ne mentionnent pas la conclusion de M. Guttenplan selon laquelle "vu le niveau insignifiant des concentrations de l'ensemble des hormones dans la viande de bœuf, il semble peu probable que celles-ci aient une incidence sur la puissance de ces œstrogènes." Enfin, M. Guttenplan note qu'"aucune expérience ne paraît avoir été menée sur les effets des mélanges, de sorte qu'une certaine incertitude subsiste à ce sujet". Si, du fait de l'absence d'études, les données scientifiques ne prouvent pas l'existence d'un risque ou ne corroborent pas la conclusion selon laquelle les mélanges contenant de l'œstradiol-17β accroîtraient les risques, les CE ne peuvent pas faire état de cette conclusion dans leur "évaluation des risques" au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS.¹⁵⁰

149. Les CE semblent également oublier la conclusion suivante émise par M. Boisseau: "[é]tant donné qu'il a été établi que la progestérone et la testostérone ne sont pas génotoxiques, il est peu probable que des essais sur des mélanges de progestérone ou de testostérone et d'œstradiol-17β permettent de détecter des effets synergiques différents des effets obtenus séparément pour chaque substance."

¹⁴⁷ Rapport de l'Organe d'appel, paragraphe 186. On rappelle que les CE prétendent avoir frappé l'œstradiol-17β d'interdiction permanente sur la base d'une évaluation des risques au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS.

¹⁴⁸ Voir le rapport du Groupe spécial *Japon – Pommes (article 21:5)*, paragraphes 8.145 et 8.146.

¹⁴⁹ Voir le rapport de l'Organe d'appel, paragraphe 186.

¹⁵⁰ Voir le rapport du Groupe spécial *Japon – Pommes (article 21:5)*, paragraphes 8.145 et 8.146.

150. Question n° 54: Comme indiqué plus haut au sujet de la question n° 16, les CE prétendent que le Codex a fixé un niveau approprié de protection "qualitatif", alors que le niveau fixé par les CE est "quantitatif". Les CE soutiennent cependant que ce niveau "quantitatif" est obtenu à partir d'une évaluation "qualitative" des risques. Il n'y a guère de logique dans cette argumentation. Il semble en outre que les CE aient revu leur niveau de protection en optant pour le "risque zéro" au lieu de "l'absence de risque supplémentaire". En fixant un niveau de protection basé sur le "risque zéro" (en supposant que les CE aient été effectivement en mesure de faire la preuve, dans leurs Avis, de l'existence d'un risque pour la santé humaine imputable aux résidus hormonaux) on viserait – et on serait sans doute amené à faire cesser – plusieurs utilisations qui sont faites des hormones chez les bovins à l'intérieur des CE ainsi que la consommation de nombreuses denrées alimentaires contenant l'une ou l'autre des six hormones.

151. Dans l'hypothèse où le niveau de protection jugé approprié par les CE reste régi par la notion "d'absence de risque supplémentaire ou additionnel" résultant de la consommation de viande aux hormones anabolisantes, comme cela ressort de leur Avis de 1999, les États-Unis notent que les experts, dans leurs réponses à la question n° 55, sont parvenus au consensus suivant (on rappelle la déclaration suivante des CE: "les [CE] ont [] effectué une évaluation quantitative basée sur la relation dose-réponse, en particulier eu égard aux enfants prépubères."¹⁵¹): M. Boobis: "[l]es avis des Communautés européennes et les autres documents mentionnés par celles-ci ne quantifient pas la mesure dans laquelle les résidus d'hormones contribuent à des expositions combinées ou cumulées à plusieurs dangers"; M. Guttenplan: "[e]n général, les CE ne tentent pas d'évaluer les "risques additionnels résultant d'expositions cumulées de l'homme à des risques multiples, s'ajoutant à la production endogène de certaines de ces hormones par les animaux et les êtres humains""; M. Boisseau: "[l]es Communautés européennes n'ont pas évalué de façon quantitative la mesure dans laquelle les résidus d'hormones anabolisantes présents dans la viande constituent des risques additionnels résultant d'expositions cumulées de l'homme à des risques multiples, s'ajoutant à la production endogène de certaines de ces hormones par les animaux et les êtres humains."

152. Les CE s'abstiennent de noter les observations suivantes formulées par M. Guttenplan: "[l]a question du niveau de ce risque n'a pas été abordée par les CE." Les CE font également la remarque suivante: "[p]our l'information de M. Guttenplan, on rappelle que le Codex n'a pas encore fixé de DJA ou de LMR pour l'acétate de mélangestrol." (souligné dans l'original) Le Comité mixte, sur la base de l'évaluation à laquelle il a procédé pour l'acétate de mélangestrol, a recommandé une DJA pour ce composé lors de sa 54^{ème} réunion en 2004. Il a recommandé des LMR pour ce même composé lors de sa 66^{ème} réunion.

153. Question n° 55: Les CE invitent le Groupe spécial "à rejeter [les arguments de MM. Boisseau et Boobis] car ils sont purement théoriques et, qui plus est, émanent d'experts qui n'ont jamais effectué de recherches spécialement consacrées à ces substances et n'ont rien publié non plus à leur sujet". Les États-Unis ont déjà fait justice plus haut de ces objections formulées par les CE. Les États-Unis voudraient également faire observer qu'en l'occurrence, la question posée par le Groupe spécial concerne l'interprétation ou l'analyse des documents et des conclusions sur lesquels s'appuie une "évaluation des risques". Ces deux experts sont parfaitement qualifiés pour effectuer, interpréter et analyser une évaluation des risques et M. Boobis est l'auteur de publications sur la théorie de ce type d'évaluation.¹⁵² Affirmer, comme le font les CE, que ces experts ne sont pas qualifiés pour répondre aux questions du Groupe spécial est une contrevérité et c'est une tentative médiocre pour faire oublier ce qu'ont répondu MM. Boobis et Boisseau, à savoir que les CE n'ont pas évalué les "risques additionnels" dans leurs Avis ou leurs documents scientifiques.¹⁵³

¹⁵¹ Observations des CE sur les réponses des experts (question n° 39).

¹⁵² Voir les CV de MM. Boobis et Boisseau.

¹⁵³ Les observations de MM. Boisseau et Boobis sont citées à la question n° 54 ci-dessus.

154. Les CE font valoir que M. Guttenplan "aurait souhaité trouver davantage d'éléments de preuve dans l'évaluation effectuée en 1999 par le CSMVSP". Les États-Unis sont surpris de constater que les CE avancent cette remarque à l'appui de leur argumentation. On pourrait penser, notamment à partir du moment où une hormone telle que l'œstradiol-17 β est frappée d'interdiction définitive sur la base d'une prétendue évaluation des risques, que les CE auraient hésité davantage à claironner que leur "évaluation des risques" manque de preuves. Enfin, les CE font abstraction de cette conclusion finale de M. Guttenplan dans laquelle il rejoint les positions de MM. Boobis et Boisseau: "[e]n général, les CE ne tentent pas d'évaluer les "risques additionnels résultant d'expositions cumulées de l'homme à des risques multiples, s'ajoutant à la production endogène de certaines de ces hormones par les animaux et les êtres humains".

155. Question n° 56: Les CE font part de leur désaccord avec les réponses de MM. Boobis et Boisseau selon lesquelles le Comité mixte a effectivement pris en considération les "risques additionnels" liés aux cinq autres hormones (interdites à titre provisoire par les CE). Les CE se contentent de réitérer leur propre point de vue sur la question et supputent que M. Guttenplan y aurait souscrit, en notant toutefois que "les mots sembl[e]nt manquer dans sa réponse". Il n'y a rien de probant dans ces observations des CE, notamment dans la dernière car il ne s'agit pas de mettre ses propres dires dans la bouche des experts et de prétendre ensuite que ceux-ci soutiennent votre point de vue. En vérité, cette perception extrasensorielle dont se targuent les CE semble avoir autant de fondement scientifique que celles de leurs mesures qui font l'objet du présent litige.

156. Dans sa réponse, M. Guttenplan a dit textuellement ceci: "J'ai pu trouver des évaluations de risques additionnels liés aux hormones dans les documents." Cette réponse va dans le sens des avis formulés par MM. Boobis et Boisseau. (M. Boobis: "Le JECFA/le Codex ont effectivement tenu compte du risque combiné découlant de l'exposition aux hormones naturelles lorsque celles-ci sont présentes sous forme de résidus dans la viande de bovins traités." Il a été estimé que l'exposition à ces produits représentait une augmentation insignifiante de l'exposition globale aux matières dotées d'activité hormonale provenant d'autres sources exogènes et surtout de sources endogènes (JECFA, 2000).") M. Boisseau: "Le JECFA/le Codex ont tenu compte de ces "risques additionnels" dans leur évaluation des risques liés aux hormones naturelles, et ont conclu qu'étant donné l'importante marge de sécurité existant entre l'apport estimé maximal de résidus de ces hormones et les DJA correspondantes établies, l'ingestion estimée de ces résidus ne présentait pas de risque pour la santé des consommateurs."

157. Les CE avancent que "l'additivité des effets dus à l'exposition à divers œstrogènes est clairement démontrée, ... Par conséquent toute dose supplémentaire conduira à un accroissement de l'effet." À l'appui de cette assertion, les CE citent une étude de Rajapakse et al. Toutefois, dans son article, Rajapakse indique qu'un mélange hétérogène de onze substances chimiques œstrogéniques a produit des effets additifs avec l'œstradiol-17 β dans un dosage biologique au moyen de levures contenant un gène rapporteur. On peut discuter la valeur de cette étude pour ce qui est du présent différend car la mesure de l'activité œstrogénique a été effectuée au moyen d'un test utilisant des levures et il n'est pas démontré que les titrages à base de levure restituent avec exactitude les effets physiologiques exercés *in vivo* par les hormones sur les cellules mammaliennes (par exemple des cellules humaines).

158. Les CE font également observer qu'"il faut que ces risques additionnels soient évalués avec soin. Par exemple, en tant que telle, la trenbolone est dotée d'une activité hormonale complexe (c'est simultanément une progestine, un androgène et un glucocorticoïde)". Cette observation présuppose, semble-t-il, que le Comité mixte ne s'est pas livré à une évaluation aussi minutieuse. Les experts confirment, au contraire, que le Comité mixte a effectivement évalué ces risques additionnels. D'ailleurs les CE n'apportent aucun élément qui prouve que la trenbolone reproduit les effets biologiques d'un glucocorticoïde. En fait, la littérature fait état de données selon lesquelles ce composé a une activité antiglucocorticoïde (Meyer H. Biochemistry and physiology of anabolic

hormones used for improvement of meat production. APMIS 2001; 109:1-8). En ce qui concerne la progestine, l'une des "17 études" des CE¹⁵⁴ a montré que le 17 β -TBOH, qui est le principal métabolite de la trenbolone présent dans le tissu musculaire, se fixe sur le récepteur de la progestine bovine. Toutefois, la fixation de la trenbolone et de ses métabolites sur le récepteur de la progestine humaine n'a pas été étudiée et il convient de souligner qu'observer la fixation d'une hormone *in vitro* et montrer qu'elle exerce effectivement *in vivo* des effets par le truchement de ses récepteurs sont deux choses différentes.

159. Question n° 57: Plutôt que de commenter les réponses de MM. Boisseau et Boobis, les CE contestent la validité de la question et estiment qu'elle est inutile. Ce point de vue des CE semble s'appuyer sur le fait que "l'Organe d'appel n'a relevé aucune espèce d'infraction concernant l'usage de certaines de ces hormones à des fins thérapeutiques et zootechniques". Comme les CE ne donnent aucune référence concernant ce jugement et n'indiquent pas non plus dans quel contexte il a été émis, on ne voit pas très clairement pourquoi la question posée par le Groupe spécial est inutile. Par ailleurs, comme on l'a déjà fait observer plus haut, les experts ne se prononcent pas sur les questions de nature juridique, ni sur l'évaluation des mesures prises dans le cadre de l'Accord SPS. De fait, leur rôle consiste à aider le Groupe spécial en lui donnant des avis et en lui faisant part de leurs vues sur les détails techniques du différend, de manière que le Groupe spécial puisse en tirer des conclusions sur le plan juridique. L'un des détails techniques en cause dans le présent litige tient au fait que, selon l'argumentation ou l'assertion des CE, l'œstradiol-17 β est génotoxique. C'est une assertion fondamentale sur laquelle repose la mesure d'interdiction prise par les CE, comme en témoigne le nombre considérable de fois où les CE font référence à la génotoxicité potentielle de cette molécule dans leurs réponses. Les experts ont déclaré à maintes reprises que l'œstradiol-17 β n'est pas génotoxique aux concentrations auxquelles il est présent dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes.

160. Dans sa réponse à la question, M. Boobis conclut comme suit: "Pour autant que je sache, les CE ne tiennent aucun compte des traitements hormonaux des bovins à des fins autres que la stimulation de la croissance (par exemple à des fins thérapeutiques) dans leur évaluation des effets combinés ou cumulés des hormones dans la viande des bovins traités en vue de la stimulation de la croissance." Quant à M. Boisseau, il fait observer ceci:

"Les Communautés européennes estiment qu'étant donné les conditions de ces utilisations de l'œstradiol-17 β (nombre limité d'animaux traités, utilisation limitée pendant la vie de ces animaux et très faible probabilité de les voir sacrifiés après traitement), l'exposition des consommateurs à des résidus d'œstradiol-17 β issus de ces utilisations peut être considérée comme négligeable. Cette conception des CE est acceptable, mais elle soulève néanmoins un problème de principe dans la mesure où elle constitue une exception à la position très stricte des CE selon laquelle il n'est possible d'accepter aucune augmentation de l'exposition des consommateurs à des résidus d'œstradiol-17 β . Dès le moment où les Communautés européennes acceptent de considérer comme négligeables les résidus de l'œstradiol-17 β utilisé à des fins thérapeutiques et zootechniques, elles s'engagent dans une procédure d'évaluation quantitative, ou au moins semi-quantitative, de l'exposition à ces résidus d'œstradiol-17 β et n'ont, dès lors, aucune bonne raison de contester un élargissement de l'évaluation de l'exposition à l'ensemble des résidus issus des différentes sources d'œstradiol-17 β ."

161. Les CE souscrivent à la conclusion de M. Guttenplan. Les États-Unis remarquent qu'en estimant que les usages zootechniques ou thérapeutiques ne "constitu[ent] pas un danger pour la santé publique", M. Guttenplan semble indiquer que, selon lui, ces hormones ne sont pas génotoxiques à

¹⁵⁴ Pièce EC-15.

faible concentration. Ce jugement cadre avec l'avis qu'il a exprimé précédemment, à savoir que des effets indésirables "sont toutefois improbables si les bonnes pratiques vétérinaires sont respectées".¹⁵⁵

162. Question n° 58: Dans leurs observations, les CE restent muettes sur les réponses des experts. M. Guttenplan: "[c]ette affirmation des CE manque vraiment de force." M. Boobis: "[d]ès lors, dans des limites relativement larges, une exposition plus élevée n'entraînerait aucune augmentation du risque." M. Boisseau: "[l]es Communautés européennes n'ont pas évalué de façon quantitative la mesure dans laquelle les résidus d'hormones anabolisantes présents dans la viande constituent des risques additionnels résultant d'expositions cumulées de l'homme à des risques multiples, s'ajoutant à la production endogène de certaines de ces hormones par les animaux et les êtres humains." Les CE font de nouveau référence au Rapport de 2002 sur les cancérrogènes, qui est analysé en détail par les États-Unis à la question n° 12 ci-dessus dans leurs présentes observations au sujet des observations des CE sur les réponses des experts ainsi que dans leur communication présentée à titre de réfutation.¹⁵⁶ Comme les États-Unis en font la démonstration plus haut dans leurs présentes observations, les CE n'ont en réalité nullement montré que "les teneurs en résidus peuvent être sensiblement plus élevées et que ces derniers peuvent contenir divers métabolites".

163. Question n° 59: Les CE prennent note "des différents points de vue exprimés par les scientifiques à propos de ce point d'importance cruciale". Les États-Unis ne constatent pourtant guère de différences entre les points de vue exprimés par les experts. À dire vrai, les États-Unis observent qu'il existe un consensus chez les experts et que, pour ce qui est de la question posée par le Groupe spécial, les CE n'ont pas été en mesure de mettre en évidence "d'éventuels effets indésirables sur le système immunitaire dus à la consommation de viande provenant de bovins traités aux hormones anabolisantes en cause". M. Boobis: "[l]es preuves relatives aux effets immunitaires d'hormones, telles que l'œstradiol, auxquelles font référence les CE ne mettent en évidence aucun effet indésirable sur le système immunitaire qui serait dû à la consommation de viande de bovins traités. D'une manière générale, les preuves évidentes d'effets immunitaires ont été observées uniquement à hautes doses." (c'est nous qui soulignons) M. Guttenplan: "[a]ucune étude n'a établi avec certitude de relation entre l'apport provenant de la viande d'animaux traités aux hormones et les troubles mentionnés ci-dessus." M. Boisseau: "dans la mesure où ces données n'ont pas été utilisées par les Communautés européennes pour procéder à une évaluation des risques susceptible d'établir, pour ceux de ces effets qui sont associés aux propriétés hormonales des activateurs de croissance, des seuils et des DJA différents de ceux qui ont été proposés par le JECFA, on ne peut conclure que ces preuves scientifiques permettent de détecter des effets indésirables sur le système immunitaire associés à la consommation de viande de bovins traités au moyen des activateurs de croissance en cause." (c'est nous qui soulignons)

164. Les CE font également valoir que la vraie question n'est pas celle que pose le Groupe spécial, mais celle "de savoir avec quel degré de confiance les États-Unis et le Canada (ainsi que le JECFA) peuvent garantir au Groupe spécial que les résidus présents dans la viande d'animaux traités par ces hormones anabolisantes ne peuvent donner lieu à ce genre d'effets indésirables sur le système immunitaire. Les [CE] estiment qu'ils n'ont pas été en mesure d'en apporter la preuve avec toute la rigueur nécessaire." Cette argumentation pêche sur plusieurs points. En premier lieu, c'est aux CE en tant que Membre prenant une mesure d'interdiction qui vise la viande et les produits carnés qu'il revient d'assumer la charge de la preuve et de démontrer que cette mesure est conforme aux dispositions de l'Accord SPS. Sur chacun des points évoqués par les CE au plan scientifique, les États-Unis ont présenté une argumentation et des preuves plus que suffisantes qui démontrent que cette interdiction n'est pas, en fait, suffisamment justifiée ou raisonnablement étayée par une évaluation des risques au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS. Par ailleurs, les États-Unis ont également présenté une argumentation et des preuves plus que suffisantes qui démontrent que la

¹⁵⁵ Réponses de M. Guttenplan (question n° 15), page 4.

¹⁵⁶ Voir la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, paragraphes 38 à 40.

mesure d'interdiction provisoire prise par les CE n'est pas conforme aux dispositions de l'article 5:7 de cet accord du fait que les CE disposaient de données scientifiques suffisantes pour effectuer une évaluation des risques dans le cas de chacune des cinq hormones et qu'elles n'ont pas décidé cette mesure d'interdiction provisoire sur la base des renseignements pertinents disponibles, lesquels, dans leur totalité, indiquent que ces cinq hormones ne comportent aucun risque pour la santé humaine lorsqu'elles sont utilisées pour stimuler la croissance des bovins. En d'autres termes, les États-Unis se sont libérés de la charge de la preuve dans le présent différend.

165. En second lieu, prétendre que ce serait aux États-Unis ou au Comité mixte de garantir aux CE que l'utilisation des cinq hormones ne comporte aucun risque d'effets indésirables n'est qu'une tentative malvenue pour détourner l'attention du point qui est débattu. Comme l'a fait observer l'Organe d'appel: "la science ne peut jamais offrir la certitude absolue qu'une substance donnée n'aura jamais d'effet négatif sur la santé."¹⁵⁷ En d'autres termes, il est impossible d'apporter la preuve qu'il ne peut absolument pas y avoir d'effets indésirables, même si les CE exigent cette preuve des États-Unis et de plusieurs des experts. C'est pour cette raison que les Membres, lorsqu'ils imposent des restrictions au commerce, doivent fournir la preuve et une évaluation du risque effectif auquel ils s'efforcent de faire barrage par ces restrictions ou ces mesures. À la lumière des évaluations des risques auxquelles ils ont procédé, les États-Unis et le Comité mixte sont parvenus à la conclusion que les hormones utilisées pour stimuler la croissance bovine ne représentent pas de risque pour le consommateur. C'est pourquoi les États-Unis, contrairement aux CE, n'interdisent ni l'importation, ni la vente de viande de bœuf provenant d'animaux traités. C'est cette même viande de bœuf dont les CE ont décidé d'interdire l'importation. Par conséquent, ce qu'il faut se demander, c'est si les CE ont apporté, à l'appui de l'interdiction provisoire dont elles ont frappé la viande de bovins traités par ces hormones, des preuves suffisantes que cette mesure était basée sur les renseignements pertinents disponibles et que les données scientifiques dont elles disposaient étaient insuffisantes pour permettre une évaluation des risques imputables auxdites hormones. Selon les réponses des experts, il apparaît en règle générale que les CE ne sont parvenues à démontrer ni l'un ni l'autre de ces points. Leurs réponses à la question n° 59 montrent en particulier qu'il n'y a aucun fondement scientifique à la conclusion des CE selon laquelle le traitement des bovins par les cinq hormones à des fins anabolisantes aurait des effets indésirables, notamment sur le système immunitaire.

166. Question n° 60: Citant l'une de leurs "17 études"¹⁵⁸, les CE affirment que les résidus d'acétate de mélengestrol décelés dans la viande de bœuf en provenance des États-Unis "étaient présents en quantités beaucoup plus importantes que les teneurs attendues". Toutefois, l'étude à laquelle les CE se réfèrent ne donne pas les teneurs effectives en résidus de la viande de bœuf en provenance des États-Unis; elle appartient en fait à une série d'études au cours desquelles les CE ont volontairement administré une surdose d'acétate de mélengestrol à des bovins. Peut-être les CE ont-elles voulu citer une autre de leurs "17 études"¹⁵⁹ dont l'auteur indique que le dosage de l'acétate de mélengestrol effectué sur 103 échantillons de viande bovine en provenance des États-Unis "a révélé la présence de traces de ce composé dans environ 75 pour cent des échantillons". Cet article ne contient pas de données quantitatives et ne laisse pas entendre que les "traces" de résidus relevées contreviennent aux niveaux de tolérance fixés par les autorités des États-Unis. Les CE n'ont donc pas été en mesure de fournir la moindre preuve qui leur permette d'affirmer que l'acétate de mélengestrol est susceptible d'être utilisé de manière impropre ou qu'il est administré dans des conditions pouvant entraîner la présence de résidus dangereux dans la viande bovine en provenance des États-Unis.

¹⁵⁷ Rapport de l'Organe d'appel, paragraphe 186, citant le rapport du Groupe spécial, paragraphes 8.152 et 8.153.

¹⁵⁸ Pièce EC-16.

¹⁵⁹ Pièce EC-19.

167. Citant à nouveau l'une de leurs "17 études"¹⁶⁰, dans laquelle les auteurs imaginent un cas d'utilisation impropre de l'acétate de mélangestrol, les CE notent que ce composé a un "effet renforçateur" sur les résidus d'œstradiol-17 β présents dans la viande. Il est indéniable que selon cette étude, la concentration de l'œstradiol-17 β dans la graisse a augmenté d'un facteur 2,6 (et non de 3 comme le laissent entendre les CE) après administration de la dose d'acétate de mélangestrol autorisée par la FDA. Cela n'est guère surprenant car, à faible concentration, l'acétate de mélangestrol accroît la sécrétion ovarienne d'œstradiol-17 β en modifiant la rétroaction hormonale négative sur l'hypothalamus et l'hypophyse. Il convient toutefois de noter que: 1) ces résultats sont à considérer comme préliminaires du fait du petit nombre d'animaux utilisés (deux à quatre par groupe traité); et 2) la concentration moyenne d'œstradiol-17 β dans la graisse après traitement par l'acétate de mélangestrol (26 parties par billion) est 19 fois plus faible que le niveau de tolérance fixé aux États-Unis (480 parties par billion).¹⁶¹ Une fois encore, les preuves apportées par les CE ne confirment pas l'affirmation selon laquelle l'administration d'acétate de mélangestrol conformément aux bonnes pratiques vétérinaires donne lieu à des résidus hormonaux qui dépassent les teneurs jugées sans danger pour le consommateur.

168. Lorsque les CE disent trouver intéressant le fait que les États-Unis utilisent l'acétate de mélangestrol depuis les années 1970 alors que le Comité mixte ne l'a évalué qu'en 2000, elles énoncent un sophisme. L'autorisation de ce composé sur le marché intérieur des États-Unis n'a aucun rapport avec le lieu et le moment où le Comité mixte "a été saisi d'une demande" d'évaluation. Comme indiqué plus haut, le JECFA a fixé une DJA (62^{ème} réunion) puis une LMR (66^{ème} réunion) pour ce composé.

169. Les États-Unis ont examiné la documentation présentée par les CE "à la suite de la décision prise en 1998 par l'Organe d'appel au sujet de l'affaire des hormones" et ils n'y ont trouvé aucune preuve de l'existence d'un risque imputable à l'utilisation de l'acétate de mélangestrol pour stimuler la croissance bovine. Les États-Unis analysent ces études en détail dans la communication qu'ils ont présentée à titre de réfutation. Les experts ont également passé ces études en revue et ils rejoignent le point de vue des États-Unis. M. Boobis: "s'il est vrai que cela [une utilisation impropre] augmenterait l'exposition, il demeure de toute manière improbable que celle-ci puisse dépasser la DJA, surtout pendant une durée prolongée. Il est également peu vraisemblable que cela se produise si l'on tient compte de la manière dont les hormones sont utilisées et contrôlées." M. Guttenplan: "[l']éventualité d'un excès d'exposition au MGA existe par les deux voies (orale et implantatoire), mais il est impossible d'affirmer – pour autant que je sache – qu'une de ces deux voies a plus de chances que l'autre de contribuer à la présence de concentrations élevées de cette hormone dans la viande." M. Boisseau: "les preuves scientifiques mentionnées par les Communautés européennes n'indiquent pas si les effets indésirables potentiels sur la santé des personnes découlant de la consommation de viande de bovins traités aux hormones à des fins anabolisantes diffèrent suivant que ces hormones sont administrées sous forme d'additifs alimentaires ou implantées, et ne fournissent aucune évaluation à cet égard." Les États-Unis notent que les CE se bornent à émettre un avis général concluant à la justification, par leurs propres études, de leur mesure d'interdiction à l'égard de l'acétate de mélangestrol sans expliquer en quoi et pourquoi elles la justifient. Les CE préfèrent simplement déplorer que les experts n'aient pas lu leur documentation.

170. Les CE évoquent la concentration de résidus qui résulterait de la non-élimination des implants. Les États-Unis se sont longuement étendus sur la manière dont les implants sont posés au niveau des oreilles, celles-ci étant ensuite éliminées, et ils ont précisé que grâce aux inspections effectuées avant et après l'abattage, les implants ne peuvent pas pénétrer dans la chaîne alimentaire.¹⁶²

¹⁶⁰ Pièce EC-16.

¹⁶¹ Voir 21 C.F.R. § 556.240.

¹⁶² Voir, par exemple, la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, section II.B.4, ainsi que les observations des États-Unis sur les réponses des experts, section C.6.

Les CE supputent que des oreilles porteuses d'un implant intact sont susceptibles de pénétrer dans la chaîne alimentaire. Mais ce n'est rien d'autre qu'une hypothèse gratuite et rien ne prouve qu'un tel événement puisse se produire. Les CE rejettent la réponse de M. Boobis qu'elles jugent "sans fondement". Les États-Unis font toutefois observer que cet expert s'est livré à un examen détaillé des documents produits par les CE à l'appui de leurs mesures d'interdiction et que ses conclusions reposent précisément sur les résultats qui y sont présentés.¹⁶³ Les États-Unis sont parvenus à la même conclusion après avoir passé en revue la documentation scientifique présentée par les CE.¹⁶⁴

171. Question n° 61: Les CE tentent de balayer l'argumentation de M. Boisseau au motif qu'il n'a "ni effectué, ni publié de travaux personnels sur ces hormones". Comme cela a été indiqué plus haut à plusieurs reprises, ce n'est pas un motif légitime pour rejeter l'avis d'un expert et ce n'est pas un critère que les CE ont systématiquement évoqué avec les autres experts (ni d'ailleurs avec ce même expert, selon le contenu de sa réponse).

172. Les CE mettent en doute "l'objectivité et l'impartialité" dont MM. Boobis et Boisseau font preuve dans leur argumentation. Cette polémique au sujet des réponses des experts est déplacée. Plutôt que d'apporter, dans leur tentative de mésestimer l'opinion des experts, des arguments probants à l'appui de leur position sur les hormones, les CE cherchent à jeter le discrédit sur des personnes impartiales qui ont bien voulu aider le Groupe spécial dans ses efforts. Au lieu de voir cela négativement, les États-Unis estiment qu'en ce qui concerne MM. Boisseau et Boobis, le fait que "tous deux ont fait partie du groupe d'experts du Comité mixte qui a passé en revue certaines de ces hormones" témoigne de leurs qualifications et fait justice de la rengaine des CE au sujet de leur inexpérience dans l'étude des hormones.

173. Les CE font valoir que le point de vue exprimé par MM. Boobis et Boisseau "repose sur l'hypothèse selon laquelle il y a une relation dose-effet (avec seuil), et ce, malgré l'accumulation d'une multitude de données montrant que cette hypothèse ne peut plus être tenue pour valable pour un certain nombre de ces hormones et certainement pas en ce qui concerne l'œstradiol-17β, la progestérone et le zéranol". Les CE ont beau l'affirmer dans toutes leurs observations, aucun des experts ne partage ce point de vue et cela, une fois encore, elles ne veulent pas l'entendre:

Œstradiol-17β: M. Boisseau: "les preuves scientifiques sur lesquelles reposent les avis du CSMVSP ne corroborent pas la conclusion selon laquelle les effets cancérigènes de la trenbolone sont liés à un mécanisme autre que l'activité hormonale."¹⁶⁵ M. Boobis: "[l]es effets cancérigènes de l'œstradiol semblent être une conséquence de son activité endocrine." M. Guttenplan: "on ne peut exclure les effets indésirables. Ceux-ci sont toutefois improbables si les bonnes pratiques vétérinaires sont respectées." M. Cogliano: "les CE n'ont pas établi que la génotoxicité et la multiplication cellulaire seraient induites par les concentrations d'œstradiol-17β trouvées dans les résidus présents dans la viande, ajoutées aux concentrations préexistantes chez les personnes exposées."¹⁶⁶

Testostérone et progestérone: M. Boisseau (au sujet des deux hormones): "les preuves scientifiques sur lesquelles reposent les avis du CSMVSP ne corroborent pas la conclusion selon laquelle les effets cancérigènes de la progestérone sont liés à un

¹⁶³ Voir l'examen, par M. Boobis, des études de Daxenberger sur l'acétate de mélangestrol et les utilisations impropres. Réponses de M. Boobis (question n° 62), page 51.

¹⁶⁴ Voir, par exemple, la communication présentée par les États-Unis à titre de réfutation, section II.B.4.

¹⁶⁵ Réponses de M. Boisseau (question n° 16), page 12.

¹⁶⁶ Réponses de M. Cogliano (question n° 18), page 1.

mécanisme autre que l'activité hormonale."¹⁶⁷ M. Guttenplan: "La progestérone et la testostérone ont fait l'objet de recherches approfondies et l'évaluation, fondée sur la concentration sans effet et sur un facteur de sécurité, semble valable (rapport sur la 52^{ème} réunion du JECFA – Rapport technique 893 de l'OMS)." M. Boobis: "Il n'existe pas de preuve du potentiel génotoxique de la testostérone et de la progestérone."¹⁶⁸

Zéranol: M. Boisseau: "les preuves scientifiques sur lesquelles reposent les avis du CSMVSP ne corroborent pas la conclusion selon laquelle les effets cancérogènes du zéranol sont liés à un mécanisme autre que l'activité hormonale."¹⁶⁹ M. Guttenplan: "Les CE n'ont présenté aucune preuve concluante de la génotoxicité potentielle des cinq hormones autres que l'œstradiol-17β [c'est-à-dire y compris le zéranol] lorsqu'elles sont consommées en tant que résidus dans la viande."¹⁷⁰ M. Boobis: "Il n'existe aucune preuve concluante de la génotoxicité de l'acétate de trenbolone, de l'acétate de mélangestrol et du zéranol qui ont donné des résultats négatifs dans une série de tests de génotoxicité ... [i]l n'existe donc aucune preuve de la génotoxicité de l'une quelconque des hormones *in vivo* aux concentrations trouvées dans la viande d'animaux traités. Même si les bonnes pratiques vétérinaires n'étaient pas appliquées, le niveau d'exposition aux hormones serait tel que l'on ne devrait prévoir aucun effet génotoxique *in vivo*."¹⁷¹

174. Les CE déplorent que MM. Boobis et Boisseau soient parvenus aux conclusions qui sont les leurs alors que les données "sont insuffisantes ou nos connaissances remplies de zones d'ombre". Une fois de plus, les CE s'abstiennent de fournir des preuves à l'appui de cette assertion, contre laquelle les experts s'inscrivent en faux.¹⁷²

175. Les CE invoquent MM. Sippell, De Brabander et Cogliano; elles font valoir que, certes, ces experts "ne se sont pas exprimés sur ce point précis", mais elles ont la certitude que s'ils avaient donné une réponse, celle-ci aurait été favorable à l'argumentation des CE. Cette affirmation est pure supputation et elle est en contradiction avec une objection formulée précédemment par les CE au sujet d'experts répondant à des questions auxquelles ils ne s'étaient pas préalablement déclarés en mesure de répondre.¹⁷³

176. Question n° 62: Les CE renvoient à leurs observations au sujet des réponses de MM. Boisseau et Boobis à la question précédente et les États-Unis font de même. Les CE tentent de faire passer leur point de vue pour celui de M. Boisseau en faisant observer que la déclaration de cet expert n'est guère intelligible "à moins qu'il ne faille comprendre que les lacunes et incertitudes relevées par les CE lors de leur évaluation des risques soient telles qu'elles nécessitent la poursuite des recherches et des investigations". Les États-Unis estiment que la réponse de M. Boisseau est suffisamment claire pour ne pas nécessiter une exégèse de la part des CE: "ces nouvelles données ne font apparaître aucune lacune, insuffisance ou contradiction importante dans les données scientifiques que le JECFA a utilisées pour ses évaluations de risques."

¹⁶⁷ Réponses de M. Boisseau (question n° 21), page 16.

¹⁶⁸ Réponses de M. Boobis (question n° 21), page 24.

¹⁶⁹ Réponses de M. Boisseau (question n° 21), page 16.

¹⁷⁰ Réponses de M. Guttenplan (question n° 21), page 6.

¹⁷¹ Réponses de M. Boobis (question n° 21), page 24.

¹⁷² Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, section C.3 c).

¹⁷³ Voir les observations des CE sur les réponses des experts (question n° 2) ("La réponse de M. Boisseau, à savoir "j'ai indiqué dans mon message électronique du 26 avril 2006 que je ne pensais pas être en mesure de répondre à cette question", jette le doute sur la fiabilité de sa réponse à la question n° 1 et, en fait, aux autres questions.").

177. Les CE se plaignent de ce que M. Boobis ne possède pas "de connaissances scientifiques précises" et affirment qu'elles ont clarifié les réponses de M. Boobis sur la base d'"un examen plus attentif par un véritable expert". Cette polémique est mal inspirée et hors de propos. Dans le présent débat, les CE ne sont pas supposées réécrire les réponses des experts dont le Groupe spécial a sollicité l'assistance en invoquant l'avis de "véritables experts" qui les aideraient à défendre leur position dans ce différend. Une telle attitude réduirait à néant ce que s'est efforcé de faire le Groupe spécial en sollicitant les avis d'un groupe impartial d'experts de manière à décortiquer l'argumentation technique de chacune des parties. Les États-Unis ont expliqué en détail pourquoi l'étude de Leffers examinée par les "experts" des CE ne correspond pas à ce qu'en disent les CE.¹⁷⁴ M. Boobis s'exprime de la manière suivante dans sa conclusion au sujet des prétendues lacunes dans l'information scientifique:

Peu de renseignements corroborent l'assertion selon laquelle les études scientifiques entreprises par les CE depuis 1997 ont permis de détecter de nouvelles et importantes lacunes, insuffisances et contradictions dans les données scientifiques et les connaissances relatives aux hormones, et qu'il est nécessaire de procéder à de nouvelles études avant de pouvoir évaluer les risques sanitaires liés à la consommation de bovins traités. Bien que des données additionnelles concernant un certain nombre d'aspects des hormones en question aient été obtenues, elles sont souvent peu concluantes, manquent parfois de pertinence et, dans certains cas, confirment ou développent des connaissances préalables. Les données obtenues n'ont permis de découvrir aucun nouveau motif de préoccupation concernant le risque d'exposition aux résidus d'hormones dans la viande de bovins traités à des fins anabolisantes.

178. Les CE sont d'accord avec M. Guttenplan qui, comme elles l'affirment, "donne quelques exemples des domaines dans lesquels des lacunes et des incertitudes ont été relevées et [...] indique un certain nombre de recherches complémentaires qu'il y aurait lieu d'entreprendre avant que les Communautés européennes puissent être en mesure de procéder à une évaluation plus complète des risques." Il est piquant de voir les CE souscrire à cette déclaration de M. Guttenplan alors que les prétendues lacunes évoquées par cet expert dans sa réponse concernent l'œstradiol-17β, c'est-à-dire l'hormone pour laquelle les CE affirment avoir effectué une évaluation des risques au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS.¹⁷⁵ Si, comme les CE semblent le soutenir dans leurs observations, des lacunes importantes existent dans ces données, on ne voit pas très bien comment elles peuvent justifier une interdiction permanente de l'utilisation de cette hormone. Les États-Unis prennent note des observations suivantes de M. Guttenplan concernant les hormones interdites à titre provisoire et au sujet desquelles les données scientifiques comportent, selon les CE, des lacunes importantes:

Question n° 21: "Les CE n'ont présenté aucune preuve concluante de la génotoxicité potentielle des cinq hormones autres que l'œstradiol-17β lorsqu'elles sont consommées en tant que résidus dans la viande. Il existe quelques preuves indiquant que certaines des hormones ont un potentiel génotoxique, mais ce potentiel est généralement faible. Les tests de génotoxicité menés sur la testostérone et la progestérone sont négatifs. Le zéranol peut induire une transformation des cellules épithéliales du sein en culture avec une efficacité similaire à celle de l'œstradiol, mais le mécanisme n'en est pas connu et le produit se révèle négatif ou marginalement actif dans d'autres essais. Les tests de génotoxicité *in vitro* effectués sur la trenbolone se révèlent négatifs ou montrent une activité marginale. Les tests de génotoxicité sur l'acétate de mélangestrol sont négatifs. Tout effet génotoxique des cinq hormones devrait être réduit par l'observation des bonnes pratiques vétérinaires."

¹⁷⁴ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, paragraphes 79 et 80.

¹⁷⁵ Voir la première communication écrite des CE, paragraphe 17.

Question n° 61: "La progestérone et la testostérone ont fait l'objet de recherches approfondies et l'évaluation, fondée sur la concentration sans effet et sur un facteur de sécurité, semble valable (rapport sur la 52^{ème} réunion du JECFA – Rapport technique 893 de l'OMS)." "Acétate de mélangestrol. L'évaluation relative à l'acétate de mélangestrol semble valable. Des études détaillées ont été réalisées sur le métabolisme et les propriétés œstrogènes du composé. Les concentrations réelles dans la viande de bœuf n'ont pas été fournies. (JECFA 62 FNP 41/16)."¹⁷⁶

D. CONCLUSION

179. Dans leurs observations, les CE n'apportent ni preuves ni arguments qui permettent de rejeter les avis que les experts ont donnés au Groupe spécial. Comme les États-Unis en font la démonstration dans leurs observations du 30 juin 2006 sur les réponses des experts et dans leurs observations ci-dessus, ces réponses confirment que les CE n'ont pas fondé leur interdiction permanente concernant la viande et les produits carnés issus de bovins traités à l'œstradiol-17 β à des fins anabolisantes sur une évaluation des risques au sens de l'article 5:1 de l'Accord SPS du fait, entre autres, qu'elles n'ont pas effectué une "évaluation des risques selon qu'il sera approprié en fonction des circonstances" et que les preuves scientifiques évoquées dans leurs Avis n'étaient pas les conclusions qui en sont tirées sur le plan scientifique. En outre, les mesures d'interdiction dont les CE ont frappé les cinq autres hormones ne sont pas des mesures provisoires au sens de l'article 5:7 de l'Accord SPS vu qu'elles ne sont pas basées sur les "renseignements pertinents disponibles" et que les données scientifiques sont insuffisantes pour permettre d'effectuer une évaluation des risques imputables à chacun de ces composés.

¹⁷⁶ Voir les observations des États-Unis sur les réponses des experts, paragraphe 48, pour une analyse de l'exposé de M. Guttenplan au sujet de la trenbolone.