

ORGANISATION MONDIALE DU COMMERCE

WT/DS321/R/Add.6

31 mars 2008

(08-0913)

Original: anglais

CANADA – 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/DS321/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 du Canada 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 du Canada 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-177

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 cancérogènes 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'éthyl-nitrosourée (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 cancérogènes 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 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 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 cancérogène 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-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 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-17 β , 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 cancérogènes ..." 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 cancérogènes 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 cancérogènes 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 cancérogènes 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 cancérigènes 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-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-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 notent 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-17 β 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 renforceur 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 présume 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-17β, 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 cancérrogènes 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 cancérigènes 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 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 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 cancérigénicité 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 cancérigénicité 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-17 β 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-17 β 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-17 β 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 cancérigènes 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-17 β . 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 cancérigènes, 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 cancérigènes, 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. Coglianò 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 Coglianò) 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 DU CANADA SUR LES RÉPONSES DES EXPERTS SCIENTIFIQUES, DU CODEX, DU JECFA ET DU CIRC AUX QUESTIONS POSÉES PAR LE GROUPE SPÉCIAL

(30 juin 2006)

TABLE DES MATIÈRES

I.	INTRODUCTION	118
II.	OBSERVATIONS SUR LES RÉPONSES DES EXPERTS	119
A.	DÉFINITIONS GÉNÉRALES	119
B.	ÉVALUATION DE L'ŒSTRADIOL-17 β	130
C.	CONSOMMATION DE VIANDE CONTENANT DES HORMONES	132
a)	Cancérogénicité	132
b)	Analyse des résidus	144
c)	Relation dose-réponse	152
d)	Populations sensibles	153
e)	Biodisponibilité	157
f)	Bonnes pratiques vétérinaires	159
g)	Autres	166
III.	OBSERVATIONS SUR LES RÉPONSES DES ORGANISATIONS INTERNATIONALES	172
IV.	OBSERVATIONS FINALES	176

I. INTRODUCTION

1. Le Canada se réjouit de cette opportunité de formuler des observations sur les réponses des experts et des organisations internationales aux questions du Groupe spécial. Le Canada remercie les experts et les organisations internationales d'avoir accepté de prendre part à cette procédure en tant que conseillers scientifiques et techniques auprès du Groupe spécial.

2. Les consultations du Groupe spécial portent sur les problèmes scientifiques et techniques qui surviennent dans le contexte du différend entre les parties sur la question de savoir si les Communautés européennes (CE) se sont conformées aux recommandations et aux décisions de l'Organe de règlement des différends (ORD) de l'OMC dans l'affaire *CE – Mesures concernant les viandes et les produits carnés (hormones)*. Compte tenu de la nature de ce différend, les questions (et les réponses) les plus pertinentes sont celles qui permettent de discerner si les preuves scientifiques utilisées par les CE corroborent les conclusions auxquelles elles sont parvenues, à savoir, d'une part, que des effets indésirables sont susceptibles de survenir par suite de la consommation de viande provenant de bovins traités à l'œstradiol-17 β , et d'autre part, que les preuves scientifiques sont insuffisantes pour procéder à une évaluation des risques liés à la consommation de viande provenant de bovins traités au moyen de l'un ou l'autre des cinq autres activateurs de croissance hormonaux.

3. D'une manière générale, les réponses apportées par les experts et les organisations internationales confirment les explications relatives aux problèmes scientifiques et techniques fournies par le Canada dans ses précédentes communications.¹ À quelques rares exceptions près, ces réponses indiquent que 1) les avis réglementaires des CE n'évaluent pas correctement les effets indésirables potentiels sur la santé des personnes découlant de la présence de résidus d'œstradiol-17 β utilisé à des fins anabolisantes dans la viande de bovins traités, et que 2) les preuves scientifiques disponibles sont suffisantes pour procéder à une évaluation des risques découlant de la consommation de viande traitée au moyen de l'un ou l'autre des cinq autres activateurs de croissance hormonaux.

4. Les problèmes sont toutefois complexes et le Canada propose les présents commentaires en vue de contribuer à une meilleure compréhension de ces questions par le Groupe spécial. Le Canada a tenté de dégager les coïncidences entre les opinions des experts, celles des organisations internationales et les explications fournies par le Canada en ce qui concerne les problèmes scientifiques et techniques. Le Canada a également essayé de concilier toute contradiction entre les réponses reçues, d'expliquer certaines réponses qui demandent à être éclaircies ou développées, et d'analyser les avis de certains experts qui ne sont pas étayés par les preuves scientifiques disponibles. Dans plusieurs cas, le Canada propose des questions complémentaires que le Groupe spécial pourrait juger bon de poser aux experts à une date ultérieure.

II. OBSERVATIONS SUR LES RÉPONSES DES EXPERTS

A. DÉFINITIONS GÉNÉRALES

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

5. Le Canada ne fait aucune observation sur les réponses de MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan à cette question, excepté qu'il ne semble y avoir aucun désaccord important concernant ces termes.

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.

6. MM. Boobis et Guttenplan fournissent des définitions des termes signalés par le Groupe spécial. Les réponses semblent cohérentes, mais celle de M. Boobis est plus complète et étayée par des références.

7. Quelques définitions essentielles méritent d'être soulignées. Selon M. Boobis, la cancérogénicité s'entend du "[p]rocessus d'induction de néoplasmes malins", c'est-à-dire de ce que l'on appelle couramment le cancer. Les néoplasmes, qui sont une formation nouvelle et anormale de tissu, peuvent être malins ou bénins. Les néoplasmes malins (cancer) présentent les risques les plus élevés pour la santé des personnes. En revanche, la mutagénicité s'entend de la "[c]apacité d'un agent physique, chimique ou biologique de provoquer des modifications transmissibles par voie héréditaire (mutations) dans le génotype d'une cellule par suite d'altérations ou de pertes (totales ou partielles) de

¹ Première communication écrite du Canada, paragraphes 86 à 131; première déclaration orale du Canada, paragraphes 41 à 73; et communication du Canada présentée à titre de réfutation, paragraphes 45 à 146.

gènes ou de chromosomes". La mutagénicité ne conduit pas nécessairement à la formation de néoplasmes malins (cancer).

8. La génotoxicité s'entend de la "[c]apacité de provoquer des lésions du matériel génétique". La génotoxicité ne conduit pas nécessairement à la mutagénicité si les lésions de l'ADN ne sont pas intégrées dans le génotype de la cellule affectée. Le potentiel génotoxique d'un composé s'entend des "[c]aractéristiques qui, selon des considérations telles que les résultats de tests *in vitro*, permettent d'affirmer que [ce] composé est génotoxique (généralement *in vivo*)". M. Boobis souligne qu'"[i]l reste à déterminer si la génotoxicité s'exprime véritablement *in vivo*, c'est-à-dire si le potentiel se matérialise". En conséquence, le terme "potentiel" ne désigne pas la probabilité statistique de la survenue *in vivo* du mode d'action génotoxique, mais plutôt la possibilité théorique pour ce mode d'action génotoxique de se produire.

9. En associant ces concepts, on peut affirmer que si un composé est identifié uniquement comme possédant un potentiel génotoxique, ce composé est encore loin de posséder des propriétés cancérogènes. Le potentiel génotoxique doit en effet se matérialiser *in vivo*, les lésions du matériel génétique de la cellule doivent être "fixées" dans le génome, créant ainsi une cellule mutante, cette cellule mutante doit à son tour proliférer pour former des néoplasmes, et ces néoplasmes doivent être malins (cancer). L'une ou l'autre de ces étapes peut être contrariée par divers mécanismes efficaces et redondants de défense et de réparation.²

Q3. Veuillez indiquer tous les 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.

10. Cette question a également été posée aux organisations internationales (question n° 3). MM. Boisseau et Boobis, de même que le JECFA et le Codex, y ont répondu.

11. M. Boobis, le JECFA et le Codex signalent un nombre appréciable de documents internationaux d'orientation pertinents. Un examen de cette documentation indique que l'élaboration de techniques d'évaluation des risques par les organisations internationales dure depuis des dizaines d'années. Le Programme international sur la sécurité chimique (opération lancée conjointement par l'Organisation mondiale de la santé, le Programme des Nations Unies pour l'environnement et l'Organisation internationale du travail) a publié dès 1987 un document d'orientation détaillé intitulé *Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in foods, Environmental Health Criteria 70* (EHC 70).³ Le recueil EHC 70 expose les principes et les méthodes de l'évaluation de la sécurité sanitaire des additifs et contaminants alimentaires, codifiant ainsi l'expérience acquise pendant 30 ans par le Comité mixte. Bien qu'elle ne vise pas spécifiquement les résidus de médicaments vétérinaires, une grande partie de cette orientation détaillée est applicable aux procédures générales d'évaluation des risques, et notamment à l'évaluation des médicaments vétérinaires.

12. Faisant fond sur le document EHC 70, et reconnaissant que l'évaluation des résidus de médicaments vétérinaires peut présenter des problèmes particuliers, l'OMS et la FAO ont publié plusieurs documents d'orientation donnant les grandes lignes des techniques et des procédures

² Pour obtenir une explication précise du rapport entre le potentiel génotoxique et la cancérogénicité, voir la réponse de M. Boobis à la question n° 19.

³ Programme international sur la sécurité chimique, *Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in foods*, Série Critères d'hygiène de l'environnement 70 (Genève: OMS, 1987); en ligne: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc70.htm> (pièce CDA-43).

d'évaluation des risques liés spécifiquement aux résidus de médicaments vétérinaires. Il s'agit notamment des ouvrages suivants:

- JECFA, *Procedures for Recommending Maximum Residue Limits – Residues of Veterinary Drugs in Food (1987 – 1999)* (Rome: FAO/OMS, 2000) (Procédures du JECFA)⁴;
- OMS, *Residues of veterinary drugs in food – WHO procedural guidelines for the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (Genève, janvier 2001)⁵;
- OMS, *Residues of veterinary drugs in food – Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (Genève: août 1996)⁶; et
- FAO, *Residues of veterinary drugs in food – FAO procedural guidelines for the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (Rome: septembre 2002).⁷

13. Outre les publications citées ci-dessus, le Codex mentionne plusieurs documents d'orientation pertinents, notamment les *Déclarations de principes sur le rôle de l'évaluation des risques en matière de salubrité des aliments*⁸ et les *Principes de travail pour l'analyse des risques destinés à être appliqués dans le cadre du Codex Alimentarius*.⁹

14. Le document du JECFA intitulé *Procedures for Recommending Maximum Residue Limits* est le fruit de l'expérience accumulée par le Comité mixte en matière d'élaboration de techniques et de méthodes d'évaluation des risques liés aux médicaments vétérinaires entre 1987 et 1999. Ce document confirme qu'un grand nombre des techniques et des méthodes générales d'évaluation des risques mises au point par les organisations internationales sont également applicables à l'évaluation des risques liés aux médicaments vétérinaires.¹⁰

15. Comme le fait remarquer le JECFA dans sa réponse à la question n° 3, des efforts permanents sont déployés pour moderniser et harmoniser à l'échelle internationale les techniques d'évaluation des risques liés aux produits chimiques. Toutefois, le simple fait que les techniques internationales d'évaluation des risques fassent continuellement l'objet de perfectionnements et de recherches ne signifie pas, *a priori*, que les techniques et les méthodes internationales existantes sont inadéquates ou problématiques.

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)].

⁴ Pièce CDA-44 ("*JECFA Procedures for Recommending Maximum Residue Limits*").

⁵ Joint aux réponses du JECFA aux questions du Groupe spécial.

⁶ Pièce CDA-45.

⁷ Joint aux réponses du JECFA aux questions du Groupe spécial.

⁸ Mentionnées dans la réponse du Codex à la question n° 3 posée aux organisations internationales; reproduites dans le *Manuel de procédures du Codex Alimentarius* (15^{ème} édition) à la page 161.

⁹ Annexe 6 des réponses du Codex.

¹⁰ Ainsi, une grande partie des exigences d'ordre général concernant les données toxicologiques qui ont été établies pour les additifs et les contaminants alimentaires sont applicables de manière identique aux résidus de médicaments vétérinaires. JECFA, *Procedures for Recommending Maximum Residue Limits*, page 3 (pièce CDA-44).

16. Les experts confirment l'exactitude de l'affirmation des CE, que mentionne la question du Groupe spécial. Toutefois, bien que cette déclaration soit techniquement juste, les experts confirment que l'absence de norme du Codex n'implique pas une absence de directives ou de principes élaborés à l'échelle internationale en matière d'évaluation des risques. Ils confirment également que le JECFA a fondé son évaluation des risques liés aux hormones en cause sur des méthodes et des techniques internationales pertinentes d'évaluation des risques.

17. Plus précisément, M. Boisseau déclare dans sa réponse:

Pour mener l'évaluation des risques liés aux hormones en cause, comme dans le cas de toutes les autres substances pharmacologiquement actives utilisées en médecine vétérinaire, le JECFA a appliqué les principes généraux suivis par l'ensemble des pays qui ont évalué la sécurité sanitaire des résidus de médicaments vétérinaires. Ces principes 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.

18. S'agissant des documents mentionnés dans sa réponse à la question n° 3, M. Boobis confirme, lui aussi, que le Comité mixte s'est basé sur un certain nombre de documents d'orientation pertinents pour établir ses procédures d'évaluation des hormones en cause. Par ailleurs, M. Guttenplan admet que "[l]es principes de l'évaluation des risques ... ont été appliqués dans la détermination [des doses journalières admissibles (DJA)] d'œstradiol, de progestérone et de testostérone".

19. Il est évident, selon les réponses des experts, que les organisations internationales ont consacré un effort considérable pour mettre au point des techniques d'évaluation de risques applicables à l'évaluation des médicaments vétérinaires. Cet effort provient, pour une bonne part, des contributions des États membres des CE eux-mêmes¹¹, et une grande partie des orientations résultantes ont servi de base aux décisions prises par les autorités réglementaires européennes, notamment par le Comité des médicaments vétérinaires (CMV). En conséquence, 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.

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

20. Les quatre experts qui ont répondu à cette question semblent être d'accord avec la réponse donnée par le Codex à une question similaire posée aux organisations internationales (question n° 5). Dans tous les cas, les experts et le Codex signalent une distinction fonctionnelle entre l'évaluation et la gestion des risques. Dans le contexte de la sécurité sanitaire des denrées alimentaires, l'évaluation des risques est un processus scientifique au cours duquel les données sont évaluées et sur cette base, compte tenu de la force probante des preuves et de l'appréciation des experts, une conclusion est atteinte concernant la nature des dangers, le risque potentiel pour les individus exposés, et la mesure dans laquelle l'exposition se rapproche des niveaux considérés comme ne présentant pas de risque décelable.¹² Les descriptions de l'évaluation des risques fournies par les experts sont en accord avec la définition de l'évaluation des risques énoncée dans l'Annexe A 4) de l'*Accord SPS* selon laquelle il s'agit d'une évaluation des effets négatifs susceptibles de se produire sur la santé des personnes.

21. La gestion des risques, par contre, est le processus consistant à mettre en balance les différentes politiques possibles, en tenant compte de l'évaluation des risques et d'autres facteurs ayant

¹¹ Ainsi, le Ministère de la santé et de la sécurité sociale du Royaume-Uni a joué un rôle essentiel en apportant son soutien au document EHC 70.

¹² Voir par exemple M. Boobis, page 12.

une importance pour la protection de la santé des consommateurs et la promotion de pratiques commerciales loyales et, au besoin, à choisir les mesures de prévention et de contrôle appropriées.¹³ Cette description de la gestion des risques ressemble au processus consistant à identifier et à sélectionner les mesures SPS adaptées aux circonstances.

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.

22. Cette question est identique à la question n° 6 posée aux organisations internationales. MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan, ainsi que le JECFA et le Codex, y ont répondu. Leurs réponses traduisent les principes régissant la conduite d'une évaluation des risques, généralement acceptés par la communauté internationale.

Identification des dangers

23. Avec de légères différences, les experts et les organisations internationales semblent coïncider sur le fait que l'identification des dangers consiste à déterminer si un agent a la possibilité de produire des effets indésirables.

Caractérisation des dangers

24. Avec encore de légères différences, les experts semblent convenir que la caractérisation des dangers met en jeu l'évaluation qualitative et/ou quantitative de la nature des effets indésirables identifiés, produits par l'agent. Les experts s'accordent à dire que, lorsque cela est possible, la caractérisation des dangers doit consister à évaluer la relation dose-réponse et à déterminer s'il est possible d'établir un seuil en deçà duquel aucun effet indésirable n'est prévisible.¹⁴ L'objectif de cette étape est d'établir une dose sans effet indésirable observé (DSEIO) à partir de laquelle est calculée une dose journalière admissible (DJA). Les réponses des experts sont en accord avec celle du JECFA selon laquelle "[l]évaluation de la relation dose-réponse fait partie intégrante de chaque évaluation et constitue un élément essentiel de l'étape de caractérisation des dangers". Comme le Canada l'a déclaré précédemment, le point crucial du présent différend est de savoir s'il est vrai que le fait que les CE n'aient pas mis en œuvre cette "partie intégrante" de l'évaluation des risques signifie que l'évaluation réalisée par les CE ne satisfait pas aux prescriptions de l'*Accord SPS*.¹⁵

Évaluation de l'exposition

25. En ce qui concerne l'évaluation de l'exposition, les experts confirment que l'objectif de cette étape est d'effectuer une évaluation quantitative de l'exposition de groupes pertinents de la population à la substance examinée. Pour cela, les évaluateurs de risques utilisent en général un "panier alimentaire" fondé sur les "données disponibles relatives à l'apport correspondant à la limite supérieure de la plage de consommation individuelle de tissus et produits comestibles d'origine animale".¹⁶ Le "panier alimentaire" utilisé par le JECFA est le suivant:

¹³ Codex, page 6.

¹⁴ M. Boisseau, page 5; M. Boobis, page 13.

¹⁵ Communication du Canada présentée à titre de réfutation, paragraphe 78.

¹⁶ JECFA, *Procedures for Recommending Maximum Residue Limits*, page 31 (pièce CDA-44). Voir également JECFA, *Evaluation of certain veterinary drug residues in food: Fifty-second Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, OMS, Série de rapports techniques, n° 893 (Genève: OMS, 2000), page 67 (pièce CDA-16).

Muscle	300 g
Foie	100 g
Rognons	50 g
Graisse	50 g
Lait	1,5 litre
Œufs	100 g

26. Le Groupe spécial pourrait vouloir demander aux experts d'expliquer si le panier alimentaire tient compte de la consommation estimée des populations de jeunes prépubères.

Caractérisation des risques

27. Les experts semblent tous d'accord avec la définition du Codex de la caractérisation des risques: estimation qualitative et/ou quantitative, compte tenu des incertitudes inhérentes à l'évaluation, de la probabilité, de la fréquence et de la gravité des effets adverses connus ou potentiels sur la santé susceptibles de se produire dans une population donnée, sur la base des trois étapes précédentes de l'évaluation des risques. M. Boisseau précise que:

... l'objet de l'analyse des risques pour ces composés n'est pas d'évaluer qualitativement et quantitativement la probabilité et la gravité des effets indésirables des résidus de médicaments vétérinaires sur la santé des consommateurs qui y sont exposés par le biais des aliments d'origine animale, mais de protéger la santé des consommateurs contre tout effet indésirable associé à ces résidus. [non souligné dans l'original]

28. Les experts confirment que, pour atteindre l'objectif d'une absence d'effets indésirables sur la santé des personnes, des limites maximales de résidus (LMR) sont établies. Le but des LMR est de faire en sorte que l'exposition aux résidus du médicament vétérinaire en cause consommés dans les produits comestibles d'origine animale ne dépasse pas la DJA fixée pour ce médicament.

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". À votre avis, ces situations sont-elles prises en compte dans les orientations données actuellement par la Commission du Codex Alimentarius en matière d'évaluation des risques? 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]

29. La même question a été posée aux organisations internationales (question n° 7). Le JECFA, MM. Boobis et Boisseau ont répondu. Les experts confirment que le JECFA était conscient de l'existence de "situations non linéaires" et qu'il en a tenu compte lorsqu'il a procédé à l'évaluation des risques liés aux hormones en cause.

30. La déclaration des CE suppose implicitement que, dans des situations non linéaires, il n'est pas possible d'établir un seuil en deçà duquel il n'existe pas de risque appréciable. Comme les experts et le JECFA le font remarquer, cela n'est tout simplement pas exact. Le Comité mixte explique que "[d]es approches probabilistes ou déterministes peuvent être appliquées, que l'on présume ou non qu'un composé exerce son action par un mécanisme à seuil, c'est-à-dire non linéaire" et que "la

non-linéarité est présumée si l'effet indésirable du composé s'exerce par un mécanisme à seuil d'effet". L'important n'est donc pas tant la linéarité, comme l'ont affirmé les CE, que de savoir si le mécanisme d'action comporte un seuil et s'il est possible de fixer une DJA. En déchiffrant la logique des CE, M. Boobis indique que l'affirmation des CE présuppose un résultat spécifique de l'évaluation des risques, à savoir qu'il n'est pas possible d'établir un seuil au-dessous duquel il ne se produit aucun effet indésirable. Cela n'est tout simplement pas exact. Le JECFA explique que "[d]ans 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".

31. À l'appui de leur argument en faveur de la "non-linéarité", les CE soutiennent qu'"ici, les risques découlent de changements de l'exposition à des molécules biologiquement actives, dont d'infimes différences de la biodisponibilité peuvent avoir des effets considérables, comme mettre en route ou interrompre des programmes complets de développement du génome humain ou induire des états pathologiques".¹⁷ Les CE ne présentent aucune preuve démontrant que les infimes augmentations d'exposition aux hormones résultant de résidus d'hormones anabolisantes présents dans la viande traitée "met[tent] en route ou interromp[ent] des programmes complets de développement du génome humain ou [induisent] des états pathologiques". Étant donné l'importante variation des concentrations naturelles des hormones produites de façon endogène par l'homme et l'exposition considérable à des hormones d'origine alimentaire, cela n'est pas surprenant.

Q8. 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.

32. Cette question est identique à la question n° 10 posée aux organisations internationales. La description que les experts donnent de la procédure appliquée par le JECFA pour fixer les DJA et élaborer des recommandations en matière de LMR semble concorder avec la réponse donnée par le Comité mixte à la question n° 10. S'agissant des mesures prises au cours du processus d'évaluation des risques pour incorporer une marge de sécurité, M. Boobis décrit des mesures similaires dans sa réponse à la question n° 12, lorsqu'il aborde le sujet de l'incertitude scientifique. Le Canada souhaite mettre l'accent sur les points qui suivent.

Établissement de DJA

33. Les experts et le JECFA confirment que la DJA est la quantité maximale de résidus qui peut être ingérée journalièrement pendant toute une vie sans produire d'effets indésirables sur la santé, ou, comme le déclare M. Boobis dans une réponse à une question ultérieure, qui présente un risque nul.¹⁸ L'établissement de la DJA est un processus en deux étapes qui comprend la détermination d'une DSEIO et l'application de facteurs de sécurité.¹⁹ Il est établi une DSEIO pour chaque effet indésirable, et la DSEIO qui correspond à l'effet indésirable le plus sensible est utilisée pour la substance.²⁰ Des "facteurs de sécurité" sont appliqués à la DSEIO pour tenir compte des incertitudes inhérentes à l'extrapolation des données toxicologiques applicables aux animaux pour estimer d'éventuels effets sur l'homme, ainsi que des variations au sein de l'espèce humaine.²¹ Les experts et le JECFA confirment que le Comité mixte utilise généralement un facteur de sécurité implicite de 100, qui représente un facteur de sécurité de 10 pour l'extrapolation des espèces animales à l'homme,

¹⁷ Réponses des CE aux questions du Groupe spécial, question n° 24, paragraphe 140. Les CE n'appuient cette affirmation sur aucune preuve scientifique.

¹⁸ M. Boobis, réponse à la question n° 54.

¹⁹ Réponse du JECFA à la question n° 10, page 6.

²⁰ M. Boobis, page 15.

²¹ Réponse du JECFA à la question n° 10, page 6.

et un facteur de sécurité de 10 correspondant à la diversité au sein de la population humaine. Il peut être justifié d'utiliser des facteurs de sécurité moins élevés dans certaines circonstances, par exemple lorsque la DSEIO est évaluée à partir de données provenant d'études sur l'homme. Des facteurs de sécurité supplémentaires peuvent être appliqués en d'autres circonstances, par exemple lorsqu'il existe un sous-groupe identifiable pouvant raisonnablement être considéré comme plus sensible que le groupe dans lequel les données ont été obtenues (tel qu'un groupe d'enfants par rapport à des adultes).²²

34. Dans le cas des six hormones en cause, le JECFA a établi les DJA suivantes:

Hormone	Réunion du JECFA	Pièce	Page	DJA	Facteur de sécurité
Œstradiol-17β	52 ^{ème} réunion	CDA-17	60	0-0,05 µg/kg	100
Progestérone	52 ^{ème} réunion	CDA-17	62	0-30 µg/kg	100
Testostérone	52 ^{ème} réunion	CDA-17	64	0-2 µg/kg	1 000
Acétate de trenbolone	34 ^{ème} réunion	CDA-30	107	0-0,02 µg/kg	100
Zéranol	32 ^{ème} réunion	CDA-29	145	0-0,5 µg/kg	100
Acétate de mélengestrol	54 ^{ème} réunion	CDA-31	179	0-0,03 µg/kg	200

Proposition de LMR

35. Les experts ont confirmé que la LMR était un outil de gestion des risques conçu pour s'assurer que l'exposition aux résidus de médicaments vétérinaires ne dépasse pas la DJA établie. Autrement dit, 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.

36. Les experts et le Comité mixte ont mentionné différentes méthodes utilisées pour incorporer une marge de sécurité dans l'établissement de la LMR. À cet égard, l'évaluateur des risques fait les suppositions prudentes indiquées ci-après:

- la substance d'origine et l'ensemble de ses métabolites possèdent la même toxicité potentielle, sauf preuve du contraire²³;
- la substance d'origine et l'ensemble de ses métabolites sont considérés comme étant biodisponibles (ou biologiquement actifs), sauf preuve du contraire²⁴; et
- les chiffres de la consommation alimentaire standard (le "panier alimentaire") utilisés pour évaluer l'exposition surestiment la consommation réelle.²⁵

37. Comme on peut l'observer d'après ce qui précède, une marge de sécurité importante a été introduite dans les techniques d'évaluation des risques conçues par le JECFA.

Q9. 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

²² M. Boobis, pages 14 et 15.

²³ Réponse de M. Boisseau à la question n° 13 B, page 10.

²⁴ M. Boisseau, page 23; M. Boobis, pages 14 et 15.

²⁵ M. Boisseau, page 7.

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]

38. La même question a été posée aux organisations internationales (question n° 11). Le Comité mixte déclare dans sa réponse que "[s]'il y a un important déficit de données et que des renseignements importants font défaut, le JECFA ne peut établir une DJA". [non souligné dans l'original] Cette assertion confirme le bien-fondé de la déclaration du Canada citée dans cette question. De sorte que, dans la mesure où le JECFA a établi des DJA pour les six hormones en cause, il est raisonnable de conclure que les informations concernant toutes ces hormones étaient complètes et suffisantes.

39. Les experts qui ont répondu à cette question, M. Boisseau et M. Boobis, confirment que la déclaration du Canada est exacte, d'une manière générale. M. Boobis a mentionné un certain nombre de situations exceptionnelles qui peuvent conduire le Comité mixte à établir une DJA sans disposer d'un jeu de données complet. Il explique que "le problème déterminant est de savoir si une dose implicite suffisamment prudente peut être adoptée en l'absence de certains renseignements". Et il conclut que "le JECFA exige une base de données complète, 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".

Q10. 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?

40. La même question a été posée aux organisations internationales (question n° 12). Le Comité mixte répond en précisant que son rôle est de procéder à des évaluations de risques. Il n'examine l'incidence sur la santé d'options spécifiques de gestion des risques que si le Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF) le lui demande. Dans sa réponse à la question n° 12, le Codex indique qu'il ne se limite pas nécessairement aux trois options de gestion des risques énumérées dans la question et mentionne la possibilité d'élaborer des "codes de pratique" par l'intermédiaire du CCRVDF.

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]

41. Les experts possédant une compétence spécifique en matière d'évaluation des risques liés aux médicaments vétérinaires expliquent qu'il est possible de procéder à une évaluation qualitative des risques dans certaines circonstances limitées. M. Boisseau et M. Boobis conviennent tous deux qu'une évaluation qualitative des risques doit comprendre les principales étapes d'une évaluation conventionnelle, notamment l'identification des dangers, la caractérisation des dangers et l'évaluation de l'exposition. Les deux experts sont également d'accord sur le fait que si le mode d'action rend impossible l'établissement d'une relation dose-réponse et donc celui d'un seuil d'apport sans danger, il n'est pas nécessaire d'effectuer une évaluation quantitative de la relation dose-réponse. M. Boobis explique toutefois que, même lorsque la nécessité d'une analyse détaillée de la relation dose-réponse est discutable, l'évaluation des risques exige néanmoins de faire preuve de "rigueur scientifique", ce que confirme la description que donne l'Organe d'appel du processus d'évaluation des risques selon

laquelle ce processus se caractérise par "un examen et une analyse systématiques, rigoureux et objectifs".²⁶

42. M. Boisseau donne des exemples de cas où le JECFA a fondé ses conclusions sur une évaluation qualitative des risques et refusé de recommander une DJA (cas du chloramphénicol et des nitroimidazoles). M. Boisseau et M. Boobis confirment également dans des réponses ultérieures qu'en ce qui concerne les hormones en cause dans le présent différend, il est possible d'effectuer une évaluation de la relation dose-réponse et d'établir un seuil de sécurité (DJA) pour chaque hormone.²⁷ On peut donc en déduire que, conformément aux techniques d'évaluation des risques élaborées à l'échelle internationale, une évaluation des risques liés à ces substances qui n'inclurait pas une évaluation de la relation dose-réponse serait incomplète.

43. M. Cogliano répond également à cette question en invoquant les pratiques utilisées dans l'élaboration des monographies du CIRC. Toutefois, le type d'évaluation auquel fait allusion M. Cogliano correspond uniquement au premier élément de l'évaluation des risques envisagée par l'*Accord SPS*: identification des effets négatifs produits par la substance en cause et évaluation de la possibilité d'apparition de ces effets. À cet égard, il est important de rappeler la conclusion de l'Organe d'appel concernant des monographies antérieures du CIRC sur lesquelles se sont appuyées les CE à l'occasion du premier différend sur les hormones. Après avoir cité les conclusions du Groupe spécial selon lesquelles les monographies du CIRC avaient "le caractère d'études générales ... sur le potentiel cancérigène des hormones en question" et n'avaient pas évalué "le potentiel cancérigène de ces hormones lorsqu'elles sont expressément utilisées à des fins anabolisantes"²⁸, l'Organe d'appel a conclu, dans le différend *CE – Hormones*:

Nous estimons que les constatations susmentionnées du Groupe spécial sont justifiées. Les Monographies de 1987 du CIRC et les articles et avis de divers scientifiques présentés par les Communautés européennes constituent des études générales qui attestent effectivement l'existence d'un risque général de cancer; mais elles ne mettent pas en évidence et n'étudient pas le type particulier de risque dont il s'agit en l'occurrence - le potentiel cancérigène ou génotoxique des résidus de ces hormones présents dans la viande provenant de bovins auxquels les hormones ont été administrées à des fins anabolisantes - comme l'exige le paragraphe 4 de l'Annexe A de l'*Accord SPS*. Ces études générales sont, en d'autres termes, intéressantes mais il semble qu'elles n'ont pas un rapport suffisant avec l'affaire à l'étude.²⁹

44. Il convient également de noter que le Codex a établi des principes généraux relatifs à l'usage des informations quantitatives. Par exemple, les *Déclarations de principes sur le rôle de l'évaluation des risques en matière de salubrité des aliments* du Codex prescrivent que "[l]'évaluation des risques en matière de salubrité des aliments doit reposer sur des fondements scientifiques, ...", et que "[l]es évaluations de risques doivent dans toute la mesure du possible faire appel aux informations quantitatives disponibles ...". [non souligné dans l'original] De plus, le paragraphe 20 des *Principes de travail pour l'analyse des risques destinés à être appliqués dans le cadre du Codex Alimentarius* réaffirme les mêmes principes tout en admettant qu'une évaluation des risques peut également prendre en compte des informations qualitatives. Il est par ailleurs indiqué au paragraphe 23 des *Principes de travail*:

²⁶ *CE – Mesures concernant les viandes et les produits carnés (hormones)*, rapport de l'Organe d'appel, WT/DS26/AB/R, WT/DS48/AB/R, adopté le 13 février 1998, paragraphe 187 (*CE – Hormones*).

²⁷ Voir les réponses aux questions n° 36 et 37.

²⁸ *CE – Hormones*, rapport de l'Organe d'appel, paragraphe 199.

²⁹ *Ibid.*, paragraphe 200.

Les contraintes, incertitudes et hypothèses ayant une incidence sur l'évaluation des risques, doivent être explicitement considérées à chaque étape de l'évaluation des risques et documentées de façon transparente. L'expression de l'incertitude ou de la variabilité dans le résultat de l'estimation des risques peut être qualitative ou quantitative mais doit être quantifiée dans la mesure où cela est scientifiquement réalisable. [non souligné dans l'original]

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?

45. MM. Boisseau et Boobis expliquent les différentes manières d'envisager l'incertitude scientifique dans une évaluation des risques. La réponse de M. Boobis mérite d'être citée dans le détail:

Une manière de tenir compte de l'incertitude est [1] de choisir systématiquement le cas le plus défavorable en l'absence de toute preuve du contraire. De ce fait, l'évaluation des risques se fonde sur le critère d'évaluation pertinent le plus sensible appliqué à l'espèce la plus sensible. [2] En extrapolant à l'homme, un facteur implicite de 10 est appliqué pour tenir compte des différences interspécifiques, ce qui suppose que l'homme est plus sensible que les espèces expérimentales. [3] Un nouveau facteur de 10 est ajouté pour tenir compte des différences entre les individus. Ces différences peuvent être dues au sexe, à des aspects génétiques, à l'étape du cycle de vie ou à d'autres facteurs. [4] Dans une certaine mesure néanmoins, elles ont déjà été prises en considération lors du choix du critère d'évaluation, puisque les données proviennent des espèces les plus sensibles et représentent l'étape du cycle de vie, le sexe et, jusqu'à un certain point, les aspects génétiques, les plus sensibles. [5] Lorsqu'il existe des incertitudes supplémentaires, telles que l'absence d'une DSEIO ou d'une étude non essentielle, un facteur de sécurité additionnel est appliqué. Ce facteur est en général une mesure de précaution; en effet, le facteur de sécurité approprié, appliqué après réception des données manquantes, est presque toujours inférieur à celui qui avait été fixé en tenant compte des lacunes. [6] On peut supposer que les résidus dans leur ensemble sont aussi actifs que leur portion la plus active, ce qui est habituellement une supposition prudente. [7] L'apport nutritionnel est fondé sur des données raisonnables en matière de consommation alimentaire. [8] On suppose également que toutes les viandes susceptibles de contenir des résidus de médicaments vétérinaires contiennent effectivement les résidus, et que ceux-ci sont présents en quantités proches des limites supérieures (LMR ou autre selon le cas). [9] En ce qui concerne la DJA, la supposition est que la dose se maintient à un niveau élevé pendant toute la vie, alors qu'en réalité, la consommation de viande est occasionnellement faible ou nulle, et la viande consommée contient parfois une quantité de résidus inférieure à l'estimation, ou même nulle. Lors de l'évaluation des risques associés aux hormones, le JECFA a appliqué toutes ces méthodes pour tenir compte de l'incertitude.

46. M. Boisseau signale que les CE "n'ont pris en considération aucune incertitude scientifique" puisqu'elles ont décidé qu'il n'était pas possible, pour des raisons de "principe", d'établir une DJA pour des substances génotoxiques. Il est clair, toutefois, que l'application de ce "principe" est sélective, et non générale, si on tient compte du fait que les CE autorisent sciemment leur population à consommer, sans même un avertissement, exactement la même substance "génotoxique"

(l'œstradiol-17 β) présente à l'état naturel dans de nombreuses denrées alimentaires (comme le lait, les œufs, la viande), ainsi que dans des contraceptifs oraux, à des concentrations plusieurs fois supérieures à celles qui pourraient être causées par des résidus d'activateurs de croissance.

B. ÉVALUATION DE L'ŒSTRADIOL-17 β

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-17 β 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?

47. MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan ont choisi de répondre à cette question, et ont indiqué unanimement que l'"évaluation des risques" des CE (c'est-à-dire les trois avis du CSMVSP) était défectueuse, d'une manière ou d'une autre, en ce qui concerne l'évaluation de la survenue potentielle d'effets indésirables (qu'ils soient carcinogènes, génotoxiques ou autres) dus à la consommation de résidus d'œstradiol-17 β dans la viande d'animaux traités.

48. M. Boisseau admet qu'il est reconnu à l'échelle internationale que l'œstradiol-17 β a un "potentiel cancérogène", mais confirme également ce que le Canada a expliqué dans ses communications, à savoir que ce potentiel est dû à l'effet hormonal des œstrogènes³⁰, c'est-à-dire qu'une exposition prolongée à des concentrations élevées est nécessaire pour que des effets indésirables se manifestent. L'exposition à des résidus de ces hormones issus de la viande d'animaux traités ne génère pas les "concentrations élevées" que M. Boisseau et d'autres scientifiques estiment indispensables pour la survenue de ces effets.

49. M. Boisseau confirme en outre que, bien que l'éventualité du "potentiel génotoxique" de l'œstradiol-17 β soit de plus en plus admise, aucune preuve n'indique que ce potentiel se manifeste *in vivo* (par opposition à ce qui se produit *in vitro*). Il souligne qu'en conséquence de ce qui doit être mis en œuvre pour observer un effet génotoxique (il faut notamment utiliser des doses du composé d'origine très supérieures aux doses réelles, et supposer que la toxicité est la même que celle des résidus), ces tests servent à identifier des modes d'action, plus qu'à évaluer des relations doses-réponses. À l'instar de la plupart des autres experts et des organismes scientifiques internationaux, M. Boisseau est donc en désaccord avec l'affirmation des CE selon laquelle aucun seuil ne peut être établi pour les substances pour lesquelles un "potentiel génotoxique" a été détecté.

50. M. Boisseau partage également la préoccupation du Canada concernant le fait que les CE n'ont procédé à aucune "évaluation quantitative des risques" correspondant à d'autres effets indésirables connus comme étant dépendants de la dose, évaluation qui serait susceptible de conduire à l'établissement de seuils et de DJA différents de ceux qui ont été établis par le JECFA. L'évaluation quantitative dont il est question ici n'est pas la même que celle qui était envisagée par l'Organe d'appel lorsque celui-ci a affirmé qu'il n'était pas nécessaire qu'une évaluation du risque aboutisse à une quantification de ce risque.³¹ M. Boisseau fait plutôt référence à l'analyse de la relation dose-réponse, complètement absente des avis des CE alors qu'elle constitue un élément déterminant des techniques d'évaluation des risques acceptées au niveau international, et qui est essentielle si les CE veulent démontrer que les normes internationales existantes sont insuffisantes pour assurer le niveau de protection qu'elles jugent approprié.

³⁰ Première communication écrite du Canada, paragraphes 95 à 97; communication du Canada présentée à titre de réfutation, paragraphes 90 à 96.

³¹ CE – Hormones, rapport de l'Organe d'appel, paragraphes 186 et 187.

51. M. Boobis mentionne aussi les faiblesses des avis des CE en termes d'évaluation des risques, et en particulier le fait que l'analyse ait été "orientée principalement vers l'identification des dangers". Il confirme, comme l'avait expliqué le Canada dans sa présentation³², que "peu d'efforts ont été réalisés concernant la caractérisation des dangers, et [qu']aucune évaluation indépendante de l'exposition n'a été effectuée". Sans les données générées au cours de ces étapes, dont il a été démontré dans les réponses aux précédentes questions qu'elles constituent des éléments nécessaires à une évaluation des risques, M. Boobis indique au Groupe spécial qu'"il n'a pas été possible [pour les CE] de mener à son terme la phase de caractérisation de l'évaluation". Mais surtout, M. Boobis indique que "[p]our l'essentiel, l'évaluation réalisée par les CE a pris fin" lorsqu'elles ont conclu qu'aucun seuil d'exposition ne pouvait être établi. Vu les dernières réponses de l'ensemble des experts sur la question des seuils³³, cette observation de M. Boobis est cruciale: elle signifie que la décision des CE de ne pas procéder à une évaluation complète des risques était fondée sur une conclusion qui n'était pas étayée par les preuves.

52. Pour sa part, M. Guttenplan trouve, de façon similaire, que l'évaluation des CE concernant l'éventuelle apparition d'effets indésirables est "faible", même s'il reconnaît que les CE ont recensé un certain nombre d'effets potentiellement néfastes à l'homme. Toutefois, l'identification des effets indésirables potentiels (c'est-à-dire l'identification des dangers) constitue seulement le point de départ d'une évaluation des risques valide. Concernant les éléments restants d'une telle évaluation, M. Guttenplan signale plusieurs insuffisances dans les avis des CE (par exemple utilité limitée des modèles animaux, absence d'études épidémiologiques, etc.) et termine en affirmant que "peu de conclusions peuvent être tirées concernant l'éventualité de l'apparition des effets indésirables".

Q14. À votre avis, l'évaluation des risques menée par les Communautés européennes sur l'œstradiol-17β 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-17β?

53. Outre leurs réponses aux questions plus générales citées plus haut, 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. 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 CSMVSP).³⁴

54. M. Boisseau est très critique à l'égard de la décision des CE de ne pas suivre les lignes directrices du Codex et conclut en remarquant que les connaissances scientifiques que possèdent les CE ne justifient pas cet abandon des directives. Il concède tout au plus que les études scientifiques sur lesquelles se sont fondées les CE indiquent qu'elles auraient dû affiner leur approche de l'évaluation de l'exposition aux résidus d'hormones, mais n'auraient pas dû abandonner toute la méthode d'évaluation des risques. Mais, comme le Canada le fait remarquer dans ses communications³⁵, les CE n'ont pas fait grand-chose qui ressemble à une évaluation de l'exposition.

55. M. Boobis se limite à signaler que les CE n'ont pas suivi les directives du Codex (qui comprennent les quatre étapes) et ajoute que même si elles avaient conclu que l'œstradiol-17β était génotoxique – conclusion avec laquelle M. Boobis s'est dit en désaccord dans ses réponses aux questions n° 15, 18 et 19 – les CE auraient dû respecter les quatre étapes.

³² Communication du Canada présentée à titre de réfutation, paragraphes 76 à 85.

³³ Voir les observations du Canada sur les réponses des experts aux questions n° 16 à 19.

³⁴ Communication du Canada présentée à titre de réfutation, paragraphe 86.

³⁵ *Ibid.*, paragraphes 83 à 85.

56. Pour M. Guttenplan, il est difficile de donner mieux qu'une "note mitigée" à l'évaluation des risques effectuée par les CE. Pour de nombreuses raisons, identiques à celles qui ont été avancées par les autres experts, M. Guttenplan décèle des anomalies dans la caractérisation des dangers et la caractérisation des risques effectuées par les CE, tout d'abord à cause de la pertinence discutable de l'étude des reins de hamsters pour la tâche à accomplir, et ensuite parce que cette caractérisation est "qualitative dans le meilleur des cas" et qu'elle n'est pas fondée sur des données, ni confirmée par des études épidémiologiques. Par ailleurs, le soutien limité apporté par M. Guttenplan à l'évaluation de l'exposition effectuée par les CE est laissé sans explication, l'expert déclarant simplement que les CE se sont montrées "rigoureuses", ce qui constitue en soi une étrange déclaration si l'on considère que les CE elles-mêmes ont admis ne pas avoir procédé à une évaluation de l'exposition, parce qu'elles ne le pouvaient pas.³⁶

C. 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 du 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]

57. MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan sont tous d'accord avec le Canada pour dire que le simple fait d'établir que l'œstradiol-17 β est un produit carcinogène n'est pas, en soi, suffisant pour conclure que des effets indésirables sont susceptibles de se produire lorsque cette hormone est consommée sous forme de résidus dans la viande d'animaux traités. Non seulement la preuve de la cancérogénicité d'une substance n'est généralement pas révélatrice de sa cancérogénicité lorsqu'elle provient d'une source donnée, mais la plupart des experts affirment qu'une exposition à cette source minimale d'œstradiol-17 β ne présenterait "aucun risque appréciable" d'effets indésirables.

58. Les experts arrivent à cette conclusion en suivant les méthodes bien connues de la communauté scientifique internationale. Pour expliquer la relation existant entre le constat général de cancérogénicité et les effets indésirables produits par cette source en particulier, M. Boobis indique que "[l]'évaluation des risques est entièrement fondée sur le fait qu'il existe une relation entre la dose et l'effet" et, par ailleurs, que "[l]'une des questions essentielles de l'évaluation des risques est de savoir si la relation dose-réponse comporte un seuil". Appliquant ces deux principes à l'œstradiol-17 β , qui est produit naturellement par l'organisme humain, M. Boobis estime que la tâche principale est de déterminer si l'exposition additionnelle aux hormones issues de la viande d'animaux traités modifie les concentrations circulantes de l'hormone. Selon la réponse donnée par le Comité mixte (et non démentie par les CE), ce n'est pas le cas. En conséquence, bien que l'œstradiol-17 β soit considéré comme un agent cancérogène pour l'homme lorsque l'exposition est prolongée et dépasse notablement la DJA, une exposition à ce produit, lorsqu'il provient de cette seule source, ne présente pas de tels risques.

³⁶ Communication des CE présentée à titre de réfutation, paragraphe 141; avis de 1999 du CSMVSP, page 20 (pièce CDA-2).

59. Les experts ne sont pas d'accord sur le fait que la réponse puisse être différente en cas d'inobservation des bonnes pratiques vétérinaires. D'un côté, MM. Boisseau et Guttenplan indiquent qu'il pourrait se produire des effets indésirables si les bonnes pratiques vétérinaires n'étaient pas respectées. Leurs réponses, considérées d'une manière générale, ne sont pas vraiment surprenantes. Ces experts appliquent simplement un principe scientifique général selon lequel le fait de modifier des hypothèses pendant que l'on établit des prévisions concernant un résultat (par exemple le cancer) est susceptible de modifier les prévisions. S'il est vrai qu'aucun d'entre eux ne garantit que les résultats auraient été identiques si les bonnes pratiques vétérinaires n'avaient pas été respectées, les experts ne déclarent pas de façon catégorique, et ne l'auraient d'ailleurs pas pu, que l'inobservation de ces pratiques permettrait que des effets indésirables se produisent. En fait, même les études présentées par les CE sur cette question démontrent que la pose d'implants hormonaux multiples a donné lieu à des résidus qui restent inférieurs aux DJA.³⁷

60. Alors que les réponses de MM. Boisseau et Guttenplan se fondent sur des principes généraux concernant l'effet produit par des changements d'hypothèses, M. Boobis aborde plus spécifiquement les conditions d'exposition résultant de l'inobservation des bonnes pratiques vétérinaires. Il indique que le fait de ne pas suivre ces pratiques n'aurait une incidence sur le risque de cancer que si les niveaux d'exposition occasionnés dépassaient la DJA et que, même dans ce cas, le dépassement devrait se produire de façon régulière. Dans la mesure où il estime qu'aucune de ces conditions ne sera respectée, M. Boobis indique que l'inobservation des bonnes pratiques vétérinaires "ne saurait être associée à une quelconque augmentation du risque de cancer".

61. La réponse de M. Boobis fait venir à l'esprit une remarque, évidente certes, mais qui mérite d'être soulignée, à savoir que ce ne sont pas les conditions dans lesquelles les hormones sont administrées qui produisent des effets indésirables, mais les niveaux d'exposition qui en découlent et qui dépendent de nombreux facteurs. Cette remarque renforce les conclusions de l'Organe d'appel selon lesquelles les CE doivent démontrer, au moyen d'une évaluation des risques découlant de l'inobservation des bonnes pratiques vétérinaires, que cette inobservation augmente le risque d'effets indésirables.³⁸ Comme le confirme l'avis des experts, les CE ne se sont pas acquittées de cette tâche.

62. M. Cogliano, quant à lui, affirme simplement, sans explication ni soutien, que le fait que l'œstradiol-17 β ait été identifié comme étant un agent cancérigène pour l'homme signifie que la consommation de ce composé dans la viande d'animaux traités est susceptible d'entraîner des effets indésirables. Sa réponse semble vouloir dire qu'il n'existe, à son avis, aucun seuil en deçà duquel les effets indésirables ne se produisent pas. Toutefois, il n'apporte aucun élément à l'appui de cette assertion qui est contraire aux conclusions du JECFA, du Codex et de ceux de ses collègues qui ont également répondu à cette question. Sa remarque indiquant que les effets indésirables dépendent "de la présence des hormones dans la viande consommée par la population" contredit le fait que les hormones sont déjà présentes dans la viande, tant des animaux traités que des animaux non traités.

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

63. MM. Boisseau et Boobis partagent l'avis du Canada, selon lequel les effets cancérigènes potentiels de ces hormones sont liés à leur activité hormonale, laquelle dépend de la dose et présente un niveau d'exposition seuil, en deçà duquel ces effets ne se produisent pas. Fait plus important, ils conviennent que les preuves sur lesquelles se fondent les CE ne corroborent pas la conclusion selon

³⁷ Communication du Canada présentée à titre de réfutation, paragraphe 110 et pièce EC-52.

³⁸ CE – Hormones, rapport de l'Organe d'appel, paragraphes 205 à 208.

laquelle des facteurs autres que l'activité hormonale de ces substances seraient susceptibles de produire des effets indésirables, ce qui rendrait les normes internationales existantes insuffisantes pour assurer le niveau de protection exigé par les CE.

64. M. Boobis fournit une analyse approfondie de la théorie controversée des CE selon laquelle les effets cancérogènes de ces hormones peuvent être causés par un mécanisme autre que l'activité hormonale, en particulier par un mécanisme génotoxique. M. Boobis reconnaît que certaines études démontrent que les hormones peuvent être génotoxiques *in vitro*, mais rejette de façon catégorique, preuves à l'appui, que cela ait été démontré *in vivo*. Il indique que "les lignes directrices relatives aux tests de génotoxicité exigent qu'un résultat positif *in vitro* soit confirmé par un essai *in vivo* approprié" pour que de tels résultats positifs obtenus *in vitro* aient une quelconque validité. M. Boobis donne un certain nombre d'explications à la raison pour laquelle cette confirmation *in vivo* est tellement cruciale, et mentionne notamment le fait que les conditions *in vitro* qui permettent d'observer la génotoxicité ne sont pas soumises aux nombreux mécanismes de défense et de réparation qui entreraient en jeu *in vivo* pour empêcher les lésions cellulaires. Le fait qu'il n'ait pas été observé de résultats positifs des tests de génotoxicité *in vivo* confirme que ces mécanismes de défense et de réparation fonctionnent et font en sorte qu'il existe une exposition seuil en deçà de laquelle la génotoxicité ne se manifeste pas.

65. Seul M. Guttenplan tente d'appuyer la conclusion des CE, mais ne fournit pour cela aucune analyse personnelle, choisissant plutôt simplement de citer les avis réglementaires des CE. En fait, en se limitant à faire référence aux conclusions du CSMVSP, M. Guttenplan n'a pas répondu adéquatement à la question qui n'était pas de savoir si le CSMVSP avait conclu qu'il se produisait des effets non hormonaux, mais si les preuves scientifiques sur lesquelles s'appuyait le CSMVSP corroboraient cette conclusion.

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]

66. MM. Boisseau et Boobis confirment le fait que les métabolites catéchiques sont pratiquement absents de la viande d'animaux traités, et que même si de tels métabolites étaient présents en petites quantités (ce qui, ils le reconnaissent, pourrait se produire), cela ne serait pas suffisant pour que le potentiel génotoxique de l'œstradiol-17 β pose un problème en ce qui concerne les résidus présents dans la viande d'animaux traités.

67. M. Boobis indique que l'absence de métabolites catéchiques confirme l'efficacité des mécanismes de détoxification et d'élimination de ces métabolites *in vivo*. M. Boobis confirme en outre que la formation de ces métabolites dans la viande ne serait importante pour l'évaluation des risques que s'il était vrai que les métabolites catéchiques occasionnaient des effets indésirables, et s'il était vrai qu'aucun des effets produits par ces métabolites ne présentait un seuil. En répondant à la présente question et à d'autres, M. Boobis indique que ni l'une ni l'autre de ces assertions n'est exacte, de telle sorte que la présence ou l'absence de métabolites à structure catéchol préformés dans la viande n'a "aucune incidence sur l'évaluation des risques".

68. L'affirmation, apparemment contraire, de M. Guttenplan selon laquelle "uniquement des quantités très réduites de métabolites à structure catéchol ont été détectées" est excessive. Comme d'autres experts le confirment avec de plus amples détails, l'étude qui a abordé le problème sur la demande des CE a permis d'observer qu'"[a]ucun métabolite issu de la biosynthèse des

catéchol-œstrogènes n'a pu être isolé" et que "[d]es études de métabolisme effectuées *in vivo* ... et *in vitro* ... n'ont pas réussi à mettre en évidence une activité significative d'hydroxylation aromatique susceptible de produire des métabolites dérivés des catéchol-œstrogènes".³⁹ En d'autres termes, contrairement à l'allégation de M. Guttenplan, il n'a pas été trouvé de métabolites catéchiques dans la viande d'animaux traités, tout au moins en quantités décelables, et dans la mesure où ces produits existent en quantités indécélables, ils ne sont pas présents en quantité suffisante pour être potentiellement génotoxiques. Compte tenu de la divergence entre les conclusions explicites que permettent les preuves apportées par les CE elles-mêmes sur ce point et l'allégation infondée de M. Guttenplan, le Groupe spécial souhaitera peut-être demander à M. Guttenplan d'étayer sa théorie.

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]

69. MM. Boisseau et Boobis confirment tous les deux l'explication du Canada selon laquelle les CE n'ont pas démontré que l'œstradiol-17β est génotoxique *in vivo*.⁴⁰ Ils reconnaissent l'existence de ce que d'autres spécialistes de réputation internationale et d'autres autorités scientifiques considèrent à présent comme le "potentiel génotoxique" de l'œstradiol-17β, mais refusent d'admettre que ce "potentiel" ait de l'importance *in vivo* aux doses auxquelles l'homme est exposé du fait de la consommation de viande issue d'animaux traités.

70. M. Boobis reprend l'analyse détaillée qu'il a donné dans sa réponse à la question n° 15, et énonce les nombreuses raisons pour lesquelles le potentiel génotoxique observé *in vitro* ne peut être confirmé *in vivo*. Il met notamment l'accent sur le point important selon lequel "on est fondé à penser que [...] les propriétés génotoxiques observées *in vitro* présentent un seuil". La conclusion des CE affirmant qu'il n'existe pas de seuil, au-dessous duquel les propriétés génotoxiques ne se manifestent pas, va directement à l'encontre de cet avis et n'est donc pas étayée par des preuves scientifiques.

71. Par ailleurs, M. Boisseau, met en évidence une tentative des CE visant à déformer certaines conclusions du JECFA. Il signale en particulier les efforts des CE pour présenter les conclusions du Comité mixte concernant le "potentiel génotoxique" de l'œstradiol-17β, ainsi que la décision du Comité d'établir une DJA, comme s'il s'agissait d'une constatation du fait que l'œstradiol-17β est "génotoxique". M. Boisseau souligne avec justesse dans sa réponse à la question n° 13 qu'il y a une différence entre le "potentiel génotoxique" d'une substance et le fait qu'elle soit "génotoxique", et confirme que le Comité mixte n'a jamais estimé que l'œstradiol-17β était "génotoxique". M. Boisseau explique ensuite les raisons de la décision du JECFA d'adopter une DJA en 1999, et souligne la nécessité de replacer dans son contexte l'exposition à l'œstradiol-17β provenant de cette source. Son explication est confirmée par le Comité mixte dans sa réponse à la question n° 20. Mentionnant les valeurs d'exposition établies par le Comité mixte, M. Boisseau informe le Groupe spécial que l'exposition aux résidus des trois hormones naturelles ne dépasse pas le niveau d'une simple fraction de la DJA (prudemment estimée entre 0,03 pour cent et 4,0 pour cent selon la substance). En d'autres

³⁹ Pièce EC-51A, page 18.

⁴⁰ Voir la première communication écrite du Canada, paragraphes 95 à 98; voir également la communication du Canada présentée à titre de réfutation, paragraphes 86 à 98.

termes, les CE adoptent une position contraire, en dépit⁴¹ du fait que l'établissement d'une DJA par le JECFA pour les trois hormones naturelles n'ait pas été lié aux constatations du Comité mixte en matière de "génétoxicité potentielle". En fait, c'est exactement l'inverse qui est vrai: le JECFA n'aurait établi aucune DJA s'il avait estimé que les hormones étaient génotoxiques *in vivo*.

72. Pour ce qui les concerne, MM. Cogliano et Guttenplan laissent entendre que les CE ont démontré la génotoxicité de l'œstradiol-17 β , mais ni l'un ni l'autre n'appuient leur affirmation sur des preuves scientifiques. M. Cogliano se limite à reprendre l'assertion des CE dans ce sens, et souscrit à un extrait de la communication des CE présentée à titre de réfutation, extrait lui-même tiré d'un rapport du Comité des produits vétérinaires (VPC) du Royaume-Uni.⁴² Toutefois, les CE ont négligé, en mentionnant ce rapport, de reproduire le paragraphe qui suit immédiatement la partie citée, dont la conclusion est la suivante:

[b]ien qu'il existe des preuves indiquant que les métabolites d'œstrogènes peuvent être directement génotoxiques *in vitro*, la formation de ces substances *in vivo* est affectée par des voies métaboliques d'activation et de désactivation opposées, par la présence d'antioxydants et par la capacité de réparation de l'ADN, de sorte qu'il est probable que la réponse à cette génotoxicité présente un seuil.⁴³

73. Bien que M. Cogliano cautionne la citation sélective que font les CE du rapport du VPC, il semble également comprendre et accepter le contexte plus large de cette phrase lorsqu'il admet 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". Cette observation va dans le sens des affirmations de MM. Boisseau et Boobis qui expliquent qu'il existe une exposition seuil en deçà de laquelle il ne se produit aucun effet génotoxique.

Q19. Les Communautés européennes affirment que "... de l'avis général, pour les produits potentiellement génotoxiques (comme c'est le cas de l'œstradiol-17 β) il n'est pas possible d'identifier un seuil. 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. Par conséquent, le fait que les doses utilisées pour stimuler la croissance soient 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]

74. MM. Boisseau et Boobis (et, dans une moindre mesure M. Cogliano, mais non M. Guttenplan) confirment explicitement l'observation formulée par le Canada dès le début de ce différend, à savoir que, pour des substances produites de façon endogènes par l'organisme humain, un

⁴¹ Communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada), paragraphes 100 et 101.

⁴² Communication des CE présentée à titre de réfutation (affaire concernant le Canada), paragraphe 124. Voir également, Comité des produits vétérinaires du Royaume-Uni: *Risks Associated with the Use of Hormonal Substances in Food-Producing Animals: Draft report of the UK Veterinary Products Committee*, mai 2005 (Projet de rapport du Comité des produits vétérinaires du Royaume-Uni), page 27 (pièce CDA-26).

⁴³ *Ibid.*

seuil en deçà duquel aucun effet indésirable n'est observé doit nécessairement exister car, dans le cas contraire, l'humanité aurait été exterminée par le cancer il y a des milliers d'années. Cette réalité simple, méconnue à de nombreuses reprises par les CE, mais sur laquelle ont insisté maintes et maintes fois les experts du monde entier⁴⁴, contredit directement l'allégation des CE concernant la génotoxicité des trois hormones naturelles et, partant, l'affirmation selon laquelle aucun seuil ne peut être établi.

75. Même s'il a admis le potentiel génotoxique éventuel de l'œstradiol-17 β , le JECFA a décidé d'établir cette DJA. S'il n'y avait pas eu de seuil en deçà duquel l'exposition à la substance est sans danger, le Comité mixte n'aurait pas été en mesure d'établir une DJA. Plus récemment encore, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) (qui a pris la suite du CSMVSP) a reconnu l'existence de seuils pour les substances génotoxiques lorsqu'elle a conclu que "si l'on se fonde sur les connaissances actuelles en matière de biologie du cancer, il existe des niveaux d'exposition à des substances à la fois génotoxiques et cancérogènes au-dessous desquels l'incidence du cancer n'est pas augmentée (seuils biologiques de la relation dose-réponse)".⁴⁵

76. Comme le soulignent de nombreux experts dans leurs réponses, le consensus entre les experts sur la question des seuils se fonde non seulement sur leurs connaissances scientifiques concernant les modes d'action des substances, mais aussi sur l'absence de toute étude épidémiologique démontrant un rapport entre l'exposition aux hormones et des effets indésirables sur la santé.

77. La réponse de M. Coglianò ne traite pas directement la question. Il indique qu'à son avis le désaccord entre les parties au différend est simplement dû à des suppositions différentes sur la nature des mécanismes génotoxiques. Mais la question n'est pas tant de savoir ce que le Canada ou même les CE supposent à propos des mécanismes génotoxiques, que de savoir quelle est la supposition qui s'appuie sur des connaissances scientifiques et, en particulier, si le "potentiel génotoxique" de ces hormones présente un seuil en deçà duquel il ne se manifeste pas *in vivo*. Par ailleurs, M. Coglianò ne cite aucune preuve à l'appui de la conclusion des CE selon laquelle un tel seuil n'existe pas.

78. M. Guttenplan semble plus explicite lorsqu'il indique que les fondements scientifiques sur lesquels s'appuient les CE soutiennent leur conclusion, mais sa réponse est en même temps contradictoire. En admettant qu'"il est peu probable que les enzymes de réparation soient saturées" aux concentrations physiologiques, il semble vouloir dire qu'il existe une concentration à laquelle la réparation se produira inmanquablement. M. Guttenplan poursuit en disant que "[p]our toute toxine, le risque est déterminé par la dose". Conjointement, ces deux affirmations semblent signifier qu'aux doses d'œstradiol-17 β auxquelles les consommateurs sont exposés du fait des résidus présents dans la viande traitée, le "potentiel génotoxique" de ces hormones n'a pas d'importance. Cela concorde avec les indications des autres experts selon lesquelles il existe effectivement un seuil en deçà duquel les hormones sont inoffensives.

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 "a un potentiel

⁴⁴ Cette constatation est confirmée non seulement par les experts sur lesquels compte le Groupe spécial, mais aussi par toutes les organisations internationales qui se sont penchées sur la question. Voir, par exemple, le VPC et le JECFA.

⁴⁵ EFSA, *Opinion of the Scientific Committee on a Request from EFSA Related to a Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances which are both Genotoxic and Carcinogenic* (Demande N° EFSA-Q-2004-020, adoptée le 18 octobre 2005) (*The EFSA Journal*, 282, 31-01-2005), page 18 (pièce CDA-46).

génétoxique" a-t-elle eu une incidence sur les recommandations de cet organisme concernant l'hormone?

79. MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan estiment tous trois que les conclusions des CE concernant l'absence de seuils sont incompatibles avec les normes du Codex. En revanche, il est difficile de savoir ce que pense M. Cogliano sur le sujet. Toutefois, dans la mesure où une majorité des experts trouvent que les conclusions des CE sur la question ne s'appuient pas sur les preuves et peuvent être qualifiées de discutables, ces experts soutiennent les normes existantes du Codex.

80. M. Boobis s'étend sur le concept de "risque différentiel" et apporte tout d'abord des éclaircissements sur la question, la plus importante à son avis, de savoir si de faibles niveaux d'exposition exercent une action sur la "concentration de l'hormone en circulation". Il fait trois remarques importantes: 1) le contrôle homéostatique associé à la faible biodisponibilité signifie qu'il existe "une fourchette d'expositions pour lesquelles [il se produit] des modifications compensatrices de la concentration endogène"; 2) en fonction des concentrations endogènes, qui peuvent varier selon l'état physiologique, certaines augmentations de l'exposition sont susceptibles de "perturber les effets endocriniens", mais ces expositions devraient être supérieures à la DJA; et 3) les effets génotoxiques, si tant est qu'ils se produisent, réagiront plus aux variations naturelles des concentrations endogènes qu'aux faibles modifications des concentrations qui pourraient découler de la présence d'hormones dans la viande d'animaux traités. Toutes ces considérations soutiennent la conclusion selon laquelle l'exposition à des sources exogènes de substances qui sont également produites de façon endogène en quantités variables présente des seuils clairement définis.

81. Les réponses des experts confirment aussi une nouvelle fois 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 fait, le Comité mixte n'a pas estimé que ce "potentiel génotoxique" concernait les effets cancérogènes de l'œstradiol-17 β qu'il considérait comme dépendant de l'activité hormonale.

82. M. Guttenplan, pour sa part, tente de justifier la conclusion des CE en faisant allusion à de nouveaux "domaines de préoccupation concernant notamment les effets des hormones sur le développement". Toutefois, le Canada a un peu de mal à comprendre le rapport que M. Guttenplan semble établir entre la soi-disant impossibilité de fixer des seuils pour les substances génotoxiques et la découverte de nouvelles préoccupations qui semblent découler de l'activité hormonale. Apparemment, M. Guttenplan utilise de nouvelles préoccupations relatives à un type d'effet indésirable (effets sur le développement) pour démontrer que les inquiétudes concernant la survenue d'un autre type d'effet indésirable (génotoxicité) sont justifiées. Le Groupe spécial pourrait souhaiter demander à M. Guttenplan d'analyser plus en détail le rapport auquel il fait allusion dans sa réponse.

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 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]

83. MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan réfutent tous les allégations des CE concernant la génotoxicité potentielle des cinq autres hormones. MM. Boisseau et Boobis analysent les différents tests qui n'ont pas permis de révéler la génotoxicité de ces substances (M. Boisseau le fait dans sa

réponse à la question n° 16), et M. Guttenplan indique simplement que "[l]es CE n'ont présenté aucune preuve concluante" de leur génotoxicité.

84. Alors que MM. Boisseau et Boobis déclarent sans réserve que l'inobservation des bonnes pratiques vétérinaires n'aurait aucune incidence sur le "potentiel génotoxique" des cinq hormones, l'opinion de M. Guttenplan à ce sujet est en contradiction avec les avis qu'il a donnés en réponse à d'autres questions. Dans certaines de ces réponses, il semble soutenir l'assertion des CE selon laquelle il ne peut être établi de seuil pour des substances qui sont génotoxiques. Dans le même temps, il prévoit dans sa réponse à la présente question que les effets génotoxiques seraient "réduit[s]" par l'observation des bonnes pratiques vétérinaires". Dans la mesure où les risques qui sont censés découler de l'inobservation des bonnes pratiques vétérinaires consistent en une exposition des bovins (et en fin de compte des consommateurs) à des doses plus élevées, M. Guttenplan semble donner à entendre qu'il existe une relation dose-réponse entre l'exposition aux hormones et la génotoxicité. Le Groupe spécial pourrait être amené à demander à cet expert de clarifier sa position concernant l'existence d'une relation dose-réponse.

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]

85. MM. Boobis et Guttenplan analysent en détail l'efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN qui, selon le premier, constituent un "processus de réparation extrêmement souple et efficace" et présentent, selon le deuxième, une "redondance considérable". L'un et l'autre conviennent en outre que les mécanismes de réparation des "importants dommages oxydatifs de l'ADN" (M. Boobis) mis en œuvre par les processus endogènes agissent de façon aussi efficace sur les lésions causées par des agents exogènes.

86. Fait important, M. Boobis souligne qu'à cause des mécanismes de réparation de l'ADN, la formation d'adduits à l'ADN n'indique pas toujours, en soi, que des mutations, et encore moins des néoplasmes malins (cancer), vont se produire. Il confirme de plus que le type de lésion de l'ADN auquel on pourrait s'attendre du fait de la présence d'hormones dans la viande d'animaux traités (c'est-à-dire par l'action des dérivés réactifs de l'oxygène) correspond également au type de mécanisme de réparation qui est "parmi les plus efficaces".

87. De son côté, M. Guttenplan fait quelques déclarations non fondées, notamment lorsqu'il insinue que les mécanismes de réparation n'ont "pas vraiment d'importance" pour l'évaluation des risques liés à l'œstradiol-17 β dès lors que la réparation des lésions causées n'est pas différente de celle d'autres types de dommages. Il n'essaie pas de décrire les "autres types de dommages" ni d'indiquer si la réparation de ces autres types de dommages signifie que ceux-ci ne provoquent pas d'effets indésirables. Faute d'une évaluation précise de l'efficacité des mécanismes de réparation correspondant à des types de dommages comparables, la déclaration selon laquelle ces dommages sont comparables n'apporte rien.

88. Mis à part le manque de clarté de la réponse de M. Guttenplan, celle-ci est en contradiction avec l'avis plus approfondi fourni par M. Boobis. La question centrale qui différencie, d'une part, la conclusion du JECFA selon laquelle, bien que l'œstradiol-17 β ait un "potentiel génotoxique", il est possible d'établir une DJA et, d'autre part, la conclusion du CSMVSP selon laquelle l'œstradiol-17 β est génotoxique et, en conséquence, aucun seuil d'exposition ne peut être déterminé, est de savoir jusqu'à quel point l'ADN endommagé, si tant est qu'il est endommagé, est réparé et les effets indésirables sont évités. Loin de ne pas avoir "vraiment d'importance", cette question est donc l'un des aspects les plus pertinents en termes de résolution des controverses entourant la sécurité sanitaire de ces hormones. En conséquence, elle revêt également une importance primordiale en ce qui concerne le problème de la validité de l'évaluation des risques effectuée par les CE.

89. À la question de savoir si les CE ont ou non tenu compte de ces mécanismes de réparation dans leur évaluation, M. Guttenplan répond par la négative. Enfin, dans la mesure où le CSMVSP a fait un nombre très élevé d'omissions dans ses avis en se fondant sur le caractère génotoxique supposé des hormones, le fait que le rôle des mécanismes de lutte contre ce potentiel génotoxique n'ait pas été pris en compte constitue une lacune décisive qui peut entraîner une surestimation notable du risque, au point de conclure à l'existence de risques là où il ne s'en présente aucun.

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 cancérigènes 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)]

90. Les opinions sont partagées, parmi les experts qui ont répondu à cette question (MM. Boisseau, Boobis, Coglianò et Guttenplan), quant à l'importance de tenir compte des longues périodes de latence du cancer pour la conduite des évaluations qui sont censées identifier les risques de cancer liés à la présence d'hormones dans la viande. D'un côté, les experts tendent à convenir que les hormones en question sont utilisées depuis suffisamment longtemps en tant qu'activateurs de croissance (au moins 20 ans selon certains) pour que tout effet à long terme sur la santé ait pu se manifester. De l'autre, ils ne sont pas d'accord sur la possibilité de déterminer avec certitude si l'utilisation de ces hormones à des fins anabolisantes est à l'origine d'effets indésirables observés sur la santé. M. Coglianò ne donne son opinion sur aucun de ces points, mais se limite à faire observer qu'"il faut sans aucun doute" tenir compte des longues périodes de latence d'une manière générale, ce qui n'est contesté par aucun autre expert.

91. M. Guttenplan indique qu'il est possible de détecter une relation entre les hormones consommées dans la viande et des effets cancérigènes, mais n'explique pas la marche à suivre. Il ne fournit aucune donnée sur la manière dont il serait tenu compte du fait que les populations, qui, selon lui, seraient soumises à l'étude visant à observer la relation, seraient également exposées à des hormones provenant de nombreuses autres sources, différentes de celles des hormones consommées dans la viande des animaux traités, de sorte qu'il serait très difficile de déceler une quelconque relation causale entre l'effet et la source spécifique.

92. M. Boobis est sceptique, mais semble toutefois évoquer la possibilité de détecter toute augmentation de l'incidence du cancer, grâce à une étude bien conçue faisant intervenir des "populations extrêmement nombreuses". M. Boisseau est encore plus sceptique quant à la possibilité de détecter avec une quelconque certitude l'existence d'une relation, et estime non seulement qu'il n'est pas possible d'étudier cette relation, mais que cela n'est pas même "utile". MM. Boisseau et Boobis

expliquent leur scepticisme de deux manières différentes, mais liées: le premier dit qu'il serait impossible de faire la distinction entre différents facteurs et de définir leurs responsabilités respectives (voir également les réponses des experts à la question suivante relative aux facteurs de confusion), le deuxième affirme qu'étant donné que le risque lié à une dose aussi réduite est si faible, "il est douteux qu'une augmentation du risque, si tant est qu'elle se produise, puisse être détectée dans les populations exposées". En d'autres termes, les études épidémiologiques ne sont pas de grande utilité pour évaluer les risques liés aux hormones présentes dans la viande de bovins traités.

93. Les réponses de ces deux experts confirment encore une fois le point essentiel: 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. Étant donné la grande diversité des sources d'hormones et la variabilité de l'exposition à ces substances, une corrélation observée entre l'exposition aux hormones et les effets indésirables ne peut être attribuée exclusivement à la source constituée par les résidus d'hormones présents dans la viande d'animaux traités. Rien, dans les avis du CSMVSP, dans les preuves scientifiques présentées par les CE ou dans les réponses des experts, ne corrobore une autre conclusion que celle-ci.

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?

94. MM. Boisseau, Boobis, Cogliano et Guttenplan conviennent tous qu'il est extrêmement difficile, lorsque l'on étudie les causes du cancer, d'attribuer des rôles causals à différents facteurs de confusion. Certains experts indiquent cependant que l'on peut au moins identifier la nature éventuelle de certains de ces facteurs. Selon M. Boobis, cela serait en particulier le cas pour les hormones en question, dès lors que "le risque que présente le facteur confondant est notablement plus élevé que le risque lié à l'exposition d'intérêt".

95. Les experts qui, d'une manière ou d'une autre, ont répondu à la deuxième partie de la question semblent suggérer que la difficulté d'attribuer une causalité à un facteur spécifique réduit l'intérêt des études épidémiologiques dans les évaluations de risques du type de celles qui sont à l'examen dans le cas présent (c'est-à-dire dans les cas où la source examinée de l'agent représente une exposition minimale alors que les effets indésirables proviennent de causes multiples). M. Boobis est d'avis que les facteurs de confusion n'ont pas d'incidence sur l'évaluation des risques, "mais sur l'interprétation des données utilisées dans cette évaluation", ce qui, selon le Canada, signifie qu'il doit être tenu compte de tous les facteurs causals et non d'un seul facteur.

96. En contradiction avec l'opinion des experts, selon laquelle il est extrêmement difficile d'isoler les facteurs de confusion dans des circonstances comme celles-ci, les CE affirment que c'est exactement ce qu'elles ont fait. Partant d'effets indésirables observés, elles ont imputé la cause de ces effets à une seule source d'hormones (la viande d'animaux traités). Compte tenu de l'avis des experts, les CE ont échoué pour deux raisons: elles n'ont observé aucun effet indésirable susceptible d'être mis en corrélation avec des hormones; et même dans la mesure où elles ont observé de tels effets, elles n'ont pas examiné le rôle des hormones en général, préférant se concentrer sur une seule source d'hormones.

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]

97. MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan démentent expressément que les trois études citées par les CE aient confirmé l'existence d'un risque pour la santé des personnes lié à l'exposition à des résidus d'hormones dans la viande d'animaux traités. Seul M. Cogliano soutient la tentative des CE d'utiliser ces études comme preuve du risque associé à la consommation d'hormones provenant de la viande des animaux traités, mais il ne fournit aucune preuve ni analyse à l'appui de cette théorie.

98. Concernant l'étude relative au zéranol⁴⁶, MM. Boobis et Guttenplan indiquent que cette étude est fondée uniquement sur des expériences *in vitro* et ne peut donc pas être extrapolée à une exposition humaine. Ils estiment particulièrement difficile d'extrapoler les résultats à une exposition due à la consommation de viande, dès lors que la dose utilisée dans l'étude était élevée, ce que reconnaît M. Cogliano lui-même. En réponse aux observations sur les constatations concernant la génotoxicité *in vitro*, M. Boobis remarque que "la génotoxicité due à ce mécanisme [cycle d'oxydo-réduction] devrait présenter un seuil. Par ailleurs, cette génotoxicité est freinée par les systèmes de défense antioxydants et du fait de l'efficacité des mécanismes de réparation des dommages causés à l'ADN par les oxydants".

99. Concernant l'étude sur la relation entre l'ingestion de viande rouge et le cancer colorectal⁴⁷, M. Boisseau se limite à faire part de son scepticisme général sur la possibilité de détecter des agents causaux spécifiques au moyen d'études épidémiologiques, du fait de la présence de facteurs de confusion. M. Boobis exclut de façon encore plus drastique la pertinence de cette étude, faisant remarquer que les résultats obtenus ne sont pas nouveaux, qu'ils sont indépendants de la zone géographique et que les auteurs eux-mêmes signalent qu'il existe des explications plausibles, telles que la formation de mutagènes pendant la cuisson de la viande et la création de composés nitreux. Il note que l'étude "apporte peu de soutien à la thèse de la contribution des hormones présentes dans la viande du fait de leur utilisation en tant qu'activateurs de croissance ... parce que l'association est exactement la même dans les régions du globe où les hormones ne sont pas utilisées et dans celles où elles le sont".

100. M. Boobis est le seul expert qui fasse des observations détaillées sur l'étude concernant la relation entre le traitement hormonal substitutif et l'incidence du cancer du sein.⁴⁸ Il fait remarquer de nouveau que cette étude n'a permis de découvrir aucune relation qui n'aurait pas été observée précédemment et qui n'aurait pas déjà été reconnue par le JECFA. La véritable question n'est donc pas de savoir si une telle relation existe, mais si cette relation a une quelconque pertinence pour l'évaluation des risques liés à la consommation d'hormones d'animaux traités. À cet égard, M. Boobis indique que cela n'est pas le cas parce que "la force probante des preuves montre que les hormones causent le cancer par un mécanisme qui présente un seuil" et que les doses d'hormones impliquées dans cette étude étaient considérablement plus élevées que celles qui ont été trouvées dans des animaux traités.

⁴⁶ Pièce EC-73.

⁴⁷ Pièce EC-71.

⁴⁸ Pièce EC-72.

101. Enfin, les réactions des experts à la déclaration spécifique des CE (concernant le fait que les études ont été menées après l'interdiction) sont le reflet de la réaction générale devant l'utilisation de ces études par les CE. M. Boisseau considère que cette observation "exprime [...] une préoccupation, mais n'apporte aucune preuve scientifique à l'appui de cette préoccupation" tandis que M. Guttenplan estime qu'elle "ôte toute pertinence à la connexion éventuelle entre la consommation de viande traitée aux hormones et le cancer". M. Boobis considère que la date des études ne serait importante que si l'on avait la preuve que la présence d'hormones dans la viande des animaux traités présentait des risques, ce qui, comme il le confirme encore une fois, n'a pas été démontré; M. Boobis est plus précis dans sa critique de la suggestion des CE selon laquelle l'existence d'un risque plus élevé "ne peut être exclue". Il indique que dans la mesure où elle aurait pu être faite en l'absence de toute étude du risque lié aux hormones, cette déclaration "n'est pas défendable d'un point de vue scientifique".

102. Ces réactions mettent en lumière une tactique utilisée par les CE, à savoir la manipulation d'un intérêt scientifique authentique concernant l'évaluation d'éventuels effets indésirables découlant de l'exposition à une substance en général (par exemple des hormones) pour créer une inquiétude spécifique et injustifiée concernant les effets indésirables que serait susceptible d'occasionner une source unique et insignifiante de cette substance en particulier.

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]

103. Tout comme dans leurs réponses aux précédentes questions concernant le potentiel des études épidémiologiques, MM. Boisseau, Boobis, Cogliano et Guttenplan conviennent tous que les études sur lesquelles se fondent les CE, en particulier les études épidémiologiques, ne permettent pas de dégager un lien entre le cancer et la présence de résidus d'hormones dans la viande des animaux traités.

104. Plusieurs des raisons qu'ils invoquent, comme les facteurs de confusion et autres, ont déjà été analysées ci-dessus. Les CE attachent une importance considérable aux statistiques permettant de comparer les taux de cancer du sein et de la prostate en Europe, où l'utilisation d'hormones à des fins anabolisantes est interdite, et en Amérique du Nord, où elle ne l'est pas. Comme on pouvait s'y attendre, malgré certaines différences observables des taux entre certaines régions et certains groupes ethniques, dans l'ensemble les taux sont relativement similaires. Les experts sont d'accord sur le fait que les différences qui existent effectivement sont si légères qu'elles ne sont pas statistiquement significatives. Pour autant qu'il y ait des différences, M. Boobis met en garde contre les conclusions hâtives que l'on pourrait tirer des variations géographiques des taux de cancer, en raison de ce qu'il appelle le "sophisme écologique" (le fait de croire que des différences observées entre des groupes seront également observées entre les individus). Fait plus important, aucune des études sur lesquelles s'appuient les CE ne comporte une évaluation des données sur les apports d'hormones. En conséquence, même si les différences étaient significatives (et elles ne le sont pas) il ne serait possible d'établir aucun lien entre ces statistiques et la consommation de viande provenant d'animaux traités à l'aide des hormones en cause.

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?

105. Les experts qui ont répondu à cette question (MM. Boisseau et de Brabander) affirment qu'étant donné que les structures chimiques des trois hormones de synthèse (zéranol, acétate de trenbolone (TBA) et acétate de mélangestrol (MGA)) sont différentes de la structure des trois hormones naturelles (œstradiol-17 β , testostérone, progestérone), les résidus des hormones de synthèse présents dans la viande de bovins traités doivent être différents des résidus présents dans la viande d'animaux traités aux hormones naturelles.

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?

106. M. Boisseau et M. de Brabander ont répondu à cette question. M. Boisseau dit:

La définition des résidus désigne aussi bien la substance d'origine que l'ensemble des métabolites qui en sont issus. Par conséquent, pour ce qui concerne la partie des résidus d'hormones naturelles qui est composée de substances d'origine, il n'y a aucune différence entre les hormones présentes naturellement chez les animaux producteurs de denrées alimentaires, dans la viande ou chez l'homme. Les métabolites de ces hormones naturelles présentes chez les animaux et dans la viande sont évidemment les mêmes. À ma connaissance, aucune preuve scientifique n'indique que les principaux métabolites des trois hormones naturelles existant chez les bovins et chez l'homme ne sont pas semblables.

107. Par souci de clarté, le Groupe spécial pourrait souhaiter demander à M. Boisseau de préciser si les résidus, aussi bien des molécules d'origine que des métabolites, présents dans la viande d'animaux traités au moyen des trois hormones anabolisantes naturelles sont les mêmes que ceux des hormones naturelles endogènes que l'on trouve chez les animaux, dans la viande et chez l'homme.

108. L'avis de M. de Brabander est beaucoup moins clair. Il commence par déclarer qu'"il n'existe aucune différence", puis nuance son affirmation en faisant allusion à des "recherches en cours" non spécifiées. Il indique que "[l]es résidus des hormones naturelles chez les bovins prennent la forme 17 α (forme inactive), tandis que l'utilisation des hormones anabolisantes dites "naturelles" peut conduire à des résidus ayant la forme β (forme active)". Si M. de Brabander donne à entendre que les résidus d'hormones naturelles ne se présentent pas sous la forme β (active) dans le bétail non traité, il contredit sa propre réponse à la question n° 31, dans laquelle il affirme 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". De plus, 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.⁴⁹

⁴⁹ JECFA, *Residues of some veterinary drugs in animals and foods*, Étude FAO Alimentation et Nutrition n° 41/12 (Rome: FAO, 2000), page 38 (pièce CDA-17).

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]

109. M. Boisseau confirme que la concentration de résidus est en général prise en considération à la troisième étape de la procédure d'évaluation des risques, plus précisément au moment de l'évaluation de l'exposition, après que la DJA a été établie. L'objectif de l'évaluation de la concentration de résidus dans les aliments est de s'assurer que l'exposition à la substance par voie alimentaire ne dépasse pas la DJA. M. Boisseau confirme que le CSMVSP n'a pas "réalisé d'évaluation quantitative de l'exposition des consommateurs aux résidus des activateurs de croissance hormonaux de synthèse et, en particulier, n'a pas déterminé les concentrations de résidus présents dans les aliments provenant d'animaux traités, ni l'incidence de l'inobservation des bonnes pratiques vétérinaires sur ces concentrations, et n'a pas comparé ces concentrations avec les LMR définies par le Codex".

110. M. de Brabander ne répond pas directement à la question posée par le Groupe spécial mais semble plutôt proposer son propre avis sur l'inexactitude des données publiées concernant les concentrations de résidus. Faisant allusion au tableau 8 de l'Avis du CSMVSP de 1999⁵⁰, il indique que les concentrations de résidus de trenbolone "sont extrêmement faibles [...] et [que] l'on peut avoir des doutes sérieux quant à leur précision". Le tableau 8 est tiré en partie de l'examen détaillé des données relatives aux résidus qui figure dans la monographie établie par le JECFA lors de sa 34^{ème} réunion.⁵¹ En citant sans réserve le JECFA, le CSMVSP ne semble pas partager les inquiétudes de M. de Brabander sur l'inexactitude des données relatives aux résidus de trenbolone.⁵² De toute façon, à la différence de l'analyse du Comité mixte, M. de Brabander ne fournit absolument aucune référence à l'appui de sa conclusion selon laquelle "il est possible que les concentrations soient gravement sous-estimées".

111. La déclaration de M. de Brabander indiquant que les "LMR fixées par le Codex sont élevées par rapport aux limites définies par les méthodes analytiques modernes" est déroutante. Les LMR sont fonction des DJA; elles ne sont pas basées sur des méthodes de détection, mais sur des données toxicologiques. Comme l'indique M. Boisseau en réponse à la question n° 32, une méthode d'analyse validée, utilisée à des fins de contrôle, doit avoir seulement la sensibilité nécessaire pour détecter les concentrations de résidus correspondant à la LMR établie. Il n'est donc pas très logique d'affirmer que les LMR sont élevées, à moins qu'il y ait des preuves qui portent à croire que les DJA sont fixées à un niveau trop élevé. Par ailleurs, M. de Brabander mentionne la LMR du MGA dans sa liste. Cette LMR a été recommandée par le JECFA en février 2004 (62^{ème} réunion), c'est-à-dire récemment. M. de Brabander semble insinuer que les méthodes d'analyse utilisées par le JECFA en 2004 n'étaient pas suffisamment "modernes". Toutefois, cette conclusion hâtive est en contradiction absolue avec

⁵⁰ Avis du CSMVSP de 1999, section 4.4.2, page 56 (pièce CDA-2).

⁵¹ JECFA, *Residues of some veterinary drugs in animals and foods: Monographs prepared by the Thirty-fourth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, Étude FAO Alimentation et Nutrition n° 41/2 (Rome: FAO, 1990), pages 88 à 100, en particulier page 96 (pièce CDA-38).

⁵² Avis du CSMVSP de 1999, section 4.4.2, page 56 (pièce CDA-2).

l'évaluation approfondie des données relatives aux résidus effectuée par le JECFA.⁵³ 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.⁵⁴ Les dix études citées datent toutes des années 1999 à 2002.

112. Enfin, M. de Brabander indique que "[c]omme cela a été démontré dans plusieurs documents, une partie importante des hormones utilisées est excrétée via les fèces (près de 75 pour cent pour l'acétate de mélangestrol) ...". Il serait utile que M. de Brabander fournisse des citations pour les documents auxquels il fait allusion. En outre, pour être complet, il serait intéressant que M. de Brabander fournissent les données statistiques correspondant à l'excrétion de toutes les hormones – de synthèse et naturelles – en cause.

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]

113. M. Boobis et M. Boisseau confirment tous deux que le CSMVSP n'a pas évalué directement les données correspondant aux concentrations réelles des résidus des trois hormones naturelles, dans son évaluation des risques liés à ces résidus.⁵⁵ Dans ses observations relatives à l'incidence des bonnes pratiques vétérinaires sur les concentrations de résidus présents dans la viande, M. Boobis explique que, bien que le CSMVSP ait analysé l'exposition potentielle résultant de scénarios mettant en jeu une utilisation inappropriée, l'intérêt de ces données "est limité du fait de l'absence de tout renseignement concernant la fréquence de ce type de mauvais usage des produits en question". Il confirme en outre qu'"[i]l aurait été possible [dans les scénarios d'utilisation inappropriée] de comparer les estimations d'exposition du CSMVSP aux DJA calculées par le JECFA, mais cela n'a pas été fait". Il conclut enfin que les "DJA auraient été supérieures aux estimations d'exposition pour les trois hormones" naturelles. Cet avis invite à conclure que les CE n'ont pas correctement évalué la possibilité d'apparition d'effets indésirables dus à un mauvais usage des hormones en question.

⁵³ Voir JECFA, *Residues of some veterinary drugs in animals and foods: Monographs prepared by the Sixty-second Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, Étude FAO Alimentation et Nutrition n° 41/16 (Rome: FAO, 2004) (pièce CDA-33); JECFA, *Residues of some veterinary drugs in animals and foods: Monographs prepared by the Fifty-eighth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, Étude FAO Alimentation et Nutrition n° 41/14 (Rome: FAO, 2002) (pièce CDA-35); et JECFA, *Residues of some veterinary drugs in animals and foods: Monographs prepared by the Fifty-fourth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, Étude FAO Alimentation et Nutrition n° 41/13 (Rome: FAO, 2000) (pièce CDA-37).

⁵⁴ JECFA, *Residues of some veterinary drugs in animals and foods: Monographs prepared by the Fifty-eighth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, Étude FAO Alimentation et Nutrition n° 41/14 (Rome: FAO, 2002) (pièce CDA-35), pages 56 à 59. Les dix études citées par le JECFA dans cette monographie sont toutes datées de 1999 à 2002.

⁵⁵ M. Boobis, page 33. M. Boisseau fait allusion à la réponse qu'il a donnée à la question n° 29, dans laquelle il conclut que les CE n'ont pas "réalisé d'évaluation quantitative de l'exposition des consommateurs aux résidus des activateurs de croissance hormonaux naturels et, en particulier, n'ont pas déterminé les concentrations de résidus présents dans les aliments provenant d'animaux traités, ni l'incidence de la non-observation des bonnes pratiques vétérinaires sur ces concentrations, et n'ont pas comparé ces concentrations avec les DJA définies par le Codex".

114. Malheureusement, M. de Brabander ne répond pas directement à la question posée par le Groupe spécial. Au lieu de cela, il fait référence aux données "anciennes" concernant les concentrations de résidus et conclut, sans aucune analyse, que "l'on peut avoir des doutes sur leur précision". Plutôt que de répondre directement à la question du Groupe spécial, il analyse, entre autres choses, les effets potentiels des résidus d'hormones présents dans les excréments sur l'environnement, et les effets collatéraux d'un aérosol de testostérone utilisé pour intensifier le plaisir sexuel féminin.

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 producteurs de denrées alimentaires 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]

115. M. de Brabander se dit d'accord avec la déclaration des États-Unis, tout en émettant des réserves.

116. MM. Boisseau et de Brabander indiquent tous deux que la consommation de viande de génisses gestantes est exceptionnelle. Cette conclusion est toutefois en contradiction avec les données prises en considération par le sous-groupe du Comité des produits vétérinaires du Royaume-Uni.⁵⁶ Le sous-groupe a analysé l'effet de l'interruption du programme OTMS (programme d'abattage des animaux de plus de 30 mois), qui a pour objet de retirer les vaches adultes réformées de la chaîne alimentaire, au Royaume-Uni, sur l'exposition à l'œstradiol-17β présent dans la viande. Le sous-groupe a conclu que "le retrait de ces vaches gestantes réformées [par suite de l'application du programme OTMS] a réduit de 37 pour cent la quantité d'œstradiol dans la chaîne alimentaire ... quantité qui réapparaîtra dès la suppression des contrôles de l'ESB et le retour du marché à la normale".⁵⁷ Cette estimation est fondée sur l'hypothèse selon laquelle 25 pour cent des vaches sacrifiées sont pleines et se trouvent à des stades de la gestation répartis uniformément sur les trois trimestres.

117. Dans un autre ordre d'idées, la réponse de M. Boisseau à cette question soutient également le point de vue essentiel du Canada, à savoir que les CE tentent de dissocier l'utilisation des hormones anabolisantes du contexte qui leur correspond, et présentent, de ce fait, une évaluation déformée des risques liés à cette utilisation. Il dit:

⁵⁶ Royaume-Uni, sous-groupe du Comité des produits vétérinaires, *Executive summary and critical evaluation of the scientific reasoning and methods of argument adopted in the opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health which assessed the potential risks to human health from hormone residues in bovine meat and meat products*, octobre 1999 (pièces CDA-6, US-12).

⁵⁷ *Ibid.*, paragraphe 56, pages 19 et 20.

Même si, conformément à l'essentiel de l'observation des CE [qui soutiennent que la consommation de viande provenant de génisses en gestation est exceptionnelle], il est possible de limiter les concentrations physiologiques d'œstradiol-17 β et de progestérone chez les bovins, il faut néanmoins admettre que 1) les consommateurs sont exposés à ces deux hormones naturelles du fait qu'ils consomment de la viande et du lait provenant des différents animaux non traités producteurs de denrées alimentaires et principalement, au moins en ce qui concerne les femmes, du fait de leur production endogène, 2) cette exposition ne peut pas être évitée. Par conséquent, l'utilisation du concept de seuil dans l'évaluation des risques liés aux résidus d'hormones naturelles est légitime et l'apport supplémentaire de résidus de ces hormones naturelles par la viande d'animaux traités doit être examiné dans ce contexte et non pas conformément à une affirmation théorique soutenant qu'"aucun apport additionnel de résidus n'est acceptable". [non souligné dans l'original]

118. En fait, M. Boisseau est d'avis que 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. L'allégation selon laquelle les risques découlant de l'utilisation d'activateurs de croissance hormonaux sont tels qu'il n'est pas possible d'établir un seuil correspondant à une dose acceptable est simplement irrationnelle et injustifiée du point de vue scientifique.

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?

119. La déclaration du CSMVSP concernant les méthodes de détection ultrasensibles semble se rapporter à l'exposition des techniques d'analyse, qui figure à la section 4.1.1 de son Avis de 2002. Dans cette section, le CSMVSP admet que "le faible nombre d'échantillons ne permet pas une validation qualifiée des caractéristiques types comme la sensibilité, la spécificité, la précision et la reproductibilité (étude n° 1, étude n° 8)".⁵⁸ Les experts qui ont répondu à cette question semblent s'accorder à reconnaître l'importance de la validation des méthodes d'analyse.⁵⁹ M. Boisseau affirme que cette "validation doit être menée conformément à des critères bien définis et acceptés à l'échelle internationale". Ces critères comprennent notamment l'exactitude, la précision, la sensibilité, la spécificité, la reproductibilité et la fiabilité.⁶⁰

120. Concernant la deuxième partie de la question posée par le Groupe spécial, M. Boisseau explique qu'une fois qu'une LMR est établie, une sensibilité de la méthode d'analyse validée compatible avec la valeur de cette LMR est suffisante. L'utilisation de méthodes d'analyse plus sensibles, ou "ultrasensibles", à des fins de contrôle est superflue.

⁵⁸ CE, Direction générale Santé et protection des consommateurs, *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*, adoptée le 10 avril 2002, section 4.1.1, page 9 (pièce CDA-7). Voir également page 21.

⁵⁹ MM. Boisseau et de Brabander.

⁶⁰ JECFA, *Procedures for Recommending Maximum Residue Limits*, page 37 (pièce CDA-44).

Q33. 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)]

121. Trois experts répondent à cette question. Le Comité mixte répond à la même question, posée aux organisations internationales (question n° 20). Le JECFA indique qu'il peut décider de réévaluer des estimations antérieures lorsqu'il est averti de l'existence de nouvelles données qui peuvent être pertinentes pour l'évaluation des risques liés aux substances en cause. L'allégation des CE, dans le dossier *CE – Hormones*, selon laquelle elles disposaient de nouvelles preuves indiquant que l'œstradiol-17 β était un agent cancérigène génotoxique à action directe, semble avoir suscité, au moins en partie, la réévaluation effectuée par le JECFA en 1999. Le Comité mixte indique en outre que de nouvelles études avaient été publiées pour les autres hormones. Cela concorde avec l'avis de M. Boisseau.

122. Concernant la question de savoir si les données relatives aux résidus utilisées en 1999 étaient les mêmes que celles qui avaient été utilisées en 1988, le Comité mixte indique que la plupart des études relatives aux résidus étaient les mêmes, mais que quelques études supplémentaires ont toutefois été passées en revue. Le JECFA signale en outre qu'il a effectué un examen plus détaillé de la validité des méthodes d'analyse employées dans les études, et utilisé uniquement des données générées au moyen de méthodes valides.

123. Par ailleurs, le Comité mixte confirme que de nouvelles données toxicologiques et épidémiologiques correspondant aux trois hormones naturelles ont été évaluées dans le cadre de l'évaluation de 1999, affirmation soutenue par M. Boobis. Le JECFA est assez précis en ce qui concerne les renseignements nouveaux dont il ne disposait pas en 1988, mais qui sont devenus disponibles et ont été pris en considération en 1999.

124. Concernant la question de savoir si les conclusions des deux évaluations ont été différentes, M. Boisseau confirme que les conclusions sont restées les mêmes quant au fond. L'évaluation des risques a indiqué l'existence d'une ample marge de sécurité correspondant à la consommation de résidus présents dans la viande de bovins traités. L'établissement de LMR numériques n'était donc pas nécessaire à la protection de la santé des personnes.⁶¹

125. Pour expliquer les motifs de l'établissement de doses journalières admissibles pour les trois hormones naturelles en 1999, le JECFA fait référence aux "données additionnelles analysées et à la nécessité d'établir une DJA en tant qu'estimation quantitative d'un apport oral sans danger".⁶² Cette explication est en accord avec celle de M. Boobis, selon laquelle, pendant les années écoulées entre la première et la deuxième évaluation du Comité mixte, il est devenu clair que l'exposition aux hormones naturelles, à des concentrations certes beaucoup plus élevées que celles qui existent dans la viande des animaux traités, pouvait avoir des effets néfastes sur l'homme. Cette constatation amenait implicitement à conclure qu'il était nécessaire d'établir des DJA qui servent de points de repère et

⁶¹ Réponse du JECFA à la question n° 20 (posée aux organisations internationales), page 18.

⁶² *Ibid.*

permettent de s'assurer qu'une exposition d'origine alimentaire à ces hormones n'occasionnerait pas les effets indésirables observés dans d'autres domaines.

126. 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".⁶³ M. Boisseau et M. Boobis appuient tous les deux cette conclusion.

127. Quant aux raisons pour lesquelles le CCRVDF n'a pas tenu compte des recommandations les plus récentes du JECFA en ce qui concerne les hormones naturelles, la réponse du Comité mixte à la question n° 20 (posée aux organisations internationales) comprend la citation suivante, tirée directement du 12^{ème} rapport du CCRVDF:

Estimant que le Comité n'avait pas demandé la réévaluation de ces substances et que les nouvelles LMR recommandées par le JECFA, à sa cinquante-deuxième session, ne diffèrent guère des LMR en vigueur, le Comité a décidé de ne pas examiner ces nouvelles recommandations.

128. Comme l'explique M. Boobis, le résultat de cette décision est que les trois hormones naturelles continuent de figurer sur les listes du Codex avec une indication selon laquelle les LMR sont "inutiles" pour les tissus provenant des bovins.

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)]

Données caduques concernant les résidus

129. M. Boisseau confirme ce qui est généralement admis par la communauté scientifique, à savoir que les données scientifiques ne perdent pas leur valeur du seul fait que le temps passe. Il conclut en affirmant que "la qualité et la quantité des données disponibles sont plus importantes que la date à laquelle elles ont été produites". M. Boisseau confirme également que la pratique normale du JECFA consiste à déterminer que les données prises en considération pour l'évaluation des substances sont suffisantes en qualité et en quantité, ainsi qu'à contrôler la validité des méthodes d'analyse employées.⁶⁴

130. Dans le cas spécifique des hormones en cause, M. Boisseau confirme que:

⁶³ *Ibid.*

⁶⁴ Pour une description de l'approche du JECFA en ce qui a trait à la qualité des données, voir le recueil EHC-70, pages 22 et 23. ("Le JECFA juge toujours chaque étude selon ses qualités propres, les principaux critères étant que l'étude: a) soit menée avec rigueur scientifique et b) fasse l'objet d'un compte rendu suffisamment détaillé pour permettre une évaluation complète de la validité des résultats.")

le JECFA a considéré que la qualité et le nombre des données disponibles relatives aux résidus étaient satisfaisants et donc que l'ancienneté des données n'avait pas d'incidence spécifique sur l'évaluation.

131. En conséquence, l'affirmation des CE selon laquelle des données anciennes sont nécessairement sujettes à caution est tout simplement dénuée de fondement. Il est évident que des données anciennes qui ont été générées grâce à des méthodes d'analyse validées doivent avoir la préférence sur des données plus récentes obtenues par des techniques d'analyse non validées et généralement inutilisées. En fin de compte, l'avis des experts confirme la position du Canada selon laquelle il existe des preuves scientifiques suffisantes pour procéder à une évaluation des risques liés aux six hormones en cause.

Type de données et extrapolations de l'animal à l'homme

132. Il convient de remarquer en premier lieu que la déclaration qui figure au paragraphe 102 de la communication des CE présentée à titre de réfutation manque de logique. Les études sur les animaux de laboratoire sont toujours réalisées *in vivo* et ne peuvent pas, par définition, être effectuées *in vitro*. On entend par études *in vitro* des études menées dans un environnement artificiel, hors de l'organisme vivant.

133. Dans la mesure où la déclaration des CE donne à penser que le fait d'avoir recours dans une large mesure à des études réalisées sur des animaux de laboratoire et à des études générales du CIRC est quelque chose d'inhabituel ou d'inapproprié, les réponses des experts à la présente question démontrent l'absurdité d'une telle affirmation. À juste titre, M. Boisseau fait part de sa surprise concernant les déclarations des CE et affirme ce qui suit:

... il est normal, pour évaluer le potentiel toxicologique d'une substance, de prendre en considération des études *in vivo* sur des animaux de laboratoire, des études *in vitro*, ainsi que des rapports déjà publiés par des organismes scientifiques de réputation internationale comme le CIRC.

134. Lorsqu'ils ne disposent pas d'études sur l'homme, ce qui est en général le cas pour des raisons d'ordre éthique, les évaluateurs de risques ont recours, par nécessité, à ces autres études. Les extrapolations à l'homme des études sur les animaux constituent, depuis de nombreuses années, une pratique normale et appliquée de façon systématique par des organismes internationaux et nationaux dans la conduite des évaluations des risques liés aux additifs et contaminants alimentaires, ainsi qu'aux médicaments vétérinaires. Il convient toutefois de souligner que, dans le cas des hormones naturelles, le JECFA a utilisé, outre les études sur les animaux, un grand nombre de données tirées d'études sur l'homme qui mettent en jeu les trois hormones naturelles. La déclaration des Communautés européennes est d'ailleurs d'autant plus surprenante que c'est justement sur le type d'études qu'elles semblent considérer comme inapproprié que s'appuie le CSMVSP.

135. Comme les experts le confirment, les données et le processus utilisés pour évaluer l'innocuité des hormones en cause sont les mêmes que ceux qui sont employés pour les autres médicaments vétérinaires. Le JECFA a appliqué des procédures et des principes amplement reconnus pour mener les diverses évaluations des risques liés hormones en cause. Par contre, les CE se sont éloignées des techniques et des méthodes reconnues à l'échelle internationale.

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 60 et 70. Cela est-il exact? Les rapports suivants du JECFA, antérieurs ou postérieurs à l'adoption de la directive des CE, 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]

136. La réponse de M. Boisseau à la question n° 34 s'applique également à la présente question, à savoir que la qualité et la quantité des données sont plus importantes que la date à laquelle celles-ci ont été générées.

137. S'il est vrai que les études auxquelles il est fait allusion dans le rapport de 2000 du JECFA sur le MGA remontent aux années 60 et 70⁶⁵, le JECFA a évalué la qualité et la quantité de ces données pour déterminer si elles étaient suffisantes pour procéder à l'évaluation des risques. Comme le conclut M. Boisseau: "[l]e JECFA a pris en considération une importante série d'études toxicologiques dans son évaluation; il a utilisé comme critère d'évaluation une relation dose-effet non hormonal de loin plus prudente qu'une DSEIO fondée sur un effet tumorigène, et a adopté un facteur de sécurité de 200 pour calculer une DJA à partir de cette DSEIO".

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 du 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]

138. Deux des trois experts qui ont répondu à cette question (MM. Boobis et Boisseau) confirment qu'une évaluation de la fonction dose-réponse est une composante nécessaire de la caractérisation des dangers. Bien que ces experts reconnaissent, en outre, qu'une évaluation de cette sorte risque de n'être ni faisable ni exigée pour des substances qui sont génotoxiques *in vivo*, ils confirment tous les deux que cette exception n'est pas absolue et que, comme le confirme M. Boisseau, elle s'applique uniquement aux substances xénobiotiques (c'est-à-dire à celles qui sont étrangères au corps humain), ou aux substances possédant un "potentiel génotoxique" lorsque l'on estime que ce potentiel est susceptible de s'exprimer dans des conditions *in vivo*. Pour les hormones naturelles – visées dans le cas présent tout au moins –, aucune des conditions qui pourraient justifier que l'on ne procède pas à une évaluation de la relation dose-réponse n'est remplie.

139. De façon similaire, M. Boobis décrit au moins deux types de circonstances générales dans lesquelles une évaluation de la relation dose-réponse doit être réalisée, même si l'on pense que les substances en jeu possèdent un potentiel génotoxique. En premier lieu, si le mécanisme d'action de l'effet génotoxique est connu, et s'il s'agit d'un type de mécanisme dont l'on sait qu'il présente un seuil (par exemple les mécanismes des substances dont le potentiel génotoxique provient de causes cinétiques ou dynamiques, ainsi que les mécanismes causés par des dérivés réactifs de l'oxygène), une évaluation de la relation dose-réponse est nécessaire. En deuxième lieu, si l'on sait, ou si l'on suppose,

⁶⁵ Pièce CDA-37.

que le mécanisme de l'action génotoxique met en jeu une réactivité sur l'ADN, on devra confirmer *in vivo* cette génotoxicité avant de juger approprié de se dispenser de l'évaluation de la relation dose-réponse. Comme nous l'apprennent de nombreuses sources, notamment l'évaluation des risques effectuée par les CE elle-même, il n'a pas été démontré que l'une ou l'autre de ces six hormones possède un potentiel génotoxique *in vivo*. Selon les experts, cela signifie que la mise en œuvre d'une évaluation de la relation dose-réponse est nécessaire.

140. La courte réponse de M. Cogliano laissant entendre que la relation dose-réponse n'est pas forcément requise ne décrit qu'une partie de l'histoire. Ses observations semblent se limiter aux circonstances mettant en jeu une "approche fondée sur le danger", sans fournir d'explication sur le moment où une telle approche est ou n'est pas appropriée. Une approche fondée sur le danger permet simplement de détecter si une substance est *susceptible* de causer un effet indésirable dans certaines conditions, mais ne permet pas de savoir si cet effet indésirable surviendrait effectivement à des doses déterminées. Cette approche correspond uniquement à l'étape d'"identification des dangers" d'une évaluation des risques (c'est-à-dire à celle qui permet de savoir si une substance peut causer un effet indésirable) et ne tient pas compte de l'étape de caractérisation des dangers, qui comprend une évaluation de la dose nécessaire pour provoquer le danger identifié (c'est-à-dire une évaluation de la relation dose-réponse).⁶⁶ En dehors du fait que, comme l'explique M. Boobis, une "approche fondée sur le danger" n'est pas appropriée pour ces hormones, elle serait également incompatible avec les obligations au titre de l'*Accord SPS* conformément auxquelles une substance doit être évaluée en fonction de la possibilité qu'un effet indésirable se produise.

141. L'opinion de M. Cogliano d'après laquelle l'évaluation de la relation dose-réponse est facultative est en contradiction avec la remarque qu'il fait ensuite, à savoir qu'"il est largement admis que les effets indésirables découlant d'activités hormonales dépendent de la dose".

Q37. 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]

142. MM. Boisseau et Boobis confirment la déclaration du Canada selon laquelle les techniques internationales exigent la mise en œuvre systématique d'une évaluation de la relation dose-réponse lors de l'évaluation des risques liés à des substances chimiques telles que les six hormones. M. Boisseau indique qu'il ne serait pas possible d'établir une DJA, et M. Boobis affirme que l'on ne pourrait pas recommander des LMR, si cette évaluation de la relation dose-réponse n'était pas effectuée. Ces avis sont confirmés par le JECFA dans sa réponse à la question n° 8 posée aux organisations internationales. Compte tenu de l'opinion généralement admise selon laquelle les effets indésirables des hormones dépendent de la dose, ces réponses ne sont pas vraiment surprenantes, dès lors que l'objectif de l'évaluation de la relation dose-réponse est de déterminer aussi exactement que possible la dose à laquelle il ne se produit pas de réponse (c'est-à-dire la DSEIO).

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.

⁶⁶ Voir les observations du Canada sur les réponses des experts à la question n° 11.

143. En présentant diverses valeurs pour les concentrations naturelles des hormones sexuelles de différentes tranches d'âge en réponse à cette question, M. Boisseau se déclare préoccupé, comme beaucoup d'autres, par le fait que les CE s'appuient sur un nouveau "dosage biologique ultrasensible" (également dénommé le dosage de Klein). Étant donné la décision du CSMVSP de réviser à la baisse, en la divisant par 100, la concentration physiologique estimée des hormones chez les garçons et les filles prépubères, et la portée des conclusions que cela entraîne, M. Boisseau soulève l'importante question de savoir si ce dosage a été validé. Les imperfections de cette méthode sont analysées de façon plus détaillée dans les observations du Canada sur les réponses des experts à la question n° 40.

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]

144. Dans sa réponse à cette question, M. Boisseau confirme que les CE n'ont pas réalisé de comparaison quantitative entre l'exposition à l'œstradiol-17β issu de la viande d'animaux traités et l'exposition due à la consommation de viande d'animaux non traités et à d'autres sources d'œstradiol-17β. N'ayant pas réalisé cette comparaison, le CSMVSP n'est pas en mesure d'affirmer que l'exposition est "excessive", ni que, même si elle l'est, la quantité en excès serait suffisante pour "représenter un risque [potentiel] pour la santé publique".

145. M. Sippell est d'avis que l'affirmation des CE est fondée, mais la plupart des preuves auxquelles il fait allusion font appel à la méthode controversée, et non encore validée, de mesure des concentrations naturelles d'œstradiol-17β (dosage de Klein). Hormis le fait que de graves préoccupations ont été exprimées à l'endroit de la validité de cette méthode⁶⁷, son utilisation ne confirme pas, en soi, la conclusion selon laquelle l'exposition à des résidus d'œstradiol-17β provenant de la viande traitée constitue une "exposition excessive", ou qu'elle "peut représenter un risque pour la santé publique". Presque toutes les études mentionnées par M. Sippell s'appliquent aux œstrogènes en général, et non aux résidus d'œstradiol-17β consommés en même temps que la viande d'animaux traités.

146. En conséquence, lorsque M. Sippell fait référence aux "concentrations élevées d'œstrogènes", il ne fournit pas la moindre preuve indiquant que de telles concentrations sont le résultat de la consommation de résidus d'hormones issus de la viande d'animaux traités. Au contraire, étant donné que sa principale préoccupation semble être l'exposition à l'œstradiol-17β pendant "les premiers moments de la vie" (c'est-à-dire au cours des périodes prénatale et postnatale), M. Sippell n'apporte ni preuve, ni même une explication plausible, de l'exposition, à cet âge, à des résidus provenant de produits carnés. Un fœtus ou un nourrisson pourrait certainement être exposé par l'intermédiaire de la mère, mais dans la mesure où la fin de la grossesse et le début du *post-partum* sont les périodes de la vie d'une femme au cours desquelles la concentration d'œstrogènes naturels est la plus élevée, la proportion de l'exposition aux œstrogènes provenant de la consommation par la mère de viande d'animaux traités à laquelle serait soumis le fœtus ou le nourrisson serait insignifiante.

147. Par ailleurs, un examen d'ensemble du contexte de la phrase citée dans la question⁶⁸ révèle qu'elle est fondée sur des conclusions que les experts ont contestées dans leurs réponses à d'autres questions. Le CSMVSP, qui cite des résultats contestés sur le "potentiel génotoxique" des métabolites d'œstradiol-17β, conclut que l'œstradiol-17β est un initiateur aussi bien qu'un promoteur tumoral. Il laisse ensuite entendre que cette conclusion est confirmée par des données épidémiologiques et par la

⁶⁷ Voir les observations du Canada sur la question n° 40.

⁶⁸ Avis du CSMVSP de 1999, pages 74 et 75 (pièce CDA-2).

classification, par le CIRC, de l'œstrogène en tant qu'agent cancérigène pour l'homme. À partir de ces résultats, le CSMVSP conclut en outre que "toute exposition excessive [...] peut représenter un risque pour la santé publique".⁶⁹ Toutefois, en établissant que "toute exposition excessive" constitue le seuil des effets indésirables, le CSMVSP n'a fourni aucune preuve confirmée de la génotoxicité des substances, ni base scientifique à sa suggestion concernant un lien entre les données épidémiologiques et ses conclusions. Il en résulte que la citation de l'avis du CSMVSP n'est rien de plus qu'une spéculation basée sur des liens ténus tirés de conclusions dénuées de fondement.

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?

148. MM. Boisseau et Boobis partagent les mêmes préoccupations concernant la méthode (un dosage biologique "ultrasensible" sur des cellules recombinantes (dosage RCBA: *recombinant cell bioassay*) conçu par Klein et autres⁷⁰) qui a généré les données étayant la conclusion selon laquelle les concentrations endogènes d'hormones chez les enfants prépubères sont plus faibles qu'on ne le pensait précédemment. Les préoccupations de M. Boisseau concernant l'absence de validation de cette méthode sont exprimées dans sa réponse à la question n° 38.

149. M. Boobis se fait l'écho de ces préoccupations dans un examen très complet des problèmes qui entourent cette méthode controversée. Tout en reconnaissant que les concentrations endogènes peuvent être inférieures à ce que l'on pensait précédemment, M. Boobis exprime des doutes sérieux sur la possibilité que cette différence atteigne plusieurs "ordres de grandeur", comme le laisse entendre le CSMVSP, et manifeste la même préoccupation que M. Boisseau lorsqu'il indique que "[l]a fiabilité des dosages de Klein *et al.* reste à déterminer". Il attire l'attention sur le fait qu'un certain nombre de résultats contradictoires ont été obtenus par les utilisateurs de ce dosage, y compris par les auteurs originaux eux-mêmes, ce qui – à tout le moins – donne à penser que la méthode n'est pas adéquatement validée pour être utilisée dans une évaluation des risques.

150. Les préoccupations qui ressortent des propos des experts concernant l'utilisation de cette méthode par le CSMVSP ont été citées systématiquement par d'autres comme l'un des défauts de l'analyse du CSMVSP. Par exemple, le rapport du sous-groupe du Royaume-Uni a fait part très tôt de l'inquiétude suscitée par le fait que les dosages de Klein n'aient pas été validés de façon appropriée. Le sous-groupe fait part, dans ce rapport, de ses:

... préoccupations sur la fiabilité de cette méthode d'analyse qui a été utilisée dans un très petit nombre de publications examinées par des pairs, autres que celles des auteurs originaux du dosage, bien que sa publication initiale remonte à 1994. Ces préoccupations soulèvent des doutes sur les valeurs obtenues par Klein *et al.*, et donc également sur les conclusions de l'Avis du CSMVSP.⁷¹

151. Non seulement le CSMVSP omet de signaler les problèmes évidents relatifs à la validité des données obtenues par Klein, mais il finit par comparer ce qui ne peut l'être. Dans son Avis de 1999,

⁶⁹ *Ibid.*, page 74.

⁷⁰ *Ibid.*, pages 30 et 38.

⁷¹ Rapport du sous-groupe du Royaume-Uni, pages 26 à 28 (pièce CDA-6).

le CSMVSP admet qu'"il est possible que les quantités de résidus d'hormones présentes dans la viande de bœuf, qui sont faibles et qui ont aussi été déterminées par titrage radioimmunologique (RIA), soient également variables et donnent une représentation exagérée des véritables concentrations hormonales".⁷² Par la suite, sans signaler que deux techniques d'analyse différentes sont utilisées, le CSMVSP compare des concentrations d'œstradiol dans la viande de bœuf déterminées par RIA à des concentrations plasmatiques mesurées grâce au dosage de Klein. Comme l'indique, pour conclure, le rapport du sous-groupe du Royaume-Uni, "[c]ela est inapproprié et peut conduire à une vision inadéquate et déformée".⁷³

152. Il convient de souligner que même l'Avis du CSMVSP de 1999 définit les données produites par Klein *et al.* comme des "preuves expérimentales" et affirme que ces données sont "insuffisantes" pour servir de base à une évaluation correcte des risques.⁷⁴ Quelques années plus tard, le CSMVSP lui-même conclut, dans son Avis de 2002, que "[l]es résultats obtenus semblent indiquer que l'utilisation de levure recombinante et d'hépatocytes de truite arc-en-ciel pour détecter les composés œstrogènes n'est pas justifiée étant donné leur manque de sensibilité".⁷⁵

153. Contrairement aux préoccupations exprimées par au moins deux de ses collègues, M. Sippell semble estimer que la méthode fondée sur le dosage biologique de levure recombinante (RCBA) constitue un "bond prodigieux" dans le domaine des méthodes de dosage. Pour soutenir cette affirmation et laisser entendre que le dosage RCBA de Klein a été validé, M. Sippell cite une étude ultérieure (Paris *et al.*, 2002). Il est intéressant de noter que les recherches de Paris *et al.* ont également été citées par M. Boobis à l'appui de son opinion selon laquelle le dosage RCBA de Klein n'a pas été validé par des recherches ultérieures, dès lors que l'étude de Paris *et al.*, qui, selon M. Boobis, est plus crédible, a démontré que le dosage RCBA de Klein avait surestimé les concentrations naturelles d'œstrogènes en obtenant des valeurs 18 fois plus élevées que les concentrations réelles. En fait, les résultats de Paris *et al.* étaient plus proches des données utilisées à l'origine par le JECFA, fondées sur la méthode RIA. Compte tenu de ces divergences, le Groupe spécial pourrait vouloir demander à M. Sippell d'expliquer pourquoi il estime que les résultats de Paris *et al.* valident les résultats obtenus par Klein en 1994.

154. M. Sippell fait une autre observation ambiguë dans son avis, lorsqu'il affirme que "la complexité du RCBA [de Klein] 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". Selon le Canada, cette déclaration confirme qu'il existe très peu de données fiables liées à l'usage du dosage 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?

155. MM. Boisseau et Boobis conviennent que, bien que les individus présentant les plus faibles concentrations d'hormones endogènes soient le plus en danger de subir les effets indésirables que pourrait occasionner une exposition aux hormones, l'exposition due à la consommation de viande d'animaux traités ne devrait pas entraîner d'effets différents de ceux que l'on peut attendre des hormones de la viande des animaux non traités ou, en fait, de toute autre source exogène.

⁷² Avis du CSMVSP de 1999, page 30 (pièce CDA-2).

⁷³ Rapport du sous-groupe du Royaume-Uni, paragraphe 96, page 28 (pièce CDA-6).

⁷⁴ Avis du CSMVSP de 1999, pages 38 et 39 (pièce CDA-2).

⁷⁵ Avis du CSMVSP de 2002, page 9 (pièce CDA-7).

156. M. Sippell donne à entendre que les risques seraient différents, mais fonde son évaluation du "risque" sur ce qu'il dénomme un "nouveau seuil", qui semble basé sur les résultats du dosage de Klein. Toutefois, comme les experts l'ont signalé en réponse à des questions précédentes, ce dosage n'a pas été validé suffisamment pour soutenir les conclusions que formule M. Sippell.

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?

157. MM. Boisseau et Boobis reconnaissent tous deux les nombreuses manières dont le JECFA tient compte de la situation des populations sensibles. Ils signalent en particulier que le JECFA a utilisé, lors de l'établissement de la DJA de l'œstradiol-17β, un facteur de sécurité supplémentaire de 10, spécialement pour les populations sensibles, qui s'est ajouté au facteur de sécurité initial de 10 prévu pour les variations entre les individus. Le facteur de sécurité de 100 ainsi obtenu aboutit à une évaluation très prudente d'une exposition sans danger. M. Boisseau confirme que les facteurs de sécurité correspondant à certaines autres hormones étaient même plus élevés. M. Boisseau souligne en outre l'existence de deux facteurs de sécurité supplémentaires: en premier lieu, l'exposition estimée aux hormones naturelles provenant de la viande d'animaux traités représente une très faible proportion de l'exposition globale toutes sources comprises, et en deuxième lieu, la biodisponibilité des hormones naturelles est très faible. L'approche du JECFA introduit des marges de sécurité importantes pour tenir compte de la situation des populations sensibles.

158. Seul M. Sippell se dit préoccupé de savoir si l'analyse du JECFA tient compte adéquatement de la situation des populations sensibles. Toutefois, sa préoccupation est fondée sur des estimations générées par le dosage RCBA de Klein des concentrations endogènes dans ces populations. Comme cela a été analysé plus haut, cette méthode n'a pas été validée de façon appropriée, et les premiers résultats obtenus par Klein n'ont pas été reproduits par d'autres. Prenant en considération des mesures plus fiables des concentrations endogènes d'hormones, M. Boobis indique dans sa réponse à la question n° 40 qu'une exposition à des concentrations pouvant aller jusqu'aux DJA établies par le JECFA resterait sans danger pour les populations sensibles. Rien, dans les observations de M. Sippell (en dehors d'une méthode non validée), ne contredit l'analyse menée par M. Boobis.

159. Aussi bien M. Boisseau que M. Boobis sont d'avis que la documentation scientifique à laquelle font référence les CE n'exige pas que soit révisée la recommandation du Codex concernant l'œstradiol-17β.

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]

160. D'une manière générale, les experts conviennent que la biodisponibilité renvoie à la fraction de la substance qui est disponible à la circulation systémique. On l'estime normalement en comparant la disponibilité d'une substance après administration orale avec sa disponibilité à la suite d'une administration intraveineuse (à laquelle on attribue une biodisponibilité de 100 pour cent). Les experts sont également d'accord sur le fait que seulement la partie biodisponible de la substance en cause peut produire un effet indésirable. En conséquence, seule la fraction biodisponible de la substance est importante aux fins de l'évaluation des risques.

161. M. Boisseau et M. Boobis confirment que les hormones naturelles sont inactives – ou qu'elles possèdent une faible biodisponibilité – par voie orale (entre 5 et 10 pour cent). Ces conclusions sont confirmées par le JECFA⁷⁶ et le CMV.⁷⁷ L'analyse du JECFA est fondée sur un examen de la documentation scientifique concernant l'absorption, la distribution et l'excrétion de l'œstradiol-17β et figurant dans la monographie toxicologique pour les hormones naturelles préparée en vue de la 52^{ème} réunion du JECFA.⁷⁸

162. M. Guttenplan indique que "la biodisponibilité des œstrogènes [est] faible mais non négligeable (probablement entre 5 et 20 pour cent s'il est tenu compte également de l'œstrone)]". Il ajoute que le CSMVSP, dans ses Avis de 1999 et 2002, met en doute la suffisance et l'exactitude des données dont a tenu compte le JECFA. Toutefois, M. Boobis place le concept de biodisponibilité et, par extension, l'analyse du CSMVSP, dans le contexte qui convient. Il affirme:

Toutefois, une faible biodisponibilité n'augmente pas nécessairement la marge de sécurité (le rapport entre la DJA et l'exposition réelle). Cela s'explique par le fait que les effets qui posent problème sont habituellement déterminés à la suite d'une exposition par la voie d'intérêt, dans ce cas par la voie orale. La DJA représente donc une dose "ajustée selon la biodisponibilité", tout comme l'apport journalier maximal théorique (AJMT). En conséquence, tout ce qui est susceptible d'augmenter la biodisponibilité réduit de ce fait la marge de sécurité et, inversement, tout ce qui est susceptible de réduire la biodisponibilité augmente la marge de sécurité. Dans le cas des hormones naturelles, les variations de la biodisponibilité proviennent normalement de modifications des enzymes du métabolisme dans le foie et/ou l'intestin grêle.

163. Ainsi, dès lors que la DJA est une dose "ajustée selon la biodisponibilité", il importe peu, aux fins de l'établissement de la DJA, que la biodisponibilité estimée de la substance soit ultérieurement modifiée. La DJA est fondée sur la dose qui représente la DSEIO, ainsi que sur des facteurs de sécurité appropriés. En conséquence, même si le CSMVSP a raison d'affirmer que la biodisponibilité des hormones en cause est supérieure à celle qui était calculée précédemment, ce que le Canada

⁷⁶ Voir JECFA, 52^{ème} rapport, page 58 (pièce CDA-16). ("En général l'œstradiol-17β est inactif quand il est administré par voie orale parce que ce produit est inactivé dans le tractus gastro-intestinal et dans le foie".)

⁷⁷ Agence européenne des médicaments, Comité des médicaments vétérinaires, *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/CVMP/885/99, décembre 1999, page 2 (pièce CDA-5). ("[L]a biodisponibilité des esters d'œstradiol-17β après administration orale est faible (3 pour cent, tout comme l'œstradiol-17β non modifié), mais pourrait être supérieure si l'on incluait l'œstrone, un métabolite œstrogénique".)

⁷⁸ Voir JECFA, *Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food: prepared by the Fifty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, Série Additifs alimentaires de l'OMS n° 43 (Genève: OMS, 2000), section 1.2.1 *Absorption, distribution and excretion*, page 45 (pièce CDA-11).

conteste, cette affirmation n'a aucune incidence sur la DJA. La DJA pourrait être remise en question si, par exemple, des études démontraient que la biodisponibilité de l'œstradiol-17 β résiduel présent dans la viande de bovins traités était supérieure à la biodisponibilité de l'œstradiol-17 β en fines particules utilisé dans les études qui ont servi de fondement à la DJA. Toutefois, les CE n'ont présenté aucune preuve dans ce sens. En fait, les preuves semblent indiquer le contraire.

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]

164. Deux experts, M. Boisseau et M. de Brabander répondent à cette question. Par ailleurs, le Codex répond à une question similaire posée aux organisations internationales (question n° 15). La définition des bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires, avec laquelle les deux experts sont d'accord, est la suivante:

On entend par bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires (BPMV) l'usage officiellement recommandé ou autorisé, y compris les temps d'attente à respecter, approuvés par les autorités nationales, des médicaments vétérinaires administrés dans les conditions pratiques.

165. S'agissant des normes, directives et recommandations du Codex, le Codex et M. de Brabander désignent le *Code d'usage international recommandé pour le contrôle de l'utilisation des médicaments vétérinaires (Recommandations du Codex)*⁷⁹, bien que M. de Brabander le mentionne seulement en passant. Au lieu d'analyser les *Recommandations du Codex*, M. de Brabander cite abondamment ce qui semble être un code de déontologie et de principes de conduite de la Fédération vétérinaire européenne (FVE). Deux remarques sont à faire. Tout d'abord, le code de la FVE n'est pas une norme, directive ou recommandation internationale. Ensuite, un code régissant une éthique de conduite a peu de rapport avec les évaluations des risques liés à la présence de résidus de médicaments vétérinaires dans la viande.

166. Au contraire de la FVE, les *Recommandations du Codex* abordent de façon détaillée des questions liées à l'usage des médicaments vétérinaires, telles que les conditions de distribution, de transport et d'entreposage (température, humidité, lumière, etc.), les conditions de manipulation et d'administration (dose, mode d'emploi), les périodes d'attente, l'élimination, la tenue de registres. Il est à noter que les *Recommandations du Codex* n'indiquent pas que tous les médicaments vétérinaires doivent être administrés par un vétérinaire:

[L]orsque l'administration d'un médicament n'est pas directement supervisée par un vétérinaire, il est donc essentiel, après le diagnostic, que des instructions claires soient données sur la dose et les modes d'emploi, en tenant compte du niveau de compétence de l'utilisateur et en s'assurant que celui-ci ait bien saisi toute l'importance des temps d'attente et la manière de les calculer.⁸⁰

⁷⁹ Codex, *Recommended International Code of Practice for Control of the Use of Veterinary Drugs (Codex Recommendations)*, CAC/RCP 38 (pièce CDA-47).

⁸⁰ *Recommandations du Codex*, page 1, paragraphe 5.

167. Il est regrettable qu'aucun des experts n'analyse les dispositions détaillées des *Recommandations du Codex* ni n'indique si ce document éclaire l'affirmation des CE selon laquelle les bonnes pratiques vétérinaires sont "quelque peu circulaire[s] et, partant, problématique[s]". Le Canada partage l'inquiétude de M. Boisseau concernant le manque de clarté des observations des CE. Cette préoccupation peut résulter du fait que les CE semblent mettre en doute une pratique internationale amplement reconnue, qui est appliquée par leurs propres organismes.⁸¹ M. Boisseau allègue que les CE veulent dire que les conditions d'utilisation des médicaments vétérinaires sont susceptibles de varier considérablement d'un pays à un autre. À cet égard, la réponse de M. Boisseau à la question n° 45 est pertinente.

168. M. Boisseau affirme que le JECFA et d'autres autorités nationales procèdent aux évaluations des risques liés aux médicaments vétérinaires en se fondant sur des études dans lesquelles le médicament examiné a été administré conformément aux conditions d'utilisation approuvées officiellement (c'est-à-dire d'après les instructions figurant sur le résumé des caractéristiques du produit). Il estime donc que l'adhésion aux bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires est étroitement liée au respect des conditions d'utilisation approuvées (entreposage, dose et mode d'emploi, périodes d'attente, etc.).

169. Les CE donnent à entendre que le caractère circulaire provient du fait que "les bonnes pratiques vétérinaires dépendent ... de ce que les autorités nationales jugent approprié". Cela ne devient un problème que si les conditions d'utilisation qui ont servi de base aux études sur lesquelles s'est fondé le JECFA sont plus rigoureuses que les conditions d'utilisation approuvées au niveau national. En conséquence, il serait utile que les experts expliquent si les conditions approuvées au Canada pour l'utilisation des hormones en cause diffèrent des conditions d'utilisation qui ont servi de base aux études que le JECFA a utilisées pour évaluer la sécurité sanitaire de ces hormones.

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?

170. M. Boisseau et M. de Brabander indiquent tous les deux que, lors de la réalisation d'une évaluation des risques, on tient pour acquis que les bonnes pratiques vétérinaires sont respectées.⁸² M. Boisseau affirme de façon plus détaillée que le JECFA et d'autres autorités nationales procèdent aux évaluations des risques liés aux médicaments vétérinaires en se fondant sur des études dans le cadre desquelles le médicament à l'examen a été administré conformément aux conditions d'utilisation approuvées officiellement. Comme cela a été analysé plus haut, on entend en général par utilisation conforme aux bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires celle qui respecte les conditions d'utilisation approuvées (par exemple en matière d'entreposage, de transport, de dose, de mode d'emploi, de période d'attente).

171. En ce qui concerne la deuxième partie de la question du Groupe spécial, M. Boisseau indique qu'il est très difficile pour les évaluateurs de risques de déterminer toutes les combinaisons possibles

⁸¹ À cet égard, voir la réponse de M. Boobis à la question n° 46, dans laquelle il affirme que "les études appropriées sont celles qui portent sur les résidus obtenus après un usage normal des hormones, c'est-à-dire conformément aux bonnes pratiques vétérinaires. Toutes les agences et organisations qui interviennent dans ces activités partagent cette politique (*CEE, 1990; EMEA, 2005; FAO, 2006*)."

⁸² Compte tenu des réponses à la question n° 44, le Canada suppose que lorsque le Groupe spécial mentionne les bonnes pratiques vétérinaires, il fait en réalité allusion aux "bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires" (BPMV).

d'utilisations impropres ou abusives. Concernant les risques qui sont susceptibles de se présenter du fait que les bonnes pratiques vétérinaires n'ont pas été suivies, M. Boisseau dit:

Par ailleurs, cela ne serait pas approprié parce qu'il ne serait pas éthique, si l'on disposait de ces données, qu'elles permettent d'affirmer, pour conclure l'évaluation des risques d'un médicament vétérinaire en examen et compte tenu, le cas échéant, d'une ample marge de sécurité, que l'apport excédentaire de résidus lié à ce détournement/abus d'utilisation n'entraînerait aucun problème de santé publique.

172. Le Canada demande que M. Boisseau précise, en ce qui concerne les hormones anabolisantes en cause, s'il suggère que la marge de sécurité incorporée dans l'évaluation des risques est d'une ampleur telle qu'il est improbable qu'une utilisation impropre ou abusive, quelle qu'elle soit, suscite des effets indésirables pour la santé des personnes.

173. M. de Brabander ne répond pas à la question véritablement posée par le Groupe spécial.

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?

174. MM. Boobis, Boisseau et de Brabander répondent à cette question. M. Boisseau cite sa réponse à la question n° 45, laissant entendre qu'il est d'avis que les organismes évaluateurs de risques comme le JECFA n'évaluent pas, en général, les risques d'utilisation impropre et abusive. Toutefois, M. Boobis confirme que dans plusieurs cas, le JECFA a effectivement tenu compte des risques d'utilisation impropre de certains des promoteurs de croissance hormonaux en cause, plus précisément du zéranol et du MGA.

175. M. Boobis affirme également que l'étape de l'évaluation des risques pendant laquelle l'utilisation impropre et abusive est importante est celle de la caractérisation, au cours de laquelle l'exposition potentielle est comparée à la DJA. Il ajoute que l'on peut, le cas échéant, tenir compte d'autres scénarios d'exposition potentielle, tels que l'utilisation impropre ou abusive de la substance en question.

176. MM. Boobis et Boisseau semblent être d'avis qu'il n'appartient pas au JECFA de contrôler la conformité aux bonnes pratiques vétérinaires. La réponse de M. Boisseau à la question n° 45, ci-dessus, est confirmée par celle de M. Boobis à la question n° 62, dans laquelle il indique que:

[l'utilisation impropre ou abusive] ne peut pas servir de base à l'établissement des limites maximales de résidus. En effet, il est possible de prévoir et de réglementer des usages conformes aux bonnes pratiques vétérinaires, mais il n'est ni possible ni approprié de réglementer tous les détournements ou abus d'utilisation concevables, qu'ils soient réels ou hypothétiques. La stratégie de gestion des risques qui permet normalement de traiter ces situations consiste à assurer une surveillance adéquate des résidus et à mettre en place un système de sanctions en cas d'infraction. Les médicaments vétérinaires sont traités de cette manière dans toutes les régions du globe où ils sont soumis à une autorisation de mise sur le marché, notamment dans l'Union européenne et aux États-Unis.

177. En conséquence, dans la mesure où les CE insinuent que l'évaluation des risques menée par le JECFA est d'une certaine manière défectueuse du fait que celui-ci a omis d'évaluer les possibilités d'utilisation impropre ou abusive, elles se trompent radicalement sur le rôle du JECFA.

178. La réponse de M. de Brabander est déconcertante et difficile à comprendre. En premier lieu, il suggère que le JECFA a "rejeté" le fait que des utilisations impropres ou abusives aient eu lieu. Le Canada a examiné avec soin les rapports du JECFA et n'a pu trouver aucun exemple de "rejet" d'une telle possibilité. Étant donné les réponses des autres experts, le Groupe spécial pourrait envisager de demander à M. de Brabander d'étayer cette allégation. En deuxième lieu, M. de Brabander semble tirer des conclusions illogiques concernant le rapport entre l'utilisation impropre ou abusive et l'établissement de LMR. Il affirme:

En cas d'utilisation d'autres substances (comme le zilpatérol, le ZMA ou autres) ou d'un usage inapproprié des implants, le principe de l'établissement de limites maximales de résidus par le JECFA est assurément dépourvu de validité.

179. Comme l'expliquent MM. Boobis et Boisseau, les LMR sont établies en s'appuyant sur une utilisation normale, c'est-à-dire conforme aux bonnes pratiques vétérinaires, des hormones, et indépendamment d'éventuels problèmes de conformité. Compte tenu de ce témoignage, la conclusion de M. de Brabander est pour le moins discutable.

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?

180. MM. Boisseau et de Brabander répondent à cette question. M. Boisseau, tout en avouant qu'il ne s'estime pas en mesure de répondre, indique qu'à son avis, le principal problème, pour les CE, est qu'en Amérique du Nord, les activateurs de croissance hormonaux sont en vente libre, sans surveillance vétérinaire. Il ajoute qu'"il n'est pas possible d'affirmer [que les Communautés européennes] ont tenu compte des mécanismes de contrôle pertinents en vigueur aux États-Unis et/ou au Canada, relativement aux bonnes pratiques vétérinaires" dans leur évaluation des risques.

181. Par ailleurs, dans sa réponse à cette question, M. de Brabander semble confondre de nouveau les concepts en insinuant que l'utilisation d'hormones anabolisantes est contraire aux principes des bonnes pratiques vétérinaires. Pourtant, les *Recommandations du Codex* révèlent que les bonnes pratiques vétérinaires établissent les principes régissant l'utilisation des médicaments vétérinaires, mais ne définissent pas les substances utilisables ni à quelle fin elles peuvent être utilisées.

182. Quant aux mécanismes de contrôle pertinents, M. de Brabander, une fois encore, ne répond pas à la question du Groupe spécial et pose en revanche comme principe "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". Hormis le fait que M. de Brabander s'éloigne de son domaine de spécialisation, la seule preuve qu'il présente à l'appui de son assertion est un avertissement émis par Santé Canada concernant les produits dopants qui contiennent des stéroïdes anabolisants illégaux.⁸³ Bien que cela soit moins que clair, M. de Brabander semble suggérer qu'étant donné que les stéroïdes anabolisants sont utilisés illégalement dans des produits dopants au Canada, aucun mécanisme de contrôle, à l'exception d'une prohibition complète, ne serait en mesure d'empêcher l'utilisation impropre ou abusive des activateurs de croissance hormonaux. Cette logique est foncièrement incorrecte. Un avertissement émis par Santé Canada pour protéger les Canadiens des stéroïdes

⁸³ Santé Canada, avis, *Santé Canada avertit les consommateurs de ne pas utiliser de produits non autorisés contenant des stéroïdes anabolisants*, 21 avril 2006, disponible à l'adresse suivante: http://www-hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_17_f.html.

anabolisants illégaux contenus dans des médicaments utilisés par les culturistes ne constitue pas vraiment une preuve fiable de l'existence ou de la portée d'une utilisation impropre ou abusive des activateurs de croissance hormonaux, ni une évaluation du mécanisme de contrôle pertinent.

183. En outre, l'usage illégal de stéroïdes anabolisants par des athlètes est un problème d'importance mondiale depuis des dizaines d'années. Une grande partie des stéroïdes anabolisants illégaux commercialisés via Internet proviennent d'Europe, où les contrôles sur la distribution de ces produits sont plus laxistes.⁸⁴ La conséquence du raisonnement de M. de Brabander est que dans la mesure où ces produits sont disponibles en Europe via Internet, les agriculteurs européens utilisent improprement des stéroïdes anabolisants pour l'élevage bovin.

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?

184. Bien que MM. Boisseau, Boobis et de Brabander fournissent tous trois des réponses, seuls les deux premiers répondent de façon détaillée à la question posée par le Groupe spécial. Ces experts conviennent que les CE n'ont pas évalué les risques pour la santé des personnes découlant de la présence de résidus d'implants mal placés ou d'une administration inappropriée. M. Boobis affirme directement que:

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.

185. M. Boisseau fait remarquer, pour sa part, que les CE:

... ont raison d'affirmer que l'exposition des consommateurs peut être radicalement différente en cas de détournements/abus d'utilisation de ce type. Encore une fois, cette situation n'est pas propre aux hormones puisqu'elle s'applique à l'ensemble des médicaments vétérinaires qui ont déjà été évalués par le JECFA, l'Union européenne, les États-Unis, et dans d'autres parties du monde.

186. Ces réponses viennent à l'appui de l'explication du Canada selon laquelle les CE n'ont pas évalué les risques potentiels pour la vie des personnes découlant d'utilisations impropres ou abusives des hormones anabolisantes en cause.⁸⁵ Les CE se sont limitées à signaler la possibilité que des

⁸⁴ US Drug Enforcement Agency, *Anabolic Steroids, A Dangerous and Illegal Way to Seek Athletic Dominance and a Better Appearance*, "Il existe plusieurs sources permettant des usages illégaux; la plus courante est l'entrée aux États-Unis de stéroïdes de contrebande provenant d'autres pays comme le Mexique et les pays européens. La contrebande à partir de ces régions est plus facile dans la mesure où il n'y est pas nécessaire de présenter une ordonnance pour acheter des stéroïdes. Moins fréquemment, les stéroïdes que l'on trouve sur le marché illicite ont été détournés de sources légitimes (par exemple à la suite de vols ou de prescriptions inappropriées), ou sont produits dans des laboratoires clandestins". Information disponible en ligne à l'adresse: <http://www.deadiversion.usdoj.gov/pubs/brochures/steroids/public/public.pdf>.

⁸⁵ Communication du Canada présentée à titre de réfutation, paragraphes 107 à 111.

utilisations impropres ou abusives se produisent, sans évaluer leur fréquence ni le risque potentiel pour la santé des personnes si c'était le cas. Comme le dit M. Boobis:

À mon avis, les dangers potentiels découlant de l'utilisation en grande quantité des six hormones en cause sont ceux qui dépendent de leur activité endocrine, et ils comprennent le cancer dans les tissus sensibles aux hormones. Toutefois, j'insiste sur le fait qu'il s'agit là des dangers potentiels que présentent ces substances. Le risque potentiel, c'est-à-dire la probabilité que des effets se produisent, dépend de plusieurs facteurs dont, notamment, l'intensité et la durée de l'exposition, ainsi que le stade du cycle de vie de l'individu exposé. Compte tenu de la fourchette d'expositions à laquelle on peut s'attendre du fait de détournements ou d'abus d'utilisation, les risques sont vraisemblablement très faibles.

187. Dans sa réponse à la question n° 62 et en analysant les recherches menées par les CE depuis 1997, M. Boobis ajoute:

Si l'on tient compte de tous ces facteurs, 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. 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.⁸⁶

188. Comme le fait remarquer M. Boisseau, l'utilisation impropre ou abusive d'une substance peut conduire à des scénarios d'exposition différents de ceux qui étaient prévus lors de l'établissement de la LMR. Cela s'applique à tout médicament vétérinaire, ou, en fait, à toute substance pour laquelle est établie une LMR. Si le simple fait qu'un Membre de l'OMC soulève, sans la moindre évaluation, la possibilité qu'une substance soit utilisée de façon impropre ou abusive était suffisant pour justifier la prohibition de cette substance, l'obligation figurant à l'article 5:1 de l'*Accord SPS* de fonder une mesure SPS sur une évaluation des risques serait rendue illusoire, et les travaux d'organismes internationaux d'évaluation des risques comme le JECFA ou le Joint Management Pesticide Committee pourraient perdre une grande partie de leur intérêt. De simples assertions indiquant que des utilisations impropres ou abusives sont susceptibles de se produire, sans aucune évaluation des facteurs décrits par M. Boobis à la page 52 de ses réponses, ne satisfont pas aux prescriptions d'une évaluation des risques telles qu'elles sont définies par l'*Accord SPS*.

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?

189. Seul M. de Brabander répond à cette question. Il indique que:

Un grand nombre de méthodes d'analyse permettent de contrôler l'utilisation à des fins anabolisantes des six hormones en cause. De nouvelles méthodes sont régulièrement présentées lors de conférences internationales et dans la documentation librement accessible. En Europe, un système de laboratoires communautaires et nationaux de référence a été installé afin que les analyses réalisées par les laboratoires

⁸⁶ M. Boobis, page 52.

de campagne se maintiennent au niveau des normes en vigueur. Je pourrais, le cas échéant, fournir au Groupe spécial la liste d'un grand nombre de méthodes, mais je ne pense pas que cela soit l'objet de la question.

190. Dans la mesure où cela aiderait à comprendre les questions faisant l'objet du présent différend, le Groupe spécial pourrait souhaiter demander à M. de Brabander de fournir une liste complète des méthodes d'analyse disponibles permettant de détecter les résidus de chacune des hormones en cause dans la viande et les produits carnés, ainsi qu'une description complète des réseaux de laboratoires communautaires et nationaux de référence auxquels il fait allusion.

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?

191. MM. Boisseau et de Brabander répondent tous deux à cette question. M. Boisseau fait un certain nombre de suggestions sur la manière d'aborder les préoccupations relatives à la santé des personnes découlant de l'inobservation des bonnes pratiques vétérinaires par un pays exportateur. Il remarque qu'une "interdiction est l'ultime mesure possible si toutes les autres options échouent ou se révèlent inefficaces".

192. Au contraire, M. de Brabander affirme qu'aucune mesure autre qu'une interdiction totale ne permet de répondre aux risques résultant des utilisations impropres ou abusives. Cette remarque semble contredire la déclaration faite précédemment par M. de Brabander, en réponse à la question n° 49, selon laquelle "[u]n grand nombre de méthodes d'analyse permettent de contrôler l'utilisation à des fins anabolisantes des six hormones en cause".

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?

193. MM. Boisseau et de Brabander répondent tous deux à cette question. M. Boisseau renvoie à ses réponses aux questions n° 45 et 48, ce qui semble signifier qu'à son avis l'utilisation impropre ou abusive d'hormones anabolisantes ne remet pas en question l'éventuelle applicabilité des normes du Codex. M. Boisseau a observé précédemment que l'établissement de DJA et de LMR est fondé sur la présomption que les bonnes pratiques vétérinaires sont appliquées. En conséquence, dans le cas improbable d'une inobservation des BPV, il ne fait pas de doute que les normes du Codex restent applicables. Une utilisation impropre ou abusive peut amener les résidus de la substance en question à dépasser la LMR établie, et conduire à une exposition supérieure à la DJA fixée, mais elle ne signifie pas que les normes du Codex sont d'une quelconque manière moins applicables. Les problèmes de conformité avec une LMR sont différents, d'un point de vue conceptuel, de la question de savoir si la LMR est valide ou applicable.

194. À la différence de M. Boisseau, M. de Brabander semble confondre l'applicabilité d'une norme du Codex avec les conséquences d'une utilisation impropre ou abusive. Il fait ensuite référence à des expériences "anciennes" sur lesquelles se sont fondées les DJA et les LMR, et suggère que "les connaissances scientifiques relatives aux résidus, à leurs liens avec le bien-être des animaux et à leur incidence sur l'environnement se sont considérablement élargies". Avec le respect dû à M. de Brabander, son raisonnement sur ce point est difficile à saisir, et le rapport entre sa réponse et la question du Groupe spécial relative à l'utilisation impropre ou abusive est rien moins que clair. Dans

la mesure où M. de Brabander sous-entend que les expériences sur lesquelles se fondent les DJA et les LMR du Codex sont "anciennes" et dépourvues de validité, il semble répondre à la question n° 34, à propos de laquelle le Canada a déjà formulé des observations. Par ailleurs, la référence de M. de Brabander à sa propre étude sur la formation de boldénone n'a aucun rapport avec le problème de l'utilisation impropre ou abusive.

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?

195. MM. Boisseau et Boobis sont tous les deux d'accord avec le Canada sur le fait que les preuves scientifiques sur lesquelles se fondent les CE ne démontrent pas que la consommation de résidus d'hormones provenant de la viande d'animaux traités produit des effets indésirables. M. Boisseau indique que les CE n'ont pas effectué d'évaluation des risques mais se sont, en fait, limitées à "fourni[r] des données scientifiques et des hypothèses à l'appui de leurs préoccupations" concernant la sécurité des hormones. Il confirme, en particulier, l'explication du Canada concernant certains défauts de l'évaluation des risques effectuée par les CE, lorsqu'il fait remarquer que le CSMVSP aurait dû:

intégrer dans [son] évaluation des risques l'exposition des consommateurs à ces mêmes hormones, provoquée par la consommation de résidus hormonaux issus d'animaux non traités aux activateurs de croissance hormonaux, et par la production quotidienne de ces hormones par l'organisme humain.

196. M. Boobis se fait l'écho de cette appréciation de l'évaluation des risques des CE et des preuves scientifiques sur lesquelles elles se sont fondées lorsqu'il affirme qu'"aucune information fournie par les CE ne démontre" que la viande issue de bovins traités aux hormones "est susceptible de produire des effets négatifs sur l'homme". Plus spécifiquement, il ajoute que:

[L]es études de génotoxicité n'apportent aucune preuve convaincante d'éventuels dommages chez les consommateurs. 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. À ce titre, il ne devrait y avoir aucun risque pour que de telles expositions provoquent ce type d'effets sur l'homme. Les effets cancérigènes observés sont entièrement 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 autres effets des hormones, observés sur des animaux de laboratoire ou des sujets exposés, se produisent à des doses beaucoup plus élevées que les doses auxquelles la viande de bovins traités exposerait les consommateurs. À ce titre, il ne devrait y avoir aucun risque pour que de telles expositions provoquent ce type d'effets sur l'homme.

197. M. Guttenplan, quant à lui, semble insinuer – sans toutefois l'affirmer de façon explicite – que les CE ont détecté la possibilité que des effets indésirables se produisent. Toutefois, sa principale préoccupation est fondée sur la conclusion du CSMVSP selon laquelle les concentrations d'hormones endogènes sont plus faibles que prévu chez les enfants prépubères, conclusion qui s'appuie à son tour sur des données obtenues principalement par le dosage de Klein. Comme le Canada l'a analysé dans ses observations sur la question n° 40, il existe des doutes sérieux sur la validité de ce dosage.

L'approbation par M. Guttenplan des conclusions des CE sur les effets indésirables présente les mêmes défauts que les conclusions elles-mêmes: comme celles-ci, elle s'appuie sur des méthodes scientifiques qui n'ont pas été validées.

198. Les trois experts donnent des indications utiles sur les preuves qui seraient nécessaires pour démontrer l'existence d'effets indésirables: données toxicologiques (M. Boisseau), données sur les résidus indiquant que la consommation de viande traitée entraîne une modification des concentrations circulantes (MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan), études épidémiologiques spécifiques (M. Boobis). Il est important de faire remarquer qu'aucun expert ne semble affirmer que les CE ont démontré que ces preuves existent actuellement.

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]

199. Les deux seuls experts ayant répondu à cette question – 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. Il admettent tous deux que l'œstradiol-17 β est l'hormone la plus active et que le fait de lui ajouter les autres hormones ne serait pas susceptible de modifier cette activité de façon suffisante pour que le risque soit augmenté. En conséquence, dès lors qu'il a été démontré que l'œstradiol-17 β n'a pas d'effets indésirables 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.

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)]

200. MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan sont d'avis que selon les normes du Codex, le niveau acceptable de risque est celui qui est défini de telle sorte qu'il n'existe aucun danger d'effets indésirables si l'exposition aux hormones est maintenue à un niveau inférieur à celui de la DJA établie. Dans ce sens, comme le signale M. Boobis, le niveau acceptable de risque établi dans les normes internationales est identique à celui que prétendent obtenir les CE au moyen de leur interdiction.

201. Bien que MM. Boisseau et Guttenplan semblent tous les deux suggérer que le niveau acceptable de risque choisi par les CE est différent de celui qui est exprimé dans les normes du Codex, un examen détaillé de leurs réponses révèle que la différence à laquelle ils font allusion est celle qui existe entre le risque théorique et le risque réel et non entre des niveaux acceptables de protection. Autrement dit, alors que les normes du Codex indiquent qu'il n'y a pas de risque réel si l'exposition est maintenue à un niveau inférieur à celui de la DJA établie, les CE tentent d'éviter même le risque théorique. M. Guttenplan confirme que les CE n'ont pas abordé le problème du véritable niveau de risque que présente la consommation de viande d'animaux traités, mais qu'elles ont seulement soutenu

qu'il existe un risque potentiel. M. Boisseau indique également que les CE n'accepteront "aucun risque, même théorique".

202. M. Boobis explique le problème en des termes légèrement différents pour aboutir au même résultat. Il indique qu'il n'y a aucune différence entre les deux niveaux de risque (qui sont par ailleurs identiques dès lors qu'aucun risque n'est toléré pour les consommateurs de viande d'animaux traités), mais qu'il en existe une en ce qui concerne la manière dont les preuves ont été interprétées. D'un côté, le Codex – compte tenu de ses conclusions selon lesquelles il existe un seuil en deçà duquel il ne se produit aucun effet indésirable – a adopté une norme qui permet d'éviter les risques. De l'autre, les CE – compte tenu de leurs conclusions, selon lesquelles il n'existe pas de seuil en deçà duquel il ne se produit pas d'effets indésirables – ont adopté une mesure dont elles considèrent qu'elle permet d'éviter les risques. De la même manière que les CE n'ont pas démontré qu'il n'existe pas de seuil, comme l'indiquent les experts dans leurs réponses à d'autres questions, elles n'ont pas démontré non plus que les normes internationales sont insuffisantes pour parvenir au niveau de risque que les CE estiment acceptable, qui est identique à celui qui figure dans les normes internationales.

203. La distinction que font les experts entre le risque théorique et le risque réel est par ailleurs importante dans le contexte du présent différend parce qu'elle confirme que l'unique raison pour laquelle les CE ont adopté une interdiction plutôt que d'établir des niveaux d'exposition maximaux acceptables était d'éviter un risque théorique, ce qui, comme l'a confirmé l'Organe d'appel, n'est pas admissible, aux termes de l'*Accord SPS*.

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]

204. MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan confirment que les CE n'ont pas évalué les risques additionnels. La réponse de M. Boisseau laisse entendre qu'il estime que la "position de principe" des CE (selon laquelle elles ne sauraient accepter un quelconque risque, serait-il théorique) les a même empêchées d'essayer d'évaluer les "risques additionnels". M. Boisseau ne répond que partiellement à la question: il se limite en effet à évaluer la décision des CE de ne pas comparer les concentrations d'hormones présentes dans la viande traitée à celles qui se trouvent dans la viande non traitée, mais ne se prononce pas sur le fait que les CE omettent de comparer les effets des hormones de la viande traitée à ceux des hormones provenant de toutes les autres sources, notamment de la production endogène.

205. Dans la première phrase de sa réponse, M. Guttenplan convient que les CE n'ont pas évalué les "risques additionnels". Toutefois, la pertinence, pour l'évaluation des "risques additionnels", de sa référence à la comparaison effectuée par les CE entre l'exposition aux hormones issues de la viande traitée et les concentrations naturelles chez les enfants prépubères n'est pas tout à fait claire. En fait, l'évaluation sélective opérée par les CE des prétendus risques que présentent les hormones issues de la viande traitée pour les populations sensibles ne fait que confirmer que les CE n'ont pas évalué les "risques additionnels" dès lors qu'elles n'ont pas réalisé d'évaluation similaire des risques que constitue l'exposition à d'autres sources d'hormones, dont un grand nombre sont beaucoup plus importantes que la viande traitée.

206. Pour sa part, M. Boobis fait la distinction entre "risque combiné" (risque découlant des expositions combinées à toutes les sources d'une substance unique) et "risque cumulé" (risque découlant de l'exposition cumulée à toutes les substances ayant un mécanisme de toxicité commun), puis confirme que les CE n'ont évalué aucun des deux types de risques. M. Boobis explique qu'une manière d'évaluer le "risque combiné" provenant de l'exposition aux sources exogènes de substances qui sont aussi produites de façon endogène consiste à déterminer l'apport maximal tolérable en tenant compte de la production endogène, puis de déterminer si les sources exogènes modifient les concentrations circulantes des substances dans l'organisme. C'est essentiellement cette méthode qui a été appliquée par le JECFA pour les hormones naturelles, lorsqu'il a évalué l'exposition due à la viande d'animaux traités par rapport aux concentrations circulantes, et déterminé que cette exposition se situait à l'intérieur de l'intervalle normal de variation des concentrations circulantes.

207. M. Boobis reconnaît que pour évaluer les risques additionnels, il est essentiel de savoir s'il existe un seuil en deçà duquel il ne se produit pas d'effets indésirables, ce qui, au dire des CE, n'est pas le cas pour ces hormones. Comme cela a été analysé précédemment, l'allégation des CE selon laquelle il n'existe pas de seuil pour les effets indésirables produits par ces hormones n'est tout simplement pas appuyée par les preuves. D'une façon similaire, en l'absence d'une évaluation quantitative des "risques additionnels", l'affirmation des CE, qui procède d'une "question de principe", selon laquelle ces risques existent n'est donc pas crédible. De fait, l'avis des experts confirme l'existence d'un défaut fondamental, détecté par le Canada, dans l'assertion des CE soutenant que les hormones issues de la viande traitée présentent un "risque additionnel": additionnel par rapport à quoi? Autrement dit, quel est le risque de base lié aux sources endogènes d'hormones, ou à d'autres sources exogènes? L'exposition aux hormones issues de la viande d'animaux traités modifie-t-elle ce risque? Les CE ne posent aucune de ces questions, et, *a fortiori*, ne leur donnent aucune réponse, de sorte qu'il est difficile de regarder comme légitime leur réponse à la question du risque additionnel.

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"?

208. Deux des trois experts qui ont répondu à cette question, très au fait du travail du JECFA, ont indiqué que celui-ci prend effectivement en considération les "risques additionnels" (qui comprennent ce que M. Boobis appelle les "risques combinés", mais non les "risques cumulés"). Le processus utilisé par le JECFA est similaire à celui qui a été décrit plus haut, dans les commentaires du Canada aux réponses à la question n° 55. Autrement dit, étant donné qu'il existe une aussi grande "marge de sécurité" (M. Boisseau) entre l'exposition aux hormones issues de la viande traitée et l'exposition combinée à toutes les autres sources d'hormones (endogènes et exogènes), et que l'augmentation de l'exposition combinée due à la consommation de viande d'animaux traités a été considérée comme "insignifiante" (M. Boobis), il n'y aurait aucun "risque additionnel" s'ajoutant à ceux que présentent les concentrations naturelles.

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]

209. MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan ont indiqué que les CE n'ont pas tenu compte, dans leur évaluation, des risques qui découlent de l'utilisation de ces hormones à des fins thérapeutiques. MM. Boisseau et Boobis, tout comme le Canada, trouvent difficile de concilier la conclusion des CE, selon laquelle il n'existe pas de seuil en deçà duquel les hormones issues de la viande traitée ne produisent aucun effet indésirable, avec leur autorisation d'utiliser ces substances à certaines fins et non à d'autres. M. Boisseau estime qu'il s'agit d'un "problème de principe", tandis que M. Boobis suggère que la seule manière de justifier cette position est de tenir pour acquis qu'il existe une relation dose-réponse, ce que les CE n'acceptent pas. M. Guttenplan n'apporte aucun fondement à son observation selon laquelle il estime "raisonnable" l'explication des CE concernant leur autorisation de cette utilisation. Dans l'ensemble, 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.

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.

210. MM. Boisseau, Guttenplan et Boobis ont indiqué, chacun à sa manière, que cette déclaration des CE leur posait un problème. M. Boisseau estime (en renvoyant à sa réponse à la question n° 55) que cela constitue simplement une "position de principe" qui ne s'appuie sur aucune preuve indiquant que l'augmentation des doses de ces hormones entraînerait des risques additionnels. M. Guttenplan se limite à indiquer que "[c]ette affirmation [...] manque vraiment de force". Le fait qu'il ajoute qu'elle est toutefois préférable à une estimation du risque qui serait "extrêmement inexacte" renforce les inquiétudes du Canada relatives à l'absence complète de fondement de la conclusion à laquelle parviennent les CE. M. Boobis confirme une fois encore que cette affirmation ne s'appuie sur aucune preuve dès lors que "dans des limites relativement larges, une exposition plus élevée n'entraînerait aucune augmentation du risque". Étant donné que l'apport d'hormones provenant de la viande d'animaux traités représente seulement 1 pour cent de la DJA (concentration en deçà de laquelle il n'existe aucun risque), il est simplement impossible d'"inférer à partir des données scientifiques disponibles" que l'exposition à une quantité supérieure de résidus issus de la viande d'animaux traités conduira à un risque accru.

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]

211. Bien que les trois experts qui ont répondu à cette question admettent que les substances dotées d'une activité hormonale peuvent produire des effets indésirables sur le système immunitaire, ils confirment tous qu'aucune preuve scientifique n'indique que de tels effets sont susceptibles de se produire du fait de l'exposition aux doses d'hormones que l'on pourrait s'attendre à trouver dans les résidus présents dans la viande d'animaux traités. M. Boobis fait allusion à la "marge de sécurité" inhérente à la dose, par rapport à la concentration naturelle; M. Boisseau indique que les CE n'ont pas réalisé l'"évaluation quantitative des risques" qui serait nécessaire pour démontrer le risque d'effets indésirables connus comme étant dépendants de la dose; et M. Guttenplan indique simplement qu'"[a]ucune étude n'a établi avec certitude" (il aurait d'ailleurs tout aussi bien pu parler d'une absence complète d'étude) la relation entre les faibles doses et les effets indésirables sur le système

immunitaire. Les trois experts confirment donc que, pour que les CE démontrent l'existence de risques d'effets indésirables sur le système immunitaire du fait de la présence d'hormones dans la viande traitée, elles devraient démontrer que l'exposition correspondante dépasse le seuil auquel ces effets seraient susceptibles de se produire. Ce qui n'a pas été fait.

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?

212. MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan indiquent tous trois que les CE n'ont pas démontré que les effets indésirables potentiels diffèrent suivant la voie d'administration. Seul M. Boobis signale que les effets sont susceptibles de varier par suite de l'utilisation impropre ou abusive des implants, ce qui ne peut avoir lieu dans le cas des additifs alimentaires. Toutefois, il admet seulement que le niveau de l'exposition pourrait augmenter, mais il n'affirme pas que le niveau de risque d'effets indésirables devrait nécessairement augmenter. Pour que le niveau de risque d'effets indésirables varie, il faudrait que l'exposition due à l'une ou l'autre source d'administration dépasse la DJA, ce qui est hautement improbable.

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?

213. MM. Boobis et Guttenplan indiquent que les CE disposaient de preuves scientifiques suffisantes pour procéder à une évaluation des risques associés aux cinq autres hormones. M. Boisseau signale qu'il n'a pas connaissance des données dont disposaient les CE à ce moment, mais indique ensuite qu'il n'est jamais possible d'éliminer complètement l'incertitude scientifique et que les CE auraient pu obtenir n'importe quelle information qui, selon elles, n'était pas en leur possession. MM. Guttenplan et Boobis mentionnent, le premier de façon spécifique et le deuxième en renvoyant à ses autres réponses, des documents réalisés par le JECFA qui établissent que les données sont suffisantes pour procéder à des évaluations de risques. Il semble par ailleurs que l'on puisse déduire, notamment de la référence de M. Boobis à ses autres réponses, que dans la mesure où il existe des preuves suffisantes pour démontrer la sécurité sanitaire de l'œstradiol-17 β , considéré comme étant la substance la plus active, les mêmes types de données et de principes d'analyse qui démontrent la sécurité sanitaire de cette substance indiquent que les cinq autres hormones sont également sans danger.

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?

214. MM. Boisseau, Boobis et Guttenplan indiquent que, grâce à de nouvelles preuves scientifiques, des questions nouvelles et intéressantes ont été soulevées, mais ils ne sont pas d'accord sur le fait que ces preuves ont mis en évidence des lacunes importantes en ce qui concerne les connaissances sur la sécurité sanitaire de ces substances. M. Boisseau ne croit pas que ces nouvelles données contredisent les conclusions antérieures ni qu'elles rendent impossibles la mise en œuvre d'une évaluation des risques. M. Guttenplan propose de nouveaux domaines d'étude, mais certains ont déjà été abordés (voir, par exemple, l'analyse de M. Boobis concernant l'effet de la consommation de viande d'animaux traités sur les concentrations d'œstrogènes dans le sang); d'autres ne sont pas nécessaires à la réalisation d'une évaluation des risques; et au moins l'un d'entre eux (études épidémiologiques de la viande traitée comparée à la viande non traitée) ne permettra jamais de démontrer les liens que M. Guttenplan aimerait trouver (voir l'analyse relative aux facteurs de confusion, ci-dessus). M. Boobis donne l'évaluation la plus complète des nouvelles données scientifiques et analyse sans exception toutes les études qui, au dire des CE, soulèvent de nouvelles questions scientifiques. En résultat de cet examen, il conclut que les données additionnelles "sont souvent peu concluantes, manquent parfois de pertinence et, dans certains cas, confirment ou développent des connaissances préalables".

III. OBSERVATIONS SUR LES RÉPONSES DES ORGANISATIONS INTERNATIONALES

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 décision pour l'adoption d'une norme internationale?

215. Le Canada n'a aucune observation à faire en ce moment.

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.

216. Le Canada n'a aucune observation à faire en ce moment.

Q3. Veuillez indiquer tous les 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.

217. Voir les observations du Canada sur les réponses des experts à la question n° 3.

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)]

218. Voir les observations du Canada sur les réponses des experts à la question n° 4.

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.

219. Voir les observations du Canada sur les réponses des experts à la question n° 5.

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.

220. Voir les observations du Canada sur les réponses des experts à la question n° 6.

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]

221. Voir les observations du Canada sur les réponses des experts à la question n° 7.

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]

222. Voir les observations du Canada sur les réponses des experts à la question n° 37.

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

223. Voir les observations du Canada sur les réponses des experts à la question n° 8.

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.

224. Voir les observations du Canada sur les réponses des experts à la question n° 8.

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]

225. Voir les observations du Canada sur les réponses des experts à la question n° 9.

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?

226. Voir les observations du Canada sur les réponses des experts à la question n° 10.

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]

227. Le JECFA confirme dans sa réponse que "[l]es études confidentielles inédites qui sont communiquées sont sauvegardées et ne sont utilisées qu'aux fins de l'évaluation par le JECFA", et que "les données confidentielles sont soit retournées au pourvoyeur aux frais de ce dernier, soit détruites au terme des évaluations".

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

228. Le Canada n'a aucune observation à faire en ce moment.

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

229. Voir les observations du Canada sur les réponses des experts à la question n° 44.

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?

230. Le Canada n'a aucune observation à faire en ce moment.

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?

231. Le JECFA confirme qu'en lui ajoutant une référence à la 66^{ème} session du JECFA tenue du 20 au 28 février 2006, au cours de laquelle le Comité a poursuivi ses délibérations sur les LMR précédemment proposées pour le MGA, la pièce CDA-32 est complète.

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?

232. Voir les observations du Canada sur les réponses des experts à la question n° 33.

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]

233. Le JECFA indique dans sa réponse que "[l]es réévaluations de composés suivent la même procédure qu'une évaluation effectuée pour la première fois, avec une identification claire des nouvelles données qui ont été évaluées". Voir également les observations du Canada sur les réponses des experts à la question n° 33.

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)]

234. Voir les observations du Canada sur les réponses des experts à la question n° 33.

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

235. Le Canada n'a aucune observation à faire en ce moment.

Q22. Qui sont les membres du CIRC?

236. Le Canada n'a aucune observation à faire en ce moment.

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

237. Le Canada n'a aucune observation à faire en ce moment.

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?

238. Le Groupe spécial pourrait souhaiter demander des explications supplémentaires sur les motifs qui conduisent le CIRC à classer une substance dans les groupes 1, 2A ou 2B, ainsi que les conséquences ou les implications d'une telle classification.

Q25. Sur les six hormones en cause dans le présent différend (œstradiol-17β, 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?

239. La réponse du CIRC indique que les trois hormones naturelles ont été évaluées, mais non les trois hormones de synthèse. L'évaluation et la classification des trois hormones naturelles réalisées par le CIRC ne semblent pas avoir tenu compte des différentes sources potentielles de ces hormones et des divers niveaux d'exposition potentiels des individus. Apparemment, le type d'évaluation des risques qui a été mené par le JECFA n'a pas été mis en œuvre par le CIRC. Le CIRC ne répond pas à

la question concernant les risques spécifiques dus à une exposition à des résidus d'hormones présents dans la viande d'animaux traités.

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?

240. La réponse du CIRC à la question n° 26 est la même que la réponse à la question n° 25.

IV. OBSERVATIONS FINALES

241. Les experts et les organisations internationales ont donné de nombreux avis sur les questions scientifiques et techniques en cause dans le présent différend. Dans leurs réponses, les experts se sont montrés d'accord, d'une manière générale, sur le fait que les preuves scientifiques et les données ne corroborent pas les conclusions de l'évaluation des CE concernant ces six hormones. Si cela est le cas pour la plupart des questions étudiées par les experts, plusieurs d'entre elles, qui sont déterminantes pour l'examen de l'évaluation des CE par le Groupe spécial, méritent d'être mentionnées de façon particulière.

242. Les experts indiquent notamment que les conclusions ci-dessous ne sont pas confirmées par les preuves scientifiques existantes:

- toutes les hormones ou certaines d'entre elles (mais notamment l'œstradiol-17 β) présentent un risque d'effets indésirables (comme la génotoxicité) pour lesquels il n'existe pas de niveau d'exposition en deçà duquel ces effets ne surviennent pas (c'est-à-dire un seuil);
- l'exposition aux hormones provenant des résidus présents dans la viande d'animaux traités a une telle importance par rapport aux concentrations d'hormones endogènes présentes chez certaines populations sensibles qu'elle entraîne l'apparition d'effets indésirables;
- l'exposition due exclusivement à cette source d'hormones, s'ajoutant à l'exposition à l'ensemble des sources d'hormones, est suffisante pour augmenter le risque d'apparition d'effets indésirables;
- l'inobservation des bonnes pratiques vétérinaires entraîne une exposition aux hormones à des doses susceptibles de produire des effets indésirables; par ailleurs, au Canada, les hormones sont administrées d'une manière qui ne respecte pas ces bonnes pratiques vétérinaires;
- les preuves scientifiques sont insuffisantes pour conduire une évaluation de la sécurité sanitaire des cinq hormones autres que l'œstradiol-17 β .

243. Le Canada attend avec intérêt de pouvoir se réunir avec les experts et d'avoir la possibilité de débattre plus en détail sur ces problèmes et sur d'autres questions scientifiques et techniques.

ANNEXE F-5

OBSERVATIONS DU CANADA 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)

TABLE DES MATIÈRES

I.	INTRODUCTION	177
II.	OBSERVATIONS SUR LES OBSERVATIONS DES CE CONCERNANT LES RÉPONSES DES EXPERTS	179
A.	DÉFINITIONS GÉNÉRALES.....	179
B.	TECHNIQUES D'ÉVALUATION DES RISQUES	179
C.	ÉVALUATION DE L'ŒSTRADIOL-17β.....	184
D.	CONSOMMATION DE VIANDE CONTENANT DES HORMONES.....	188
a)	Cancérogénicité	188
b)	Analyse des résidus.....	192
c)	Relation dose-réponse.....	197
d)	Populations sensibles	197
e)	Biodisponibilité.....	199
f)	Bonnes pratiques vétérinaires	200
g)	Autres.....	203
III.	OBSERVATIONS SUR LES OBSERVATIONS DES CE CONCERNANT LES RÉPONSES DES ORGANISATIONS INTERNATIONALES.....	207
IV.	OBSERVATIONS FINALES	208

I. INTRODUCTION

1. Le Canada se réjouit de cette opportunité d'analyser les observations des Communautés européennes (CE) sur les réponses des experts, du JECFA, du Codex et du CIRC. Avant de passer aux observations sur les réponses spécifiques, plusieurs questions d'ordre général soulevées par les CE méritent d'être mentionnées.

2. En premier lieu, les CE donnent à entendre, dans un grand nombre de leurs commentaires, qu'il incombe au Canada ou aux experts de démontrer que la consommation de résidus d'hormones présents dans la viande d'animaux traités n'entraîne pas d'effets indésirables.¹ Il est important de rappeler que ce sont les CE qui ont prononcé des interdictions sur ces hormones utilisées en tant qu'activateurs de croissance, en se fondant sur le fait qu'elles provoquent des effets indésirables, et que ce sont les CE qui ont engagé la présente action contre le Canada en soutenant que ces

¹ Voir, par exemple, les observations des CE sur les réponses des experts du Groupe spécial concernant les questions n° 18, 20 et 59 (Observations des CE).

interdictions étaient justifiées au titre de l'*Accord SPS*. Toute suggestion des CE impliquant qu'il appartient au Canada de prouver qu'il ne survient pas d'effets indésirables est contraire aux règles applicables de l'OMC en matière d'attribution de la charge de la preuve. De même, toute suggestion des CE selon laquelle les experts doivent démontrer que de tels effets indésirables ne sont pas susceptibles de se produire dénote un malentendu concernant le rôle des experts dans ces procédures.

3. Ce sont donc les CE – et non le Canada, ni les experts – qui doivent démontrer qu'elles possèdent les preuves scientifiques appuyant leur affirmation selon laquelle des effets indésirables se produiront en cas de consommation de résidus d'hormones provenant de la viande d'animaux traités. En conséquence, les débats ne devraient pas porter sur le mode d'adoption des normes internationales, ni sur leurs fondements scientifiques, mais plutôt sur les avis des CE et leur conformité aux prescriptions de l'*Accord SPS*.

4. En deuxième lieu, les CE font, dans leurs observations, un certain nombre d'assertions accompagnées de citations d'articles qui n'ont pas été déposés en tant que pièces. Le Canada n'a pas réussi à localiser certains des articles et, en conséquence, restreint ses observations à ceux qu'il a pu trouver. Néanmoins, étant donné que les CE font référence à ces documents pour appuyer des affirmations qu'elles formulent pour la première fois à propos de preuves scientifiques, puis qu'elles omettent de fournir les pièces justificatives correspondantes, ces affirmations demeurent simplement des assertions sans fondement auxquelles le Groupe spécial ne devrait donner aucun poids.

5. En troisième lieu, dans leurs commentaires sur les réponses de certains experts, les CE mettent en doute la pertinence des avis de M. Boisseau et de M. Boobis au motif que, selon les CE, ces experts n'ont pas réalisé de "travaux de recherche sur les hormones", ni publié d'articles scientifiques à ce sujet.² Les *curriculum vitae* de ces deux experts, qui retracent une expérience considérable en matière d'évaluation des risques de nombreux médicaments vétérinaires, ainsi que d'autres produits chimiques, et la qualité de leurs réponses, parlent d'eux-mêmes. Bien que les CE soient en droit de ne pas être d'accord avec les réponses données par l'un ou l'autre des experts, il ne peut y avoir aucun doute en ce qui concerne la compétence professionnelle de M. Boisseau et de M. Boobis, qui transparaît dans leurs réponses aux questions du Groupe spécial.

6. En quatrième lieu, les CE tentent de contester les observations du Codex et du JECFA, mais non celles du CIRC, en mettant en doute la légalité de la transmission au Groupe spécial de ces observations par les secrétariats respectifs du Codex et du JECFA au motif que cette transmission n'aurait pas respecté des procédures internes dont la nature n'a pas été divulguée par les CE. Il ne serait pas approprié que le Groupe spécial enquête sur la question de la conformité avec les règles internes d'autres organisations internationales. Par ailleurs, les renseignements fournis par les secrétariats du Codex et du JECFA proviennent de documents publics. Quoi qu'il en soit, les CE auraient toute liberté de prendre les mesures qu'elles jugeraient appropriées au sein du Codex et du JECFA pour traiter ce problème.

7. Le Canada abordera les observations des CE sur les réponses des organisations internationales à la troisième partie de la présente communication.

8. Pour terminer, étant donné la brièveté du délai réservé à la préparation de ces observations, le fait que le Canada n'ait formulé aucun commentaire sur certaines assertions des CE ne doit évidemment pas être interprété comme une adhésion.

² *Ibid.*, questions n° 2, 17, 21 et 42.

II. OBSERVATIONS SUR LES OBSERVATIONS DES CE CONCERNANT LES RÉPONSES DES EXPERTS

A. DÉFINITIONS GÉNÉRALES

9. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 1**, les CE ergotent sur la définition des hormones en cause dans le présent différend donnée par M. Boisseau. Dans la mesure où ces points sont pertinents, le Canada les examinera dans les pages qui suivent.

10. Le fait que les CE tentent de mettre en doute la réponse de M. Boisseau à la **question n° 2** en faisant référence au fait que cet expert avait auparavant signalé les questions auxquelles il avait l'intention de répondre est injustifié. D'autres spécialistes, comme M. Cogliano et M. de Brabander, ont répondu à des questions, après avoir indiqué initialement qu'ils n'y répondraient pas, et certains d'entre eux ont en fin de compte refusé de répondre à des questions auxquelles ils avaient dit qu'ils répondraient. Cette décision relève des prérogatives des experts et le fait que l'un d'entre eux réponde ou non à des questions particulières ne devrait donner lieu à aucune interprétation.

B. TECHNIQUES D'ÉVALUATION DES RISQUES

11. Dans leurs observations sur les réponses des experts aux questions du Groupe spécial figurant dans cette section (**questions n° 3 à 12**), les CE soulèvent plusieurs points qui méritent un commentaire à ce stade. Ces points sont les suivants:

- sens de l'expression "techniques d'évaluation des risques élaborées par les organisations internationales compétentes" figurant à l'article 5:1 de l'*Accord SPS*, et pertinence de cette expression pour le présent différend;
- pertinence des différents mandats du Comité des médicaments vétérinaires (CMV) de l'Agence européenne des médicaments et du Comité scientifique des mesures vétérinaires en rapport avec la santé publique (CSMVSP);
- distinction entre évaluation et gestion des risques;
- sens de l'expression "aucun risque appréciable";
- distinction entre évaluation qualitative et évaluation quantitative des risques, et pertinence de cette distinction pour la signification de l'expression "évaluation des risques", telle qu'elle figure dans l'*Accord SPS*;
- existence de l'incertitude scientifique;
- rapport entre la force probante des preuves et les points de vue scientifiques minoritaires.

Expression "Techniques d'évaluation des risques" figurant à l'article 5:1 de l'Accord SPS

12. Dans leurs observations sur les réponses aux **questions n° 3, 4 et 6**, les CE essaient de passer outre aux divers documents internationaux d'orientation que les experts, le JECFA et le Codex ont signalés comme étant pertinents pour la conduite des évaluations des risques liés aux médicaments vétérinaires. En agissant de la sorte, les CE déforment le sens de l'expression "techniques d'évaluation des risques élaborées par les organisations internationales compétentes" de l'article 5:1 de l'*Accord*

SPS.³ L'idée maîtresse de la communication des CE est qu'à moins d'être formellement adopté par le Codex, un document international d'orientation n'est pas "juridiquement contraignant" et ne peut donc pas constituer une "technique d'évaluation des risques" au titre de l'article 5:1; de ce fait, ce document est dénué de pertinence.⁴ Le raisonnement des CE est toutefois erroné. La question n'est pas de savoir si les "techniques d'évaluation des risques" sont "juridiquement contraignantes", mais si les "techniques d'évaluation des risques" aident à déterminer si l'évaluation des risques en question est "appropriée en fonction des circonstances". Pour qu'une évaluation des risques soit "appropriée en fonction des circonstances", le Membre de l'OMC doit "[tenir compte] des techniques d'évaluation des risques ...". Le fait que cette prescription ne soit pas respectée autorise à penser que l'évaluation en cause n'est pas "appropriée[e] en fonction des circonstances".

13. Si, en les qualifiant de "juridiquement contraignantes", les CE veulent dire que les "techniques d'évaluation des risques" doivent être formellement établies par l'une des organisations internationales répertoriées dans l'Annexe A 3) en tant que "norme[s], directive[s] et recommandation[s]", elles se trompent. Si les Membres avaient souhaité obtenir un tel effet, ils auraient utilisé les termes "norme, directive ou recommandation" dans l'article 5:1. Le fait qu'ils n'aient pas employé cette formulation signifie qu'ils n'avaient pas cette intention. L'utilisation du terme "techniques" incite à penser que les rédacteurs du traité faisaient allusion aux aspects techniques de la méthode d'évaluation des risques. Certaines "techniques" peuvent être incorporées dans une "norme, une directive ou une recommandation établie", d'autres non. La "technique d'évaluation des risques" doit être "élaborée par l'organisation internationale compétente". Sans aucun doute, le Codex est une "organisation internationale compétente". Étant donné que le Codex se base sur les travaux du JECFA pour conduire les évaluations de risques et en élaborer les techniques en ce qui a trait aux additifs alimentaires, contaminants et médicaments vétérinaires, on peut conclure que le Comité mixte est une "organisation internationale compétente" aux fins de l'article 5:1.

14. En l'espèce, les "techniques d'évaluation des risques" élaborées par le Codex comprennent les quatre étapes du processus d'évaluation des risques (identification des dangers, caractérisation des dangers, évaluation de l'exposition et caractérisation des risques). Celles qui ont été élaborées par le JECFA figurent dans le recueil EHC 70⁵ et dans les Procédures du JECFA.⁶ Certaines techniques sont plus spécifiquement liées à la présente affaire, telles que l'évaluation de la qualité et de la quantité des données disponibles provenant d'études, la détermination des études de base et des DSEIO (doses sans effet indésirable observé), la conduite de l'évaluation de la relation dose-réponse, la sélection de facteurs de sécurité appropriés et l'établissement de DJA (doses journalières admissibles). En conséquence, les évaluations de médicaments vétérinaires qui ne tiennent pas compte de ces techniques ne sont pas, *prima facie*, "appropriées en fonction des circonstances" et, de ce fait, ne satisfont pas aux prescriptions de l'article 5:1, ni à la définition de l'évaluation des risques de l'Annexe A 4).

³ Le libellé *in extenso* de l'article 5:1 de l'Accord SPS est le suivant: "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 pour la préservation des végétaux, compte tenu des techniques d'évaluation des risques élaborées par les organisations internationales compétentes."

⁴ Voir les observations des CE, questions n° 3, 4 et 6.

⁵ Programme international sur la sécurité chimique, *Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in foods*, Série Critères d'hygiène de l'environnement 70 (Genève: OMS, 1987) (EHC 70) (pièce CDA-43).

⁶ JECFA, *Procedures for Recommending Maximum Residue Limits – Residues of Veterinary Drugs in Food (1987 - 1999)* (Rome: FAO/OMS, 2000) (Procédures du JECFA) (pièce CDA-44).

Pertinence des différents mandats du CMV et du CSMVSP

15. Dans leurs observations sur les réponses à la **question n° 3**, la tentative des CE de mettre en doute l'avis de M. Boisseau concernant l'aptitude du CMV à évaluer des substances pharmacologiquement actives utilisées en médecine vétérinaire "sans directive écrite en matière d'évaluation des risques" est embrouillée et illogique. Les CE semblent vouloir dire que les techniques utilisées par le CMV dans la conduite des évaluations de risques ne sont pas applicables aux travaux du CSMVSP, au motif que le mandat de celui-ci diffère de celui du CMV. Elles semblent chercher ainsi indirectement à expliquer les divergences entre les conclusions atteintes par ces comités à propos des effets indésirables causés par l'utilisation d'hormones dans le domaine de l'élevage. Toutefois, le fait que ces deux comités évaluent des usages différents des mêmes substances n'a aucun rapport avec la nature des techniques d'évaluation des risques utilisées. Ainsi, les techniques adoptées pour déterminer si l'œstradiol-17β est génotoxique sont applicables indépendamment de l'utilisation qui sera donnée à la substance. Si l'œstradiol-17β, lorsqu'il est utilisé à des fins thérapeutiques, présente un seuil de dose, il n'est pas logique de conclure qu'il ne présente pas de seuil de dose lorsqu'il est utilisé à des fins anabolisantes. Les CE ne peuvent pas passer outre à la conclusion du CMV, suivant laquelle l'œstradiol-17β n'est pas génotoxique, en alléguant que les mandats des comités sont différents.

Évaluation/gestion des risques

16. Dans leurs observations sur les réponses à la **question n° 5**, les CE essaient de rejeter toutes les explications fournies par les experts concernant les trois éléments de l'"analyse des risques", et reprennent pour ce faire leurs précédents arguments relatifs à la différence de portée entre, d'une part, l'évaluation des risques telle qu'elle est définie par l'*Accord SPS* et, d'autre part, l'évaluation des risques en tant qu'élément de l'analyse des risques du Codex. Comme le Canada l'a expliqué en détail dans sa communication présentée à titre de réfutation⁷, les CE essaient d'affranchir de l'examen du Groupe spécial les mesures SPS qu'elles ont prises, à savoir l'interdiction prononcée sur toutes les viandes et tous les produits carnés provenant d'animaux traités, en donnant à entendre que l'évaluation des risques "d'une portée plus large" visée par l'*Accord SPS* comporte des considérations relevant de la gestion des risques, et qu'*a priori* la gestion des risques n'est pas sujette à examen dans la mesure où elle est liée au droit autonome de tout Membre de l'OMC de fixer le niveau de protection qu'il juge approprié.

17. Comme l'a expliqué le Canada, les CE ne peuvent pas, pour échapper à l'obligation énoncée à l'article 5:1 de l'*Accord SPS* selon laquelle toute mesure doit être fondée sur une évaluation des risques, alléguer qu'un élément de l'évaluation des risques fait intervenir des considérations de gestion des risques non sujettes à examen. L'affirmation de l'Organe d'appel indiquant que l'article 5:1 "vis[e] à faire contrepoids au droit des Membres de fixer leur niveau de protection approprié"⁸ laisse entendre que la gestion des risques et le droit autonome de chaque Membre de l'OMC de fixer son propre niveau de protection ne peuvent être utilisés pour se soustraire à l'obligation contenue dans l'article 5:1.

Concept de "risque appréciable"

18. Les arguments des CE concernant le "risque appréciable" constituent une contestation directe de l'une des pierres angulaires des techniques modernes d'évaluation des risques communément employées par les organismes chargés de cette évaluation aux niveaux national et international. Les

⁷ Communication du Canada présentée à titre de réfutation, paragraphes 55 à 65.

⁸ CE – Mesures concernant les viandes et les produits carnés (hormones), rapport de l'Organe d'appel, WT/DS26/AB/R, WT/DS48/AB/R, adopté le 13 février 1998 ("CE – Hormones"), paragraphe 177.

CE tentent de mettre en doute ce concept en le qualifiant de "subjectif", "qualitatif" et "imprécis".⁹ Toutefois, ces arguments témoignent d'un grave malentendu à l'égard de ce concept et de son rôle dans le processus d'évaluation des risques.

19. Le Codex, en définissant les DJA, utilise l'expression "sans risque appréciable" de la manière suivante: "[e]stimation faite par le JECFA de la quantité de médicaments vétérinaires, exprimée sur la base du poids corporel et pouvant être absorbée quotidiennement pendant toute une vie sans présenter de risque appréciable pour la santé".¹⁰ Pour comprendre la signification de l'expression "risque appréciable pour la santé", ou "risque appréciable", il est nécessaire de considérer l'ensemble du processus d'évaluation des risques. En s'appuyant sur des expériences scientifiques détaillées, des observations et l'analyse de données empiriques, on fixe une DSEIO pour chaque effet indésirable observé. La DSEIO représente la dose à laquelle, ou en deçà de laquelle, aucun effet indésirable n'est observé ni mesuré de façon empirique dans l'organisme cible.

20. On applique ensuite des facteurs de sécurité à la DSEIO pour obtenir la DJA. Si aucun effet n'est observé, alors, logiquement, il n'y a aucun risque observable ou empiriquement vérifiable. Le terme "appréciable", dans le sens où il est utilisé dans la DJA, signifie observable, vérifiable ou identifiable. Par conséquent, loin d'être subjective ou qualitative, comme l'affirment les CE, l'identification d'une dose journalière, ingérée pendant toute une vie "sans risque appréciable", repose sur des expériences scientifiques quantitatives conduisant à des observations objectives mesurables. De fait, le véritable objet de la méthode d'évaluation des risques utilisée par le JECFA et le Codex est de déterminer de façon quantitative le niveau auquel aucun risque n'est observé ou vérifié.

21. Les observations des CE perdent leur sens lorsque l'on comprend correctement l'expression "risque appréciable". Une DJA fondée sur le concept "aucun risque appréciable" sous-entend qu'il n'existe aucun risque scientifiquement identifiable ou vérifiable si la dose journalière est inférieure ou égale à la DJA. Évidemment, la DJA n'élimine pas l'incertitude qui subsiste toujours sur le plan théorique puisque "la science ne peut *jamaïs* offrir la certitude *absolue* qu'une substance donnée n'aura *jamaïs* d'effet négatif sur la santé".¹¹ Toutefois, cette incertitude théorique, ou ce risque hypothétique, n'est pas le genre de risque qui doit être évalué aux termes de l'article 5:1 de l'*Accord SPS*.¹² En conséquence, si l'on suppose que les bonnes pratiques vétérinaires sont respectées, le niveau de protection censé assurer le "risque zéro" voulu par les CE n'est pas, à la différence du niveau de risque inhérent à une DJA, un risque vérifiable ou identifiable, mais un risque théorique ou hypothétique, ce qui n'est pas le genre de risque qui doit être évalué aux termes de l'article 5:1.

Évaluations quantitative et qualitative des risques

22. Dans leurs observations sur les réponses aux **questions n° 11, 16 et 36**, les CE tentent de neutraliser les preuves apportées par M. Boisseau et M. Boobis concernant la distinction entre les évaluations quantitative et qualitative des risques en indiquant que l'Organe d'appel a confirmé que les évaluations qualitatives sont "acceptables" aux termes de l'*Accord SPS*. Cependant, comme l'a expliqué le Canada dans sa communication présentée à titre de réfutation, bien que l'Organe d'appel ait conclu que l'évaluation des risques ne doit pas nécessairement "établir pour le risque un ordre de grandeur minimal" pour être compatible avec l'article 5:1, il n'a pas analysé les évaluations qualitative et quantitative des risques de façon spécifique.¹³ Par conséquent, en essayant de déduire de cette

⁹ Voir les observations des CE, questions n° 8, 16, 25 et 54.

¹⁰ Voir la réponse du Codex à la question n° 9 du Groupe spécial aux organisations internationales [non souligné dans l'original].

¹¹ *CE – Hormones*, paragraphe 186 [italique dans l'original].

¹² *CE – Hormones*, paragraphe 186.

¹³ Communication du Canada présentée à titre de réfutation, paragraphes 81 et 82. Voir aussi *CE – Hormones*, rapport de l'Organe d'appel, paragraphe 186.

conclusion la proposition plus générale selon laquelle une évaluation qualitative des risques est acceptable *a priori* aux termes de l'*Accord SPS*, les CE dénaturent les conclusions de l'Organe d'appel. La question cruciale est de savoir si l'évaluation des risques en cause permet d'évaluer les éventuels effets indésirables d'une manière "appropriée en fonction des circonstances ... compte tenu des techniques d'évaluation des risques élaborées par les organisations internationales compétentes". Si la nature de la substance est telle qu'il est impossible d'établir un seuil pour les effets indésirables, alors l'évaluation de la relation dose-réponse n'est pas nécessaire. Toutefois, lorsque les preuves scientifiques démontrent, comme c'est le cas dans la présente affaire, qu'il est possible d'établir pour la substance en question un seuil de dose en deçà duquel il ne se produit aucun effet indésirable, toute évaluation des risques qui ne comporterait pas d'évaluation quantitative de la relation dose-réponse ne serait pas "appropriée en fonction des circonstances".

Existence de l'incertitude scientifique

23. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 12**, les CE tentent de contester l'utilisation de facteurs de sécurité pour tenir compte de certains types d'incertitude scientifique.¹⁴ Elles avancent que lorsque de nouvelles preuves scientifiques jettent un doute sur des conclusions scientifiques obtenues précédemment, les facteurs de sécurité ne peuvent compenser l'incertitude résultante. La question de savoir si cette assertion est, par principe, exacte est discutable. De toute façon, elle n'est pas applicable en l'espèce. Comme les experts l'ont largement démontré, les "nouvelles" preuves scientifiques auxquelles font allusion les CE ne mettent pas en doute les conclusions scientifiques concernant l'éventualité d'effets indésirables découlant de la présence de résidus d'hormones dans la viande d'animaux traités, en particulier en ce qui a trait à leur potentiel cancérigène. Les CE essaient simplement de créer une incertitude scientifique là où il n'en existe aucune.

Rapport entre la "force probante des preuves" et les avis scientifiques minoritaires

24. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 12**, les CE signalent l'emploi par M. Boobis du terme "force probante des preuves" et cherchent à l'assimiler à l'expression "courant scientifique dominant". Les CE donnent à entendre en outre que l'utilisation d'une approche fondée sur la "force probante des preuves" oblige les Membres de l'OMC à écarter les opinions scientifiques minoritaires ou à n'en tenir aucun compte. Ces arguments révèlent un malentendu concernant cette expression telle qu'elle est utilisée dans le contexte des évaluations de risques. L'expression "force probante des preuves" est une formule technique utilisée pour qualifier l'interprétation de toutes les preuves scientifiques présentant un intérêt pour l'hypothèse causale examinée, en tirant des conclusions sur les relations de cause à effet. Les preuves scientifiques n'ont pas toutes la même importance, ou le même poids, en ce qui concerne les renseignements qu'elles permettent d'obtenir sur la présence ou l'absence d'une relation causale. Une approche fondée sur la "force probante des preuves" donne lieu à une évaluation de la solidité relative et du caractère déterminant de toutes les données pertinentes, notamment en ce qui concerne la qualité des méthodes d'essais, l'envergure et la puissance de la méthodologie, la cohérence des résultats obtenus par différentes études, et la plausibilité biologique des rapports exposition-réponse et des liens statistiques. Ce terme diffère de l'expression "courant scientifique dominant" en ce qu'il caractérise un processus sur lequel devrait s'appuyer systématiquement l'élaboration des avis scientifiques, qu'ils soient dominants ou minoritaires, afin que leur rigueur scientifique soit garantie. M. Boobis semble utiliser le terme "force probante des preuves" pour indiquer que les conclusions des CE ne s'appuient

¹⁴ Les CE ne semblent pas vouloir dire que l'utilisation de facteurs de sécurité est inappropriée pour tenir compte de l'incertitude scientifique provenant des variations interspécifiques et intraspécifiques. Si cela avait été le cas, elles auraient contesté une technique essentielle d'évaluation des risques, largement employée par leurs propres comités scientifiques et organismes de réglementation.

pas sur une évaluation de toutes les preuves scientifiques pertinentes, notamment sur une évaluation de la solidité relative de ces preuves.

C. ÉVALUATION DE L'ŒSTRADIOL-17 β

25. Les CE font plusieurs observations sur les réponses des experts aux **questions n° 13 et 14**, qui méritent d'être analysées de façon plus détaillée. Ces observations comprennent en particulier: 1) des descriptions inexactes et de nature à induire en erreur des effets indésirables que les CE prétendent avoir identifiés; 2) une exagération du rôle des études épidémiologiques dans les évaluations de risques du type approprié en fonction des circonstances en question; 3) des tentatives répétées des CE pour enjoliver certains résultats scientifiques afin de démontrer la génotoxicité *in vivo* de l'œstradiol-17 β ; 4) une confiance injustifiée accordée par les CE à plusieurs études scientifiques récentes, ainsi que des reproches faits aux experts de ce qu'ils n'aient pas tenu compte de ces travaux.

Descriptions inexactes et de nature à induire en erreur des prétendus effets indésirables

26. En réponse aux opinions formulées par les experts à propos de la **question n° 13**, selon lesquelles les avis du CSMVSP n'équivalent pas à une évaluation des risques, les CE font plusieurs assertions confuses sur la nature des effets indésirables qu'elles prétendent avoir identifiés. Elles utilisent en particulier, à plusieurs reprises et de façon interchangeable, les termes "cancérogénicité" et "effet génotoxique" en les reliant tous deux à l'interaction entre ces hormones et les récepteurs hormonaux.¹⁵ La description des problèmes donnée par les CE est à la fois fausse et de nature à induire en erreur, et il est dès lors utile, pour rétablir la clarté sur ces points, d'exposer de nouveau la controverse fondamentale relative à la cancérogénicité potentielle de ces hormones et de résumer l'opinion des experts.

27. Les CE allèguent que l'œstradiol-17 β est cancérogène parce qu'il agit à la fois comme initiateur des tumeurs, du fait d'un effet génotoxique posé en hypothèse, et comme promoteur de la croissance de ces tumeurs, par interaction avec les récepteurs hormonaux.¹⁶ Si les autorités internationales et les experts consultés par le Groupe spécial souscrivent à la proposition générale selon laquelle l'œstradiol-17 β est cancérogène, ils sont unanimes à attribuer cet effet exclusivement à son interaction avec les récepteurs hormonaux.¹⁷ Parallèlement, les experts ont confirmé une nouvelle fois qu'il n'existe aucune preuve scientifique démontrant que l'œstradiol-17 β agit comme initiateur de tumeurs du fait d'un effet génotoxique.¹⁸

28. La distinction entre ces deux mécanismes de cancérogénicité différents est importante dans la mesure où les constatations relatives à la cancérogénicité impliquant un récepteur, qu'ont faites le JECFA, le CIRC et d'autres autorités scientifiques, ont été attribuées exclusivement à des circonstances faisant intervenir une exposition à des doses élevées d'hormones, ce qui n'est manifestement pas un facteur qui corresponde à l'exposition aux hormones d'origine alimentaire, notamment s'agissant des résidus présents dans la viande d'animaux traités. La négligence avec laquelle les CE mélangent les mécanismes d'action et le rôle de la dose constitue simplement une tentative pour semer la confusion en ce qui concerne les preuves relatives à la cancérogénicité.

¹⁵ Voir les observations des CE, page 12 (question n° 13).

¹⁶ L'allégation figurant dans les observations des CE selon laquelle "l'effet génotoxique de l'œstradiol-17 β est lié à son activité hormonale" [non souligné dans l'original] est simplement absurde. *Ibid.*

¹⁷ Communication du Canada présentée à titre de réfutation, paragraphes 90 à 95.

¹⁸ La déclaration des CE selon laquelle "cancérogénicité des œstrogènes est principalement due au stress oxydant et à la formation d'adduits avec l'ADN dont sont responsables leurs métabolites catéchiques" n'est confirmée par aucune des preuves présentées par les CE et n'est pas corroborée par les experts. *Ibid.*

Rôle des études épidémiologiques

29. Dans leurs commentaires, les CE se fondent à plusieurs reprises sur les résultats d'études épidémiologiques¹⁹, en particulier de celles qui ont été menées ou parrainées par le CIRC, ainsi que de celles qui ont servi de base au Rapport annuel 2002 des États-Unis sur la carcinogénèse. Ces études épidémiologiques constituent le principal soutien des allégations des CE selon lesquelles elles ont identifié et évalué des effets indésirables découlant de la consommation de viande d'animaux traités. En agissant de la sorte, les CE surestiment considérablement le rôle des études épidémiologiques dans les évaluations de risques du type de celles qui sont exigées dans les circonstances présentes, autrement dit dans les cas d'exposition à de très faibles doses de substances.

30. Aucune des études citées par les CE ne prétend faire apparaître l'existence d'une relation entre le cancer et les résidus d'hormones présents dans la viande provenant d'animaux traités. Il est vrai qu'en 1987, le CIRC a classé les œstrogènes stéroïdiens parmi les cancérrogènes du groupe I, en se fondant sur des relations observées entre le cancer et les traitements utilisant des doses élevées d'œstrogènes.²⁰ Toutefois, l'Organe d'appel a déjà démenti spécifiquement l'allégation selon laquelle cette classification constituerait une quelconque preuve relative aux substances incriminées en l'espèce. En donnant son soutien aux constatations du Groupe spécial, l'Organe d'appel a estimé que les Monographies du CIRC:

constituent des études générales qui attestent effectivement l'existence d'un risque général de cancer; mais elles ne mettent pas en évidence et n'étudient pas le type particulier de risque dont il s'agit en l'occurrence – le potentiel cancérrogène ou génotoxique des résidus de ces hormones présents dans la viande provenant de bovins auxquels les hormones ont été administrées à des fins anabolisantes – comme l'exige le paragraphe 4 de l'Annexe A de l'*Accord SPS*.²¹

31. Depuis lors, le CIRC a ajouté aux cancérrogènes du groupe I la thérapie post-ménopausique aux œstrogènes²² et les contraceptifs oraux combinés²³, de nouveau sur la base de relations observées entre le cancer et ces traitements. Toutefois, toutes ces classifications ont en commun le fait qu'elles impliquent une exposition prolongée à des doses élevées de divers types d'œstrogènes. Le raisonnement adopté par l'Organe d'appel dans la citation ci-dessus s'applique donc également à l'utilisation par les CE des découvertes plus récentes du CIRC, ainsi qu'à toute utilisation d'autres découvertes fondées sur les résultats d'études épidémiologiques.

32. Comme l'ont confirmé les experts²⁴, il n'est simplement pas possible d'aboutir à des conclusions spécifiques concernant les effets indésirables produits par les résidus d'hormones présents dans la viande d'animaux traités en se fondant sur des études épidémiologiques. C'est pourquoi ces types d'études ont une utilité limitée dans une évaluation de risques du type exigé pour justifier la mesure prise par les CE. Elles peuvent aider à identifier les effets indésirables éventuels, mais elles

¹⁹ Voir les observations des CE, pages 12 (question n° 13), 20 (question n° 20), 23 (question n° 23) et 24 (question n° 24).

²⁰ CE – *Hormones*, rapport de l'Organe d'appel, paragraphes 199 et 200. Par ailleurs, la note jointe à la classification du CIRC indique que "cette évaluation s'applique à l'ensemble du groupe mais pas nécessairement à chacun des agents du groupe" (en ligne à l'adresse suivante: <http://monographs.iarc.fr/FR/Classification/crthgr01.php>).

²¹ *Ibid.*, paragraphe 200.

²² CIRC, Vol. 91, Monographie n° 2, section 5, *Combined Estrogen-Progestogen Menopausal Therapy* (Lyon, France: 2005) (pièce CDA-48).

²³ CIRC, Vol. 91, Monographie n° 1, section 5, *Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives* (Lyon, France: 2005) (pièce CDA-49).

²⁴ Voir les réponses des experts à la question n° 26.

ne donnent aucun renseignement sur la possibilité que des effets indésirables de ce type surviennent du fait de la présence d'hormones exclusivement d'origine alimentaire.

33. Le fait que les CE affirment que des études épidémiologiques, telles que celles qui ont servi de base à la classification des œstrogènes parmi les agents cancérogènes par le CIRC, viennent appuyer leur allégation est d'autant plus surprenant qu'elles font ensuite l'observation suivante sur la réponse de M. Guttenplan à la **question n° 13**, à savoir qu'elles:

souscrivent à la déclaration de M. Guttenplan selon laquelle il n'a été réalisé pratiquement aucune étude épidémiologique visant à comparer des populations appariées consommant de la viande d'animaux traités et de la viande d'animaux non traités. Cependant, 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.

34. Les CE reconnaissent dans cette déclaration qu'aucune étude épidémiologique ne démontre l'existence de risques liés à la consommation d'hormones issues de la viande d'animaux traités. Mais surtout, les CE admettent les importantes limitations de ces études pour appuyer une telle conclusion.

Enjolivement des preuves scientifiques relatives à la génotoxicité in vivo

35. Dans leurs observations sur les réponses des experts aux **questions n° 7, 13 et 18**, les CE font référence à plusieurs études scientifiques à l'appui de leur allégation selon laquelle l'œstradiol-17β peut être génotoxique *in vivo*. Il est important de rappeler que les experts précisent très clairement qu'il est indispensable de fournir des preuves de génotoxicité *in vivo*, ainsi que des preuves indiquant que le mode d'action de la génotoxicité est d'un type qui ne présente pas de seuil, pour pouvoir confirmer les constatations de génotoxicité *in vitro* et conclure ensuite qu'il existe un rapport entre cette génotoxicité et le développement du cancer.²⁵ Les études citées par les CE ne satisfont pas à ces prescriptions.

36. Dans la première étude mentionnée par les CE, les auteurs, Bhat *et al.*, concluent que leurs données "fournissent la preuve que le stress oxydant joue un rôle essentiel dans la cancérogenèse œstrogéno-induite". Toutefois, comme l'a indiqué M. Boobis dans ses réponses, le stress oxydant en tant que mode d'action génotoxique est d'un type universellement considéré comme présentant une réponse seuil, du fait de l'"efficacité des systèmes antioxydants endogènes".²⁶ Cette étude ne démontre donc rien que l'on ne sache déjà et confirme simplement que la génotoxicité peut être causée par un dépassement des capacités des systèmes antioxydants par des doses élevées d'œstradiol-17β.

37. Dans leurs observations sur les réponses aux **questions n° 16, 18 et 62**, les CE introduisent, aussi pour la première fois, un compte rendu de Yager et Davidson qui, selon les CE, confirme 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". En premier lieu, cet article est uniquement un compte rendu d'autres études et ne fournit donc aucune preuve à lui seul. En deuxième lieu, à l'instar des études menées par Bhat *et al.*, ce compte rendu part du principe qu'il

²⁵ Voir les réponses des experts aux questions n° 16, 18 et 19.

²⁶ Réponse de M. Boobis à la question n° 16. Voir également EFSA, *Opinion of the Scientific Committee on a Request from EFSA Related to a Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances which are both Genotoxic and Carcinogenic* (Demande N° EFSA-Q-2004-020, adoptée le 18 octobre 2005) (*The EFSA Journal*, 282, 31-01-2005), page 18 (pièce CDA-46).

existe une voie génotoxique faisant intervenir les lésions dues au stress oxydant, voie qui, comme cela a été signalé ci-dessus, est considérée comme présentant un seuil.

Nouveaux documents scientifiques cités par les CE et rôle des avis des experts

38. Dans leurs observations sur les réponses des experts aux **questions n° 13 et 14**, les CE citent un certain nombre d'études additionnelles pour appuyer les allégations formulées dans leurs observations et leurs précédentes communications. Certaines de ces études sont présentées pour la première fois dans les observations des CE, un très petit nombre d'entre elles ont été analysées dans les avis du CSMVSP, et la plupart ne confirment pas les allégations spécifiques des CE concernant les effets indésirables découlant des résidus d'hormones présents dans la viande d'animaux traités.

39. Les CE introduisent plusieurs nouvelles études, ce qui semble indiquer une méconnaissance de la tâche qui avait été demandée aux experts. Dans leurs observations sur les réponses à la **question n° 13** qui vise à savoir si les avis des CE évaluent l'éventuelle apparition d'effets indésirables (cette question demande spécifiquement aux experts de se prononcer sur les Avis de 1999, 2000 et 2002 du CSMVSP), les CE font, à propos des effets indésirables, deux allégations entièrement nouvelles qui n'étaient pas même mentionnées dans les avis d'origine.

40. La première de ces nouvelles allégations est qu'"on s'accorde donc à penser, semble-t-il," que l'œstradiol-17 β augmente le risque d'"adénocarcinome de l'endomètre"; les CE citent à cet effet une seule étude achevée par Takahashi *et al.* en 1996, bien avant qu'elles aient achevé d'élaborer leurs avis. Cependant, à l'instar d'une grande partie des autres preuves scientifiques sur lesquelles s'appuient les CE, l'étude de Takahashi analyse les effets indésirables produits par une exposition à des doses d'œstradiol supérieures à un certain seuil. L'étude ne fournit aucune preuve indiquant que les concentrations d'hormones que l'on pourrait s'attendre à trouver dans la viande d'animaux traités produisent ces effets.

41. La deuxième allégation nouvelle, qui cite une étude récente de Smalley et Ashworth²⁷, consiste à affirmer que les œstrogènes jouent un rôle dans la relation supposée entre les cellules souches et le cancer du sein. Une analyse de cette étude révèle toutefois qu'elle n'a même pas exploré le rôle joué par les "œstrogènes à faible dose" sur la prolifération des cellules souches dans les tissus, mais qu'elle a simplement émis l'hypothèse de l'existence d'une relation entre les cellules souches et le cancer du sein. En dehors du fait que l'étude n'indique pas quelles sont les cellules souches adultes mammaires qui, selon l'hypothèse avancée, conduisent au cancer du sein, il faut savoir que de nombreuses autres sources d'œstrogènes sont susceptibles d'affecter la prolifération de ces cellules souches de façon beaucoup plus importante que ne le feraient des hormones d'origine alimentaire. Autrement dit, la pertinence de cette étude pour une évaluation de la sécurité sanitaire de ces hormones utilisées de la manière indiquée est sujette à caution. Les auteurs eux-mêmes soulignent le caractère hypothétique de leurs constatations en concluant que "ces questions continueront de retenir l'attention des biologistes spécialisés dans le domaine des cellules souches mammaires pendant de nombreuses années".²⁸

42. Les CE présentent ensuite deux études supplémentaires qui, une fois encore, n'ont pas été examinées par le CSMVSP, et soutiennent qu'elles démontrent l'existence d'une relation entre la croissance prépubertaire et le risque de cancer du sein. La première étude, de Lampit *et al.*, démontre simplement que la thérapie de remplacement d'œstrogènes destinée aux enfants prépubères subissant déjà une thérapie visant à retarder l'apparition précoce de la puberté a entraîné des modifications des schémas de croissance. Les CE tentent d'associer ces résultats à une deuxième étude, réalisée par

²⁷ Voir Smalley, M. et Ashworth, A., *Stem Cells and Breast Cancer: A Field in Transit* (2003) vol. 3, accessible en ligne à l'adresse: www.nature.com 832-844.

²⁸ *Ibid.*, page 843.

Ahlgren *et al.*, qui, en se fondant sur des études épidémiologiques, émet l'hypothèse d'une relation entre le cancer et un certain nombre d'autres facteurs, parmi lesquels la vitesse de croissance prépubertaire. Cependant, le lien que les CE essaient d'établir entre ces deux études est simplement trop ténu pour apporter un soutien à la conclusion proposée.

43. De façon similaire, dans leurs observations aux réponses des experts à la **question n° 14**, portant sur le point de savoir si les avis des CE sur l'œstradiol-17 β suivent les quatre étapes de la procédure d'évaluation des risques énoncées dans les directives du Codex, les CE soutiennent que M. Guttenplan a omis de tenir compte de deux études concernant le rat ACI et la souris ERKO/Wnt. Les CE ne semblent pas avoir compris que le but de la question n'était pas de savoir si de nouvelles preuves scientifiques appuyaient leurs allégations, mais si les avis du CSMVSP respectaient les quatre étapes de l'évaluation des risques. Les nouvelles études auxquelles les CE font référence ne contribuent en rien à modifier la "note mitigée" attribuée à leurs avis par M. Guttenplan.

44. Les CE terminent la présentation de leurs nouvelles allégations sur l'existence d'effets indésirables en regrettant que la documentation récente "n'ait pas du tout été prise en compte par les experts". Pourtant, cette documentation récente ne mentionne en rien la viande d'animaux traités, et, surtout, les allégations concernant les effets indésirables n'ont pas été analysées par le CSMVSP dans ses avis. Dans la mesure où le rôle des experts n'est pas d'examiner de nouveaux documents pour déterminer si les hormones incriminées présentent un risque d'effets indésirables, les CE n'expliquent pas comment ces documents – qu'elles ont introduits en même temps que leurs observations – sont pertinents pour savoir si les avis du CSMVSP constituent une évaluation des risques appropriée en fonction des circonstances. Les nouvelles études ne changent rien aux mesures que le CSMVSP a ou n'a pas prises dans le cadre de ses Avis de 1999, 2000 et 2002.

D. CONSOMMATION DE VIANDE CONTENANT DES HORMONES

a) Cancérogénicité

45. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 15**, les CE n'expliquent qu'en partie l'interprétation du terme "potentiel" que donne l'Organe d'appel. En donnant à entendre que celui-ci a estimé que l'évaluation des risques doit uniquement déterminer si des effets indésirables sont "possibles", les CE ont tenté de cantonner les prescriptions concernant les évaluations de risques à leur première étape, celle de l'identification des dangers.²⁹ Le fait d'accepter la définition simpliste selon laquelle "potentiel" signifie "possible" élimine l'élément le plus important de l'évaluation des risques, à savoir l'évaluation de la survenue potentielle. Dans le contexte global de la décision de l'Organe d'appel, une interprétation aussi restreinte n'est pas justifiée. Le Groupe spécial pourrait souhaiter faire en sorte que les experts prennent conscience du contexte complet des prescriptions relatives aux évaluations de risques aux termes de l'*Accord SPS*, telles qu'elles sont énoncées par l'Organe d'appel.

46. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 16**, les CE déforment de nouveau les constatations de l'Organe d'appel relatives à la distinction entre les évaluations quantitatives et les évaluations qualitatives. Contrairement à ce qu'allèguent les CE, l'Organe d'appel n'a formulé aucune constatation de vaste portée comme celle qui consisterait à affirmer qu'"une évaluation *qualitative* du risque est acceptable aux fins de l'*Accord SPS*". Comme cela a été expliqué plus haut³⁰, l'Organe d'appel a indiqué qu'il n'existe aucune prescription exigeant que "l'évaluation des risques permette d'établir pour le risque un ordre de grandeur minimal".³¹ Si les CE avaient déterminé

²⁹ Selon les techniques internationales d'évaluation des risques, il s'agit de l'étape d'"identification des dangers". Selon l'Organe d'appel, il s'agit de l'"identification des effets négatifs sur la santé des personnes".

³⁰ Voir le paragraphe 22 des observations du Canada, ci-dessus.

³¹ Voir *CE – Hormones*, rapport de l'Organe d'appel, paragraphe 186.

qu'il n'existait pas, pour les hormones, de dose seuil en deçà de laquelle il ne se produit aucun effet indésirable, il aurait été approprié de ne pas évaluer l'exposition de façon quantitative. Toutefois, dès lors que les experts confirment que les CE n'ont pas démontré l'existence d'effets indésirables ne présentant aucun seuil, les CE sont tenues d'évaluer les données d'exposition. Cette exigence ne se dégage pas d'une prescription générale quelconque obligeant à procéder à une évaluation quantitative des risques, mais plutôt de la nécessité d'évaluer la survenue potentielle, même si cette évaluation ne conduit pas nécessairement à la détermination "pour le risque d'un ordre de grandeur minimal".

47. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 17**, les CE tentent de comparer les avis de M. Boisseau et de M. Boobis à celui de M. Lucier, dont l'Organe d'appel n'a pas tenu compte dans l'affaire *CE – Hormones*.³² La comparaison n'est pas appropriée. L'avis écarté par l'Organe d'appel concernait l'évaluation quantitative du risque de cancer mammaire découlant de la consommation de résidus d'hormones présents dans la viande d'animaux traités, estimé par M. Lucier à un cas sur 1 million de femmes au Canada, aux États-Unis et en Europe. L'Organe d'appel n'a pas pris en compte ce calcul en raison du fait qu'il ne provenait d'aucune étude appuyant le risque évalué par M. Lucier. En d'autres termes, son calcul spécifique visant à quantifier le risque n'était rien d'autre qu'une spéculation dénuée de fondement. Cette approche contraste avec la compétence et les avis de M. Boisseau et de M. Boobis sur la question de la formation de catéchol-œstrogènes dans la viande. Loin de spéculer sur une valeur quantitative du risque, ces experts apportent leurs opinions de spécialistes sur des processus biologiques fondamentaux qui relèvent entièrement de leur domaine d'expertise et de l'expérience qu'ils ont accumulée au cours de longues carrières consacrées à l'évaluation de médicaments vétérinaires et d'autres produits chimiques.

48. En ce qui concerne les observations des CE sur les réponses des experts à la **question n° 18**, le Canada a déjà formulé ci-dessus des observations³³ sur l'allégation des CE selon laquelle elles ont apporté des preuves scientifiques démontrant la génotoxicité *in vivo* de l'œstradiol-17β. Les CE poursuivent en alléguant, de façon surprenante et entièrement injustifiée, qu'il appartient de toute façon au Canada de démontrer que les résidus d'hormones issus de la viande d'animaux traités ne produisent pas d'effets génotoxiques. Hormis le fait que les CE ne tentent même pas d'expliquer pour quelles raisons cette charge devrait incomber au Canada, cette assertion ne tient pas compte de certains éléments essentiels concernant le présent différend, à savoir que ce sont les CE qui prétendent avoir découvert des preuves indiquant que les hormones provoquent des effets indésirables; que ce sont les CE qui ont adopté par voie de conséquence une mesure SPS visant à interdire ces hormones; et que ce sont les CE qui affirment à présent que cette mesure correspond à une mise en conformité effectuée à la suite de constatations antérieures de non-conformité. En conséquence, il est évident qu'il incombe maintenant aux CE de démontrer, à l'aide de preuves scientifiques, que leurs allégations sont justifiées. Elles n'ont rien fait de semblable, et aucune tentative visant à se décharger de cette tâche sur le Canada ne modifiera ce fait.

49. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 19**, les CE allèguent que le mode d'action du cancer n'est pas important dans une optique réglementaire. Au contraire, le mode d'action est très important pour les organismes de réglementation. Il présente aussi un grand intérêt pour la mise en conformité avec les obligations au titre de l'*Accord SPS* dans la mesure où l'identification exacte du mode d'action du cancer permet de déterminer si une mesure SPS donnée est justifiée du point de vue scientifique. Si le mode d'action fait intervenir une activité hormonale, activité qui présente clairement une réponse seuil, une évaluation des risques qui ne tiendrait pas compte de l'existence du seuil ne serait pas "appropriée en fonction des circonstances" et ne respecterait pas les prescriptions de l'*Accord SPS*. D'autre part, si le mode d'action passe par la génotoxicité, les organismes de réglementation seraient en droit d'éliminer toute exposition à la substance, à condition que l'effet génotoxique ne présente pas de seuil.

³² *Ibid.*, paragraphe 198.

³³ Voir les observations du Canada sur la question n° 13.

50. Les experts ont indiqué dans leurs réponses que le potentiel cancérigène de ces hormones est lié à leur activité hormonale, et également qu'il n'existe aucune preuve d'effets génotoxiques *in vivo*. En conséquence, des mesures SPS (en l'occurrence, les interdictions prononcées par les CE) basées sur une évaluation qui pose comme principe l'absence de seuil (à savoir les avis du CSMVSP) ne peuvent pas être considérées comme fondées sur une évaluation appropriée des risques.

51. En outre, les affirmations des CE selon lesquelles il existe également des preuves d'une relation entre l'exposition à l'œstradiol-17 β au début du développement et le risque de cancer du sein méritent des commentaires plus détaillés. L'étude citée par les CE à l'appui de cette affirmation ne désigne pas spécifiquement les hormones issues de la viande d'animaux traités en tant que source d'exposition³⁴ et, surtout, elle conclut seulement que des modifications précoces des glandes mammaires, induites par les hormones, "peuvent éventuellement" constituer des "conditions préalables" à l'apparition de tumeurs. En conséquence, les CE exagèrent sensiblement lorsqu'elles concluent que l'existence d'un tel lien ne fait "aucun doute". En l'absence de toute preuve à l'appui de cette affirmation, celle-ci n'est rien d'autre qu'une assertion sans fondement. Quoi qu'il en soit, les CE n'expliquent pas le rapport entre l'exposition aux hormones au cours des premières étapes du développement et les réponses des experts à cette question, qui concerne la relation entre la génotoxicité et la possibilité d'établir des seuils de doses.

52. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 20**, les CE reprochent à M. Boobis d'avoir fondé sa réponse sur des "suppositions" et des "hypothèses" indiquant que l'œstradiol-17 β n'est pas génotoxique et qu'il est possible de fixer un seuil. Toutefois, l'avis de M. Boobis sur le potentiel génotoxique de l'œstradiol-17 β se fonde sur bien autre chose que des suppositions: il représente les conclusions rationnelles de cet expert, basées sur son expérience des problèmes, son examen des preuves scientifiques, et sa compétence dans ce domaine. Ce sont les CE qui fondent leur mesure SPS sur une hypothèse dépourvue de preuves concernant la génotoxicité.

53. Les CE soutiennent également que la génotoxicité de l'œstradiol-17 β "n'est plus sérieusement contestée" et font de nouveau référence aux constatations du JECFA sur ce point. Le Canada a déjà analysé la portée des constatations du JECFA relatives au "potentiel génotoxique" dans ses propres observations sur les réponses des experts à la question n° 20.³⁵ Les observations des CE ne modifient en rien le fait que si le JECFA avait estimé que l'œstradiol-17 β était génotoxique, il n'aurait pas établi de DJA pour cette substance.

54. Les CE semblent également croire que le problème consiste à déterminer si les évaluations du Comité mixte sont à présent dépassées simplement en raison du passage du temps. Au contraire, la question est de savoir si les CE ont trouvé des preuves scientifiques indiquant que les évaluations existantes, et les normes internationales qui sont basées sur ces évaluations, ne permettent pas d'atteindre le niveau de protection recherché par les CE, qui est, en fait, le même que celui qui figure dans les normes internationales. L'attention devrait donc se porter principalement sur ce qu'apportent les "nouvelles" preuves scientifiques des CE concernant la sécurité sanitaire des hormones. Sur ce point, les experts n'ont pas indiqué que ces nouvelles preuves modifiaient les évaluations du JECFA.

55. Concernant leurs observations relatives à la **question n° 21**, les CE compliquent de nouveau les choses en répondant à une question qui porte sur le potentiel génotoxique des cinq autres hormones par des références aux concentrations hormonales chez les enfants prépubères. Cette réponse semble vouloir dire que les CE estiment que le potentiel génotoxique de ces hormones dépend

³⁴ En fait, comme l'a expliqué le Canada dans ses propres observations sur la question n° 39, les sources d'œstrogènes, nombreuses au début du développement, sont toutes beaucoup plus importantes que les résidus d'hormones présents dans la viande d'animaux traités. Voir le paragraphe 146 des observations du Canada.

³⁵ *Ibid.*, paragraphes 79 à 82.

de la dose et qu'il ne se manifeste pas en deçà d'un certain seuil. En mélangeant des allégations qui mettent en jeu des doses et des seuils avec des allégations qui ne font pas intervenir ces facteurs, les CE démontrent simplement que leurs arguments sont intrinsèquement incohérents et contradictoires.

56. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 22**, les CE font de nouveau allusion aux "suppositions" de M. Boobis concernant le potentiel génotoxique de l'œstradiol-17 β , alors qu'en fait l'avis de cet expert n'est pas fondé sur des suppositions mais sur des preuves et des avis importants de la communauté scientifique internationale indiquant que l'œstradiol-17 β n'est pas génotoxique *in vivo*.

57. En ce qui concerne leurs observations sur la question des mécanismes de réparation de l'ADN, les CE font état d'inquiétudes, que ni elles ni le CSMVSP n'avaient soulevées auparavant, concernant une "augmentation du taux de lésions". Elles disent que "si le taux de réparation était constant", l'augmentation du taux de lésions provoquée par les résidus d'hormones conduirait à une augmentation de la proportion de lésions non réparées. Outre que les CE n'apportent aucune preuve scientifique à l'appui de l'assertion selon laquelle le taux de réparation est constant, et que l'ensemble des experts ont signalé que les mécanismes de réparation reposent sur une grande redondance, les CE elles-mêmes reconnaissent, en présentant la question comme une hypothèse, que cette assertion n'est absolument pas vérifiée.

58. Dans leurs observations sur les réponses des experts aux **questions n° 23 et 24**, les CE admettent qu'elles ont omis de reconnaître dans les observations sur la question n° 13, ci-dessus, 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". Toutefois, la raison pour laquelle les CE estiment que cette affirmation va à l'encontre de la position du Canada n'est pas claire dès lors que le Canada n'a jamais soutenu que l'on puisse prouver par des études épidémiologiques que les hormones sont sans danger. En revanche, le Canada a toujours fait valoir que les résultats des études épidémiologiques n'apportent aucun renseignement concernant des liaisons de cause à effet entre les effets indésirables et la consommation d'hormones provenant de la viande d'animaux traités.

59. Les autres observations des CE sur les études du CIRC, auxquelles elles attachent tellement d'importance dans leur réponse à la question n° 13, sont également remarquables. Bien qu'elles présentent de façon erronée ce que ces études démontrent en réalité³⁶, les CE doivent admettre de toute manière que "c'est juste l'indication d'un lien possible entre la consommation de viande rouge et le cancer du sein". En définitive, il semble que les CE et le Canada coïncident sur la valeur limitée des études épidémiologiques dans la conduite d'une évaluation des risques appropriée aux circonstances entourant ces substances.

60. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 25**, les CE tentent une nouvelle fois de mettre en doute les données qui ont servi de base au JECFA pour déterminer que l'exposition à des concentrations d'hormones inférieures aux DJA établies n'occasionne pas d'effets indésirables. Elles essaient de nouveau d'alléguer que les données ne sont plus valides simplement parce qu'elles sont "anciennes", mais n'apportent aucune preuve scientifique infirmant les conclusions du Comité mixte fondées sur ces informations. M. Boobis n'a pas appliqué aux CE des normes plus

³⁶ L'assertion des CE selon laquelle les études du CIRC 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" est de nature à induire en erreur. Si les CE font allusion au fait que le CIRC a classé les œstrogènes parmi les cancérigènes du groupe I, alors il faut remarquer que les données sur lesquelles se fonde cette conclusion ne font pas de distinction entre les régions où les hormones anabolisantes sont en usage et celles où elles ne le sont pas. Dans d'autres études, seule une interprétation très sélective des données permet de faire ressortir qu'il existe des différences de taux de cancer entre ces régions. Pour autant que ces données montrent une quelconque différence, M. Boobis met par ailleurs en garde contre les "sophismes écologiques" qui pourraient résulter de l'interprétation de ce type d'informations.

strictes que celles qui ont été imposées au JECFA; il se limite à indiquer que les CE n'ont pas démontré scientifiquement dans les trois études supplémentaires – et dans d'autres études – que des effets indésirables sont susceptibles de se produire.

61. Par ailleurs, les CE critiquent une nouvelle fois le niveau de protection défini par le Comité mixte par l'expression "aucun risque appréciable", et le qualifient de "subjectif" et "qualitatif". Cette critique est non seulement paradoxale, si l'on considère que les CE ont elles-mêmes soutenu que les évaluations "qualitatives" de risques étaient appropriées, mais elle est aussi erronée. Comme le Canada l'a expliqué plus haut dans son analyse des observations des CE sur les techniques d'évaluation des risques³⁷, on pourrait remplacer l'expression "aucun risque appréciable" par "risque observé nul". Il ne s'agit pas d'un risque de 1 ou de 10 pour cent, comme le suggèrent les CE dans ce cas, mais d'un risque nul. Cela ne signifie pas qu'il n'existe aucun risque hypothétique, mais simplement qu'il n'a été observé aucun effet indésirable qui permettrait de conclure à l'existence de risques. En d'autres termes, tout risque éventuel inhérent à l'expression "aucun risque appréciable" est simplement théorique ou hypothétique.

62. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 26**, les CE semblent modifier une fois encore leur position concernant l'utilité des études épidémiologiques. Dans de précédentes observations, elles déclaraient que les études épidémiologiques confirmaient l'existence d'effets indésirables; dans d'autres, elles indiquaient que les études épidémiologiques ne pouvaient prouver en aucune manière l'apparition d'effets indésirables; à présent, les CE déclarent qu'elles se basent sur les résultats d'études épidémiologiques simplement pour démontrer que l'incertitude scientifique grandit. L'opinion véritable des CE concernant l'utilité de ce type d'étude pour appuyer leurs allégations est le seul aspect qui ne soit pas vraiment clair. Les CE attachent une importance considérable aux déclarations de plusieurs experts selon lesquelles les résultats "vont dans le sens" d'un lien entre la présence de résidus hormonaux dans la viande et des résultats indicatifs du cancer. Toutefois, étant donné l'avis sans équivoque des experts concernant l'impossibilité de dissocier les facteurs de confusion, le fait de constater que les résultats "vont dans le sens" d'un lien ne signifie pas vraiment que ce lien puisse être démontré.

b) Analyse des résidus

63. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 27** concernant les résidus d'hormones de synthèse, les CE affirment que "les résidus diffèrent non seulement sur le plan de la structure chimique, mais aussi du point de vue qualitatif et quantitatif". Ce que les CE veulent dire par "qualitatives" n'est pas précisé. En ce qui a trait aux différences "quantitatives", les CE font allusion à une des 17 études commanditées par la Commission européenne, effectuée par Rainer Stephany, et aux conclusions qui y figurent concernant la concentration d'œstradiol-17β dans la viande d'animaux traités.³⁸ Toutefois, les concentrations d'œstradiol-17β (qui est une hormone naturelle) ne fournissent aucun renseignement sur les différences quantitatives dans les résidus d'hormones de synthèse, qui constituent le point principal de cette question.

64. L'étude n'apporte aucun soutien à la suggestion des CE selon laquelle les données relatives aux résidus réels d'hormones de synthèse sont différentes des données présentées en même temps que la demande d'autorisation concernant les hormones de synthèse.

65. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 28** concernant les résidus d'hormones de synthèse, les CE tentent de mettre en doute la réponse de M. Boisseau en affirmant que l'"œstradiol-alpha", par lequel les CE désignent vraisemblablement l'œstradiol-17β

³⁷ Voir les paragraphes 18 à 21 des observations du Canada, ci-dessus.

³⁸ Stephany, R., *Hormones in meat: different approaches in the EU and in the USA*, (2001) 109 (Suppl. 103) APMIS S357, page 361 ("étude de Stephany") (pièces EC-49, CDA-12).

(alpha), est un résidu important que l'on trouve dans le foie des bovins traités à l'œstradiol-17 β et qui présente des risques pour la santé de personnes. Au paragraphe suivant, les CE citent cependant la conclusion de M. de Brabander selon laquelle les résidus des hormones naturelles produites de façon endogène par les bovins prennent la forme (inactive) 17 α (alpha), tandis que l'utilisation d'hormones naturelles à des fins anabolisantes "peut conduire à des résidus ayant la forme [œstradiol-17] β (forme active)". Cette dernière conclusion semble indiquer que, si, en effet, les CE ont raison d'affirmer que l'œstradiol-17 α (alpha) donne lieu à des risques pour la santé des personnes (simple supposition non étayée par des preuves), le risque provient de la consommation de viande de bovins non traités. M. de Brabander n'indique pas que la viande de bovins traités contient une proportion plus élevée d'œstradiol-17 α (alpha). En conséquence, l'argument des CE se réfute lui-même.

66. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 29** concernant les résidus d'hormones de synthèse, les CE affirment que le CSMVSP a pris en considération les DJA et les LMR (limites maximales de résidus) recommandées par le JECFA et qu'il est "également allé[] plus loin et [s'est] penché[] sur les niveaux de tolérance recommandés aux États-Unis". Cette déclaration est à la fois inexacte et de nature à induire en erreur. Pour l'acétate de trenbolone (TBA), le CSMVSP n'a même pas mentionné, et encore moins pris en considération, les LMR recommandées par le Comité mixte, choisissant plutôt de comparer les limites de tolérance fixées par l'Administration des produits alimentaires et pharmaceutiques des États-Unis (FDA) aux DJA établies par le JECFA.³⁹ Quels que soient les avantages de cette approche, elle ne donne aucun éclaircissement en ce qui concerne la convenance des LMR du JECFA. En outre, le CSMVSP n'a fait aucune analyse des conclusions du Comité mixte, partiellement reproduites ci-dessous:

Le Comité a recommandé une LMR de 2 μ g/kg pour la β -TBOH dans les muscles et 10 μ g/kg pour l' α -TBOH dans le foie ... Ces [LMR] ne devraient pas être dépassées lorsque les bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires sont respectées.

D'après des estimations prudentes faites à partir de ces LMR et des valeurs de la consommation journalière de tissus comestibles données à la section 2.6, la DJA de 0,02 μ g/kg de poids corporel pour la TBA ne devrait être dépassée à aucun moment après implantation du médicament. Les concentrations maximales de résidus sont observées 15 à 30 jours après l'implantation, et sont inférieures aux limites recommandées; elles sont encore plus faibles au bout du temps d'attente habituel qui est de 60 jours.⁴⁰

67. En conséquence, même si les temps d'attente n'étaient pas respectés, la DJA ne serait pas dépassée.

68. S'agissant du zéranol, le CSMVSP fait simplement référence aux LMR fixées par le JECFA⁴¹ et les compare de nouveau aux tolérances de la FDA. Cela ne répond pas à la question de savoir si les LMR fixées par le Comité mixte sont susceptibles d'aboutir à un apport suffisant pour entraîner un dépassement de la DJA. Le CSMVSP n'évalue pas non plus la conclusion formulée par le JECFA

³⁹ Avis du CSMVSP de 1999, page 57 (pièce CDA-2). Chose étonnante, le CSMVSP a utilisé les DJA provisoires fixées par le JECFA en 1987, et non les DJA définitives fixées en 1989. Les DJA définitives se trouvent dans la publication du JECFA, *Evaluation of certain veterinary drug residues in food: Thirty-fourth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, OMS, Série de rapports techniques, n° 788 (Genève: OMS, 1989), page 62 (34^{ème} rapport du JECFA) (pièce CDA-19).

⁴⁰ 34^{ème} rapport du JECFA, page 42 [non souligné dans l'original] (pièce CDA-19). La monographie sur les résidus de TBA élaborée pour la 34^{ème} réunion du JECFA figure dans la pièce CDA-38.

⁴¹ JECFA, *Evaluation of certain veterinary drug residues in food: Thirty-second Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, OMS, Série de rapports techniques, n° 763 (Genève: OMS, 1988), page 28 (pièce CDA-18).

dans sa monographie sur les résidus de zéranol, selon laquelle "les résidus totaux de zéranol dans le foie, les reins, les muscles et la graisse ne dépassent à aucun moment après l'implantation 10, 2, 0,2 et 0,3 µg/kg respectivement".⁴² Encore une fois, même si les temps d'attente n'étaient pas respectés, la DJA ne serait pas dépassée.

69. Enfin, en ce qui concerne le MGA, le CSMVSP n'a pas pris en considération les LMR recommandées par le Comité mixte et encore moins les monographies détaillées sur les résidus de cette substance.⁴³ Il convient de noter que, bien que les recommandations du JECFA aient été formulées après les avis du CSMVSP, elles ont précédé l'établissement du présent Groupe spécial, en janvier 2005.

70. Ce qui précède démontre que les CE, par l'intermédiaire du CSMVSP, n'ont pas examiné si les concentrations réelles de résidus d'hormones de synthèse présents dans la viande de bovins traités dépassaient les LMR recommandées par le Comité mixte. Par ailleurs, elles n'ont pas déterminé si la mise en conformité avec les LMR recommandées par le JECFA aboutirait à un apport de résidus dépassant la DJA fixée par le Codex. En conséquence, les CE n'ont fourni à cet égard aucun argument scientifique expliquant pourquoi les normes internationales établies ne permettraient pas d'assurer le niveau de protection de leur choix.

71. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 30** concernant les résidus d'hormones naturelles, les CE confondent et déforment une nouvelle fois les DJA fixées par le Comité mixte. Comme on l'analysera plus loin⁴⁴, bien que le JECFA ait fait référence aux concentrations naturelles d'hormones en circulation, à leur production journalière et aux taux de clairance métabolique⁴⁵, les DJA ne sont pas fondées sur un calcul de la production endogène des hormones naturelles, mais sur les DSEIO. En conséquence, même dans le cas où les concentrations naturelles, les taux de production journalière et les taux de clairance métabolique des hormones naturelles chez les enfants prépubères seraient plus faibles que ce qui était estimé auparavant, les DJA ne seraient pas modifiées.⁴⁶

72. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 31** concernant la variation des concentrations physiologiques d'hormones naturelles dans la viande des bovins non traités, les CE présentent de nouveau des renseignements inexacts. En premier lieu, elles déclarent incorrectement que M. de Brabander fait allusion à l'étude des CE selon laquelle la consommation de viande de bovins traités contient 7,5 fois plus d'œstrogènes que la viande de bovins non traités. Les CE font probablement référence à l'étude de Stephany, mentionnée plus haut à propos de la question

⁴² JECFA, *Residues of some veterinary drugs in animals and foods: Monographs prepared by the Thirty-second Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, Étude FAO Alimentation et Nutrition n° 41/1 (Rome: FAO, 1988), page 46 (32^{ème} rapport du JECFA, monographie sur les résidus du zéranol) [non souligné dans l'original] (pièce CDA-39).

⁴³ JECFA, *Residues of some veterinary drugs in animals and foods: Monographs prepared by the Fifty-eighth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, Étude FAO Alimentation et Nutrition n° 41/14 (Rome: FAO, 2002) (58^{ème} rapport du JECFA, monographie sur les résidus du MGA) (58^{ème} rapport du JECFA) (pièce CDA-35); et JECFA, *Residues of some veterinary drugs in animals and foods: Monographs prepared by the Sixty-second Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, Étude FAO Alimentation et Nutrition n° 41/16 (Rome: FAO, 2004) (62^{ème} rapport du JECFA, monographie sur les résidus de MGA) (pièce CDA-33).

⁴⁴ Voir les paragraphes 84 à 87 des observations du Canada, ci-dessous.

⁴⁵ JECFA, *Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food: prepared by the Fifty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, Série Additifs alimentaires de l'OMS n° 43 (Genève: OMS, 2000) (Monographies toxicologiques pour l'œstradiol-17β, la progestérone et la testostérone), pages 51, 82 et 90 respectivement pour chaque hormone (pièce CDA-11).

⁴⁶ Les observations des CE relatives aux utilisations impropres et abusives seront abordées à la section sur les bonnes pratiques vétérinaires, plus loin dans les présentes observations.

n° 27. Cependant, M. de Brabander n'a pas une seule fois fait référence à cette étude et n'a fourni aucune estimation quantitative de la différence des concentrations d'hormones naturelles entre la viande de bovins traités et la viande de bovins non traités. En deuxième lieu, sur le fond, les CE citent de façon inappropriée la concentration moyenne d'œstradiol-17 β , au lieu de la valeur médiane, plus adéquate, utilisée par l'auteur de l'étude. L'auteur écrit:

Selon des expériences aléatoires effectuées en 1998 et 1999 sur de la viande importée dans l'Union européenne en provenance des États-Unis, ou obtenue sur le marché intérieur américain (25-26), on estime que la médiane de l'apport alimentaire d'œstradiol-17 β provenant d'un steak de 250 grammes de "viande bovine sans hormones" est inférieure à 2,5 ng et qu'elle est de 5 ng pour une portion de "viande bovine traitée aux hormones". Ce résultat doit être comparé à la médiane de l'apport alimentaire de 6,5 ng d'œstradiol-17 β obtenu à partir d'un œuf de poule de 50 grammes. La conclusion préliminaire de cette comparaison est que les œufs de poules constituent une source majeure d'œstradiol-17 β (et d'œstradiol-17 α) dans le régime alimentaire quotidien "normal".⁴⁷

73. Ainsi donc, les résidus d'hormones naturelles présents dans la viande issue de bovins traités représentent seulement deux fois la concentration médiane trouvée dans la viande provenant de bovins non traités. De plus, la quantité totale de résidus d'œstradiol-17 β présents dans 250 grammes de viande de bœuf (½ livre) issue d'animaux traités (5 ng) est inférieure à celle que contient un œuf (6,5 ng)! Comme on pouvait s'y attendre, les CE ne tiennent aucun compte de cette constatation et de la principale recommandation de l'étude de Stephany, selon laquelle "le "problème de la présence d'hormones dans la viande" devrait être évalué en tenant compte de tous les faits concernant l'apport réel d'"hormones" d'origine alimentaire, c'est-à-dire d'hormones provenant notamment de la viande (et des produits carnés), des volailles, du lait, des produits laitiers, des œufs, des poissons (et des produits de la pêche), et en tenant compte également des effets générés par les diverses manières de produire les aliments et de les faire cuire au niveau "domestique"". ⁴⁸

74. Les résultats et les conclusions ci-dessus sont en accord avec ceux du sous-groupe du Comité des produits vétérinaires du Royaume-Uni, qui a analysé les données relatives à l'apparition naturelle d'hormones stéroïdes dans diverses sources de produits alimentaires.⁴⁹ Ces données comprenaient une étude de Sonja Hartmann *et al.* qui concluait de la manière suivante:

La viande ne joue pas un rôle dominant dans l'apport journalier d'hormones stéroïdes. Les œstrogènes et la progestérone proviennent principalement des produits laitiers (60 à 80 pour cent). La quantité d'hormones fournie par les œufs et les légumes est du même ordre de grandeur que celle qui est apportée par la viande.⁵⁰

75. Les études de Stephany et de Hartmann corroborent l'argument fondamental du Canada selon lequel les risques associés aux hormones utilisées à des fins anabolisantes ne peuvent pas être évalués de façon appropriée si l'on ne tient pas compte de l'exposition à d'autres sources d'hormones d'origine alimentaire. Les données semblent également indiquer que le niveau élevé de protection que les CE disent avoir établi pour leur population, en particulier pour les enfants prépubères, est plus théorique que réel. Il suffit de réfléchir au fait que peu d'enfants prépubères consomment journallement une

⁴⁷ Étude de Stephany, page 361 (pièces EC-49, CDA-12).

⁴⁸ *Ibid.*

⁴⁹ Sous-groupe du Comité des produits vétérinaires du Royaume-Uni, *Executive summary and critical evaluation of the scientific reasoning and methods of argument adopted in the opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health which assessed the potential risks to human health from hormone residues in bovine meat and meat products*, octobre 1999, pages 11 et 12 (pièce CDA-6).

⁵⁰ Hartmann, S., *et al.*, *Natural occurrence of steroid hormones in food*, (1998) 62:1 Food Chemistry, page 18 ("Étude de Hartmann") (pièce CDA-50).

quantité approchant 250 grammes (½ livre) de viande de bœuf, alors que les produits laitiers et les œufs sont les denrées de base du régime alimentaire des enfants, pour voir que cette allégation sonne creux. Étant donné l'importance des autres sources d'hormones dans l'alimentation, comparées à la contribution insignifiante représentée par l'utilisation des activateurs de croissance, les prétendues inquiétudes des CE concernant la génotoxicité et la dérégulation endocrinienne, entre autres, semblent de moins en moins sincères.

76. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 32** concernant les méthodes de détection non validées, les CE critiquent la réponse de M. Boisseau en affirmant qu'elle "ne tient pas sur le plan scientifique". Il est cependant clair, d'après la réponse de M. Boisseau, que celui-ci fait référence à l'utilisation de méthodes de détection visant à déterminer la mise en conformité avec les LMR. Dans ce contexte, sa déclaration, selon laquelle il est suffisant que la sensibilité des méthodes de détection permette de détecter les résidus dépassant les LMR, est exacte du point de vue scientifique. Étant donné que les méthodes de détection "ultrasensibles" mentionnées par les CE ont pour objet d'évaluer les concentrations d'hormones présentes naturellement dans diverses sources d'aliments⁵¹, il convient de rappeler que des données sur ces concentrations existent actuellement et se trouvent en possession du Groupe spécial.⁵² Tant que de nouvelles méthodes de détection plus sensibles, mettant en question l'exactitude des données actuelles, n'auront pas été élaborées et validées, et jusqu'à ce moment, les données actuelles doivent être considérées comme exactes.

77. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 33**, les CE laissent entendre que le Comité mixte occulte au Groupe spécial et au public les données sur les résidus utilisées au cours de l'examen de 1999, faisant ainsi obstacle à une vérification "libre et objective". Il suffit d'examiner les quelque 50 pages relatives aux données sur les résidus, résumées dans la monographie sur les résidus élaborée pour la 52^{ème} réunion du JECFA (résumé effectué par M. Arnold, de l'Institut fédéral de la santé allemand, en personne!), pour se rendre compte du caractère exagéré et spectaculaire de l'allégation des CE à ce propos.⁵³

78. S'agissant des observations des CE sur les réponses des experts à la **question n° 35** relative au MGA et à la question de savoir si "les rapports suivants du JECFA, antérieurs ou postérieurs à l'adoption de la directive des CE, reposent[] également sur ces études", il est important de rappeler que les LMR recommandées par le Comité mixte en 2000 étaient seulement "provisaires", en attente de la "réception de renseignements sur une méthode d'analyse appropriée pour quantifier les résidus d'acétate de mélangestrol présents dans le foie et dans les tissus adipeux. Ces renseignements [étaient] exigés en vue d'une évaluation en 2002".⁵⁴ De fait, comme le Canada l'a expliqué dans ses observations sur les réponses des experts à la question n° 29, une méthode de détection validée a été présentée et acceptée par le JECFA au cours de sa 58^{ème} réunion en 2002.⁵⁵ Contrairement à l'avis des CE, ces données ne sont pas précisément "anciennes" et "caduques".

⁵¹ L'utilisation qui sera donnée aux méthodes de détection "ultrasensibles" n'est pas claire. Toutefois, on peut inférer de l'introduction à la section 4.1 de l'Avis de 2002 du CSMVSP que l'utilisation prévue est de déterminer avec une précision plus grande les concentrations d'hormones endogènes présentes naturellement dans l'ensemble du panier alimentaire.

⁵² Voir le rapport du sous-groupe du Royaume-Uni (pièce CDA-6) et l'étude de Hartmann (pièce CDA-50).

⁵³ JECFA, *Residues of some veterinary drugs in animals and foods*, Étude FAO Alimentation et Nutrition n° 41/12 (Rome: FAO, 2000), pages 37 à 90 et 137 à 140 (pièce CDA-17).

⁵⁴ JECFA, *Evaluation of certain veterinary drug residues in food: Fifty-fourth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, OMS, Série de rapports techniques, n° 900 (Genève: OMS, 2001) (54th JECFA, Technical Report for MGA), pages 79 et 80 (pièce CDA-36).

⁵⁵ Voir le paragraphe 111 des observations du Canada. Voir également le 58^{ème} rapport du JECFA, *Residue Monograph for MGA*, pages 56 à 59 (pièce CDA-35).

c) Relation dose-réponse

79. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 36**, les CE présentent encore une fois de façon erronée les constatations de l'Organe d'appel relatives à l'analyse "quantitative" qui ont déjà été analysées plus haut par le Canada.⁵⁶

80. En ce qui concerne l'autre allégation des CE figurant dans leurs observations sur cette question et selon laquelle M. Boobis a admis que l'évaluation de la relation dose-réponse peut ne pas être exigée, il est important de faire remarquer que M. Boobis a ajouté que cela peut être le cas uniquement dans deux conditions: 1) si le mode d'action particulier de l'effet génotoxique est d'un type qui ne présente pas de réponse seuil; et 2) si le mode d'action est confirmé dans des essais *in vivo*.⁵⁷ Comme l'a signalé M. Boobis, aucune de ces conditions n'est respectée dans le cas de ces hormones lorsqu'elles sont utilisées en tant qu'activateurs de croissance.

81. Les CE mentionnent ensuite l'absence de "principes convenus au niveau international" indiquant dans quelles circonstances doit être effectuée une évaluation de la relation dose-réponse, pour justifier le fait qu'elles n'aient pas procédé à une telle évaluation. Cependant, la véritable question n'est pas de savoir si les CE sont tenues de mettre en œuvre cette évaluation conformément aux techniques internationales d'évaluation des risques; mais plutôt s'il est approprié, dans ces circonstances, de ne pas conduire une évaluation de la relation dose-réponse au cours d'une évaluation des risques. Comme le Canada l'a soutenu ailleurs⁵⁸, il n'est pas possible d'évaluer de façon adéquate la possibilité que surviennent des effets indésirables découlant de la présence de résidus d'hormones dans la viande traitée sans connaître tout d'abord la dose à laquelle de tels effets indésirables ne se produisent pas.

82. En ce qui concerne les observations des CE sur les réponses des experts à la **question n° 37** relative à la nécessité d'une évaluation de la relation dose-réponse, il suffit d'observer que, contrairement à ce que prétendent les CE, M. Boobis et M. Boisseau ne sont pas d'accord avec les CE mais plutôt avec la déclaration du Canada. Dès lors que ces experts décrivent toutes les circonstances dans lesquelles la déclaration ne se vérifierait pas, par exemple lorsque la génotoxicité est confirmée *in vivo*, ces circonstances ne s'appliquent pas en l'espèce. En fait, les experts indiquent clairement que l'évaluation de la relation dose-réponse est cruciale pour l'établissement d'une DJA et d'une LMR.

d) Populations sensibles

83. Dans leurs observations sur les réponses des experts à plusieurs questions relevant de la présente section, les CE formulent un certain nombre d'allégations qui dénotent une mauvaise compréhension de la relation entre l'établissement des DJA et la mesure des concentrations naturelles⁵⁹, et qui s'appuient de façon exagérée sur une seule méthode de mesure non validée (à savoir le dosage biologique sur des cellules recombinantes (RCBA) de Klein⁶⁰).

84. Les CE allèguent dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 38** que le JECFA ne peut pas fixer des DJA et des LMR sans données précises sur les concentrations naturelles. Il n'est cependant indiqué nulle part – en tout cas dans nul document que le Canada a pu examiner, et les CE n'ont pas mentionné de source – que le Comité mixte considère les données

⁵⁶ Voir le paragraphe 22 des observations du Canada, ci-dessus.

⁵⁷ Voir les observations du Canada sur la question n° 36.

⁵⁸ Voir la communication du Canada présentée à titre de réfutation, paragraphes 80 à 82.

⁵⁹ Le Canada croit comprendre qu'aux fins générales de l'analyse de la documentation scientifique et technique, l'expression "concentrations naturelles" peut être utilisée de façon interchangeable avec les expressions "concentrations circulantes", "concentrations endogènes" et "concentrations physiologiques".

⁶⁰ Klein K.O., *et al.*, *Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay* (1994) 94 J Clin Invest 2475–2480 (dosage RCBA de Klein).

relatives aux concentrations naturelles comme étant "essentielles pour la détermination des DJA". Au contraire, l'établissement de la DJA, et par conséquent de la LMR, ne dépend en rien de la mesure des concentrations naturelles. En revanche, il dépend d'observations concrètes d'effets indésirables à des doses données, lesquelles sont affectées de facteurs de sécurité appropriés à manière de protection contre les variations de sensibilité au sein de la population humaine.

85. D'une manière générale, en établissant un lien entre les concentrations naturelles et la détermination des DJA correspondant aux hormones en question – ce que font les CE dans presque toutes les observations de la présente section – les CE cherchent à créer une confusion entre deux approches différentes de la mesure de l'exposition. Il existe, d'un côté, l'approche du JECFA qui consiste à définir une DSEIO, à appliquer des facteurs de sécurité et à établir une DJA, opérations qui ne dépendent nullement de la mesure de concentrations naturelles, et, de l'autre, la tentative des CE de comparer la proportion de l'exposition due aux doses ingérées (ce que, soit dit en passant, les CE n'ont jamais vraiment estimé) avec les concentrations circulantes, et d'affirmer que si les concentrations circulantes sont inférieures à ce que l'on estimait auparavant, le risque doit être plus élevé, simplement parce que le rapport entre la dose ingérée (exogène) et les concentrations naturelles (endogènes) serait plus élevé.

86. À aucun moment, toutefois, les CE n'expliquent cette relation. Même si les CE démontraient que les concentrations naturelles sont plus faibles (ce qu'elles n'ont pas fait), étant donné que l'approche suivie par le JECFA pour calculer les DJA est fondée sur des effets indésirables réels observés, indépendamment de la concentration naturelle, une modification des concentrations naturelles n'aurait aucun rapport avec le fait d'avoir observé des effets indésirables, et donc aucun rapport avec la DJA.

87. Pour placer cette question dans un contexte légèrement différent, s'il n'existe aucune preuve indiquant que le fait de consommer un œuf (lequel contient 6 ng d'œstradiol-17 β , quantité équivalente à celle qui existe dans une portion de 250 g de viande issue de bovins traités) provoque des effets indésirables sur les systèmes endocriniens des enfants prépubères, on peut conclure que les études qui utilisent de la levure génétiquement modifiée et prétendent que les concentrations naturelles d'hormones endogènes sont plus faibles chez les enfants prépubères que ce que l'on estimait auparavant ne démontrent pas que le fait de consommer un œuf constitue à présent un risque plus élevé.

88. Dans leurs réponses à la **question n° 41**, les experts ont évidemment confirmé que les populations présentant des concentrations naturelles moins élevées sont le plus en danger de subir des effets indésirables dus à une éventuelle exposition aux hormones et, en outre, que cela est le cas parce que la proportion des concentrations d'hormones exogènes par rapport à l'exposition endogène serait plus élevée. Cet énoncé de physiologie élémentaire ne confirme cependant pas, en soi, que même s'il s'avère que les concentrations naturelles sont inférieures aux estimations précédentes, l'appréciation du risque serait plus élevée. Les résultats des nouveaux essais qui donnent à penser que les concentrations naturelles sont inférieures à ce que l'on estimait antérieurement modifient simplement la perception des concentrations proprement dites, mais non les risques d'effets indésirables.

89. En d'autres termes, aux fins de l'établissement des DJA, ce n'est pas le rapport entre l'ingestion d'hormones et les concentrations naturelles qui est important, mais plutôt le rapport entre les concentrations naturelles d'hormones des populations utilisées pour définir la DSEIO et celles des autres sous-populations. Et, comme l'indiquent les experts dans leurs réponses à la **question n° 42**, le Comité mixte tient déjà compte des concentrations naturelles moins élevées qui sont prévisibles dans les populations sensibles.

90. Dans leurs observations sur les réponses des experts aux **questions n° 38, 39 et 40**, les CE font plusieurs assertions infondées et prêtant à confusion sur la validité et l'importance des données

généérées par le dosage RCBA de Klein concernant les concentrations naturelles. En premier lieu, dans leurs observations sur la **question n° 38**, elles ne tiennent pas compte de l'importance de la validation des méthodes utilisées à l'appui des conclusions scientifiques, alléguant que le dosage RCBA ultrasensible de Klein ne requiert absolument aucune validation pour que les résultats obtenus soient considérés comme importants. Cette allégation est dénuée de fondement. Un essai non validé est loin d'être suffisant pour générer des données contradictoires susceptibles de jeter un doute sur les données obtenues par titrage radioimmunologique (RIA). L'allégation selon laquelle le JECFA utilise des données provenant de dosages qui n'ont pas été validés est également sans fondement. Le Comité mixte se donne beaucoup de mal pour valider la qualité et la précision des données sur lesquelles sont basées ses recommandations. Les CE n'ont rien fait pour valider les données générées par le dosage RCBA de Klein.

91. Dans leurs propres observations sur les réponses des experts à la **question n° 39**, les CE semblent indiquer qu'elles ne croient même pas à la validité du dosage RCBA de Klein, lorsque celui-ci contredit leurs observations sur les **questions n° 38 et 40**. Les CE affirment, dans ces observations, que les résultats du dosage de Paris surestiment les concentrations, par rapport à ceux du dosage RCBA de Klein. Mais dans leurs observations sur la question qui s'insère entre ces deux dernières, les CE appuient la tentative de M. Sippell pour valider les résultats du dosage RCBA de Klein en indiquant qu'"un certain nombre d'autres sources d'information" confirment les valeurs mentionnées par Klein *et al.* Les CE semblent avoir perdu de vue le fait que la seule source des "confirmations" proposées par M. Sippell était celle du dosage de Paris. Ainsi, bien que les CE considèrent que les résultats du dosage de Paris ne sont pas suffisamment plausibles pour démontrer que le dosage de Klein est inexact (comme le suggère M. Boobis), elles croient que ces résultats sont suffisamment plausibles pour confirmer que le dosage de Klein est exact (comme le suggère M. Sippell).

92. En fin de compte, les CE dissipent elles-mêmes tout doute sur leur opinion à l'égard de la validité des nouvelles méthodes de mesure des concentrations naturelles, ou de la légitimité des données qu'elles ont produites. Récapitulant leurs préoccupations dans leurs observations sur les **questions n° 38 et 40**, elles font remarquer que "les valeurs réelles des taux sériques [d'œstradiol-17β] chez l'enfant prépubère restent encore à établir de façon satisfaisante". Compte tenu de l'incertitude à propos de la validité des nouvelles mesures et de la légitimité avérée de l'approche – qui ne dépend pas de ces mesures – utilisée par le JECFA pour définir les DJA, les CE n'ont pas démontré que les recommandations du Comité mixte doivent être modifiées.

e) Biodisponibilité

93. Dans leurs observations sur les réponses des experts à l'unique question de cette section (**question n° 43**), les CE font la même erreur que dans la section traitant des populations sensibles, lorsqu'elles insinuent que de nouveaux renseignements sur la biodisponibilité remettent en question la validité des DJA établies par le JECFA. Comme l'a déjà expliqué le Canada dans ses propres observations sur les réponses des experts aux questions⁶¹, la quantité d'hormones véritablement biodisponible n'a pas d'influence sur la validité de la DJA. En effet, la DJA est fondée sur les effets indésirables observés produits par une dose orale donnée, ce qui signifie que la DJA représente, selon les mots de M. Boobis, une dose "ajustée selon la biodisponibilité". Les CE ne font aucune observation sur ce concept. Par contre, comme dans le cas de la réévaluation discutable des concentrations naturelles, elles exagèrent l'importance de ce qu'elles considèrent comme des "éléments de preuve crédibles" indiquant que la biodisponibilité des hormones pourrait être supérieure à ce que l'on estimait dans le passé. Aucune de ces questions ne démontre en définitive que les normes internationales ne correspondent pas au degré de protection choisi par les CE.

⁶¹ Voir les paragraphes 162 et 163 des observations du Canada.

f) Bonnes pratiques vétérinaires

94. Dans le différend *CE – Hormones*, l'Organe d'appel a constaté que les CE n'ont pas "présenté une évaluation des risques montrant et évaluant l'existence et le niveau des risques découlant ... de l'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".⁶² Ainsi, l'une des questions principales du présent différend est, cette fois, de savoir si les CE ont véritablement évalué les effets potentiellement indésirables sur la santé des personnes liés à l'inobservation des bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires. Comme l'a expliqué le Canada ailleurs, les CE n'ont pas effectué cette évaluation.⁶³

95. Dans leurs observations sur les réponses des experts aux questions relevant de la présente section (**questions n° 44 à 51**), les CE contestent la conclusion sans équivoque des experts selon laquelle "aucune tentative n'a été faite [par le CSMVSP] pour évaluer les risques liés à l'exposition résultant d'un détournement ou d'un abus d'utilisation".⁶⁴ Les CE affirment qu'elles ont effectivement procédé à une évaluation appropriée de ces risques, citant plusieurs pièces à l'appui, dont la plus importante est le *Projet de rapport sur l'évaluation des risques liés à l'utilisation abusive d'hormones pour stimuler la croissance du bétail et aux problèmes de contrôle*⁶⁵ de la Commission européenne. Toutefois, une analyse détaillée de ces pièces révèle la grande faiblesse de l'allégation des CE.

96. Il est important d'éclaircir, avant tout, quelques problèmes généralement soulevés par les CE à propos des bonnes pratiques vétérinaires. En premier lieu, concernant la **question n° 46**, la tentative des CE visant à mettre en doute les évaluations de ces hormones effectuées par le JECFA, au motif que celui-ci n'a pas évalué les éventuelles utilisations impropres ou abusives, est sans fondement. Comme l'a expliqué M. Boobis, en recommandant des LMR, le JECFA tient pour acquis que les bonnes pratiques vétérinaires sont observées. À des fins pratiques, le Comité mixte n'examine pas les problèmes potentiels de mise en conformité ou de contrôle. Bien que l'inobservation des bonnes pratiques vétérinaires puisse entraîner l'apparition de résidus en quantités dépassant la LMR recommandée, et l'ingestion de résidus excédant la DJA établie, une telle inobservation ne remet pas en cause la validité de la LMR.⁶⁶

97. En deuxième lieu, concernant la **question n° 48**, la tentative des CE visant à mettre en doute l'avis de M. Boobis en insinuant que celui-ci ne mesure pas la distinction entre "probabilité" et "possibilité" établie par l'Organe d'appel est également faussée.⁶⁷ L'Organe d'appel a conclu qu'il est insuffisant de se limiter à signaler la possibilité d'utilisation impropre ou abusive, ce qui est en effet tout ce que les CE ont fait devant le premier groupe spécial *CE – Hormones*.⁶⁸ En constatant avec justesse que l'évaluation de ce problème par les CE ne respectait pas les exigences d'une évaluation des risques conforme aux articles 5:1 et 5:2 de l'*Accord SPS*, l'Organe d'appel laisse entendre que si un Membre de l'OMC prétend que l'inobservation des bonnes pratiques vétérinaires entraîne des risques

⁶² *CE – Hormones*, rapport de l'Organe d'appel, paragraphe 207.

⁶³ Communication du Canada présentée à titre de réfutation, paragraphes 107 à 111.

⁶⁴ Réponse de M. Boobis à la question n° 48, page 42.

⁶⁵ Commission européenne, *Assessment of Risks of hormonal growth promoters in cattle with respect to risks arising from abusive use and difficulties of control*, projet de rapport élaboré par un groupe de travail spécial composé d'experts externes privés et de fonctionnaires de la Commission européenne, Bruxelles, 29 avril 1999 (Projet de rapport de la Commission sur l'évaluation des risques liés à l'utilisation abusive) (pièce EC-73). Ce document a été présenté pour la première fois dans la communication présentée par les CE à titre de réfutation, bien que le Groupe spécial ait spécifiquement demandé aux CE d'indiquer les documents portant sur l'évaluation des risques liés à leur interdiction permanente. Voir les questions du Groupe spécial après la première réunion de fond, 3 octobre 2006, question n° 16.

⁶⁶ Voir les observations du Canada sur la question n° 46.

⁶⁷ Voir les observations des CE, question n° 48, page 40.

⁶⁸ *CE – Hormones*, rapport de l'Organe d'appel, paragraphes 206 à 208.

pour la santé des personnes, ce Membre est tenu d'évaluer l'existence et le niveau du risque découlant de l'utilisation abusive de la substance en question, et ne doit pas se limiter à signaler la possibilité qu'une telle utilisation abusive se produise.

98. En troisième lieu, la mise en conformité avec les bonnes pratiques vétérinaires ne constitue pas une fin en soi, mais uniquement un moyen d'estimer si les résidus véritablement présents dans la viande d'animaux traités dépassent les LMR recommandées et/ou s'ils conduisent à une ingestion excédant les DJA établies. Les CE déploient des efforts considérables pour savoir si le Canada et les États-Unis peuvent démontrer, à la satisfaction des Communauté européennes, que la mise en conformité avec les bonnes pratiques vétérinaires est assurée sur leurs territoires respectifs, mais ne tiennent pratiquement aucun compte de la question plus fondamentale de savoir si les résidus véritablement présents dans la viande d'animaux traités au Canada dépassent les LMR recommandés et/ou s'ils conduisent à une ingestion excédant les DJA établies.

99. Sur le fond, la prétendue évaluation de l'utilisation impropre ou abusive des hormones au Canada et aux États-Unis effectuée par les CE est fondée sur un certain nombre de suppositions concernant non seulement la survenance d'utilisations impropres ou abusives, mais aussi les risques pour la santé des personnes liés à de telles utilisations dans le cas improbable où elles se produiraient. En ce qui a trait au premier aspect, les CE présument que, dès lors qu'il existe des incitations économiques à l'utilisation d'hormones à des fins anabolisantes (accroissement du gain de poids, amélioration de l'indice de transformation, etc.), les agriculteurs utiliseront invariablement ces hormones de façon impropre ou abusive en l'absence de mesures de contrôle aussi rigoureuses que celles qui sont appliquées sur leur territoire. Il est possible que ces suppositions soient en partie fondées sur le fait que l'Europe s'est malencontreusement vue confrontée à une "série ininterrompue de scandales liés à la présence de résidus d'"hormones anaboliques" illégales chez les bovins".⁶⁹ Toutefois, on ne peut, sans preuves concrètes, généraliser à d'autres juridictions les conduites illégales qui se produisent dans sa propre juridiction.

100. La notion selon laquelle les incitations économiques conduisent invariablement à une utilisation impropre ou abusive ne correspond pas à des conditions réalistes d'utilisation. Elle présuppose que les agriculteurs sont irresponsables, uniquement soucieux de leur bénéfice et insensibles aux questions de bien-être des animaux et de santé des personnes. Elle considère en outre que le gain de poids est proportionnel à la quantité d'hormone administrée (c'est-à-dire qu'une augmentation du nombre d'implants entraîne un accroissement du gain de poids et du bénéfice économique correspondant). Ces suppositions ne sont pas valides. Par ailleurs, la notion en question ne tient pas compte de la possibilité qu'une utilisation impropre ou abusive conduise à des performances inférieures aux niveaux optimaux, à des effets négatifs sur la capacité de reproduction future, et à des effets collatéraux tels que des prolapsus du vagin et du rectum. Tout cela démontre que la notion simpliste selon laquelle les "incitations économiques" mènent à une utilisation impropre ou abusive ne correspond pas à des conditions réalistes d'utilisation.

101. De même, l'absence de mesures de contrôle aussi rigoureuses que celles qui sont en vigueur en Europe ne signifie pas qu'il existe une probabilité plus élevée d'utilisation impropre ou abusive. Les mesures de contrôle sont généralement proportionnelles à l'ampleur du problème. Il n'est simplement pas prouvé que l'utilisation impropre ou abusive d'hormones constitue au Canada un problème suffisant pour justifier les mesures de contrôle que les CE semblent juger nécessaires.

102. En gardant ces observations à l'esprit, le Canada va à présent analyser en détail le compte rendu d'évaluation présenté dans la pièce EC-73. Les CE estiment que l'accroissement des risques provient de plusieurs types d'utilisations impropres ou abusives des hormones: a) la pose d'implants à

⁶⁹ Étude de Stephany, page 358 (pièces EC-49, CDA-12).

des endroit inappropriés, b) les utilisations non conformes au résumé des caractéristiques du produit, c) la pose simultanée de plusieurs implants et d) le trafic de médicaments au marché noir.

103. En ce qui concerne l'implantation à des endroits inappropriés, les CE posent comme principe que les tissus du site d'application contenant des concentrations excessives d'hormones sont susceptibles d'aboutir à la chaîne alimentaire. Les CE présentent ensuite, au tableau 4 de la pièce EC-73, des scénarios d'exposition hypothétiques correspondant à diverses concentrations élevées d'hormones et concluent que les implants placés à des endroits inappropriés constituent un risque pour la santé des personnes.⁷⁰ Ce risque peut se présenter soit parce que l'oreille où l'implant a été inséré en sous-cutané n'a pas été éliminée, soit parce que les implants ont été insérés de façon inappropriée dans des tissus comestibles tels que les muscles cervicaux, l'épaule ou le membre postérieur. À l'appui de cette inquiétude, les CE mentionnent l'exemple de la découverte dans du tissu musculaire, au Canada, de résidus dont la présence ne pouvait s'expliquer que par la pose d'un implant à un endroit erroné ou par l'application non autorisée d'injections intramusculaires de préparations d'hormone liquide.⁷¹ Ce résultat anormal ne constitue pas précisément une preuve irréfutable de la fréquence des implantations à des endroits inappropriés. En dehors de cet exemple particulier, rien ne prouve qu'au Canada les oreilles contenant des implants soient transformées en aliments, ni que des implants soient insérés dans d'autres parties comestibles de la vache. Les CE se sont limitées à constater l'existence d'une possibilité, non soutenue par une analyse de la fréquence des occurrences, ni par une évaluation de l'impact sur la santé des personnes au cas improbable où une telle possibilité se matérialiserait.

104. Le Canada remarque que le risque que des concentrations excessives d'hormones entrent dans la chaîne alimentaire est beaucoup plus élevé lorsque des préparations liquides d'hormones sont injectées dans le muscle de l'animal (injection intramusculaire). Toutefois, la probabilité que ce problème se produise est bien plus élevée dans les pays qui interdisent complètement l'usage des activateurs de croissance qu'en Amérique du Nord où la pose d'implants sous-cutanés dans le pavillon de l'oreille (tiers médian de la face postérieure de l'oreille) est autorisée. Il est raisonnable de supposer que, pour éviter toute détection, les éleveurs européens qui utiliseraient des stéroïdes anabolisants illégaux auraient recours à des injections intramusculaires plutôt qu'à des implants dans le pavillon de l'oreille dès lors que ceux-ci peuvent demeurer *in situ* pendant une durée allant jusqu'à 120 jours et qu'ils sont plus faciles à détecter.⁷² En conséquence, le scénario d'exposition le plus réaliste pour les calculs présentés dans le tableau 4 de la pièce EC-73 est celui d'une exposition excessive due à la présence de résidus dans les tissus comestibles (muscles et graisse) ayant pour origine des injections intramusculaires, dont l'usage est beaucoup plus probable en Europe qu'au Canada.

105. S'agissant des utilisations non conformes au résumé des caractéristiques du produit, les CE mentionnent la présence de TBA et de zéranol dans les veaux de boucherie (veaux de moins de 45 jours). Cela signifie que certains activateurs de croissance peuvent avoir été utilisés sur des animaux plus jeunes que cela est recommandé, mais n'a aucune implication en ce qui concerne l'éventuelle utilisation impropre d'hormones anabolisantes à un stade ultérieur de la vie des bovins.

106. Concernant la pose simultanée de plusieurs implants, les CE ne présentent simplement aucune preuve liée à la fréquence de l'usage inapproprié de doses multiples au Canada, usage dont l'existence a été signalée par M. Boobis.⁷³ En outre, les études réalisées par les CE elles-mêmes confirment que,

⁷⁰ Projet de rapport de la Commission sur l'évaluation des risques liés à l'utilisation abusive, page 15 (pièce EC-73).

⁷¹ *Ibid.*, paragraphe 16.

⁷² Dans l'étude de Stephany, l'auteur laisse entendre que dans l'Union européenne, le mode d'application des activateurs de croissance est l'injection intramusculaire (pièces EC-49, CDA-12).

⁷³ Réponse de M. Boobis à la question n° 62 du Groupe spécial, pages 50 et 51.

pour la plupart des applications, les résidus restent en deçà des LMR recommandées, même lorsque les doses sont 10 fois supérieures au niveau recommandé⁷⁴, ce qu'a aussi constaté M. Boobis. En conséquence, même dans le cas improbable d'une dose multiple inappropriée, les preuves apportées par les CE elles-mêmes semblent indiquer que les résidus resteraient, pour la plupart, en deçà des seuils de sécurité.

107. Enfin, en ce qui a trait au marché noir des médicaments, les CE avancent l'hypothèse que les mesures d'incitation économique favorisant l'utilisation d'hormones anabolisantes "ne peuvent exclure l'apparition d'un marché noir pour des substances moins coûteuses ou plus efficaces".⁷⁵ Les CE ne présentent aucune preuve d'utilisation illégale de médicaments obtenus au marché noir à des fins anabolisantes sur les bovins au Canada. Bien que les études réalisées par les CE elles-mêmes révèlent que "[d]ans l'Union européenne des douzaines d'hormones illégales sont utilisées"⁷⁶, il n'est pas logique de généraliser le problème apparent de l'utilisation illégale des hormones dans les pays qui interdisent complètement tous les activateurs de croissance en l'étendant au contexte nord-américain où ces substances sont autorisées dans des circonstances spécifiques. D'ailleurs, le fait même que des activateurs de croissance légaux soient disponibles en Amérique du Nord incite à penser que la probabilité d'une utilisation impropre de médicaments illégaux pourrait être beaucoup plus faible au Canada que dans des pays qui interdisent complètement tout activateur de croissance.

108. En conclusion, l'allégation des CE selon laquelle celles-ci ont évalué de façon adéquate les effets indésirables potentiels dus à une utilisation impropre ou abusive, allégation contredite par les experts, ne résiste pas à l'examen. Outre qu'elle est fondée sur plusieurs suppositions faussées, non représentatives de conditions réalistes d'utilisation, l'évaluation ne permet simplement pas d'estimer la fréquence des utilisations impropres ou abusives, ni l'incidence potentielle de ces utilisations sur la santé des personnes dans le cas improbable où elles se produiraient. Cette évaluation ne satisfait pas aux prescriptions régissant l'évaluation des risques au titre de l'article 5:1 et 5:2, telles qu'elles ont été énoncées par l'Organe d'appel dans le précédent différend relatif aux hormones.

g) Autres

109. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 52**, les CE déclarent, encore une fois de façon erronée, que les avis de M. Boobis et de M. Boisseau reposent sur des "suppositions et sur une interprétation frileuse", et ajoutent que ces experts appliquent aux avis des CE des critères plus sévères que ceux qu'ont dû respecter les entreprises initialement autorisées à commercialiser les hormones en tant qu'activateurs de croissance.

110. En premier lieu, les avis de M. Boobis et de M. Boisseau sont fondés sur bien autre chose que des suppositions: ils sont fondés sur des compétences confirmées dans leurs propres domaines de spécialisation. Les CE peuvent se trouver en désaccord avec ces avis, mais cela ne signifie pas, en soi, que ceux-ci sont fondés sur des suppositions. Parmi les parties au présent différend, ce sont les CE elles-mêmes qui font des assertions non soutenues par des preuves scientifiques lorsque, par exemple, elles avancent leur hypothèse concernant la génotoxicité et qu'elles s'appuient sur des méthodes de mesure non validées.

⁷⁴ Lange, I., *et al.*, *Hormone contents in peripheral tissues after correct and off-label use of growth promoting hormones in cattle: Effect of the implant preparations Finaplix-H®, Ralgro®, Synovex-H® and Synovex Plus®* (2001) 109 APMIS 53-65, pages 382 et 383 (pièce EC-17).

⁷⁵ Projet de rapport de la Commission sur l'évaluation des risques liés à l'utilisation abusive, paragraphe 47 (pièce EC-73).

⁷⁶ Stephany, R., *Hormones found in Meat Samples from Regular Controls in the European Union and from US Imports* (2000) Chemical Awareness: Issue 9, page 1 (pièce EC-19). Voir également l'étude de Stephany, page 358 (pièces EC-49, CDA-12).

111. En deuxième lieu, les CE, en accusant M. Boisseau et M. Boobis d'avoir deux poids, deux mesures, ne tiennent pas compte de l'historique de l'évaluation de la sécurité sanitaire de ces substances. Hormis les critères d'examen auxquels ont été soumis les premiers demandeurs d'autorisation des hormones, il demeure que ces hormones ont été examinées à maintes reprises, et autorisées par des autorités nationales et des organismes internationaux de normalisation, tels que le Codex et le JECFA, en plusieurs occasions depuis l'autorisation initiale. Aucun de ces réexamens ultérieurs, qui s'appuient tous sur les méthodes et les preuves scientifiques les plus récentes, n'a permis de découvrir une preuve quelconque d'effets indésirables. Par ailleurs, ce sont les CE qui allèguent à présent qu'elles ont démontré l'existence d'effets indésirables. Il est non seulement raisonnable mais juridiquement nécessaire que les CE mettent en évidence le potentiel de survenance des prétendus effets indésirables, en apportant plus que des hypothèses et des méthodes non validées. Loin de constituer deux poids, deux mesures, ce point de vue soumet simplement les CE à la norme générale.

112. Les CE attachent en outre une importance considérable à une seule déclaration de M. Boobis, selon laquelle les risques associés à la consommation de résidus présents dans la viande d'animaux traités sont "minimaux". Toutefois, les CE font commodément abstraction de la presque totalité des paragraphes précédents de la réponse de M. Boobis, dans lesquels il fait, entre autres, les déclarations suivantes: "aucune information fournie par les CE ne démontre que [l'une ... des six hormones ...] est susceptible de produire des effets négatifs sur l'homme"; "[l]es études de génotoxicité n'apportent aucune preuve convaincante d'éventuels dommages chez les consommateurs"; "il ne devrait y avoir aucun risque pour que de telles expositions provoquent ce type d'effets [indésirables] sur l'homme"; et "rien ne prouve qu'un faible niveau d'exposition occasionne des effets néfastes pour l'homme". [non souligné dans l'original] Si l'on tient compte des réponses ci-dessus de M. Boobis à la question de savoir si les CE ont démontré qu'il existe une possibilité d'effets négatifs, le sens qu'il a voulu donner au mot "minimaux" apparaît donc clairement.

113. Les CE adhèrent aux réponses de M. Guttenplan d'une manière qui ne s'appuie pas sur les avis des autres experts ni sur leurs propres observations. Les CE mentionnent le soutien de M. Guttenplan aux données générées par le dosage RCBA de Klein, malgré les évidentes inquiétudes manifestées par l'ensemble des autres experts à propos de ces données.⁷⁷ Les CE approuvent ensuite la référence favorable que fait M. Guttenplan à l'égard du dosage de Paris pour valider les données du dosage RCBA de Klein, bien qu'elles aient déclaré que la première méthode n'était pas appropriée pour valider la deuxième.⁷⁸ Enfin, les CE mentionnent ces déclarations en termes favorables, sans reconnaître que M. Guttenplan affirmait simplement que "les méthodes d'analyse plus précises actuellement disponibles pourraient être utilisées" [non souligné dans l'original] pour corroborer les inquiétudes des CE, et non que ces méthodes avaient effectivement été utilisées, ni que les inquiétudes des CE avaient été corroborées à l'aide de ces méthodes.

114. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 53**, il suffit de faire remarquer l'omission révélatrice des CE qui, en citant amplement la réponse de M. Guttenplan, n'ont pas relevé la déclaration suivante de l'expert: "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". Il est également révélateur qu'elles aient passé sous silence une déclaration très similaire de M. Boisseau.

115. Les observations des CE sur les réponses des experts à la **question n° 54** prêtent à confusion et sont de nature à induire en erreur. Tout d'abord, immédiatement après avoir cité l'affirmation de M. Boisseau selon laquelle la DJA représente la quantité des résidus en question qui peut être

⁷⁷ Voir les paragraphes 89 à 92 des observations du Canada, ci-dessus.

⁷⁸ Voir les observations des CE, question n° 38.

absorbée quotidiennement "sans occasionner de risque pour la santé" [non souligné dans l'original], les CE concluent que cette réponse signifie qu'"il ne fait alors aucun doute ... qu'il y a un risque", sans expliquer comment l'idée initiale vient soutenir cette conclusion.

116. Ensuite, les CE déforment de la même manière la réponse de M. Boobis en affirmant que la déclaration de cet expert selon laquelle "[l]a norme du Codex [concernant l'absence de risque appréciable] est équivalente à l'objectif établi par les CE selon lequel il ne doit exister "aucun risque lié à une exposition à des résidus additionnels superflus ..."' a la signification suivante: "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 ...". Encore une fois, les CE ne donnent pas d'explication sur la manière dont elles justifient le passage de la première idée à la seconde. En fait, comme le Canada l'a expliqué plus haut⁷⁹, le concept d'"absence de risque appréciable" ne signifie pas que le JECFA/le Codex ait décelé un risque quelconque, quand bien même il serait minimal, mais plutôt que tout risque qui pourrait exister est purement hypothétique (autrement dit, non observable). Or, comme l'a indiqué clairement l'Organe d'appel, une évaluation des risques ne peut pas être fondée sur un risque hypothétique.⁸⁰

117. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 55**, les CE ne sont pas d'accord avec les affirmations des experts, et essaient donc simplement de changer de sujet. Au lieu d'analyser le point de vue unanime des experts selon lequel les risques additionnels n'ont pas été évalués dans les avis des CE, elles choisissent de mettre en cause l'intégrité de ces spécialistes et la légitimité de leurs opinions, puis de détourner l'attention en demandant si le JECFA a effectué une évaluation de ces risques. L'attaque contre les experts est injustifiée: premièrement parce qu'il leur avait été demandé si les CE, et non le JECFA, avaient mené une telle évaluation et, deuxièmement, parce que dans la mesure où ce sont les CE qui mettent en avant l'existence de risques additionnels, c'est à elles qu'il incombe de démontrer cette existence. Quoi qu'il en soit, les experts ont effectivement indiqué que le Comité mixte avait mené une évaluation des risques additionnels et qu'il n'existait aucune préoccupation concernant la possibilité que de tels risques se présentent du fait de la viande d'animaux traités, étant donné les expositions extrêmement faibles attribuables à cette source.

118. Les CE reconnaissent ensuite que le CSMVSP n'a pas analysé les risques additionnels "parce que l'état des connaissances scientifiques à ce moment là ... ne permettait pas de mener l'évaluation à son terme". Étant donné que la justification des interdictions des CE est liée aux inquiétudes concernant les risques additionnels prouvés, cette déclaration constitue rien moins qu'une admission remarquable du fait que les risques additionnels n'ont même pas été évalués.

119. Les observations des CE sur les réponses des experts à la **question n° 56** sont contradictoires.⁸¹ Tout d'abord, elles indiquent que "l'additivité des effets dus à l'exposition à divers œstrogènes est clairement démontrée". Ensuite, elles signalent qu'elles "ont tenté d'effectuer ce type d'évaluation [des risques additifs] lorsqu'elles disposaient d'informations suffisantes, mais elles n'ont pu la mener à bien en raison des lacunes de nos connaissances scientifiques". Quel que soit le cas, ces deux déclarations sont notables si l'on tient compte de l'importance de l'évaluation des risques additionnels pour justifier les interdictions des CE. Et dans la mesure où les études citées par les CE traitent des risques additionnels découlant des œstrogènes, elles ne répondent toujours pas à la question de savoir si les hormones qui proviennent de la viande d'animaux traités contribuent à ces risques additionnels.

⁷⁹ Voir les paragraphes 18 à 21 des observations du Canada, ci-dessus.

⁸⁰ CE – *Hormones*, rapport de l'Organe d'appel, paragraphes 199 et 200.

⁸¹ Il convient également de remarquer l'ironie du fait que les CE reprochent aux experts de ne pas fournir des références précises dans leurs réponses.

120. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 57**, les CE ne tiennent absolument aucun compte des avis de deux des trois experts qui jettent de graves doutes sur les raisons qu'elles invoquent pour justifier leur autorisation des hormones à des fins thérapeutiques et zootechniques. En déclarant qu'en vertu de certaines constatations de l'Organe d'appel cette question n'est ni nécessaire ni pertinente, les CE ne font aucun cas de la nature de la critique des experts concernant le fait qu'elles aient utilisé ces substances à ces fins. Le problème n'est pas de savoir si une violation a été commise en autorisant ces usages, mais que le simple fait que cette autorisation ait été impartie remet en cause les allégations spectaculaires des CE selon lesquelles il n'est pas possible d'établir un seuil pour les effets indésirables découlant de ces hormones. C'est ce que M. Boisseau dénomme un "problème de principe" et qui démontre, selon M. Boobis, que les CE croient qu'il existe en fait une réponse seuil. De plus, l'affirmation selon laquelle l'usage d'œstradiol "à ces fins touche désormais pratiquement à sa fin" ne répond en rien aux critiques.

121. Étant donné que les observations des CE sur les réponses des experts à la **question n° 58** démontrent seulement à quel point leurs arguments reposent sur des situations hypothétiques et des suppositions, rien dans leurs déclarations ne justifie de nouvelles observations du Canada.

122. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 59** concernant l'inexistence de toute évaluation par les CE de la potentialité d'effets indésirables sur le système immunitaire découlant des résidus d'hormones consommés dans la viande d'animaux traités, les CE emploient deux manœuvres de diversion. La première consiste à indiquer que les recommandations internationales existantes selon lesquelles ces substances sont sans danger sont fondées sur des données "caduques". Les CE n'affirment pas que les données ont été remplacées, mais simplement qu'elles sont trop "anciennes". Cette argumentation ne tient compte ni du fait que l'âge des données ne détermine pas leur crédibilité, ni du fait que de toute manière le JECFA a réévalué les hormones à maintes reprises, lorsque de nouveaux renseignements sont devenus disponibles, et que les recommandations n'ont, pour l'essentiel, pas changé. La deuxième manœuvre consiste à soutenir que ce n'est pas aux CE qu'il incombe de démontrer que ces effets indésirables se produiront, mais plutôt au Canada de prouver qu'ils ne se présenteront pas. Pour des raisons qui ont déjà fait l'objet de nombreuses discussions, cette allégation est sans fondement.

123. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 60**, les CE analysent longuement la biodisponibilité du MGA en tant qu'additif alimentaire, et l'activité résultant de la consommation d'implants des cinq autres hormones qui n'auraient pas été éliminés, mais elles apportent, en définitive, peu d'informations pertinentes sur la question de savoir si une voie d'administration entraîne des effets indésirables différents de l'autre voie. Les CE contestent ensuite les observations de M. Boobis sur les risques d'utilisation impropre ou abusive des implants de MGA. Toutefois, il semble que les CE aient cru comprendre que M. Boobis donnait son avis sur l'implantation de MGA, ce qui ne constitue pas un usage approuvé, bien que cet expert ait, sans ambiguïté, fait référence uniquement aux hormones qui pouvaient être administrées par voie d'implants. Dans la mesure où les CE ont mal compris les observations de M. Boobis, les commentaires qu'elles formulent ont peu d'intérêt.

124. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 61** concernant la suffisance de preuves pour procéder à une évaluation des risques associés aux cinq autres hormones, les CE ne font guère que poursuivre leur attaque directe contre l'objectivité et le professionnalisme de MM. Boobis et Boisseau. La participation au présent processus d'experts possédant une ample expérience des évaluations de ces substances par le Comité mixte permet seulement au Groupe spécial de mieux comprendre les preuves scientifiques considérables qui concernent la sécurité sanitaire de ces hormones. Loin de manquer d'objectivité, ces experts sont les mieux placés pour donner au Groupe spécial leur avis sur la suffisance des preuves pour procéder à une évaluation des risques conforme aux techniques reconnues au niveau international et employées par le JECFA. En l'espèce, les deux experts ont indiqué que les preuves étaient suffisantes pour le but recherché.

125. Dans leurs observations sur les réponses des experts à la **question n° 62**, les CE poursuivent leur attaque en prenant cette fois pour cible l'examen complet et approfondi réalisé par M. Boobis de l'ensemble des nouveaux documents qu'elles ont fournis. Bien que les CE soutiennent que "l'examen par un véritable expert de ces mêmes éléments de preuves" ait abouti à des conclusions opposées à celles qu'offre M. Boobis, elles négligent de fournir au Groupe spécial et au Canada l'identité de ce "véritable expert" et la raison pour laquelle ses avis anonymes devraient être considérés comme étant plus dignes de foi que ceux qui ont été proposés par le spécialiste choisi précisément pour ce travail. En tout état de cause, il est difficile de concevoir comment les CE ont pu estimer que l'énumération de lacunes fournie en un seul paragraphe par M. Guttenplan constituait "un point de vue plus réfléchi et plus objectif" que l'analyse de 11 pages élaborée par M. Boobis.

III. OBSERVATIONS SUR LES OBSERVATIONS DES CE CONCERNANT LES RÉPONSES DES ORGANISATIONS INTERNATIONALES

126. Concernant les observations des CE sur les réponses des organisations internationales aux **questions n° 1, 5, 16, 17, 18 et 19**, le Canada ne présente aucune observation pour le moment.

127. Concernant les observations des CE sur les **questions n° 3 et 4**, le Canada renvoie aux paragraphes 12 à 14 du présent document.

128. Concernant la **question n° 7**, le Canada renvoie aux paragraphes 23, 35 à 44, et 83 à 92 du présent document.

129. Concernant la **question n° 8**, le Canada renvoie aux paragraphes 35 à 44 du présent document.

130. Concernant la **question n° 9**, le Canada renvoie aux paragraphes 18 à 21 du présent document.

131. Concernant la **question n° 10**, le Canada renvoie aux paragraphes 12 à 14, 83 à 92, et 116 à 118 du présent document.

132. Concernant la **question n° 11**, le Canada renvoie au paragraphe 77 du présent document.

133. Concernant la **question n° 12**, le Canada renvoie aux paragraphes 16, 17, et 18 à 21 du présent document.

134. Concernant la **question n° 13**, le Canada renvoie au paragraphe 77 du présent document.

135. Concernant la **question n° 14**, le Canada renvoie au paragraphe 5 du présent document.

136. Dans leurs observations sur les réponses à la **question n° 15**, les CE continuent de passer sous silence l'existence du *Code d'usage international recommandé pour le contrôle de l'utilisation des médicaments vétérinaires* du Codex, qui a été mentionné, tant par le Codex que par M. de Brabander.

137. Concernant la **question n° 20**, malgré l'explication du JECFA selon laquelle les trois hormones naturelles avaient été inscrites à l'ordre du jour du Comité mixte en 1999 à l'initiative du secrétariat du Comité pour s'assurer que la totalité des renseignements les plus récents avaient été évalués, les CE insistent sur le fait que, selon leurs propres mots, "la plupart des données étaient les mêmes que les anciennes données". Le Groupe spécial pourrait souhaiter demander au JECFA des éclaircissements supplémentaires à cet égard. Le Canada renvoie également au paragraphe 77 du présent document.

138. Concernant les **questions n° 23, 24, 25 et 26**, le Canada renvoie aux paragraphes 29 à 34 du présent document.

IV. OBSERVATIONS FINALES

139. Comme le démontrent les observations ci-dessus, au lieu d'aborder spécifiquement plusieurs des préoccupations importantes soulevées par les experts sur l'évaluation de la sécurité sanitaire des hormones effectuée par les CE, celles-ci ont décidé, au contraire, de tenter de créer la confusion sur ces questions. À cet effet, elles ont présenté les réponses des experts d'une manière faussée et de nature à induire en erreur, elles ont déformé la signification d'une grande partie des preuves scientifiques et des documents internationaux d'orientation et, ce faisant, elles ont mis en cause le professionnalisme et l'objectivité des experts et des secrétariats des organisations internationales.

140. Toutefois, le Canada est sûr que le Groupe spécial verra clair dans ces manœuvres et se concentrera sur les véritables problèmes et sur les documents scientifiques et techniques légitimes nécessaires pour régler la présente affaire. Enfin, compte tenu de la solidité des réponses des experts et du manque de consistance des observations des CE, le Canada a la certitude que les avis fournis par les experts sont suffisants pour que le Groupe spécial puisse conclure que les interdictions posées par les CE ne sont justifiées par aucune preuve scientifique.
