

ORGANISATION MONDIALE DU COMMERCE

WT/DS321/R/Add.7

31 mars 2008

(08-0914)

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 G 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 F: Add.6

ANNEXE G

PROCÈS-VERBAL DE LA RÉUNION CONJOINTE DU GROUPE SPÉCIAL AVEC LES EXPERTS SCIENTIFIQUES TENUE LES 27 ET 28 SEPTEMBRE 2006

Matinée du 27 septembre 2006

Président

1. J'aimerais souhaiter la bienvenue aux parties, aux experts consultés par le Groupe spécial et aux représentants des organisations internationales en ouverture de cette réunion conjointe des deux Groupes spéciaux, le Groupe spécial *États-Unis – Maintien de la suspension d'obligations dans le différend CE – Hormones* (affaire WT/DS320), et le Groupe spécial *Canada – Maintien de la suspension d'obligations dans le différend CE – Hormones* (affaire WT/DS321). Les experts présents aujourd'hui sont MM. Boisseau, Boobis, Cogliano, De Brabander, Guttenplan et Sippell. Sont également représentés les secrétariats des trois organismes internationaux: la Commission du Codex Alimentarius, le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires, connu sous le nom de JECFA, et le Centre international de recherche sur le cancer (ou CIRC). Leurs représentants sont Mme Angelika Tritscher, Secrétaire du JECFA à l'OMS, et Mme Annika Wennberg, Secrétaire du JECFA à la FAO, M. Kazuaki Miyagishima, Secrétaire du Codex, et M. Cogliano, l'un des six experts consultés par le Groupe spécial, également chef du Groupe identification et évaluation des cancérogènes au CIRC.

2. J'invite maintenant les chefs de délégation de chaque partie à se présenter et à présenter les autres membres de leur délégation. Je vous serais reconnaissant de remettre une liste de vos délégués à la Secrétaire du Groupe spécial si vous ne l'avez déjà fait. La parole est aux Communautés européennes.

Communautés européennes

3. Bonjour. Je m'appelle Theofanis Christoforou. Je suis conseiller juridique principal à la Commission européenne à Bruxelles et j'assumerai les fonctions de chef de délégation pendant ces deux jours. Si vous le permettez, chaque membre de la délégation va se présenter.

4. Bonjour. Je m'appelle Thomas Jürgensen. Je travaille à la Commission européenne.

5. Bonjour. Je m'appelle Sybilla Fries. Je travaille au Service juridique de la Commission européenne, maintenant en poste à Genève.

6. Bonjour, M. le Président. Je m'appelle Gudrun Gallhoff. Je travaille à la Commission européenne, à la Direction générale de la santé et de la protection des consommateurs.

7. Bonjour. Brian Marchant, de la Commission, DG du commerce.

8. Bonjour. Lothar Ehring, Commission européenne, DG du commerce.

9. Bonjour. Je m'appelle Lars Berner et je travaille à la délégation des CE ici à Genève.

10. Nous vous avons présenté la délégation proprement dite, avec ses hauts responsables, ses juristes et autres conseillers. Il s'y ajoute toute une pléiade d'experts, à qui nous allons aussi demander de se présenter, à commencer par M. Dan Sheehan.

11. Daniel Sheehan, du cabinet Daniel M. Sheehan & Associates.
12. Annie Sasco, de l'Université de Bordeaux, épidémiologiste en cancérologie.
13. Manfred Metzler, professeur de chimie alimentaire, Université de Karlsruhe, Allemagne.
14. Niels Skakkebaek, professeur de médecine, croissance et reproduction, Université de Copenhague.
15. Henrik Leffers, microbiologiste, croissance et reproduction, Copenhague.
16. François André, de l'École nationale vétérinaire de Nantes, Laboratoire national de référence pour le contrôle des hormones, Ministère de l'agriculture.
17. Alain Paris, de l'Institut national de recherche agronomique. Ma spécialité est le métabolisme des stéroïdes.
18. Heinrich Meyer, Université technique de Munich. Je dirige les études de biochimie et de physiologie à l'Université technique. Merci.
19. Frederik Vom Saal, de l'Université de Columbia, Missouri, aux États-Unis.
20. La délégation compte en outre des représentants des États membres de la Communauté européenne, qui vont se présenter, si vous le voulez bien. Merci.
21. Jukka Pesola, conseiller, Commission permanente de la Finlande.
22. Christian Forwick, de la mission allemande à Genève.
23. Sebastian Keyserlingk, du Ministère allemand de l'agriculture.
24. Anders Christiansen, de la mission danoise à Genève.
25. Luca Burmeister, de la mission danoise à Genève.
26. Lukas Paul, de la mission allemande à Genève.
27. Cédric Pène, de la mission française à Genève.
28. Blas Vicente, de la mission espagnole à Genève.

Président

29. Merci. Je cède la parole aux États-Unis.

États-Unis

30. Bonjour, M. le Président, Mme et MM. les membres du Groupe spécial. Je m'appelle Jay Taylor et je travaille au Bureau du Représentant des États-Unis pour les questions commerciales internationales. Vous avez à ma gauche Dan Hunter, du Bureau du Représentant à Genève. À ma droite, Mme Adele Turzillo, de l'Administration des produits alimentaires et pharmaceutiques (FDA). À la droite de Mme Turzillo, Steve Wolfson, de l'Agence pour la protection de l'environnement. À sa droite Kelly Stange, du Service étranger du Département de l'agriculture. À sa droite, George York, du Bureau du Représentant des États-Unis pour les questions commerciales internationales à Genève.

Face à lui, Ralph Cooper, de l'Agence pour la protection de l'environnement. À côté de M. Cooper, nous avons Rita Kishore, du Service du contrôle de l'innocuité et d'inspection des produits alimentaires au Département de l'agriculture des États-Unis. À ses côtés, nous avons Richard Ellis, consultant, anciennement à l'Administration des produits alimentaires et pharmaceutiques. Et à côté de lui se tient Gregg Claycamp, de l'Administration des produits alimentaires et pharmaceutiques. Je vous remercie.

Président

31. Je donne maintenant la parole au Canada.

Canada

32. Merci, M. le Président. Je suis Rambod Behboodi, premier secrétaire à la Commission canadienne auprès de l'OMC. J'ai avec moi deux conseils pour discuter de ce sujet, M. Rob McDougall du Bureau du droit commercial à ma gauche, et, à ma droite M. Kevin Thompson, lui aussi du Bureau du droit commercial, au Ministère des affaires étrangères et du commerce international. Les autres membres de la délégation sont, à partir de l'extrême droite, Angela Webb, auxiliaire juridique, Don Grant, conseiller du gouvernement canadien. À côté de M. Thompson nous avons M. Jim MacNeil, chef du Centre des résidus de médicaments vétérinaires à l'Agence canadienne d'inspection des aliments. Également Mme Michele Cooper, première secrétaire de la mission canadienne, et M. Vasken Khabayan, second secrétaire. En face de moi, M. Evan Lewis, de la Direction des règlements et des obstacles techniques au commerce au Ministère des affaires étrangères et du commerce international, et M. Bill Bryson, du Ministère de l'agriculture. Je vous remercie.

Président

33. Merci. Pour continuer, je vous présente les membres des Groupes spéciaux. À ma droite, voici M. William Ehlers, Ambassadeur d'Uruguay en Inde. À ma gauche, Mme Claudia Orozco, ancienne haute fonctionnaire du gouvernement colombien et qui travaille maintenant à Bruxelles comme consultante indépendante. Et moi-même, Tae-yul Cho, qui préside ces Groupes spéciaux. Je suis ambassadeur et représentant adjoint de la mission coréenne à Genève. Les deux Groupes spéciaux sont composés des mêmes personnes et, en accord avec les parties, nous allons tenir une réunion conjointe avec les experts consultés par les Groupes spéciaux.

34. J'aimerais aussi vous présenter les membres du Secrétariat qui seconderont le Groupe spécial: M. Yves Renouf, juriste auprès du Groupe spécial, Mme Xuwei Feng, Secrétaire du Groupe spécial, et Mmes Gretchen Stanton, Serra Ayrat et Christiane Wolff, de la Division de l'agriculture et des produits de base du Secrétariat de l'OMC. Enfin, j'aimerais informer les parties de la présence de M. Walters Nsoh, stagiaire à la Division de l'agriculture, et de Mme Esther Katende, stagiaire à la Division des affaires juridiques de l'OMC.

35. Ainsi que vous le savez tous, à la demande commune des parties, le Groupe spécial a décidé que cette réunion avec les experts pourrait être suivie par le public grâce à une diffusion télévisée en circuit fermé. Je salue aussi les personnes qui suivent actuellement cette réunion d'une autre pièce. Je voudrais rappeler aux personnes qui nous regardent et qui n'appartiennent pas au Secrétariat qu'il leur est interdit d'enregistrer ou de filmer les débats. Pour assurer un bon déroulement de la séance et par courtoisie pour tous, je demanderais également à vous tous, que vous participiez à la réunion ou que vous la suiviez, d'éteindre vos téléphones portables pendant toute la durée de la réunion.

36. J'aimerais souligner par ailleurs que les parties pourront demander la fermeture des microphones publics lorsque les débats porteront sur des documents ou des renseignements

confidentiels. Enfin, si la réunion est ajournée ou suspendue, j'indiquerai à quelle heure elle reprendra, dans l'intérêt de toutes les personnes ici présentes, mais aussi de celles qui suivront les discussions depuis la salle de conférences II.

37. Je vous rappelle en outre que les réunions des Groupes spéciaux de l'OMC sont enregistrées et que, pendant la réunion d'aujourd'hui et celle de demain, une interprétation simultanée en anglais, en espagnol et en français sera assurée dans le cadre de la diffusion publique en circuit fermé de cette audition dans la salle de conférences II à la demande des parties. Donc, pensez à ouvrir votre micro quand vous vous adressez au Groupe spécial et, surtout, parlez lentement. Permettez-moi de compatir avec les interprètes, vu le caractère extrêmement technique de la réunion. J'aimerais aussi rappeler aux experts et aux parties les contraintes et les difficultés inhérentes à l'interprétation, et leur dire que, par conséquent, un discours technique ne peut être correctement interprété que s'il est prononcé à un rythme raisonnable. Dans la mesure du possible, remettez aux interprètes les notes ou textes que vous aurez éventuellement préparés à l'avance de manière à leur faciliter la tâche et à obtenir une interprétation fidèle.

38. Pour faire un bref historique des délibérations des Groupes spéciaux, je rappellerai que, à sa réunion du 17 février 2005, l'Organe de règlement des différends a décidé, conformément à l'article 6 du Mémoire d'accord sur le règlement des différends, d'établir deux Groupes spéciaux à la demande des Communautés européennes. Je rappellerai d'autre part que les Groupes spéciaux ont tenu une première réunion de fond conjointe avec les parties et tierces parties du 12 au 15 septembre 2005.

39. À la suite de cette première réunion de fond, le Groupe spécial a décidé le 20 octobre 2005 de consulter des experts ayant des connaissances scientifiques spécialisées sur la question faisant l'objet du différend. En concertation avec les parties, le Groupe spécial a adopté des procédures de travail pour ses consultations avec les experts scientifiques et techniques. Ces procédures de travail ont été communiquées aux parties le 25 novembre 2005.

40. Le Groupe spécial a reçu des suggestions d'experts de trois organismes internationaux (Commission du Codex Alimentarius, Comité mixte d'experts FAO/OMS des additifs alimentaires et CIRC), ainsi que des parties. Au terme de consultations avec les parties sur les experts proposés, le Groupe spécial a nommé, ainsi que je l'ai dit, MM. Boisseau, Boobis, Coglianò, De Brabander, Guttenplan et Sippell en qualité d'experts scientifiques dans le présent différend.

41. Conformément aux procédures de travail arrêtées, et après avoir examiné les observations des parties, le Groupe spécial a adressé des questions aux experts et aux organismes internationaux le 13 avril 2006. Il a été demandé aux experts de donner leurs réponses par écrit avant le 12 juin 2006, réponses qui ont été communiquées aux parties. Les observations et contre-observations reçues des parties et les réponses des experts ont été transmises aux experts en juillet.

42. La réunion d'aujourd'hui a pour objet de permettre au Groupe spécial d'obtenir des éclaircissements sur les questions scientifiques et de discuter des réponses écrites des experts aux questions posées. La possibilité sera aussi donnée aux parties de débattre des réponses des experts aux questions.

43. Cette réunion de deux jours se déroulera de la façon suivante. Avant de commencer à examiner les questions scientifiques précises à l'étude, le Groupe spécial invitera d'abord tous les experts et les représentants des organismes internationaux à se présenter et à prononcer quelques mots d'introduction, notamment à la lumière des observations écrites des parties sur leurs réponses. Mais ces mots d'introduction devraient être aussi généraux que possible puisque nous traiterons ultérieurement de chaque question plus en détail.

44. Ensuite, le Groupe spécial organisera ses discussions en cinq domaines correspondant à peu près aux différentes sections des questions écrites qu'il a posées aux experts. Je vous préciserai de quels domaines il s'agit dans un instant. Dans chacun de ces cinq domaines, je donnerai la parole aux parties pour qu'elles puissent poser des questions aux experts sur la base des informations et observations déjà reçues par écrit, soit à un expert particulier, soit aux experts en général. Le Groupe spécial pourra également poser des questions au début ou à la suite des questions des parties, selon le sujet traité. Une fois terminé le processus de questions-réponses dans un domaine, j'inviterai les experts et les représentants des organismes internationaux à faire quelques commentaires en conclusion, s'ils le souhaitent, avant que l'on passe à un autre domaine. En plus des quatre domaines prédéfinis, nous en avons prévu un cinquième qui englobera toutes autres questions non abordées dans les quatre premiers.

45. En ce qui concerne les questions posées par les parties aux experts, le Groupe spécial procédera comme suit. Dans chaque domaine, le Groupe spécial invitera en premier les Communautés européennes à poser leurs questions aux experts. Puis ce sera le tour des États-Unis et du Canada, qui pourront en outre poser des questions faisant suite à celles des Communautés européennes. Puis ces dernières pourront de nouveau poser des questions faisant suite à celles des États-Unis et du Canada. Sachant que, officiellement, on est en face de deux affaires différentes, le Groupe spécial veillera à ce que les parties aient toute la possibilité de poser les questions nécessaires à une bonne compréhension de la situation. Il note toutefois que les questions scientifiques sont semblables dans les deux affaires et il prie instamment les parties d'éviter de poser deux fois la même question. N'oubliez pas que cette réunion a été organisée principalement pour entendre les vues des experts et que les parties auront amplement l'occasion de s'exprimer à notre réunion de la semaine prochaine.

46. Enfin, une fois que nous aurons traité chacune des cinq sections, j'inviterai chaque expert et les représentants des organismes internationaux à présenter leurs conclusions à la lumière des débats qui auront eu lieu. Je n'ai pas l'intention d'inviter les parties à présenter des observations finales à cette réunion puisqu'elles auront la possibilité d'approfondir tel ou tel point important au cours de la seconde réunion de fond du Groupe spécial avec les parties qui aura lieu lundi et mardi prochains.

47. J'aimerais souligner que le Groupe spécial pourra poser des questions complémentaires à tout moment pendant les débats. D'autre part, même si le Groupe spécial et les parties peuvent interroger un ou plusieurs experts en particulier, tous les experts auront entière liberté pour répondre à telle ou telle question précise si tel est leur désir. Les parties et les experts qui auront des observations à faire sont priés d'éviter le plus possible de répéter ce dont ils ont déjà informé le Groupe spécial par écrit. Je me permets également de vous rappeler que l'on attend des experts et des représentants des organismes internationaux qu'ils répondent aux questions d'ordre scientifique et technique; ils devront s'abstenir d'aborder des questions juridiques, comme les questions concernant l'interprétation de l'Accord SPS.

48. Je voudrais aussi rappeler que la réunion d'aujourd'hui a pour but de profiter de la présence d'experts pour éclairer le Groupe spécial sur les questions scientifiques qui nous sont soumises. Les experts consultés par le Groupe spécial ont été choisis à l'issue de longues consultations. Au nom du Groupe spécial, je les remercie de leurs contributions et de leur présence parmi nous. Je ne doute pas que les parties sauront elles aussi tirer le meilleur parti de leurs compétences pendant ces deux journées.

49. J'ajoute que le Secrétariat va établir un résumé de tous les renseignements fournis par les experts et les organismes internationaux dans leurs réponses écrites aux questions ainsi qu'une transcription des renseignements communiqués par les experts et les représentants des organismes internationaux au cours la réunion d'aujourd'hui et de demain. Il sera demandé à chaque expert de lire

ce résumé et cette transcription pour en vérifier l'exactitude. Ces documents seront intégrés aux rapports du Groupe spécial sur les différends en cause.

50. Je termine par une précision importante: les membres du Groupe spécial n'ont aucune compétence scientifique. Je prie donc les experts d'en tenir compte dans leurs réponses aux questions et de nous fournir leurs explications dans la langue de tous les jours, en donnant, si besoin est, des éclaircissements sur les notions de base. Pour que nous ayons une idée plus claire des questions relatives aux six hormones en cause, j'inviterai aussi toutes les personnes qui prendront la parole à préciser à quelle hormone se rapportera leur question ou leur réponse.

51. Voici donc les cinq domaines dont je vous ai parlé plus tôt. Pour que le débat soit bien ciblé, le Groupe spécial aimerait articuler la réunion autour de quatre domaines en rapport avec ses questions écrites initiales: le premier domaine concerne les termes et définitions et correspond pour l'essentiel à la section A des questions écrites du Groupe spécial aux experts; le deuxième domaine concerne les techniques d'évaluation des risques, et correspond en gros à la section B des questions du Groupe spécial, et à certaines de ses questions aux organismes internationaux; le troisième domaine se rapporte aux preuves scientifiques pertinentes, et correspond à peu près à la section D des questions du Groupe spécial aux experts; le quatrième domaine concerne l'évaluation des risques par les CE, et correspond en gros à la section C et à certains éléments de la section D des questions du Groupe spécial; le cinquième domaine, comme je l'ai indiqué, englobe les autres aspects, c'est-à-dire les questions complémentaires qui n'entrent pas dans les catégories précédentes.

52. Dans leurs réponses, les experts pourront, s'ils le souhaitent, renvoyer à divers documents, y compris aux communications et pièces des parties. Ces documents sont rangés dans les classeurs qui se trouvent dans le placard que vous voyez là-bas, ou stockés sur CD-ROM. Les CD-ROM sont à votre disposition et vous pourrez les lire sur les ordinateurs portables placés près de vos sièges. Le personnel du Secrétariat est là pour vous aider à trouver ces documents en cas de besoin.

53. Si vous n'avez pas de commentaires ou de questions, nous allons entendre les quelques mots d'introduction dont les experts voudront peut-être nous faire part. Tout d'abord, je leur donnerai la parole par ordre alphabétique, en commençant par M. Boisseau, puis nous passerons aux représentants des organismes internationaux. M. Boisseau, vous avez la parole.

M. Boisseau

54. Merci, M. le Président. Tout d'abord je voudrais m'excuser pour ma voix, j'ai attrapé un rhume il y a quelque temps et je crains que ma voix ne soit pas très claire mais je ferai au mieux pour pouvoir me faire comprendre. Donc je m'appelle Jacques Boisseau et j'ai arrêté ma vie professionnelle depuis quatre ans. Auparavant j'ai dirigé l'Agence nationale du médicament vétérinaire en France (ANMV) pendant 20 ans. J'étais membre du Comité des médicaments vétérinaires de l'Union européenne pendant 14 ans et je l'ai dirigé pendant six ans lorsqu'il était encore à Bruxelles. J'ai participé pendant 13 ans à toutes les réunions du JECFA et j'ai eu l'honneur de le présider à quatre reprises et d'en être le Vice-Président à cinq reprises. Enfin, j'ai, pendant une quinzaine d'années, été responsable de la délégation française au CCRVDF, c'est-à-dire au Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments. Donc, j'ai précisé dans mon curriculum vitae que je n'avais pas travaillé scientifiquement dans le domaine des hormones à ces titres-là. Je n'avais donc pas publié quoi que ce soit à ce sujet-là et je suppose que j'ai eu l'honneur de faire partie de ce Groupe spécial d'experts au titre de mon expérience en matière d'évaluation de la sécurité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments. Je voudrais faire trois remarques maintenant qui seraient susceptibles d'aider aux débats qui vont avoir lieu pendant ces deux jours.

55. La première remarque est la suivante: les experts ont fait l'objet de 64 questions précises et il leur est apparu de répondre précisément à ces questions. En conséquence, je pense qu'il serait

convenable que les commentaires sur les réponses des experts, voire les critiques, portent sur ces réponses au regard des questions posées et non pas au regard de questions qui n'ont pas été posées. Une deuxième remarque consisterait à proposer que nous ayons tous ensemble une compréhension commune de la procédure d'analyse de risque. Je veux dire par là qu'il faudrait que nous puissions clarifier ensemble, et d'un commun accord, ce qui relève de la procédure d'évaluation du risque comparé à la procédure de gestion du risque; que nous soyons également capables d'avoir une compréhension commune de ce qui est un danger, un potentiel, un "hazard" en anglais, et de ce qui est un risque. Enfin, que nous puissions avoir une commune approche de ce qui est une évaluation du risque qualitative au regard de ce que l'on pourrait appeler une évaluation du risque quantitative. Enfin pour terminer, car je voulais être bref, je pense qu'il faudrait que nous arrivions à clarifier ensemble les spécificités de la conduite d'une analyse de risque pour une substance endogène comparée à ce qu'elle devrait être pour des substances xénobiotiques. Voilà, M. le Président, je vous remercie.

Président

56. Merci. M. Boobis, c'est à vous.

M. Boobis

57. Merci, M. le Président. Je m'appelle Alan Boobis. J'enseigne actuellement en pharmacologie biochimique à l'Imperial College de Londres, où je dirige aussi le Département de toxicologie sanitaire. Après avoir suivi une formation en pharmacologie à l'Université de Glasgow, j'ai participé à partir de 1976 à des études du métabolisme xénobiotique de composés étrangers et en toxicologie, notamment sur les mécanismes de carcinogenèse par les agents de contamination alimentaire. Depuis 15 ans, je fais partie, à titre indépendant, de comités consultatifs nationaux, régionaux et internationaux chargés d'émettre des avis sur la sécurité des produits chimiques, aussi bien les pesticides que les médicaments vétérinaires et les produits de consommation. J'ai publié plus de 200 articles dans des revues professionnelles, dont quelques-uns sur des problèmes de recherche concernant les hormones. J'ai actuellement avec moi deux doctorants et un chargé de recherche postdoctorat qui étudient la toxicité des œstrogènes.

58. J'ai très peu d'observations à faire précisément sur la question du jour parce que je me réserve pour répondre longuement aux questions posées. Pour l'instant, je n'ai qu'une observation d'ordre général: quand on évalue les risques, il faut bien se dire qu'il est impossible d'établir le degré de sécurité avec une certitude totale. La sécurité est une notion liée à la probabilité d'un danger, raison pour laquelle nous utilisons des expressions comme "absence de risque appréciable". En matière d'évaluation des risques, le risque zéro n'existe pas, parce que, scientifiquement parlant, le risque est assimilé à une probabilité – la probabilité d'un effet nocif compte tenu du danger du composé et des conditions particulières d'exposition à l'agent en cause. Merci.

Président

59. Merci. M. Cogliano, je vous prie.

M. Cogliano

60. Merci, M. le Président, et merci aux membres du Groupe spécial. Je m'appelle Vincent Cogliano. Je dirige le Programme des monographies du Centre international de recherche sur le cancer à Lyon (France). Les monographies du CIRC sont un ensemble d'études scientifiques pour lesquelles nous invitons des groupes de travail internationaux composés d'experts à évaluer les risques de cancérogénicité présentés par divers agents. D'abord concentrés sur les agents chimiques, les experts se sont ensuite intéressés aux facteurs d'exposition professionnels, aux mélanges chimiques,

aux éléments du mode de vie, aux agents physiques et biologiques. Depuis 35 ans qu'existe le Programme de monographies, nous nous sommes penchés sur plus de 900 agents et en avons recensé environ 400 qui peuvent être cancérogènes pour l'homme, dont 100 agents réputés provoquer le cancer chez l'être humain.

61. Je dirai que je suis ici à un double titre, en partie en tant que représentant du Centre international de recherche sur le cancer, mais aussi en tant que membre du comité d'experts. Avant d'entrer au CIRC, j'ai travaillé pendant presque 20 ans à l'Agence pour la protection de l'environnement des États-Unis à Washington D.C.; j'étais chargé, au Bureau de la recherche et du développement, d'évaluer les risques sanitaires liés aux produits chimiques présents dans l'environnement. Je ne ferai pas aujourd'hui de déclaration particulière sur l'évaluation des risques ni sur les risques, mais je me tiens à la disposition du Groupe spécial pour répondre à toute question éventuelle. Je vous remercie.

Président

62. Je passe maintenant la parole à M. De Brabander. S'il vous plaît.

M. De Brabander

63. Merci, M. le Président. Je m'appelle Hubert De Brabander. Je sais que mon nom est difficile à prononcer pour les non-néerlandophones mais tout va bien se passer. Vous pouvez m'appeler autrement ou me donner un surnom si vous préférez. Je viens de Belgique, de la Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Gand. J'ai une formation de chimiste et, pendant mon doctorat, j'ai décroché un diplôme de chimie de l'environnement; d'ailleurs, l'environnement est une cause que je défendrai jusqu'à la fin de ma vie. Ensuite, on m'a offert un poste à la Faculté de médecine vétérinaire, où j'exerce encore aujourd'hui comme chef du Département de la santé vétérinaire publique et de la sécurité alimentaire. Au fil des années, je me suis surtout occupé de chimie analytique, d'analyse des résidus. J'ai fait un deuxième doctorat en chimie analytique des aliments (aggregaat hoger onderwijs) et un doctorat en science vétérinaire. Comme vous le voyez, mon bagage est dans la chimie analytique mais, avec les années, je me suis un peu "vétérinarisé", si je puis dire. C'est ce bagage que je veux mettre au service du Groupe spécial, avec mes connaissances de l'analyse des résidus et mon expérience pratique du contrôle des composés licites et illicites. Merci.

Président

64. Merci. M. Guttenplan.

M. Guttenplan

65. Je suis M. Guttenplan. J'ai un doctorat en chimie mais, depuis plus de 30 ans, mes domaines de travail sont la biochimie et la carcinogénèse. J'ai aussi une maîtrise en santé publique et en sciences de l'environnement. Voilà plusieurs années que j'enseigne la biochimie et je m'occupe de carcinogénèse depuis 30 ans. Pour répondre aux questions posées, je dirai que, selon moi, l'un des points les plus difficiles à évaluer est la notion de "potentiel". C'est un qualificatif qui revient souvent – carcinogène potentiel, danger potentiel – et qui nous renvoie à la notion de risque; tout produit chimique ou presque peut être toxique si la dose est suffisamment élevée. Je pense que c'est un élément que le Groupe spécial a eu beaucoup de difficulté à déterminer. Qu'est-ce qu'une dose dangereuse, et est-ce que les doses d'hormones présentes dans le bétail se retrouvent chez l'être humain à des niveaux dangereux? Je me tiens à votre disposition pour répondre à vos questions tout au long de cette journée. Merci.

Président

66. Merci. M. Sippell, c'est à vous.

M. Sippell

67. Merci, M. le Président. J'ai préparé en guise d'introduction quelques diapositives en PowerPoint¹ (Première diapo s'il vous plaît.) Voilà, vous pourrez mieux me situer; je suis le seul des experts à être médecin, plus précisément professeur de pédiatrie. En outre, je dirige la Division d'endocrinologie et de diabétologie pédiatriques depuis maintenant plus de 25 ans, et je suis aussi à la tête d'un laboratoire d'endocrinologie pédiatrique assez développé. Notre spécialité, c'est de faire des analyses fines des stéroïdes auprès de très petits échantillons d'enfants, de prématurés et d'adultes.

68. (Diapo suivante – uniquement la première ligne.) Je suis assez nouveau dans la partie et je trouve très intéressant que ce débat soit déjà vieux de plus d'une décennie; d'autre part, à ma connaissance, aucun pédiatre, ni même aucun endocrinologue pédiatre n'a jamais fait partie de nos comités d'experts. Sauf erreur de ma part, aucun des organismes scientifiques dynamiques dans le domaine n'a non plus participé à ces débats – je pense par exemple à la Lawson Wilkins Paediatric Endocrine Society, active en Amérique du Nord, non seulement aux États-Unis mais aussi au Canada, ou à la Société européenne d'endocrinologie pédiatrique. Situation incompréhensible et paradoxale quand on sait que les enfants prépubères constituent indéniablement le groupe de population le plus sensible et le plus vulnérable.

69. (Point suivant; merci, nous allons nous attarder un peu.) Les enfants ont la masse corporelle la plus petite mais l'espérance de vie la plus longue et (suivante, s'il vous plaît), selon moi, ma mission consiste à prendre la défense et à me faire le porte-parole des enfants avec leurs besoins particuliers. Une chose est sûre: les enfants ne sont pas seulement des petits hommes mais des êtres très spéciaux, et ils sont notre avenir. Dans mes lectures (suivante, je vous prie), j'ai acquis le sentiment que l'une des clés de tout le débat en cours réside dans la valeur du bioessai hypersensible aux levures recombinantes pour l'œstradiol. Je voudrais vous rappeler que cet essai hypersensible a été conçu dans les instituts nationaux de la santé, qui représentent aux États-Unis les organismes de recherche les plus importants et les plus en pointe. Et la découverte récente, par nos collègues américains – qui, de manière générale, ne remettent pas en question la valeur de cet essai (suivante, s'il vous plaît) – de niveaux d'œstradiol (E2 désigne l'œstradiol, stéroïde sexuel féminin) nettement plus élevés chez les filles prépubères que chez les garçons apporte immédiatement pour la première fois une explication à des caractéristiques fondamentales de la biologie humaine. Beaucoup de questions encore sans réponse, des questions de biologie simples, peuvent aujourd'hui être résolues avec cet essai hypersensible extrêmement novateur de l'œstradiol avec de petits échantillons biologiques. La puberté, par exemple, arrive en moyenne un an plus tôt chez les filles que chez les garçons. Cela s'explique facilement par une production endogène d'œstrogènes plus forte chez les filles, à partir des ovaires, lesquels ne sont pas en repos mais légèrement actifs à l'âge qui précède la puberté. Deuxième point, la maturation osseuse est beaucoup plus rapide chez les filles que chez les garçons, avec pour résultat qu'elle survient en moyenne à 15 ans chez les premières et à 17 ans chez les seconds.

70. (Point suivant.) À l'âge adulte, la taille des femmes fait en moyenne 13 centimètres de moins que celle des hommes: dans toutes les populations, les hommes sont plus grands que les femmes. La seule explication réside dans le fait que, avant la puberté, la sécrétion d'œstrogènes est plus forte chez les filles que chez les garçons. (Suivante.) De même, c'est ce qui explique directement que le rapport entre le poids et la taille, ou l'indice de masse corporelle, soit plus élevé chez les filles que chez les garçons au début d'une puberté normale. Nous avons la preuve que la présence d'œstrogènes augmente le poids, et vous pourrez voir à l'image suivante une illustration de nos recherches. À

¹ Pour les diapositives de M. Sippell, voir l'Appendice 1 du présent procès-verbal.

gauche de l'image, dans la partie jaune, nous avons 50 filles caractérisées par une puberté générale précoce – dès l'âge de deux ans pour certaines d'entre elles – et chez qui nous avons diagnostiqué déjà deux écarts types avec un poids supérieur à la moyenne compte tenu de l'âge et du sexe. Par conséquent, la présence d'œstrogènes – en l'espèce la sécrétion excessive d'œstrogènes endogènes – entraîne une augmentation du poids. Et nous avons montré qu'un traitement de ce déséquilibre n'augmente pas le poids: vous pouvez constater que l'écart type des IMC reste stable ou baisse.

71. (Diapo suivante, s'il vous plaît, et j'en arrive à la fin de mon exposé.) L'existence d'une puberté générale précoce, comme je vous l'ai expliqué, est dix fois plus fréquente chez les filles que chez les garçons. Il y a une seule explication à cela: les taux d'œstrogènes avant la puberté sont plus importants chez les filles que chez les garçons. (Suivante.) *A contrario*, les pubertés tardives dues à la constitution de l'individu sont beaucoup plus courantes chez les garçons que chez les filles.

72. (Et maintenant la dernière diapositive.) Passons aux aspects éthiques, que nous devrions toujours avoir présents à l'esprit. Pour vérifier si la consommation de bœuf aux hormones accroît les taux d'œstrogènes chez les enfants prépubères, on ne peut effectuer des tests sur des enfants en bonne santé car ce serait les exposer à un préjudice physique et psychologique. (Et je termine.) Ce serait également aller contre l'éthique que de faire des comparaisons, avec des échantillons importants, entre des enfants consommant du bœuf aux hormones et des enfants mangeant de la viande non traitée – démarche préconisée par certains comme j'ai pu le lire dans plusieurs commentaires. Nous devons mettre les enfants à l'abri de tout essai clinique non nécessaire. Cela est écrit non seulement (allez plus loin, s'il vous plaît) dans la Déclaration d'Helsinki, mais aussi dans tout bon manuel de pratique clinique et dans les règles publiées récemment par le Parlement européen sur l'amélioration de la qualité des médicaments destinés aux enfants. Je vous remercie de votre attention.

Président

73. Merci. J'invite maintenant M. Miyagishima, représentant du Codex, à prendre la parole.

M. Miyagishima

74. Merci, M. le Président, et merci à tous les membres du Groupe spécial d'avoir invité le Secrétariat de la Commission du Codex Alimentarius à cette audition. La Commission du Codex Alimentarius est l'un des trois organismes internationaux de normalisation nommément cités à l'annexe A de l'Accord SPS. Elle a été créée au début des années 60 par la FAO et l'OMS en tant qu'organe intergouvernemental agissant sous l'égide des deux organisations mères. Elle a pour activité centrale la production de normes alimentaires et d'autres textes assimilés à portée internationale pour protéger la santé des consommateurs et assurer un commerce équitable des denrées alimentaires. En adoptant des normes internationales, le Codex joue le rôle d'un organe international de gestion des risques, si l'on s'inscrit dans le cadre général de l'analyse des risques. À ce titre, le Codex n'effectue aucune évaluation de risques mais s'appuie à ce chapitre sur le travail accompli par les organes scientifiques de la FAO et de l'OMS. Tous les États membres de la FAO et de l'OMS peuvent adhérer à la Commission du Codex Alimentarius. Actuellement, 174 pays en sont membres, qui représentent plus ou moins 99 pour cent de la population mondiale. Une des organisations membres du Codex, la Communauté européenne, a adhéré officiellement en novembre 2003. La plus haute instance du Codex est la Commission du Codex Alimentarius, qui se réunissait tous les ans dans les années suivant la création du Codex, mais qui est ensuite passée à un rythme d'une réunion bisannuelle, avant de revenir à une réunion par an en 2003.

75. La Commission adopte le texte final des normes élaborées par ses organes subsidiaires, dont le nombre dépasse la vingtaine et qui exercent dans différents champs de spécialité. Dans les années 80, le Codex a décidé d'étendre son activité aux résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments. Le Codex a donc constitué le Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires

dans les aliments, connu sous le sigle CCRVDF. Le Comité s'est réuni pour la première fois en 1986, puis tous les ans jusqu'en 1992; depuis, il se réunit plus ou moins tous les 18 mois. Le CCRVDF s'occupe en qualité d'organe de la Commission du Codex Alimentarius des questions relatives aux résidus de médicaments vétérinaires présents dans la nourriture mais, comme je l'ai déjà dit, il ne procède à aucune évaluation des risques. Toutes les recommandations adressées par ce comité à la Commission sont fondées sur les avis scientifiques du JECFA. Le domaine de travail du JECFA dépasse naturellement la simple question des résidus de médicaments vétérinaires et porte sur les additifs et les polluants présents dans la nourriture; à ce titre, il conseille d'autres organes subsidiaires de la Commission du Codex Alimentarius

76. M. le Président, je viens de vous brosser un tableau rapide de l'histoire et de la mission de la Commission du Codex Alimentarius et je suis prêt à vous apporter d'autres éclaircissements ou des informations en complément des informations que je vous ai fournies par écrit. Je voudrais souligner le fait que nous représentons – avec les autres secrétaires du JECFA – nos organes respectifs et, comme dans mon cas, nous ne représentons pas directement les États membres. Je serai heureux de répondre aux questions portant sur les procédures et les faits, mais j'éviterai de faire sur ces questions la moindre observation qui tiendrait du jugement de valeur, ou de me lancer dans une analyse ou une évaluation de données scientifiques. Merci, M. le Président.

Président

77. Merci. J'invite maintenant les représentants du JECFA, Mmes Tritscher et Wennberg, à prendre le micro pour nous faire part de leurs premières observations.

Mme Tritscher

78. Merci, M. le Président. Je m'appelle Angelika Tritscher; je travaille à l'Organisation mondiale de la santé, ici à Genève, dans le cadre du Programme international sur la sécurité chimique. À l'intérieur de ce programme, je suis chargée du Programme des produits chimiques dans les aliments. La principale tâche au titre de ce programme consiste à assurer le secrétariat scientifique d'organismes spécialisés internationaux qui évaluent les risques posés par les résidus chimiques présents dans la nourriture. Nous comptons deux organismes spécialisés: le JECFA et la JMPR (Réunion conjointe sur les résidus de pesticides), laquelle ne nous intéresse pas dans le cas présent. Le premier, ainsi qu'on l'a dit, est le Comité conjoint sur les additifs alimentaires, qui, malgré son nom, comme on l'a signalé antérieurement, ne s'occupe pas uniquement des additifs alimentaires mais aussi des polluants, des toxines naturelles et des résidus de médicaments vétérinaires présents dans les aliments.

79. Ma formation en deux mots: j'ai fait des études en science alimentaire, sanctionnées par une maîtrise, suivie d'un doctorat en toxicologie biochimique. Toutefois, ainsi qu'on l'a mentionné, je ne suis pas ici en qualité d'expert scientifique. Mon rôle, au sein du Groupe spécial, c'est d'expliquer les procédures du JECFA ainsi que les méthodes d'évaluation des risques et les définitions employées, en tant que secrétaire scientifique du Comité.

80. Je vais vous expliquer rapidement ce qu'est le JECFA. Il s'agit d'un organisme d'experts scientifiques international indépendant administré conjointement par la FAO et l'OMS. Ce n'est pas un comité permanent, de sorte que les experts du JECFA invités à chaque réunion changent selon l'ordre du jour et le travail à faire. Comme on l'a indiqué précédemment, s'agissant de la sécurité alimentaire à l'échelle internationale, le JECFA est l'organisme chargé de l'évaluation des risques et n'exerce aucune activité de gestion des risques, tâche qui revient, au niveau international, au Codex et à ses organes subsidiaires. Ainsi qu'on l'a dit, le JECFA est administré conjointement par la FAO et l'OMS, lesquelles remplissent des fonctions complémentaires pour ce qui est d'administrer le Comité et d'inviter leurs experts respectifs. Le rôle du secrétariat de l'OMS, qui reflète celui de l'OMS, est

d'inviter des experts rompus à faire une évaluation toxicologique des données disponibles; on procède ensuite à une évaluation des risques de concert avec la FAO (mes collègues du secrétariat de la FAO vous expliqueront plus dans le détail le rôle de cette organisation et de ses experts en général). L'évaluation toxicologique incombe aux experts de l'OMS.

81. Le JECFA s'est réuni pour la première fois il y a 50 ans, en 1956, ce qui signifie qu'il est né avant moi et avant la Commission du Codex Alimentarius. Au fil des ans, le JECFA a véritablement ouvert la voie en établissant les principes sur la base desquels sont actuellement évalués, au niveau international aussi bien que national, les risques posés par les produits chimiques contenus dans les aliments. Depuis, les choses n'ont cessé de s'améliorer, comme en témoignent les comptes rendus des réunions du JECFA. Toutes ses publications sont publiques, ce qui veut dire que l'on peut les trouver aujourd'hui sur Internet, mais aussi sous forme imprimée. À l'issue de chaque réunion, nous publions un compte rendu qui renseigne précisément sur les données utilisées pendant les débats. Nous éditons également des monographies, dans la série de l'OMS sur les additifs alimentaires, qui décrivent dans le détail la base de données toxicologiques au complet, avec toute la liste des documents de référence. Voilà pour la transparence des résultats des procédures du JECFA. Je me ferai un plaisir de répondre à toute question concernant ces procédures, notamment sur les méthodes d'évaluation des risques, entre autres. Je donne donc la parole à mon collègue de la FAO. Merci.

Mme Wennberg

82. Merci, M. le Président. Je m'appelle Annika Wennberg et, comme l'a dit ma collègue Mme Tritscher, je suis secrétaire du JECFA à la FAO. Nous travaillons ensemble et nous nous complétons au sein du JECFA, comité scientifique indépendant de stature internationale. Ainsi qu'on l'a également indiqué, le JECFA ne date pas d'aujourd'hui, puisqu'il est en place depuis 1956, et il a en fait commencé à évaluer des médicaments vétérinaires en 1987. La première réunion consacrée aux résidus de médicaments vétérinaires s'est tenue en 1987, et le JECFA a aussi entrepris d'élaborer des principes généraux pour l'évaluation des résidus de médicaments vétérinaires présents dans les aliments. En vertu de la constitution de la FAO, le JECFA se réunit conformément à l'article 6, qui dit que la Conférence du Conseil de la FAO peut créer des comités et des groupes de travail pour effectuer des études et produire des rapports sur des questions liées à la mission de l'organisation. Ceux-ci se composent de personnes nommées pour leurs qualités personnelles, pour les compétences spéciales qu'elles possèdent dans des domaines techniques. Des comités conjoints peuvent aussi être mis sur pied aux termes de cet article. C'est là la base du soutien apporté par la FAO au travail du JECFA.

83. Je possède un doctorat en nutrition et en métabolisme de la faculté de médecine de Gothenburg en Suède. J'ai aussi participé à l'évaluation de médicaments vétérinaires quand je travaillais à l'Agence suédoise des produits médicaux. Mais je suis ici en qualité de secrétaire du JECFA pour répondre à vos questions et vous apporter des éclaircissements sur les procédures et les principes du JECFA, et non pour répondre à des questions éventuelles sur des problèmes de fond. Je vous remercie de m'avoir invitée. Voilà, j'ai terminé.

Président

84. Merci à tous pour ces quelques mots d'introduction et, surtout, pour leur brièveté. Je pense que nous pouvons en rester là pour la première partie de la séance de ce matin. J'en viens donc au thème principal du jour, c'est-à-dire aux problèmes précis qui se posent dans les cinq domaines que j'ai évoqués. Concernant le premier domaine, je vous informe que le Groupe spécial aimerait poser quelques questions à propos d'un certain nombre de termes, notions et définitions. Je vous présenterai ces questions une par une, et j'attendrai de connaître les réponses des experts et des parties avant de passer à la question suivante.

85. La première question du Groupe spécial est la suivante: veuillez expliquer les termes "génotoxique", "mutagène" et "carcinogène". Quel rapport y a-t-il entre eux? Qu'est-ce qui les différencie? Quels sont les effets d'une substance génotoxique, mutagène ou carcinogène? Tous les experts ici présents sont cordialement invités à s'exprimer s'ils ont une réponse à fournir.

M. Guttenplan

86. Une substance génotoxique est une substance qui endommage l'ADN. De nombreuses substances génotoxiques sont mutagènes et beaucoup de substances génotoxiques sont carcinogènes. Le risque qu'elles présentent dépend de la dose.

Président

87. M. Boobis.

M. Boobis

88. Juste une précision sur certains de ces termes. Un composé carcinogène est un composé qui dérègle la croissance et provoque des tumeurs. Il peut résulter de nombreux mécanismes différents. L'un d'eux réside en une altération directe de l'ADN (la génotoxicité), et la mutagénicité est une modification de la séquence d'ADN causée par une génotoxine. Il y a donc plusieurs mécanismes de génotoxicité, dont certains sont dus à une interaction directe avec l'ADN.

Président

89. Mes collègues demandent si vous pourriez parler un peu plus lentement.

M. Boobis

90. Il existe donc de nombreux mécanismes de génotoxicité; il peut y avoir, par exemple, une altération du fuseau mitotique, appareil qui détermine le mode de division cellulaire, ou bien une modification directe de l'ADN, qui peut entraîner une mutation, transformation de l'ADN dont on peut hériter. Ces mécanismes peuvent donner naissance à un cancer, mais il existe d'autres possibilités, comme un stimulus mitogène, un élément qui favorise la division cellulaire. Il arrive que des erreurs aléatoires survenant pendant la réplication normale aboutissent à la sélection de cellules qui ont un potentiel tumorigène et qui peuvent se transformer en une tumeur. Par conséquent, quand on évalue les risques liés à quelque chose qui provoque un cancer chez l'animal (on parle ici simplement du cas où l'on observe une tumeur chez un animal), il est capital de déterminer, si possible, le mode d'action ou le mécanisme à l'origine de ces tumeurs, et, si le composé s'avère génotoxique, de déterminer comment il a pu le devenir. La génotoxicité ne se présente pas toujours de la même façon, car elle peut être directe ou indirecte.

Président

91. Merci. Est-ce que nos collègues du Groupe spécial auraient ...

Communautés européennes

92. Merci, M. le Président. Me permettez-vous de demander un éclaircissement? La question s'adresse aux deux scientifiques qui se sont déjà exprimés, en particulier à M. Boobis. En réponse à la deuxième question, M. Boobis, vous avez déclaré, concernant le potentiel génotoxique, qu'un composé peut être source de génotoxicité, et vous avez ajouté: généralement *in vivo*. Puis vous avez continué en disant qu'il reste à déterminer si, dans les faits, la toxicité s'exprime *in vivo*. Ce ne sont

que quelques mots et chaque mot a naturellement un sens et une signification spécifiques. La question qui se pose est la suivante: est-il toujours nécessaire d'établir la toxicité *in vivo*? Suffit-il parfois d'effectuer un grand nombre d'expériences *in vitro* pour conclure à de la génotoxicité, et existe-t-il des exemples de substances dont la génotoxicité a été établie à la lumière d'un grand nombre d'expériences *in vitro*? Je ne comprends pas très bien ce que vous voulez dire; il reste à décider si la génotoxicité s'exprime véritablement *in vivo*. Pourriez-vous m'expliquer et ...

Président

93. Avant de repasser la parole à M. Boobis, je rappelle aux délégations que nous aurons d'autres occasions d'avoir des échanges sur les questions précises qui concernent les techniques d'évaluation des risques, etc. Je vous engage donc à concentrer vos questions sur les termes et les définitions pour l'instant, et je vous inviterai à discuter dans le détail de points précis ultérieurement.

Communautés européennes

94. M. le Président, ma question est donc simple. Devons-nous toujours faire nos observations *in vivo* pour pouvoir conclure qu'une substance est génotoxique? Merci.

Président

95. J'ai moi aussi une question. Sur ce qu'on entend par études *in vivo* et études *in vitro*. Puis-je demander aux experts de répondre d'abord à cette question avant de répondre à celle des CE? M. Boobis.

M. Boobis

96. Bon, *in vitro* signifie à l'extérieur du corps, habituellement dans un système cellulaire placé dans un tube à essai ou un bac de culture. *In vivo* signifie à l'intérieur de l'organisme proprement dit, l'organisme intact. Et, à cause des nombreux mécanismes de protection qui existent – mécanismes liés au métabolisme ou de réparation –, tout le monde s'accorde pour dire qu'une réaction observée *in vitro* dans une cellule isolée ne se traduit pas obligatoirement par une réaction dans tout l'organisme d'un animal. C'est une des raisons pour lesquelles, si mes informations sont exactes, presque toutes les stratégies de contrôle de la génotoxicité comportent un élément qui fait que lorsqu'on suit une démarche axée sur les risques, il convient de confirmer les résultats positifs obtenus *in vitro* par une méthode *in vivo* approuvée par l'OCDE, comme il en existe plusieurs.

Président

97. Pourriez-vous répondre à la question des CE?

M. Boobis

98. La réponse qui précède, M. le Président, sous-entend assez bien une chose: une expérience *in vitro* peut très bien donner des résultats positifs mais, pour que l'on puisse véritablement parler de génotoxique *in vivo* ou de vrai génotoxique en rapport avec le risque posé par le composé, il est nécessaire de faire une étude appropriée sur les mécanismes en cause et un essai *in vivo* pour confirmer les observations réalisées *in vitro*. On trouve des exemples de composés manifestement génotoxiques *in vitro* mais pas *in vivo*, cas dans lesquels l'évaluation des risques s'est faite sur l'idée que la génotoxicité ne s'exprime pas *in vivo* pour une ou plusieurs raisons.

Président

99. Merci. Vous avez une question?

États-Unis

100. Merci, M. le Président. M. Boobis, pour prolonger votre réponse, si je puis me permettre, je voudrais vous demander quel rapport existe, le cas échéant, entre la génotoxicité et la cancérogénicité. Si, par exemple, un composé est génotoxique, est-il aussi cancérogène?

M. Boobis

101. C'est pour cela que j'ai essayé de différencier, *stricto sensu*, la génotoxicité et la mutagénicité. À la question de savoir si un composé génotoxique est toujours cancérogène, la réponse est clairement non. Les essais *in vitro* montrent qu'un certain nombre de composés sont générateurs de toxicité par des mécanismes qui ne se manifestent pas dans les essais *in vivo* à cause de processus de réparation et de désintoxication dus aux enzymes du métabolisme xénobiotique. Une chose est plus claire: les composés mutagènes qui réagissent directement sur l'ADN sont souvent cancérogènes. Mais il est incorrect de dire que génotoxicité égale cancérogénicité, et c'est la raison pour laquelle nous insistons autant sur la nécessité de comprendre les mécanismes de la génotoxicité et l'adéquation entre les observations faites *in vitro* et les résultats obtenus *in vivo*.

Président

102. J'aimerais aussi rappeler aux autres experts qu'ils ont entière liberté pour répondre à toute question posée par le Groupe spécial ou les parties. Concernant les questions des parties, il est entendu que chaque délégation posera ses propres questions aux experts sur les termes et définitions. Je vous serais donc reconnaissant de poser pour l'instant des questions uniquement en rapport avec les réponses données par les experts; ensuite, je laisserai chaque délégation interroger les experts à propos de tel ou tel sujet particulier. Est-ce clair? Bien. J'aurais maintenant une question subsidiaire à poser. Nous avons vu que les experts font souvent allusion à des mécanismes génotoxiques ou hormonaux. Que désigne le terme "mécanisme" dans ce contexte? Et dernière question: comment fonctionne un récepteur hormonal et qu'est-ce exactement qu'un récepteur hormonal? Ces deux questions liées proviennent du Groupe spécial. La parole est aux experts. M. Boobis.

M. Boobis

103. Je propose, si vous le voulez bien, de répondre au premier volet, et l'un des autres experts pourra peut-être répondre au second volet. S'agissant du mécanisme, c'est un concept qui a évolué durant au moins les dix dernières années dans le sillage du Programme international sur la sécurité chimique et d'autres, tandis que l'on a essayé de mieux comprendre la cancérogénicité en dépassant la simple observation des anomalies de croissance que sont, après tout, les tumeurs. Et c'est ainsi qu'on en est venu à cette idée d'un mode d'action, lequel consiste en une suite de facteurs déterminants nécessaires à la production d'une tumeur; et ces facteurs déterminants comprennent les transformations biologiques induites par les facteurs chimiques et autres qui aboutissent ensuite à un cancer. Quand on dit mécanisme, on pense en fait aux phénomènes moléculaires qui sont la cause de ces transformations. En ce sens, le mécanisme hormonal correspondrait à l'effet endocrinien ou hormonal du composé qui provoque ensuite les transformations à l'origine de l'apparition d'une tumeur, alors qu'un mécanisme génotoxique serait un mécanisme indépendant de l'action hormonale qui provoque directement dans l'ADN des dommages débouchant sur une tumeur. Cela ne veut pas dire qu'il n'y a pas des situations où les deux cas de figure se présentent et où des éléments de plusieurs mécanismes puissent intervenir.

Président

104. Merci. M. Cogliano, s'il vous plaît.

M. Cogliano

105. Merci beaucoup. Au Centre international de recherche sur le cancer, les groupes d'experts se réfèrent depuis une quinzaine d'années à des mécanismes pour évaluer la cancérogénicité. Et s'il est important de comprendre autant que possible le mécanisme en jeu, c'est parce que cela vous permet parfois de voir que les facteurs, les processus observés chez les animaux de laboratoire, touchent aussi les êtres humains et, dans d'autres cas, que les processus survenant chez les animaux de laboratoire ne se produisent pas chez l'homme. Le CIRC a réalisé dans beaucoup de cas des expériences qui ont permis de mettre le doigt sur le problème parce que ce qui se produit chez les animaux de laboratoire vaut pour les humains, et, dans d'autres cas, les observations faites chez l'animal sont dévalorisées ou passées sous silence parce qu'elles ne s'appliquent pas à l'homme. Ces principes sont énoncés dans les lignes directrices du CIRC, appelées Préambule aux monographies du CIRC. J'aimerais également dire qu'il n'est pas toujours nécessaire de comprendre le mécanisme. Pour beaucoup de produits – amiante, chlorure de vinyle, benzène, etc. –, par exemple, on a déterminé à l'issue d'études épidémiologiques qu'ils sont cancérogènes avant que personne ne comprenne quoi que ce soit du mécanisme qui cause le cancer. Mais la compréhension du mécanisme permet de mieux exploiter les preuves réunies au cours des expériences et aide à établir si elles ont ou non valeur de test pour ce qui se produit chez les êtres humains.

Président

106. Merci. M. Boobis.

M. Boobis

107. Je voudrais ajouter que l'une des raisons pour lesquelles on insiste tant sur la compréhension du mécanisme et du mode d'action est qu'elle peut nous éclairer sur la réponse à la dose, question qui fait naturellement partie de celles objet du différend. Dès lors que nous comprendrons la façon dont une tumeur se forme, nous pourrons aussi comprendre de quelle nature sera probablement la réponse à la dose.

Président

108. Merci. M. Guttenplan, c'est à vous.

M. Guttenplan

109. Une partie de la question concernait les différents mécanismes de cancérogenèse, et nous avons déjà parlé des effets génotoxiques. Ce sont les effets directs sur l'ADN. Dans le cas d'un mécanisme hormonal, il se produit une croissance ou une prolifération de certaines cellules qui réagissent aux hormones. Vous pourrez avoir une cellule cancéreuse débutante ou unique qui ne se serait probablement pas développée pendant toute la vie de l'organisme mais qui, en présence d'un stimulus tel qu'une hormone, croîtra et deviendra une tumeur. Vous avez donc là des différences terminologiques fondamentales et une raison supplémentaire qui fait que le mécanisme est important pour comprendre comment agissent ces différents composés.

Président

110. Merci. Est-ce que l'un des experts souhaite répondre à la seconde partie de ma question pour m'expliquer ce qu'est un récepteur hormonal et comment il fonctionne par rapport au mécanisme hormonal? M. Guttenplan, je vous prie.

M. Guttenplan

111. Oui, il existe certaines cellules ... – mon badge est tombé sur mon pupitre, du coup j'écoute en français et je réponds en anglais – voilà, ça va mieux. Il existe certaines cellules qui ont à leur surface, si vous voulez, des protéines acceptrices d'œstrogènes et qui, quand elles acceptent l'œstrogène, commencent à se développer, et c'est ce que nous appelons une cellule réceptrice d'œstrogène ou récepteur œstrogénique. En temps normal, ces cellules croissent très lentement, ou ne croissent pas du tout, mais la présence d'œstrogène les incite à se développer.

Président

112. Merci. D'autres questions sur le même sujet? Oui, M. Boobis.

M. Boobis

113. Il importe aussi de dire, je pense, que le système endocrinien, le système à l'intérieur duquel les hormones agissent, est un réseau d'hormones et de récepteurs, et qu'il fait partie des mécanismes normaux de contrôle physiologique du corps. Ces hormones sont devenues l'un des processus qui assurent le fonctionnement de notre organisme. Ce sont des molécules signaux qui sont transportées dans le sang du lieu de leur production jusqu'à un lieu d'action éloigné, et qui se distinguent donc d'autres molécules signaux produites localement. Ce qui est intéressant dans les hormones, c'est qu'elles sont en fait distribuées par le sang et qu'elles constituent un élément essentiel de la physiologie normale. Notre sujet, ce sont donc les hormones en tant que résidus par rapport à toute une activité hormonale, et, clairement, les hormones endogènes, pardon, les hormones naturelles.

Président

114. Merci. M. Sippell.

M. Sippell

115. Oui, je voudrais ajouter que ce réseau auquel M. Boobis faisait allusion est particulièrement sensible chez les enfants, plus sensible que chez les adultes. Et c'est aussi un point très important dans le cas des récepteurs. Certaines fonctions réceptrices diffèrent vraiment beaucoup de ce qu'elles sont chez l'adulte, ce qui permet la croissance et le développement à la puberté.

Président

116. Merci. M. Guttenplan.

M. Guttenplan

117. Oui. Ce que je vais dire est probablement évident pour la plupart d'entre nous, mais je veux simplement mentionner quelques-uns des organes récepteurs d'œstrogènes les plus connus, à savoir les seins, la prostate, les ovaires et l'utérus. Et j'ai une observation un peu différente qui m'est venue à l'esprit après l'intervention de M. Sippell sur les effets génotoxiques: ces effets peuvent être nettement plus marqués quand la cellule se divise rapidement, de sorte que les enfants représentent une

population extrêmement sensible aux effets génotoxiques, en plus des effets hormonaux, sur la réplication cellulaire.

Président

118. Merci. Mais pourquoi est-ce que cela provoque uniquement des cancers de la prostate et du sein ...

M. Guttenplan

119. En fait, personne ne dit cela; l'œstrogène est probablement la cause de cancers des ovaires et de cancers de l'utérus.

Président

120. La question suivante est celle-ci: qu'est-ce qu'un résidu marqueur? Comment apparaît-il? Et qu'est-ce qu'un marqueur lié? Pourquoi est-il important? M. De Brabander, vous avez la parole.

M. De Brabander

121. Pourriez-vous répéter la question, M. le Président?

Président

122. Qu'est-ce qu'un résidu marqueur? Comment apparaît-il? Qu'est-ce qu'un marqueur lié et en quoi est-il important?

M. De Brabander

123. Quand un médicament, ou un composé, est administré à un être humain ou à un animal, il est métabolisé; cette métabolisation varie selon le composé, et aussi selon l'espèce. Quand il est métabolisé, il peut se comporter différemment entre les humains et les animaux, ou entre un animal et un autre; et si l'on part du point de contrôle et que l'on veut s'assurer de la bonne administration d'un composé donné, il faut regarder le métabolite qui se trouve dans une matrice donnée. Ce que j'appelle matrice, c'est l'urine, les selles, la viande, tout ce que l'on a sous la main et qui est mesurable. Le résidu marqueur est le marqueur que l'on va trouver. C'est une définition générale pour moi, comme contrôle, ce sera différent si vous vous placez du point de vue du vétérinaire. Et qu'est-ce qu'un résidu lié? Ce peut être un résidu qui est associé, par exemple, à des tissus ou d'autres composés de telle sorte qu'il faut employer des techniques spéciales pour l'extraire. Merci.

Président

124. Avant de donner la parole à mes collègues, j'invite Mme Wennberg et M. Boisseau à parler.

Mme Wennberg

125. Merci, M. le Président. Le JECFA a lui aussi donné une définition du résidu marqueur, qui se rapproche de ce qu'a dit M. De Brabander. C'est un moyen d'établir exactement ce que vous voulez analyser. C'est le médicament racine, ou l'un quelconque de ses métabolites, ou une combinaison d'entre eux en rapport avec la concentration totale de résidus de médicaments vétérinaires dans chaque tissu, c'est-à-dire dans chacun des tissus cibles. Ce qu'il s'agit de mesurer, c'est la quantité de médicament présente à un temps T entre le moment de l'administration du médicament et le moment où le niveau de résidus a suffisamment baissé pour être sûr. Autrement dit, pour pouvoir

recommander des quantités maximales de résidus qui permettent de garantir une utilisation sans risque du médicament vétérinaire, il faut avoir une méthode, une méthode d'analyse, qui mesure la quantité d'une substance chimique liée au médicament vétérinaire administré, soit le médicament même, soit une combinaison du médicament et du métabolite, soit encore un métabolite du médicament qui s'est formé dans le corps de l'animal. On entend par résidus liés les résidus qui ne peuvent être extraits avec la méthode employée pour mesurer les résidus de médicament dans le tissu en question. Il peut y avoir plusieurs façons de lier des substances chimiques à divers éléments de tissu, protéines, graisses, carbohydrates, etc., et la façon de déterminer si ces résidus doivent ou non être inclus dans la définition du résidu doit être arrêtée cas par cas, en fonction du comportement de ces résidus liés, selon qu'ils peuvent être libérés par des mécanismes enzymatiques ou autres ou qu'ils sont en fait complètement liés et inactivés du même coup à cause de leur liaison avec des molécules dans le tissu. Merci.

Président

126. Merci. M. Boisseau.

M. Boisseau

127. Merci, M. le Président. Quelques mots d'abord sur le résidu marqueur. Il y a un défi pour ceux qui font de l'évaluation qui se retrouvent confrontés très souvent à la complexité de la métabolisation d'une substance qui donne donc éventuellement lieu à une multitude de dérivés dont les concentrations peuvent être plus ou moins importantes, et à la nécessité d'avoir une méthode de contrôle simple; donc il faut arriver à combiner les deux.

128. L'évaluation toxicologique a pour objet d'identifier, au regard d'un effet toxique jugé pertinent pour l'évaluation des produits, tous les résidus incluant à la fois la substance parentale et les métabolites qui sont associés avec cet aspect toxique. La plupart du temps, le métabolisme ne donne pas lieu à un seul résidu qui soit associé avec cet effet toxique. Il faut donc, pour les simplicités du contrôle, identifier parmi ces résidus celui qui peut être considéré comme résidu marqueur – marqueur signifie qui reflète, en fonction du temps dans une matrice donnée, l'évolution de l'ensemble des résidus intéressants. Donc il doit y avoir un rapport quantitatif constant en fonction du temps entre la teneur de ce résidu marqueur dans un tissu donné et l'ensemble des résidus totaux "of concern", comme on dit en anglais, c'est-à-dire qui nous intéressent au regard de l'effet toxique retenu. Comme il n'est pas possible, la plupart du temps, d'analyser en même temps diverses substances quelles que soient les méthodes modernes utilisées, il est beaucoup plus facile de suivre un seul résidu, le résidu marqueur qui doit refléter, en fonction du temps, la concentration dans un tissu donné de tous les résidus qui sont intéressants au regard de l'effet toxique.

129. En ce qui concerne maintenant les résidus liés; on appelle, je ne veux pas répéter ce que vient de dire Mme Wennberg, un résidu lié un résidu qui est fixé de manière covalente avec des macromolécules et en ce sens il n'est pas biodisponible – c'est-à-dire il n'est pas spontanément disponible – par rapport aux résidus dits libres qui ne sont pas fixés à des macromolécules. Comme ces résidus ne sont pas extractibles la plupart du temps, ils sont identifiables et quantifiables par des méthodes dites radioactives. Une fois qu'on a identifié la teneur dans un tissu donné de résidus liés, il faut savoir ce qu'ils signifient, car le métabolisme normal d'une substance peut conduire à la dégradation complète de cette substance et à la réincorporation d'éléments très simples monocarbonés, par exemple, dans l'anabolisme normal protéique en particulier. Et ce n'est pas parce que vous avez un CO₂, par exemple, qui sera radioactif si c'est le carbone de ce CO₂ qui a été marqué, ce n'est pas parce que ce CO₂ sera réincorporé dans une synthèse protéique qu'il posera nécessairement un problème de sécurité vis-à-vis du consommateur. Donc, il ne suffit pas d'identifier une certaine teneur en résidus liés pour que ces résidus liés posent nécessairement des problèmes. Il appartient donc aux évaluateurs toxicologiques – et ce n'est pas facile – d'aller plus avant dans l'identification de ces

résidus liés, de leur éventuel relargage en fonction des méthodes dont Mme Wennberg vient de parler, pour savoir si ces liaisons covalentes sont susceptibles d'avoir un impact sur la biologie de la cellule dans laquelle ces liaisons covalentes ont eu lieu. Je vous remercie M. le Président.

Président

130. Merci. Je m'adresse maintenant à Mme Orozco – vous voulez bien? Mme Wennberg, souhaitez-vous prendre le micro? Si c'est non, M. Guttenplan.

M. Guttenplan

131. En ce qui concerne les résidus liés, du moins la façon dont nous en parlons aujourd'hui, je trouve vraiment nécessaire de les qualifier et de parler de liaisons covalentes, parce que l'adjectif "lié" est assez ambigu. Il signifie simplement que le marqueur est très présent dans un tissu, alors que "lié de manière covalente" revient plus ou moins à dire que le résidu n'est pas disponible.

Président

132. Nous avons déjà eu des commentaires sur la biodiversité, mais j'aimerais que vous nous précisiez en quoi elle consiste, et en quoi elle est pertinente. M. Boobis.

M. Boobis

133. La biodisponibilité est la disponibilité interne; la circulation systémique d'un composé, en l'espèce par voie orale, et elle peut être incomplète dans le cas où la matière n'est pas disponible; le résidu se trouvera, par exemple, dans une liaison covalente avec la matrice alimentaire, parce qu'il ne traverse pas facilement la paroi intestinale, de sorte que l'absorption est incomplète; ou bien il sera métabolisé soit dans l'intestin grêle, milieu d'absorption, soit dans le foie, parce que l'anatomie de l'appareil digestif a ceci de particulier que presque tout ce qui entre dans le circuit après avoir été absorbé à travers l'intestin grêle passe dans le foie avant de se diffuser dans l'organisme, et le foie présente une énorme capacité de métabolisation des composés. C'est pourquoi, dans le cas de certains composés, médicaments et produits chimiques de régime, l'intestin grêle ou le foie peut métaboliser en produits moins actifs ou inactifs une partie, voire la totalité, de ce qui est absorbé. Autrement dit, la biodisponibilité est inférieure à 100 pour cent; la quantité de résidus susceptibles d'avoir un effet biologique sur l'organisme est moins importante que ce que l'on avait prévu compte tenu de la dose administrée ou ingérée. Dans ce cas de figure, il serait donc intéressant de savoir dans quelle mesure les êtres humains et les animaux de laboratoire se ressemblent, par exemple, sur le plan de la biodisponibilité.

Président

134. Merci. M. Sippell, je vous prie.

M. Sippell

135. Je reviens au cas particulier des enfants concernant la biodisponibilité; nous les pédiatres et endocrinologues pédiatres savons très bien qu'un vingtième de la dose quotidienne d'œstradiols naturels consommée par les femmes adultes est présent dès l'âge prépubère et stimule la croissance, la prise de poids et la puberté. Par conséquent, souvent, la biodisponibilité est certainement plus forte chez les enfants que chez les adultes; le problème est qu'il n'existe simplement pas d'études sur la biodisponibilité proprement dite qui nous disent quels composés sont absorbés en quelles quantités par un enfant de deux, trois ou quatre ans, parce que c'est aller contre l'éthique que de réaliser de telles études chez des enfants en bonne santé.

Président

136. Merci. M. Guttenplan.

M. Guttenplan

137. Une autre façon d'exprimer la biodisponibilité consiste à comparer la dose sanguine que l'on obtiendrait en injectant le composé par voie intraveineuse et celle que l'on obtient effectivement en ingérant le composé par voie orale. Et si donc on obtient par voie orale un effet beaucoup moins marqué que par voie intraveineuse, c'est que l'on est en présence de composés nettement moins biodisponibles.

Président

138. Vous avez une question?

États-Unis

139. Juste une précision, M. le Président. M. Sippell, vous avez fait allusion à une dose quotidienne chez les femmes. Pourriez-vous préciser de quelle dose vous parlez, ou de quel type de traitement pour les femmes?

M. Sippell

140. De la dose quotidienne nécessaire, par exemple, pour compenser les insuffisances de la fonction ovarienne.

États-Unis

141. Et comment quantifier cette dose? Existe-t-il une estimation du volume à administrer?

M. Sippell

142. J'ai voulu dire la quantité nécessaire pour compenser une production d'œstradiol endogène défaillante ou inexistante.

Président

143. Merci.

Communautés européennes

144. M. le Président, une précision. Qu'a dit jusque-là M. Boobis sur ce point? Pour que l'on puisse déterminer la biodisponibilité, le produit – qu'il soit injecté ou absorbé par voie orale – doit-il toujours passer par le système de filtrage, le foie, ou bien existe-t-il un chemin de transit possible autre que le foie? Et savez-vous s'il y a de ces substances qui pénètrent dans le corps humain par cette voie?

Président

145. M. Boobis.

M. Boobis

146. Il y a bien sûr d'autres voies d'absorption; un petit nombre de produits court-circuitent le système porte, celui qui conduit au foie. Il peut arriver que des produits soient absorbés par le système lymphatique. Tout cela dépend beaucoup des propriétés physicochimiques de l'agent absorbé. Il est vrai que, dans le passé, on a testé des œstrogènes sur des patients adultes à des fins thérapeutiques et il est apparu, lors de ces premières études, qu'il se produit dans le foie un métabolisme très important qui rend les œstrogènes inadaptés pour des usages non hépatiques chez l'adulte mâle, raison pour laquelle ils sont administrés par d'autres voies pour contourner ce métabolisme de première passe très important, la phase présystémique du métabolisme, celle qui précède l'absorption. On a donc des données sur les adultes. Je veux dire par là que je souscris pleinement à ce que vient de déclarer M. Sippell concernant l'absence de données sur les enfants alors que l'on possède des données sur les sujets humains d'âge adulte. Mais je voudrais ajouter un point sur la dimension éthique de la question du manque de données. Il y a des études qu'il est possible de faire pour répondre à la question de savoir si, sans prendre d'hormone, un enfant a un métabolisme de première passe équivalent ou inférieur à celui d'un adulte. On pourrait très bien trouver de l'œstradiol dans des aliments courants; et nous avons effectué des études de ce type sur d'autres composés lorsque l'administration du composé en cause allait contre l'éthique. Mais comme le phénomène se produit aussi à faible dose dans le cas d'une alimentation naturelle, il est possible, avec un outil de chimie analytique perfectionné, de réaliser une expérience en milieu naturel, c'est-à-dire d'examiner simplement ce que contient la nourriture consommée, de mesurer ce que l'on trouve dans le sang et de voir ensuite s'il y a un changement. Par conséquent, si l'on trouve qu'il y a un manque de données, il est toujours possible de faire des expériences pour remédier à ce manque.

Président

147. Merci. La parole est maintenant à Mme Orozco.

Mme Orozco

148. Oui, merci. J'avais une question pour M. Sippell, parce que je suppose qu'il arrive la même chose quand on essaie de tester des médicaments sur des enfants ou de leur en administrer. Il faut être informé sur la biodisponibilité. Donc, comment peut-on savoir quelle est la biodisponibilité d'autres substances?

M. Sippell

149. C'est effectivement une question très difficile et il existe des règlements particuliers pour protéger les enfants. Quand ils ne sont pas en bonne santé, on peut faire des études de ce genre, avec le consentement éclairé des parents ou des tuteurs, mais on ne peut prélever du sang, par exemple, simplement pour étudier la biodisponibilité. Ce n'est pas éthique.

Mme Orozco

150. Juste une question. Comment déterminer la biodisponibilité des médicaments élaborés pour les enfants?

M. Sippell

151. Voilà une question très difficile, et je ne suis pas pharmacologue pédiatre, mais il y a un grand débat autour de cela. Comment peut-on vraiment faire? C'est une chose que l'on ne peut pas étudier correctement comme chez les animaux de laboratoire ou les adultes.

Mme Orozco

152. Savez-vous comme cela se passe actuellement? Vous pouvez très bien aller dans une pharmacie et demander du sirop antitussif pour les enfants, et comme quelqu'un a étudié sa biodisponibilité chez l'enfant, on sait qu'une cuillerée serait suffisante, et deux cuillerées, ça serait trop.

M. Sippell

153. La plupart des médicaments que nous prescrivons ou administrons aux enfants malades ne sont pas approuvés pour, disons, les nourrissons ou les enfants en bas âge, parce que l'on n'a jamais fait d'études sérieuses, comme pour les adultes. Seule l'expérience nous guide, nous procédons par empirisme. Et nos connaissances présentent une grande lacune parce que, par exemple, nous ne pouvons pas faire d'études métaboliques chez le nouveau-né ou les très jeunes enfants. L'accès à leur système circulatoire est très difficile et certains d'entre vous savent combien il est compliqué d'effectuer une prise de sang sur un enfant prématuré. Et je ne suis pas au courant d'essais à grande échelle que l'on puisse faire, ou qui aient été faits, pour étudier ces facteurs de biodisponibilité.

Mme Orozco

154. Une dernière question. De nos jours, quand un enfant, disons de deux ans, tombe malade, a une infection ou a attrapé un virus, on préconise un antibiotique. Quelqu'un a donc trouvé, par un moyen quelconque, de nouvelles façons de savoir plus ou moins ce qu'est la biodisponibilité ou, du moins, pour déduire qu'elle découle d'autre chose. Savez-vous comment?

M. Sippell

155. Oui. Nous faisons nos déductions à partir de ce qui est observé chez les adultes ou jeunes adultes et, naturellement, nous surveillons les risques à mesure, nous connaissons les réactions, etc. Et évidemment, de manière générale, tout cela est expliqué aux parents; nous veillons à personnaliser notre intervention, que nous appelons essai individuel chez un enfant malade. C'est facile à faire.

Mme Orozco

156. Je ne pense pas aux cas extrêmes, parce qu'il y a des situations où le consentement est nécessaire. Prenons, par exemple, le cas – qui se présente tous les jours – d'une personne qui se procure un sirop contre la toux, ou du médecin qui prescrit un antibiotique (il ne devrait pas, mais c'est fréquent); il s'en prescrit à un grand nombre d'enfants dès leur plus jeune âge. Je parle donc de situations courantes.

M. Sippell

157. C'est quelque chose que vous pouvez étudier évidemment par rapport à leur métabolisme, leur capacité d'absorption et leur biodisponibilité chez des enfants malades. Quand un nouvel antibiotique arrive sur le marché, nous faisons naturellement des études sur nos patients. Ce n'est pas comme quand on travaille sur des enfants en bonne santé. Vous me comprenez?

Mme Orozco

158. Pas vraiment. Imaginez que vous êtes un adulte qui emmène son enfant malade chez le pédiatre. Le pédiatre examine l'enfant et vous dit qu'il faut prendre tel ou tel produit. Quand vous sortez de chez lui, vous allez dans une pharmacie et personne ne vous demande rien; si, à la dose prescrite, le médicament est réputé inoffensif, aucun contrôle n'est fait. Autrement dit, le système

permet de trouver des moyens de garantir à chaque consommateur que le produit ne pose pas de problème. Voilà ce que j'essaie de savoir: aujourd'hui, dans les cas normaux, dans quelle mesure la société peut-elle calculer la quantité absorbée par un enfant?

M. Sippell

159. On travaille au jugé. Même la dose, très souvent, est purement empirique. Avec les médicaments modernes, les choses se sont un peu améliorées mais, dans le passé, les vieux médicaments classiques n'ont jamais fait l'objet d'essais cliniques de qualité; du coup, en Europe, pour beaucoup de ces médicaments, la licence a été retirée et il faut refaire des essais, ce qui engendre des problèmes éthiques terribles. Et c'est un problème de pharmacologie pédiatrique qui se pose partout dans le monde.

Président

160. Je cède la parole à M. Boobis, puis aux États-Unis.

M. Boobis

161. Juste pour préciser les choses, M. le Président, j'aimerais faire quelques observations. Premièrement, il est important, quand il s'agit d'enfants, de ne pas tous les mettre dans le même panier et de bien voir qu'un bébé est différent d'un enfant prépubère. Les caractéristiques biologiques et physiologiques changent énormément entre la petite enfance et l'âge adulte, qu'il faut traiter comme deux groupes distincts, et les effets des hormones varient aussi en fonction de l'âge. Le terme "enfant" ne sert pas à désigner tous les individus qui n'ont pas atteint la puberté.

162. Deuxièmement, il est effectivement possible, pour certains composés, de faire des expériences qui n'obligent pas à prendre des mesures invasives. Il n'est pas toujours nécessaire de prélever du sang pour avoir une idée de ce qui se trouve dans le système circulatoire. Prenons deux exemples: l'échantillon de salive, que l'on peut prendre sans technique invasive, et, de même, les excréments, notamment l'urine; lorsque le composé est excrété en grande partie comme une substance mère ou un métabolite dans l'urine, on peut obtenir des informations comparatives sur la biodisponibilité. Il n'est donc pas toujours nécessaire de prélever du sang avec des techniques invasives pour savoir si le composé est absorbé et dans quel milieu il est absorbé. Je voulais juste apporter cet éclaircissement au cas où certains pensent à des informations qui nous manquent et que l'on pourrait obtenir dans l'avenir, par exemple. Il existe pour cela diverses stratégies possibles.

Président

163. Merci. La parole est aux États-Unis.

États-Unis

164. Merci, M. le Président. Je pense que M. Boobis vient de traiter le point que je voulais justement soulever. Merci.

Président

165. Merci. Les CE.

Communautés européennes

166. J'aimerais demander aux représentants des organisme internationaux, notamment du JECFA, si l'on a fait des expériences de ce genre pour trouver des résidus des substances dont on parle ici chez les enfants ou les adultes de manière à répondre aux interrogations d'un membre du Groupe spécial, Mme Orozco. Quand les États-Unis ont autorisé ces substances, par exemple, pourquoi n'ont-ils pas pensé à des expériences de ce type et pourquoi n'en ont-ils pas fait? Merci.

Président

167. La représentante du JECFA veut-elle répondre? Vous avez la parole.

Mme Tritscher

168. Je ne pense pas que nous soyons ici en mesure de dire précisément quelles données ont été fournies au JECFA et examinées par lui sur tel ou tel composé, et ce n'est pas aujourd'hui notre rôle. J'aimerais souligner en outre que le JECFA n'est pas un organe de réglementation, et l'enregistrement des médicaments n'est pas le sujet du jour; le JECFA n'a pas une fonction d'enregistrement, qui est une fonction très différente. Il faudrait que les études dont on vient de parler soient réalisées en partie et communiquées à un organe de réglementation chargé d'enregistrer les médicaments destinés à un usage précis. Ce qui intéresse le JECFA, ce sont les données scientifiques, les données toxicologiques et les données humaines, les études épidémiologiques ou expérimentales de toute sorte dont les experts sont saisis ou qui sont publiées dans le domaine public. Je ne puis rien vous dire aujourd'hui. Il faudrait que je reprenne chaque évaluation effectuée et publiée pour savoir si des études ont été réalisées sur des enfants ou des nourrissons. Je ne suis pas au courant.

Président

169. Les Communautés européennes, c'est à vous.

Communautés européennes

170. Madame, nous savons ce qui s'est passé et nous allons vous le dire; comme vous ne l'ignorez pas, quand le JECFA a évalué ces substances en 1988, toutes les cinq, puis en 1999 les trois hormones naturelles et, en 2000, l'acétate de mélangestrol, nous nous sommes aperçus qu'aucune de ces expériences n'était de la nature de celles évoquées par Mme Orozco. Nous aimerions donc que la représentante du JECFA revienne sur la question la semaine prochaine ou la suivante et informe le Groupe spécial de ce qui s'est réellement passé. Nous vous accorderons le temps nécessaire. Merci.

Président

171. Merci. Mme Tritscher, je vous prie.

Mme Tritscher

172. Je suis désolée mais je ne vois pas vraiment à quoi cela servirait de revenir sur ces points de détail si, comme vous l'avez dit, vous avez aussi une réponse à cette question. Selon moi, le problème est autre: quel est l'intérêt de ce genre d'étude compte tenu de la quantité de preuves que l'on possède, de l'ensemble des données qui ont été fournies et que l'on a examinées?

Président

173. Puis-je rappeler aux délégations qu'il est ici question du premier domaine, celui des termes et définitions? Je vous prie donc de vous limiter à ces points dans vos discussions. Les Communautés européennes.

Communautés européennes

174. M. le Président, nous sommes d'accord et nous vous laisserons poser vos questions, mais sachez que nous aurons d'autres questions plus tard et c'est uniquement dans ce but que nous sommes ici. Nous nous abstenons d'intervenir dans les faits pour vous laisser le temps dont vous pensez avoir besoin pour éclaircir ces points, mais nous aurons des questions à poser sur plus ou moins les mêmes points que ceux qui sont actuellement débattus. Cette réserve étant faite, nous ne voyons aucun inconvénient à ne pas poser de questions pour l'instant.

Président

175. Merci. Pour le Groupe spécial, les choses sont claires. M. Boobis, voulez-vous ... Merci. La question suivante du Groupe spécial est très technique et je ne sais même pas si je prononce bien les termes employés, mais je vais essayer. Veuillez nous expliquer les unités utilisées pour mesurer les taux d'hormones, par exemple celles mentionnées dans la réponse de M. Boisseau à la question n° 38 du Groupe spécial; dites-nous en particulier ce que signifient les unités ng par ml ou pg par ml, ng par personne et par jour, microgrammes par jour, et comment elles sont converties. M. Boobis.

M. Boobis

176. Il existe principalement deux façons d'exprimer les unités. En fait, j'allais vous parler d'une autre unité, les micromoles, mais j'en resterai à deux unités pour le moment. Elles désignent des masses par volume unitaire, de sorte que vous aurez comme base des grammes par litre, c'est-à-dire une masse donnée en grammes par litre de liquide. Les unités sont décimalisées selon le Système international (SI), de la façon suivante: micro signifie plus petit que le gramme de 10 puissance 6, nano de 10 puissance 9 et pico de 10 puissance 12. Pour exprimer les doses d'exposition chez les animaux ou les êtres humains, on divise souvent le résultat par le poids corporel, ce qui donne x nanogrammes par kilogramme de poids corporel par jour. D'où la présence de l'unité kilogramme, c'est pour rapporter le résultat au poids, et c'est parce que beaucoup d'effets varient d'une espèce à l'autre en fonction du poids du corps. Dans quelle proportion? La question reste ouverte, mais c'est un débat entre scientifiques. Autrement dit, administrer un microgramme à une souris, ce n'est pas la même chose que donner un microgramme à un être humain à cause de la différence de poids. On divise donc par le poids corporel pour obtenir une dose normalisée en fonction du poids, ce qui permet une comparaison, pas idéale, mais plus exacte des doses. Maintenant, deux mots, si vous le permettez, sur le micromole, pour préciser que la base est le poids moléculaire, ce qui permet essentiellement de faire une comparaison entre le nombre de molécules d'un type et le nombre de molécules d'un autre type. Si vous prenez une petite molécule, il y en aura plus dans un gramme que si vous preniez une grosse molécule, et, dans le cas d'une interaction avec un récepteur, c'est le nombre de molécules qui compte et non le poids absolu; c'est pour cela que, parfois, les résultats sont exprimés en moles. Je conviens que c'est une question, un débat technique.

Mme Orozco

177. Juste une précision. Ce résultat, par exemple, exprimé en nanogrammes par litre, est-il déjà rapporté au poids corporel, ou cela se fait-il dans une deuxième étape?

M. Boobis

178. Cela se fait dans une deuxième étape. Il s'agit d'une concentration, donnée en nanogrammes par millilitre.

Président

179. Merci. M. De Brabander, je vous prie.

M. De Brabander

180. Merci, M. le Président. J'ai enseigné dans le temps la chimie analytique et l'analyse des résidus à des vétérinaires, et j'avais trouvé une explication pour les aider à comprendre ces unités. Cela pourra aussi aider le Groupe spécial, d'autant plus qu'il n'y a rien de technique. D'abord, prenez un morceau de sucre d'environ 6 grammes, que vous mettrez dans une cafetière d'une contenance approximative de 0,6 litre, ce qui donne un rapport d'environ 1 pour cent. Quand vous placez le tout dans un seau d'eau, vous avez un rapport de 1 pour mille. C'est quelque chose qui nous est familier vu que, en matière d'alcoolémie, nous utilisons cette unité; en Belgique, la limite est de 0,5 pour mille. Si vous descendez dans l'échelle et que vous mettez ce morceau de sucre dans une citerne d'essence, vous êtes dans l'ordre d'une partie par million (ppm), ou d'un milligramme par kilogramme, ou d'un microgramme par gramme. Si vous descendez et jetez votre morceau de sucre dans la cuve d'un pétrolier, vous êtes au niveau d'une ppb, ou d'un nanogramme par gramme, c'est-à-dire un nanogramme par millilitre. Si l'on descend encore (on peut aller jusqu'à l'infini), on arrive vraiment à des concentrations très faibles; imaginez un terrain de football recouvert de 1 mètre d'eau; prenez 1 000 terrains comme celui-ci où vous jetterez votre morceau de sucre, ce qui vous donnera une concentration encore 1 000 fois moins forte. J'espère que cet exemple aidera le Groupe spécial à comprendre. Il n'est pas très technique, je sais, mais j'essaie de vous faciliter les choses.

Président

181. Comme vous, je suis partisan des explications en langage courant, parce qu'elles sont beaucoup plus facile à comprendre. M. Cogliano.

M. Cogliano

182. Merci beaucoup. J'aimerais revenir rapidement sur la différence entre des nanogrammes par millilitre et des nanogrammes par personne et par jour parce que, souvent, dans les publications scientifiques que l'on consulte au CIRC, on constate que les doses sont indiquées de façons différentes entre les chercheurs, et qu'il faudrait essayer de trouver une méthode de conversion commune. Cela nous aiderait à comprendre pourquoi telle étude donne un résultat positif et telle autre un résultat négatif. La première aura peut-être été réalisée avec des doses 10 fois plus fortes, mais les unités sont exprimées différemment. La troisième unité, le nanogramme par personne et par jour, est une bonne illustration du cas où certains refusent de normaliser la dose, parce qu'un nanogramme chez une femme adulte est très différent d'un nanogramme chez un nourrisson par jour. Le résultat pourrait éventuellement être rapporté au poids corporel, mais il existe peut-être d'autres manières de procéder. La première unité qui se présente à l'esprit, les nanogrammes par millilitre, est un autre moyen de normaliser les résultats. Elle représente le taux concentration dans le sang, c'est-à-dire le nombre de nanogrammes par millilitre de sang, ce qui peut correspondre à une concentration équivalente ou pas.

183. Cela montre aussi pourquoi le mécanisme est important. Un des experts nous a expliqué plus tôt dans la matinée que la vitesse à laquelle les cellules se divisent est capitale. Quand vous avez une concentration d'un nanogramme par millilitre, les effets de la division cellulaire dans un organe peuvent varier selon qu'elle se fait très rapidement ou non. Il importe donc d'essayer de comprendre

le mécanisme, et de déterminer laquelle de ces unités de concentration, de dosage ou d'exposition est la plus pertinente. De nos jours, il arrive fréquemment que l'on ne sache pas exactement laquelle est la bonne, et nous faisons appel du mieux possible à notre expérience professionnelle pour porter un jugement. Mais, pour aider tout le monde à comprendre, je dirai que ces unités sont vraiment des outils de mesure de natures très différentes, et qu'il faudrait peut-être un modèle mathématique ou une formule de conversion pour passer de l'une à l'autre. Mais si nous savons faire ces conversions, nous comprendrons probablement mieux en quoi les doses utilisées dans des études ou des populations différentes peuvent être liées entre elles.

Président

184. Merci. M. Guttenplan.

M. Guttenplan

185. Je me contenterai d'exprimer un peu différemment ce qui vient d'être dit. Un microgramme par millilitre signifie une partie par million, un nanogramme par millilitre signifie une partie par milliard. Et quand quelqu'un absorbe un millilitre d'un composé dosé à un microgramme par millilitre, cette personne absorbe un microgramme de ce composé par millilitre. Cela peut sembler élémentaire, mais cette précision pourra peut-être aider à comprendre certaines de ces unités.

Président

186. Merci. M. Boobis.

M. Boobis

187. Juste deux points à préciser. M. Cogliano nous a parlé des concentrations dans le sang, et le Groupe spécial s'est interrogé sur la normalisation. Il ne faudrait pas normaliser les concentrations sur la base du poids corporel parce que, selon la sensibilité du récepteur, c'est la concentration dans le système circulatoire qui détermine la réponse; autrement dit, un microgramme par millilitre chez un être humain équivaut globalement à un microgramme par millilitre chez un rat. Les réponses pourront varier, parce que les récepteurs sont différents, mais elles s'équivaldront du fait qu'elles se répartissent dans tout l'organisme. Juste un dernier mot, pour expliquer pourquoi on utilise le nanogramme au lieu du picogramme, ce qui, je reconnais, peut donner lieu à confusion; c'est pour éviter de se retrouver avec de longues suites de zéros. Quand un résultat exprimé en picogrammes donne le nombre 0,00001, il suffit de le réduire à l'unité suivante pour obtenir un nombre plus facile à manier. Et c'est une méthode qui fonctionne dans les deux sens. C'est donc un aspect pratique à considérer.

Président

188. Merci. M. De Brabander.

M. De Brabander

189. J'ajouterai, pour information, que, si vous vous adressez à des étudiants, vous constaterez qu'ils ont des difficultés à travailler avec ces concentrations et que, dans ce domaine, ils ont vraiment besoin d'une formation. Vous pourrez poser des questions très difficiles et vous-mêmes aurez peut-être intérêt à ne pas sous-estimer le facteur psychologique qui est lié à la façon dont la concentration est exprimée. Si vous dites, par exemple, "0,1 milligramme par kilogramme", cela impressionne moins que si vous disiez "100 microgrammes par kilogramme", bien que les deux formules s'équivalent. Ce facteur psychologique est capital et il importe que les étudiants en médecine vétérinaire apprennent à le discerner.

Président

190. Si nous en avons terminé avec ce point, passons à la dernière question du Groupe spécial: que sont les xénobiotiques? M. Boobis.

M. Boobis

191. Ce mot vient du grec "xéno", étranger, et "biotique", qui concerne le monde vivant. Il désigne donc les composés non produits naturellement par l'organisme. Il existe un large éventail de ces composés dits étrangers. Les éléments du régime alimentaire en sont habituellement exclus; par conséquent, les éléments de base de l'alimentation – protéines, carbohydrates, etc. – ne sont pas classés dans les xénobiotiques, mais tout le reste, tous les produits chimiques auxquels nous sommes exposés peuvent être mis au rang des xénobiotiques. C'est simplement un moyen pratique de regrouper une multitude de molécules différentes.

Président

192. M. De Brabander.

M. De Brabander

193. Je suis tout à fait d'accord, mais j'ajouterai que, si vous prenez l'ensemble des animaux et des êtres humains, la définition du xénobiotique est légèrement différente parce que des composés peuvent se trouver à l'état naturel chez certains animaux et pas chez d'autres ni chez l'homme. Nous n'entrerons pas dans le détail, mais le terme "xénobiotique" peut prêter à confusion parce qu'un produit peut être xénobiotique dans une espèce mais pas dans une autre, et pas dans certaines conditions.

Président

194. Merci de ces éclaircissements. Voilà qui met fin aux questions du Groupe spécial concernant le premier domaine. J'invite maintenant les parties à poser leurs questions aux experts sur ce même sujet. Vous avez la parole. Je commencerai par la délégation des CE.

Communautés européennes

195. Merci, M. le Président. Donc, à propos de ce vaste sujet que sont les termes et définitions, nous avons une question qui s'adresse d'abord aux experts, en particulier à M. Boobis et, probablement, à M. Guttenplan. À la fin de sa réponse à la question n° 2, où l'on trouve une définition des œstrogènes stéroïdiens, M. Boobis dit que ces substances agissent par l'intermédiaire de récepteurs d'œstrogènes. Ma question est la suivante: est-ce vraiment leur seul mode d'action, par des récepteurs d'œstrogènes, ou agissent-elles aussi selon un ou plusieurs autres mécanismes?

Président

196. Merci. M. Boobis ou M. Guttenplan souhaite-t-il répondre? M. Guttenplan.

M. Guttenplan

197. On ne possède pas d'éléments de preuve solides pour affirmer que les œstrogènes peuvent agir par d'autres mécanismes. Les exemples ne manquent pas de ce que nous appelons les études *in vitro*, en tube à essai, mais plusieurs recherches récentes non encore publiées confirment assez nettement

que les œstrogènes peuvent agir chez l'homme selon un mécanisme génotoxique. Mais c'est à un degré extrêmement faible et il faut des instruments très sensibles pour le détecter.

Président

198. M. Boobis.

M. Boobis

199. Je trouve important de reconnaître la différence existant entre ce que peut faire un composé œstrogénique donné et ce que nous entendons par œstrogénicité. Nous pouvons donc nous disputer ou débattre sur la question de savoir si l'œstradiol a plusieurs propriétés, mais certaines de ces propriétés risquent de s'ajouter à ses activités œstrogéniques. L'œstrogénicité est un terme de biologie défini et elle fonctionne selon des processus biologiques précis, ce qui ne veut pas dire que des composés œstrogéniques ne peuvent avoir d'autres propriétés. Je pense donc qu'il faut faire une distinction; on ne peut pas ranger tous les composés œstrogéniques dans une seule classe chimique et dire qu'ils possèdent tous d'autres propriétés. Il est parfaitement clair que les œstrogènes ne sont pas tous génotoxiques; certains le sont, d'autres non. Ce n'est probablement pas leur œstrogénicité qui provoque cet effet mais quelque autre propriété qu'ils possèdent; l'œstradiol, par exemple, produit des quinones; tous les œstrogènes ne peuvent produire de ces structures.

Communautés européennes

200. Je rappelle, si je puis me permettre, que, selon une déclaration de M. Guttenplan, ces produits stéroïdiens, les œstrogènes, n'agissent pas uniquement par l'intermédiaire du récepteur mais peuvent aussi agir par d'autres voies. C'est la question que je me pose. Parce que, dans sa réponse, M. Boobis dit seulement qu'ils agissent par des récepteurs, des récepteurs d'œstrogènes, ce qui est inexact. Leur action peut prendre un autre chemin.

Président

201. M. Boobis.

M. Boobis

202. Il existe des exemples d'antagonistes œstrogéniques conçus pour agir en parallèle avec des récepteurs d'œstrogènes à des fins thérapeutiques, et on se sert des outils les plus sensibles que l'on connaisse pour étudier l'interaction de ces composés avec l'ADN, à savoir la spectrométrie de masse par accélérateur, outils qui donnent des résultats négatifs. Ce que j'en déduis, c'est que la structure œstrogénique par elle-même ne se traduit pas obligatoirement par une capacité génotoxique. Je ne veux pas dire qu'aucun de ces composés ne peut posséder cette caractéristique, mais je pense qu'il ne serait pas correct d'y voir une propriété de leur œstrogénicité. C'est la remarque que je voulais faire.

Président

203. Merci. M. Cogliano.

M. Cogliano

204. Je voudrais dire que, dans les monographies publiées l'an passé par le CIRC, on trouve des études sur l'utilisation combinée de contraceptifs oraux et de traitements hormonaux associant un œstrogène et un progestogène. Et le groupe d'experts en a conclu que les deux formes d'exposition font clairement ressortir des activités réceptrices, mais qu'il y a aussi des signes de génotoxicité, et il

se peut que ces substances agissent à la fois par un mécanisme récepteur d'hormones et un mécanisme génotoxique. Il est clairement apparu qu'elles ont bien un effet hormonal, mais le groupe d'experts du CIRC a conclu l'an dernier que les œstrogènes et progestogènes utilisés dans les pilules contraceptives et dans les traitements hormonaux montreraient probablement eux aussi des signes de toxicité.

Président

205. M. Guttenplan.

M. Guttenplan

206. Juste pour compléter ce qu'a dit M. Boobis. L'œstrogénicité n'a pas de rapport direct avec la génotoxicité du composé, les effets sont différents. Et je pense que parmi tous les composés et les hormones susceptibles de se trouver dans le bœuf, le seul qui risque d'avoir des effets génotoxiques est l'œstradiol, effets minimes mais probablement présents.

Président

207. Merci. Les Communautés européennes ont-elles d'autres questions? C'est à vous.

Communautés européennes

208. J'aimerais demander si les experts pourraient reformuler ou répéter leur déclaration sur la mutagénicité existant dans ce cas et sur ses liens avec la génotoxicité, notamment sur les dommages touchant l'ADN. Quelles en sont les conséquences, et quelles conclusions peut-on tirer selon qu'un produit est ou n'est pas mutagène au regard de la mutagénicité? Merci.

Président

209. Merci. M. Guttenplan.

M. Guttenplan

210. Une substance mutagène modifie la structure de l'ADN d'une façon permanente et à travers les générations. Autrement dit, l'ADN ressemble, si vous voulez, à un alphabet. Il suffit qu'une lettre de cet alphabet soit modifiée pour que l'ADN soit changé de manière permanente, changement qui sera transmis aux générations de cellules suivantes. En fait, très peu de mutations sont délétères, la plupart sont sans danger. Et très peu de celles qui ont des effets délétères affectent des gènes de contrôle de la croissance. Il est donc très peu probable qu'une substance mutagène ait aussi, par exemple, des effets cancérogènes. Lorsqu'un agent endommage l'ADN, il risque d'être mutagène. Le plus gros des dommages sera réparé, mais si une partie infime n'est pas réparée ou est mal réparée – lorsqu'il essaie de se réparer, l'ADN peut faire des erreurs – on peut aboutir à une mutation. Une substance qui endommage l'ADN peut donc donner lieu à des mutations et peut être cancérogène. Comme l'a expliqué M. Boobis, beaucoup de mécanismes peuvent rendre des produits chimiques cancérogènes, mécanismes dont la génotoxicité fait partie.

Président

211. Était-ce la dernière question des CE? Je laisse le micro aux États-Unis. C'est à vous.

États-Unis

212. Merci, M. le Président. Les États-Unis n'ont qu'une question; je ne m'attarderai donc pas. Je voudrais demander à MM. Boobis, Boisseau et Guttenplan, qui ont abordé, je crois, des sujets semblables concernant les termes et définitions, s'ils pourraient expliquer ce qui différencie un œstrogène de l'œstradiol 17-beta (17β).

Président

213. M. Boobis.

M. Boobis

214. L'œstradiol-17β est un composé particulier. Entre autres propriétés, il a la capacité de se lier à des récepteurs d'œstrogènes. On appelle œstrogène tout composé doté d'une structure stéroïdienne qui peut se lier à ces récepteurs. C'est donc une catégorie de composés.

Président

215. Merci. Si les États-Unis n'ont pas d'autre question, j'invite ... Y a-t-il des experts qui voudraient compléter l'intervention de M. Boobis sur ce sujet avant que je donne la parole au Canada? Non? Eh bien je donne le micro à la délégation canadienne.

Canada

216. M. le Président, nous n'avons pas de question, pour l'instant, sur les définitions. Le débat sur les définitions a été très fructueux et a répondu à certaines de nos interrogations. Merci.

Président

217. Merci. Il nous reste 30 minutes avant le déjeuner mais, comme le temps nous est compté, je propose de passer au sujet suivant, les techniques d'évaluation des risques. Comme nous l'avons fait avec le premier sujet – les termes et définitions –, le Groupe spécial posera ses questions le premier puis invitera les parties à poser leur question aux experts. La première question du Groupe spécial se compose de trois parties. Premièrement: comment les DJA et les LMR sont-elles déterminées? Et quelles sont les interactions entre le JECFA et le Codex? Les experts sont invités à répondre.

Mme Tritscher

218. Merci. J'aimerais commencer par la première partie, concernant le mode d'établissement des DJA, et je laisserai à mon collègue le soin de traiter la seconde partie. Je me reporterai donc au document fondamental qui explique le mode d'établissement des DJA. Je serai très brève, mais on trouvera plus de détails dans le document *Environmental Health Criteria 70, Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food*, document publié par l'Organisation mondiale de la santé en 1987. Je répète, pour gagner du temps, je serai très brève et j'en resterai aux grandes lignes, et je donnerai ultérieurement les explications nécessaires s'il y a d'autres questions. La DJA, qui désigne la ration quotidienne acceptable, constitue un guide chronique fondé sur l'état de santé. Elle correspond à la quantité qui peut être absorbée pendant toute la vie sans risque appréciable pour la santé. Comme M. Boobis l'a mentionné au début, l'adjectif "appréciable" n'est pas un terme de droit ni rien de ressemblant; il illustre le principe de base selon lequel, en toxicologie, le risque zéro n'existe pas et il y a toujours un certain degré de risque.

219. La dose journalière admissible est établie sur la base de l'ensemble des données toxicologiques que l'on possède. Les experts passent en revue toutes ces données, et comme la DJA se veut un guide chronique sur le long terme, la priorité est donnée aux études de longue haleine. Nous nous intéressons ici essentiellement aux études expérimentales effectuées sur des animaux de laboratoire traités dans des circonstances et des conditions bien définies avec des composés particuliers. À la lumière de ces études sont calculés des niveaux d'absorption sans effet, c'est-à-dire les niveaux d'exposition qui n'ont aucun effet dommageable sur la santé de l'espèce étudiée. Je dois ajouter que, parfois, on tient aussi naturellement compte des données produites par des expériences réalisées sur des êtres humains. Ensuite, ce niveau d'absorption sans effet est extrapolé – avec divers facteurs d'incertitude, aussi appelés facteurs de sécurité – de l'espèce expérimentale, de l'animal en l'occurrence, à l'espèce humaine. Un autre facteur d'incertitude ou de sécurité entre ensuite en ligne de compte, à savoir la possibilité que, dans la population humaine, la variabilité des réponses soit plus grande que dans un milieu expérimental plus restreint; en conséquence, le niveau auquel aucun effet n'est observé est divisé par ces facteurs de sécurité ou d'incertitude conjugués, ce qui donne une dose journalière admissible pour l'être humain. M. le Président, le Groupe spécial se contentera-t-il de cette brève explication?

Président

220. Je suppose que oui. Mme Wennberg?

Mme Wennberg

221. La dose journalière admissible est fixée par le JECFA. La procédure suivie par le JECFA depuis qu'il a commencé à évaluer des médicaments vétérinaires consiste à dériver les LMR des données sur la pharmacocynétique, le métabolisme et la déplétion de résidus des tissus depuis la dernière administration des médicaments vétérinaires chez l'animal sur lequel le produit doit être utilisé. Le JECFA a conçu un arbre de décision pour arriver à la limite maximale de résidus recommandée, qui se présente plus ou moins ainsi. Nous avons parlé un peu plus tôt des résidus marqueurs et, à ce sujet, le JECFA détermine quel est le résidu marqueur le plus approprié dans telles ou telles circonstances pour les divers tissus qu'il a choisi d'inclure dans la ration alimentaire quotidienne. Cette ration alimentaire comprend 300 grammes de muscle, c'est-à-dire de viande, 100 grammes de foie, 50 grammes de rognons, 50 grammes de graisses, un litre et demi de lait, 100 grammes d'œufs et 20 grammes de miel – dans le cas du lait, des œufs et du miel, si le produit doit être utilisé sur des animaux qui allaitent, poules pondeuses et abeilles, respectivement.

222. Ensuite le JECFA exige qu'une étude soit faite avec un composé radio-étiqueté. Cela signifie que la substance, le médicament vétérinaire, porte une marque qui permet de repérer toutes les molécules de la substance dans un animal et de les comparer au résidu marqueur trouvé avec les méthodes d'analyse dont je parlerai plus tard. Ensuite, la LMR recommandée est l'aboutissement d'un processus itératif que nous avons expliqué dans notre réponse à la question n° 9, par lequel le JECFA essaie de trouver un équilibre entre des valeurs qui, compte tenu de la déplétion de résidus dans les divers tissus, peuvent varier, un résidu marqueur pouvant rester plus longtemps dans le foie, dans les graisses ou dans les rognons. Il s'agit donc, pour faciliter l'utilisation des médicaments vétérinaires dans la pratique, de déterminer le moment où tous les résidus, s'ils étaient destinés à la ration alimentaire prévue, seraient moins importants que la DJA. En d'autres termes, le JECFA s'efforce de trouver la meilleure adéquation entre les différentes quantités de tous les résidus et le résidu marqueur aux différentes concentrations et à différents moments dans les tissus étudiés. Et s'il ressort, par exemple, du premier calcul que la somme des résidus dépasse sensiblement la dose journalière admissible, il convient naturellement de revoir les calculs afin d'arriver aux limites maximales recommandées pour le résidu marqueur; si le médicament est employé selon les bonnes pratiques ou selon les règles d'utilisation des médicaments vétérinaires, telles qu'elles sont définies par le Codex, la quantité totale de résidus sera inférieure à la DJA. Et je rappellerais au Groupe spécial ainsi qu'aux

autres experts et aux parties que la ration alimentaire arrêtée par le JECFA représente un volume assez important d'aliments d'origine animale destiné à être consommé chaque jour. La consommation de résidus s'en trouve donc, en un sens, surévaluée.

Président

223. Merci. Qui veut donc répondre à la seconde partie de la question? M. Miyagishima, je vous prie.

M. Miyagishima

224. Merci, M. le Président. Voici rapidement quelles sont les interactions entre le Codex et le JECFA. Comme je l'ai indiqué dans mon introduction, le Codex est un organe de gestion des risques et, contrairement à l'idée selon laquelle l'évaluation des risques précède toujours la gestion des risques, dans le système du Codex et du JECFA, le travail commence par la gestion des risques et, en premier lieu, par ce qu'on appelle des activités préliminaires. Tout d'abord, le comité du Codex spécialisé dans les résidus de médicaments vétérinaires contenus dans les aliments, le CCRVDF, cherche à savoir quels composés, dans quels aliments, peuvent présenter un risque pour la santé publique ou créer des obstacles au commerce international. Et, au sein de ce comité, les membres du Codex voient entre eux quels composés justifieraient de nouvelles études dans le cadre du système du Codex. Ils tiennent naturellement compte de divers facteurs et vérifient par exemple si le produit même est disponible dans le commerce, si de bonnes pratiques agricoles ont été établies pour l'utilisation du composé, ou si les travaux scientifiques réalisés suffisent à garantir la qualité des évaluations faites par le JECFA. Quand on juge que ces conditions sont réunies, le CCRVDF inscrit le composé sur ce que nous appelons la liste prioritaire des évaluations du JECFA, liste qui est ensuite transmise au JECFA pour qu'il procède à ses évaluations. Peut être inscrit sur cette liste un composé nouveau encore jamais évalué par le JECFA; il est possible de proposer un composé pour lequel le Codex a déjà fixé une LMR, ou ajouter un composé pour lequel le Codex n'a établi aucune LMR. Il appartient au CCRVDF de tenir compte des diverses conditions et de fixer l'ordre de priorité de l'évaluation du composé.

225. Après que le JECFA a évalué les risques présentés par ces composés, et une fois que le résultat, y compris la LMR recommandée, a été communiqué au CCRVDF, celui-ci envoie ou fait circuler habituellement la LMR à la troisième étape de la procédure du Codex, étape au cours de laquelle le gouvernement est invité à donner son avis. Cet avis est pris en considération et analysé pendant une réunion du CCRVDF à la quatrième étape, puis la LMR franchit généralement toutes les étapes jusqu'à la huitième, où elle est définitivement adoptée. Et naturellement, à chaque étape, le Codex accorde toute l'attention voulue aux conclusions scientifiques du JECFA, mais il tient également compte d'autres facteurs dont on juge qu'ils méritent d'être examinés. Et, durant ce processus, des interactions se produisent entre le Codex et le système du JECFA. Si le Codex, en l'occurrence le CCRVDF, souhaite en savoir davantage sur certains aspects, il lui est possible de poser au JECFA des questions d'ordre général ou spécifiques; en outre, il peut demander au JECFA d'effectuer une évaluation des risques ou une analyse des hypothèses particulière, ou de lui fournir d'autres renseignements complémentaires. Et il appartient au JECFA de répondre à ces questions. Merci.

Président

226. Merci. Je crois que M. Boisseau a quelque chose à ajouter. Avant qu'il prenne la parole, j'aimerais donner le micro à Mme Tritscher.

Mme Tritscher

227. Merci beaucoup. Je veux juste revenir sur la DJA et la LMR, et sur l'interaction entre le JECFA et le Codex. La DJA est établie par le JECFA; elle est le résultat de l'évaluation des risques, si vous voulez, et n'a pas à être débattue par le Codex. C'est donc une valeur fixée par l'organe d'évaluation des risques. Telle qu'elle est proposée par le JECFA, la LMR s'appuie sur des études scientifiques et des données mises à la disposition de l'organisme d'experts et vérifiées par l'organe d'évaluation des risques, le JECFA; puis la LMR est proposée au comité du Codex compétent, en l'occurrence au CCRVDF. Ensuite l'organe de gestion des risques, donc le Codex ou, plutôt le CCRVDF, examine cette proposition, avec éventuellement d'autres facteurs, pour établir la LMR définitive. Voilà donc. Je voulais juste insister sur ce point. Merci.

Président

228. Merci de ces éclaircissements. M. Boisseau a la parole.

M. Boisseau

229. Merci, M. le Président. Je m'associe bien sûr à ce qui vient d'être dit par les trois intervenants précédents. Je voudrais juste rajouter quelques petits éléments. On a l'habitude de dire que pour déterminer une dose journalière admissible, on procède à l'évaluation du profil toxicologique de la substance étudiée. En fait, toxicologie c'est une terminologie un peu restrictive, car les experts ne se concentrent pas uniquement sur les effets toxicologiques mais ils recherchent tous les effets indésirables qui, au-delà de la toxicologie, peuvent aussi prendre en compte des effets physiologiques et microbiologiques. Et pour chaque étude concernant l'un de ces aspects toxicologiques, physiologiques ou autres, on établit une dose sans effet, et en fonction de la nature de l'effet indésirable observé, on alloue à cette dose sans effet un facteur de sécurité approprié qui peut aller de dix jusqu'à 1 000 et on obtient donc une série de doses journalières acceptables. Finalement, le comité, que ce soit le CVMP ou le JECFA, retient la dose journalière acceptable la plus contraignante, la plus protectrice vis-à-vis de la santé publique; donc il faut bien prendre en compte la grande variété des tests pris en compte et le fait *in fine* que la DJ retenue est celle qui est la plus protectrice au regard de la santé publique. Probablement vous poserez une question ultérieurement sur les facteurs de sécurité qui sont pris en compte tout au long du processus de détermination de la DJA et de la LMR, donc je ne veux pas en parler maintenant.

230. Ce que je voulais dire également c'est que, habituellement, ces études toxicologiques sont des études expérimentales qui sont conduites avec la substance parentale pour des raisons de pratique. Mais si c'est praticable et si c'est justifié au regard du profil toxicologique d'un métabolite donné, ce genre d'étude peut être aussi conduite avec un métabolite dont le profil toxicologique ou pharmacologique pourrait en faire le facteur limitant en matière d'évaluation de la sécurité des résidus.

231. Enfin, je voulais juste rajouter un petit mot sur la répartition des tâches "risk assessment" et gestion du risque entre le JECFA et le Codex, si je peux me permettre. Habituellement, lorsqu'il s'agit de procéder à une évaluation du risque d'un produit issu de l'environnement, le Comité scientifique conclut son évaluation du risque en indiquant la probabilité du risque pour une population ou une sous-population donnée. En ce qui concerne les résidus de médicaments vétérinaires, on est dans un cas un peu particulier puisque on maîtrise l'administration du médicament vétérinaire aux animaux et donc le JECFA va au-delà de la simple appréciation des risques puisque cette appréciation des risques s'arrête *grossa modo* à la détermination de la DJA. Avec la détermination des LMR, le JECFA entre délibérément dans la gestion du risque puisqu'une LMR c'est un outil, une proposition pour faire en sorte que la DJA ne soit pas dépassée au regard du panier de la ménagère comme l'a dit tout à l'heure Mme Wennberg. C'est un cas un peu particulier puisqu'on peut gérer effectivement la situation et

l'objectif. L'objectif n'est pas uniquement d'évaluer les risques, c'est aussi de minimiser les risques auxquels le consommateur de denrées alimentaires d'origine animale pourrait être exposé.

232. Néanmoins, cela ne remet pas en cause la responsabilité du JECFA en matière d'évaluation du risque et celle du Comité du Codex (le CCRVDF) en matière de gestion du risque puisqu'en matière de LMR, le JECFA, qui est un comité scientifique compétent, approprié pour faire des propositions, ne fait que des propositions; et le gestionnaire de risque est bien celui qui prend une décision, et dans le cas précis, le CCRVDF. Donc ce n'est pas parce que le JECFA fait des propositions de LMR sur la base des compétences de ses experts OMS ou FAO, qu'on peut lui reprocher d'interférer avec la gestion du risque. C'est bien le décideur qui gère le risque, c'est-à-dire le CCRVDF avec les États membres du Codex. Je vous remercie.

Président

233. Merci. Mme Wennberg.

Mme Wennberg

234. Merci, M. le Président. Est-ce que je pourrais simplement ajouter quelques commentaires, également sur l'adoption de LMR temporaires, ou avez-vous une autre question? Bon, le JECFA recommande effectivement des LMR chiffrées et complètes si les données disponibles sont suffisantes pour ce faire et s'il y a concordance avec la DJA. Parfois, les informations existantes sont suffisantes pour que l'on puisse recommander des LMR, mais la méthode d'analyse utilisée pour déterminer ces LMR n'a pas été suffisamment validée pour pouvoir être employée par les laboratoires partout dans le monde. Dans ce cas, la procédure suivie par le Codex étant assez longue, le JECFA peut recommander des LMR temporaires en attendant d'obtenir des informations supplémentaires à l'une de ses prochaines réunions pour voir s'il y a lieu de valider la méthode d'analyse. C'est ce qui se produit de temps à autre. De même, le Comité du JECFA peut recommander des LMR non spécifiées, ou non nécessaires selon le qualificatif utilisé dans de très anciens rapports, qui donnent une grande marge de sécurité pour les résidus comparativement aux DJA, et qui signifient qu'il n'est pas nécessaire de contrôler la substance lorsqu'on s'en sert conformément aux bonnes pratiques vétérinaires, parce que les valeurs relevées ne seront jamais proches de la DJA. Enfin, bien sûr, si les informations fournies au JECFA ne suffisent pas, et si les données dont dispose le Comité présentent des lacunes, ils ne recommanderont pas de LMR, comme ils ne l'ont jamais fait lorsque aucune DJA n'avait été fixée.

Président

235. Qu'entendez-vous par temporaire? Quand et à quelles conditions sera-t-il mis fin aux LMR temporaires?

Mme Wennberg

236. Des LMR temporaires sont recommandées sous réserve que si les informations demandées, également précisées dans le rapport, ne sont pas fournies dans un certain délai, la LMR deviendra caduque. Donc, si le secrétariat du JECFA n'a pas reçu les informations requises, le JECFA décidera, à la prochaine réunion qui lui conviendra, de mettre fin à la LMR temporaire. Et il en informera le CCRVDF et le Codex.

Président

237. Merci. Comme il est déjà ...

Mme Orozco

238. Juste une précision, s'il vous plaît. Sur quels critères se base-t-on pour analyser une LMR? Sur des informations différentes de celles examinées par le JECFA? De quels autres critères ou de quelles autres informations le Codex tient-il compte?

Président

239. M. Miyagishima.

M. Miyagishima

240. Merci beaucoup. Au Codex, nous avons longuement débattu pour essayer de mieux définir les facteurs qu'il est légitime de prendre en considération quand le Codex élabore un texte. En fait, la Commission du Codex Alimentarius a adopté en 1995 une déclaration de principe sur la place de la dimension scientifique dans les décisions prises par le Codex et sur l'importance accordée à d'autres facteurs. Elle se compose de quatre paragraphes, qui sont repris dans le Manuel de procédure du Codex. Plus tard, en 2001, la Commission a adopté des critères complémentaires pour faciliter l'intégration de ces autres facteurs mentionnés dans la déclaration en question, et ce texte figure également dans le Manuel de procédure du Codex. En gros, peuvent entrer en ligne de compte, et peuvent être proposés par tout membre des organes du Codex, les facteurs jugés importants pour protéger la santé des consommateurs et pour garantir l'adoption de pratiques loyales dans l'industrie alimentaire. Il appartient au CCRVDF et, en bout de ligne, à la Commission de mettre ces facteurs dans la balance et de voir s'il convient d'en tenir compte au moment de la décision finale. Je pourrais vous donner des exemples, mais ce n'est pas trop le moment. Merci.

Président

241. La parole est aux États-Unis.

États-Unis

242. Merci, M. le Président. Juste une précision rapide pour compléter la réponse de la représentante du JECFA. Est-ce que le JECFA a recommandé des LMR pour chacune des six hormones en litige?

Président

243. Mme Wennberg.

Mme Wennberg

244. Merci, M. le Président. Si j'ai bien compris, les six hormones en cause sont les suivantes: œstradiol-17 β , progestérone, testostérone, acétate de trenbolone, zéranol et acétate de mélengestrol. C'est bien cela? Bon. Le JECFA a évalué les trois hormones endogènes, les trois premières, à trois reprises: en 1981, pour émettre des considérations d'ordre général, en 1987 pour conclure que la DJA n'était pas nécessaire, et en 1999 pour fixer une DJA pour toutes ces trois hormones. Il a effectué en parallèle une évaluation complète des résidus de ces hormones, que l'on trouve dans l'Étude FAO alimentation et nutrition n° 41/12, et au terme de laquelle il a estimé qu'il n'était pas nécessaire, au vu des chiffres des résidus, de recommander des LMR fixes pour ces trois hormones. En ce qui concerne l'acétate de trenbolone, le JECFA en a fait une évaluation quatre fois: en 1982 pour émettre des considérations d'ordre général, en 1983 (dans la limite des bonnes pratiques d'élevage), ensuite en 1987 et 1989, où il a établi une DJA d'abord temporaire puis fixe. De la même manière, les chiffres

des résidus ont été analysés et aucune LMR n'a été envisagée. Ce n'est pas bien. Est-ce que je pourrai revenir sur les chiffres pendant la pause du déjeuner pour voir ce qu'il en est de ces trois autres substances et si des LMR ont été établies dans leur cas?

Président

245. Bien sûr. S'il vous manque des informations, vous pourrez continuer plus tard. Mais je vous saurais gré de répondre à toutes les questions aussi brièvement que possible. Comme il est déjà 13 heures, je voudrais maintenant que l'on fasse une pause et que l'on reprenne la discussion à 15 heures précises. À tout à l'heure. Bon appétit.

Après-midi du 27 septembre 2006

Président

246. [Début de la bande] ... Quand nous avons interrompu notre discussion, nous étions en train de parler des DJA et des LMR, et je pense que les problèmes qui se posent dans ce domaine, concernant les techniques d'évaluation des risques, seront au cœur des débats de cet après-midi. Le Groupe spécial a une liste de questions assez longue mais, si j'ai bien compris, les parties sont elles aussi impatientes de poser leurs questions aux experts. Je vous demanderai d'être aussi brefs que possible dans vos réponses et vos questions, mais j'aimerais aussi que les réponses des experts soient brèves et succinctes de manière qu'ensuite les parties aient plus de temps pour poser leurs propres questions.

247. Les deux questions qui font suite à celle que j'ai posée ce matin se rapportent aussi à la DJA et aux LMR. Je les traiterai donc ensemble. Ma première question est la suivante: la DJA tient-elle compte du fait que certaines hormones en cause se trouvent dans d'autres aliments et produits médicaux et que, par conséquent, il existe d'autres voies d'absorption de ces composés? Ma seconde question est la suivante: la DJA tient-elle compte de toutes les utilisations des hormones comme médicaments vétérinaires, y compris, par exemple, à des fins zootechniques? J'invite l'assemblée à nous faire part de ses commentaires et à nous donner ses réponses; nous commencerons par le JECFA, puis je donnerai la parole à M. Boobis.

Mme Tritscher

248. Merci, M. le Président. Si je puis me permettre, j'ai dans mon ordinateur des diapositives qui vous éclaireront et qui répondront aux deux questions.² Très rapidement, j'en viens à la première question sur les interactions entre le JECFA et le Codex. C'est illustré ici, mais nous en avons discuté: il y a une interaction entre le JECFA en tant qu'organe d'évaluation des risques et le Codex, organe de gestion des risques. (Diapo suivante, s'il vous plaît.) On voit ici ce que nous faisons en fait par rapport à la DJA et à l'évaluation du degré d'exposition, et je vais donc répondre aux deux questions b) et c) quant à savoir, pour simplifier, si le JECFA tient compte de toutes les formes d'exposition pour définir la DJA. Ainsi que je l'ai indiqué brièvement plus tôt, la DJA, la dose journalière admissible, est le résultat d'une évaluation toxicologique et, comme l'a mentionné un des experts, dans le cas des résidus de médicaments vétérinaires, leurs effets toxicologiques, leurs effets physiologiques, leurs effets pharmacologiques, ainsi que leurs effets microbiologiques sont pris en compte, et c'est à partir de là qu'est définie la DJA.

249. Maintenant, l'évaluation du degré d'exposition. Elle est faite à part. On n'en tient donc pas compte pour établir la DJA. Pour calculer le degré d'exposition, on multiplie la quantité de produits chimiques présente dans la nourriture par la quantité de nourriture consommée. Et pour s'assurer du niveau de sécurité, on compare ce taux d'exposition chez l'homme à la DJA: si le taux d'exposition

² Pour les diapositives de Mme Tritscher, voir l'Appendice 2 du présent procès-verbal.

calculé est inférieur à la DJA, tout va bien, mais s'il dépasse la DJA, il faudra décider d'une méthode de gestion des risques. Ce peut aussi être, s'agissant de l'évaluation des risques, l'amorce d'un processus itératif permettant d'affiner peu à peu les chiffres sur le degré d'exposition puis à les comparer à la DJA. Fondamentalement, et pour répondre à la question, l'évaluation du degré d'exposition est faite sans lien avec la DJA de sorte qu'il est nécessaire, à une étape ultérieure, de comparer le résultat à la DJA pour garantir la sécurité de toute la chaîne alimentaire.

250. Très rapidement, quelques remarques sur notre travail au niveau international, donc du point de vue du JECFA. Comme mon collègue de la FAO l'a déjà expliqué, l'évaluation du degré d'exposition est fondée sur une ration alimentaire, donc sur un régime alimentaire type. Au niveau national, elle peut être affinée parce que l'on a à disposition plus de données concernant spécifiquement le pays, sur les modes de consommation alimentaire, par exemple. Et donc, à l'échelle internationale, s'agissant des médicaments vétérinaires, nous nous basons sur des régimes types pour estimer le degré d'exposition chez l'être humain et le comparer à la DJA. Nous comparons ensuite ces estimations aux LMR proposées par le JECFA pour nous assurer qu'elles sont compatibles avec la DJA et, par conséquent, aux normes de santé publique. J'en resterai là et vous demanderais si vous avez d'autres questions.

Président

251. Merci. M. Boobis – ... oui, les CE.

Communautés européennes

252. Écartons-nous un peu du sujet pour soulever un point qui n'a pas encore été abordé: beaucoup de données nous échappent parce que, souvent, on n'a pas assez d'animaux sous la main pour faire les tests et, faute de données, on en est réduit à deviner, à émettre des hypothèses sur les courbes des réponses aux doses administrées. Or, scientifiquement parlant, ces hypothèses ne constituent pas une base solide; pourtant, on les compte par dizaines et il en est une selon laquelle il existerait un seuil, une dose au-dessous de laquelle on n'enregistre pas d'effets préjudiciables. Un seuil est une notion théorique, et il est difficile, voire impossible, de le mesurer dans les faits car on ne dispose pas d'un nombre d'animaux suffisant pour conclure à la présence ou à l'absence d'un seuil. Il en faudrait des milliers et, même là, il y aurait toujours quelqu'un pour dire que, au vu d'autres données, ces hypothèses ne sont pas valables. Quand vous avez une hormone fabriquée par l'organisme et qui circule dans le corps, et quand vous ajoutez une hormone du même type, comme un œstrogène, vous ne faites que renforcer une réponse déjà existante et, dans ce cas, il ne peut y avoir de seuil. Le seuil a déjà été dépassé par la concentration d'hormones en circulation. Dans ces conditions précises, les courbes des réponses ne présenteront donc pas de seuil. Et qui dit pas de seuil dit pas de dose sans danger. L'autre démarche, c'est de considérer qu'il existe une dose journalière admissible, affirmation qui apparaît légitime dans de nombreux cas à condition que le produit chimique administré n'ait pas d'équivalent et ne se trouve pas à l'état naturel dans l'organisme, auquel cas il est possible de justifier pour le moins l'existence d'une dose journalière admissible. Mais quand ces hormones circulent et sont déjà actives, et que vous ajoutez des hormones, notamment à faible dose, vous vous attendez à observer une augmentation des effets préjudiciables et, dans ces conditions, une DJA n'a aucun sens. Il se posera un risque quelle que soit la dose, même faible, constatation que nous avons faite, Fred et moi, lors d'études expérimentales; or personne ne nous a dit ni prouvé que nous faisions fausse route, tant dans nos travaux expérimentaux que dans nos conclusions.

Président

253. Les États-Unis.

États-Unis

254. Merci, M. le Président. Deux observations rapides, la première pour éclaircir un point. Les États-Unis pensaient que cette réunion serait l'occasion, pour les parties, de poser des questions aux experts sélectionnés par le Groupe spécial au lieu que l'on nous demande de fournir en réponse aux questions du Groupe spécial des éléments de preuve à l'appui des situations observées. D'autre part, je vous renverrai au courriel ou à la lettre du Groupe spécial datant de la semaine dernière et disant que le dossier des preuves apportées pour les besoins de cette affaire était clos mais qu'après exposé de raisons valables, il serait possible de présenter de nouvelles preuves; nous voulons faire observer que les preuves qui viennent d'être présentées pourraient entrer dans le cadre de cette lettre. Merci.

Président

255. Ainsi que je l'ai indiqué ce matin, cette réunion a pour but de demander aux experts d'aider le Groupe spécial dans son travail. Les choses sont donc claires pour nous. J'ai aussi indiqué que d'autres occasions seraient données aux parties de poser leurs questions en temps utile. Je prie donc la délégation de se limiter dans ses questions et commentaires ou réponses aux questions posées par le Groupe spécial. Je passe la parole à la délégation canadienne.

Canada

256. Merci beaucoup, M. le Président. Tout d'abord, naturellement, nous souhaitons que le Groupe spécial recueille le plus d'informations possible à l'issue de ce processus et auprès des experts, et loin de nous l'intention de vous fournir des informations au compte-gouttes. Mais, pour aller dans le sens des questions soulevées par mon collègue des États-Unis – et nous sommes d'accord avec lui –, je suppose que, dans une volonté de clarifier les choses, vous avez déclaré qu'il est possible de poser des questions. Je voudrais savoir si cela comprend les arguments avancés et les témoignages apportés par les membres de la délégation de l'une des parties au différend. Selon moi, il est sous-entendu que nous parlons ici strictement de questions et non d'arguments ni de longs monologues, ou que l'idée est de ne pas nous lancer dans un débat ou une discussion avec les experts pour l'instant; c'est ce qu'il me semble.

Président

257. C'est exact. Comme je l'ai dit ce matin en ouverture, les questions et observations doivent être centrées sur les informations et les réponses données par les experts sous forme écrite. Je répète donc que nos discussions de cet après-midi porteront elles aussi sur les informations, observations et réponses des experts, et qu'elles ne toucheront pas aux points de droit ni aux faits qui doivent être traités lundi et mardi prochains. Est-ce clair pour toutes les délégations? Bien. Ceci étant dit ...

Mme Orozco

258. Merci, M. le Président. J'ai une question à propos des informations fournies par le JECFA. Dans le cas des hormones, par exemple, il est clair, comme on nous l'a expliqué, que l'on trouve des hormones dans différents types d'aliments. Donc, au moment d'établir la DJA, tenez-vous compte de la quantité d'hormones absorbée par la consommation de chaque produit contenant des hormones endogènes?

Président

259. M. Boobis? La parole est au JECFA, Mme Tritscher.

Mme Tritscher

260. Je serai très brève. Pour définir la LMR, nos études expérimentales sont effectuées directement sur les animaux de boucherie, si l'on peut dire. Par conséquent, les niveaux mesurés dans ces études incluent par défaut les hormones endogènes. Donc, si vous voulez, il en est tenu compte par défaut dans nos calculs.

Mme Orozco

261. D'accord. Mais je cherche à comprendre quelle est la concentration totale d'hormones absorbée avec la nourriture. Parce que je ne sais pas si elle est déterminée par le produit – la viande, en l'espèce – ou si l'on prend toutes les hormones absorbées avec les différents aliments consommés. C'était la première partie de ma question, et je vais immédiatement vous expliquer le sens de la seconde partie pour ne pas avoir à me répéter. Dans le même ordre d'idées, tenez-vous compte, pour d'autres raisons, des résidus pouvant exister du même composé vétérinaire, parce que nous avons vu aussi qu'il y a des médicaments vétérinaires qui utilisent des hormones dont on se sert pour des traitements zootechniques? Est-ce que cela se retrouve dans la DJA?

Président

262. J'aimerais que, dans vos réponses, vous alliez droit au but, et qu'elles soient aussi brèves et succinctes que possible vu le peu de temps dont nous disposons. D'accord?

Mme Wennberg

263. D'accord. Merci, M. le Président. Bien. Les questions posées au JECFA par le CCRVDF sont des questions particulières qui concernent l'évaluation d'un résidu ou d'un médicament vétérinaire donné, s'il est utilisé selon de bonnes pratiques vétérinaires. On a également dit que, pour que le JECFA évalue un médicament vétérinaire, il faut qu'il soit autorisé au moins dans un pays, ce qui sous-entend l'existence d'une instance nationale quelque part. Il n'est pas inutile de rappeler, je pense, que le JECFA n'est pas un organisme de réglementation qui autorise l'utilisation de tel ou tel médicament. Par conséquent, les questions posées au JECFA concernent, dans le cas des hormones endogènes naturelles, leur application à la production de bétail. Donc, ce que le JECFA a évalué, ce sont d'abord les preuves toxicologiques qui lui servent à établir les DJA, indépendamment de l'exposition, comme on vient de nous le dire. Et à partir de là, le JECFA a évalué les concentrations d'hormones qui ressortent des études sur les déplétions de résidus, en tenant compte des concentrations endogènes d'hormones dans la viande.

264. Or les concentrations endogènes d'hormones dans la viande varient, et il n'est donc pas possible de donner une valeur précise parce que ces taux dépendent du cycle de reproduction de l'animal. Ils peuvent être élevés à certains moments et pas à d'autres moments pour telle ou telle hormone. Le JECFA a donc cherché à savoir quelle proportion de la DJA représentent les résidus additionnels liés à l'utilisation des hormones en question. Nous sommes arrivés à un chiffre très faible, soit moins de 2 pour cent de la DJA pour l'œstradiol, moins de 0,03 pour cent pour la progestérone et moins de 0,2 pour cent pour la testostérone. Le Comité en a conclu qu'il n'était pas nécessaire de chiffrer les LMR et il a recommandé de ne pas préciser les LMR pour ces trois hormones naturelles. Maintenant, dans le cas des hormones, vous pouvez en utiliser une seule ou plusieurs en fonction de l'effet escompté. Ces utilisations doivent être autorisées par des instances nationales. La façon dont ces hormones sont utilisées n'est pas du ressort du JECFA.

265. L'utilisation d'hormones xénobiotiques non naturelles nécessite également l'autorisation d'un organisme national, qu'il s'agisse des quantités utilisées ou des circonstances de leur utilisation. À ce propos, pour répondre à la question posée avant la pause déjeuner, je m'apprêtais à vous parler de

nouveau des LMR proposées par le JECFA et recommandées pour ces substances. Donc, pour ces substances, des DJA spécifiques ont été fixées. Quand on fait une évaluation, on ne met donc pas dans le même panier les hormones qui produisent des effets différents et qui présentent des profils différents. Une seule hormone est considérée à la fois. Dans le cas d'une combinaison d'hormones, il n'y a pas de problème du moment qu'elle a été autorisée par un organisme national. Pour ces trois hormones xénobiotiques, le JECFA a donc établi et recommandé des LMR fixes. Elles peuvent être connues du public et, sauf si les États-Unis me le demandent, je me passerai de vous les énumérer pour limiter la durée de mon intervention. Si vous avez d'autres questions, je me ferai un plaisir d'y répondre.

Président

266. Merci. Y a-t-il des experts qui souhaitent ajouter des commentaires? Les Communautés européennes.

Communautés européennes

267. Je pense qu'il y a des façons plus simples et, j'espère, plus claires de répondre à la question. Qu'on se reporte pour cela à la réponse du JECFA à la question n° 10; vous la trouverez dans vos dossiers. Comme vous pourrez le lire, le JECFA indique qu'il ne tient pas compte des données sur l'utilisation et la consommation qui sont faites ou que l'on prévoit de faire des substances. C'est dans le rapport. Voilà qui répond à la question, à la deuxième des questions. Il ne s'occupe pas de la façon dont les substances seront utilisées et consommées. Il se contente d'effectuer une étude toxicologique à caractère général, sans se préoccuper de l'usage qui en sera fait. L'organisme suit-il de bonnes pratiques vétérinaires ou non, les substances sont-elles mal employées ou non, faudrait-il plus d'implants, ou plus d'hormones par implant, ou une hormone, ou deux, ou trois, ou aucune? Autant de questions qu'il ne se pose pas. Comme Mme l'a dit, une seule substance est analysée.

268. Voyons maintenant la première question. Là encore, dans la réponse du JECFA à la question n° 10, vous verrez qu'il fait référence à la ration alimentaire et aux autres voies éventuelles d'absorption des substances. Vous lirez que la ration comprend principalement du steak, de la viande et du muscle, de la viande et du foie, de la viande et des rognons, avec du lait, des œufs et du miel, mais ce n'est évidemment pas une liste exhaustive des aliments que l'homme consomme chaque jour et par lesquels ces hormones peuvent être introduites. Voilà qui répond à la première question, réponse que l'on trouve également dans le texte. Merci.

Mme Orozco

269. Excusez-moi de vous interrompre, pour que votre réponse soit complète. À quelles autres sources pensez-vous? Vous avez dit qu'il y a d'autres éléments de l'alimentation humaine, en dehors de la ration alimentaire du JECFA. Quelles autres sources?

Communautés européennes

270. Si l'on prend le beurre, par exemple, il me vient à l'esprit toute une liste de substances qu'un être humain absorbe quotidiennement. Elles contiennent plus ou moins d'hormones. Ou d'autres sortes de viande. Je conçois qu'il soit difficile de composer une ration véritablement représentative, et le représentant du JECFA a déclaré qu'il laisse aux autorités nationales le soin d'y veiller dans chaque État membre des CE, dans chaque pays, en fonction des habitudes alimentaires probablement. Si les habitants d'un pays consomment un peu plus d'une substance que la quantité contenue dans la ration, il faudra revoir les calculs. Mais certains êtres humains mangent par jour plus que 300 grammes de muscle, 100 grammes de foie ou 100 grammes de rognons, etc. Il existe donc certainement d'autres sources d'absorption de ces substances. C'est une chose que les scientifiques ne contestent pas. Et si

vous me permettez d'apporter une précision en réponse à ce qui a été dit par le représentant du JECFA – c'est très important – l'analyse toxicologique porte sur une substance prise isolément. Nous y reviendrons plus tard. Pour autant que l'on sache, aucun des implants ne se compose d'une seule substance; plusieurs substances entrent en jeu. Cela signifie que les implants contiennent plus d'une de ces hormones, mais cela ne transparaît pas dans les données qui ont été analysées. Les données toxicologiques qui en tiennent compte n'examinent pas les éventuels effets cumulatifs ou synergétiques de ces implants, et si ces effets n'ont pas été examinés, c'est parce que cela n'a pas été fait. Cela n'a pas été fait dans le passé par les pays qui ont autorisé ces substances, par exemple. Merci.

Président

271. Mme Tritscher aimerait ajouter quelques commentaires.

Mme Tritscher

272. Oui, je dois répondre à cette intervention des CE et revenir sur quelques imprécisions qu'elle contient. (Puis-je vous demander de passer à ma deuxième diapositive, qui porte sur la LMR du JECFA, comme on l'appelle?) C'est juste un petit graphique, une illustration de la façon dont le JECFA évalue les résidus. Juste pour montrer qu'il utilise pour ces évaluations des études détaillées et précises sur l'animal producteur de nourriture. (Merci. Nous y sommes.) Comme je vous l'ai dit, vous avez donc des études détaillées sur l'espèce animale à laquelle le médicament vétérinaire est destiné. Donc par défaut – et c'est ce que j'ai essayé d'expliquer plus tôt –, on prend en considération les hormones endogènes et le traitement complémentaire, je répète, par défaut, parce que c'est ce qu'on évalue au bout du compte quand on mesure une hormone synthétique, par exemple. C'est à partir de ces études qu'on calcule les résidus, la LMR. On part de ces études précises, de la concentration médiane de résidus en suivant les bonnes pratiques vétérinaires – c'est très important de le souligner parce qu'il est faux de dire, comme on l'a fait, qu'on n'en tient pas compte. On en tient compte. On ne fait que des essais et des études sur le terrain en suivant les bonnes pratiques vétérinaires. De plus, la définition utilisée est restreinte, mais le problème est qu'il n'existe pas de définition internationale reconnue. Mais c'est sur la base de ces études que l'on établit le volume moyen de résidus servant à évaluer la quantité absorbée en fonction de la ration alimentaire type, ainsi qu'on l'a dit à juste titre.

273. Or cette ration alimentaire a été composée de manière à refléter exactement les produits issus de l'animal et pouvant contenir des résidus de médicaments vétérinaires. Prenons le beurre. Il va de soi que le lait sous-entend le beurre puisque le beurre est fait avec les matières grasses du lait. Tous ces différents types de produits entrent donc dans la composition de la ration type, en quelque sorte, pour donner une estimation prudente des résidus; et, pour nous, prudente veut dire fiable, par opposition à une estimation trop basse. Et, comme je l'ai indiqué auparavant, ou comme j'ai tenté de l'expliquer, le JECFA a besoin de se baser sur un modèle mondial, et je n'ai en aucun cas voulu dire que le JECFA s'en remet aux autorités nationales pour l'évaluation de l'exposition. Il fait bien une évaluation de l'exposition en se fondant sur cette ration alimentaire type, et en retenant des hypothèses prudentes pour donner une idée de ce que pourrait être le degré d'exposition selon une estimation fiable. Les autorités nationales ont accès à des données plus complètes pour affiner ces évaluations de la dose absorbée; elles peuvent utiliser des données, des données complémentaires, qui sont adaptées, par exemple, aux habitudes alimentaires du pays, ou à un système national qui oblige à enregistrer un médicament vétérinaire lorsqu'il est destiné à un usage particulier, usage qui n'est peut-être autorisé que dans ce pays. Donc, dans un pays donné, il peut y avoir des sources d'exposition supplémentaires que seul ce pays peut prendre en considération, qui ne peuvent pas être prises en considération s'il s'agit de formuler une recommandation à l'échelle internationale. De plus, ce qui transparaît dans cette ration alimentaire type et dans la DJA, c'est une exposition chronique. On ne parle pas ici de l'individu qui va manger la moitié d'un bœuf un jour donné à l'occasion d'un mariage. Pardonnez-moi

de prendre cet exemple, mais c'est juste pour montrer que nous nous efforçons de faire une évaluation prudente – dans le souci de la santé publique – et d'aboutir à un modèle suffisamment protecteur pendant toute une vie d'exposition. C'est à peu près tout ce que je voulais dire pour l'instant. Merci.

Président

274. Mme Wennberg.

Mme Wennberg

275. Oui. J'ai deux choses à ajouter à ce sujet. Premièrement, sur cette ration alimentaire type. Elle est reconnue au niveau international; et elle est en usage dans l'UE. Deuxièmement, je dirai que les études effectuées lors des essais sur le terrain évalués par le JECFA tiennent compte du fait que ces produits sont aussi utilisés en association, dans le cas où ces usages sont autorisés dans le pays considéré. Donc, en ce qui concerne les hormones endogènes, on a évalué des effets des produits combinés en termes d'exposition, et on a calculé le supplément d'exposition en fonction de l'utilisation de ces hormones comparativement aux endogènes par rapport à la DJA pour chacune des substances. Je ne dirais donc pas que le JECFA a examiné une seule hormone dans une seule situation. La DJA est naturellement propre à chaque substance, parce que des effets spécifiques ont été retenus pour établir la DJA ne produisant pas d'effet. Vous ne pouvez donc pas combiner différentes hormones qui présentent des effets différents sur le plan toxicologique, toutes les mettre dans le même panier et vous dire: "Si j'utilise tel produit, tel produit et tel produit, j'obtiens une augmentation de la toxicité." Il faut considérer chaque hormone avec les effets qui lui correspondent – et c'est là-dessus que la DJA est basée – pour déterminer s'il y a un risque pour la santé publique ou non.

Président

276. Merci. Bien. Les CE, c'est à vous.

Communautés européennes

277. M. le Président, je ne voudrais pas polémiquer, mais je pense que d'après la documentation du JECFA et du Codex que nous avons pu voir, les données toxicologiques et les évaluations des combinaisons d'implants ne portent pas, pour autant qu'on le sache, sur toutes les substances dont nous parlons aujourd'hui. Donc, si le représentant du Codex et du JECFA est d'un autre avis, nous aimerions voir ce document. Nous avons demandé aux États-Unis et au Canada de nous le fournir, ce qu'ils n'ont pas fait. Nous avons donc besoin de voir ces études à l'appui de ce qu'ils avancent, les études toxicologiques et des résidus, lorsqu'ils prétendent que l'on a effectué des combinaisons d'implants, que plusieurs hormones ont été utilisées et administrées. À notre connaissance, elles n'ont pas été faites, pas pour toutes. Si vous me permettez de revenir sur la première question à laquelle Mme Tritscher a répondu, qui concerne la ration alimentaire, nous avons bien sûr retenu une ration semblable à celle utilisée par le Codex et le JECFA dans leur évaluation, mais le point que, je crois, le membre du Groupe spécial souhaitait éclaircir est le suivant: nous consommons quotidiennement énormément de produits alimentaires et autres qui contiennent les mêmes substances, ou des substances ayant des effets et une action toxicologiques identiques ou similaires, et qui ne sont naturellement pas pris en compte. C'est ce point que nous aimerions éclaircir. Il existe beaucoup d'autres substances qui n'ont pas été étudiées et qui ont une action œstrogène quand elles sont absorbées dans la nourriture. Je ne sais pas si on pourrait les examiner. Je pense que ce serait difficile, mais pas impossible, et il est probable que cela a été fait au préalable par les pays qui ont autorisé ces hormones. Nous vous communiquerons ultérieurement les références de l'évaluation dans laquelle nous mentionnons effectivement ce risque à craindre, qui peut être dû à ces autres sources. Merci.

Président

278. M. Boobis.

M. Boobis

279. Je ne veux pas me lancer dans une longue discussion sur cette question pour l'instant, mais, puisque le sujet a été abordé, je ferai juste une observation sur la globalité de l'exposition à des composés œstrogènes dans notre alimentation. Des estimations ont été faites de l'exposition totale aux composés œstrogènes, d'où il ressort qu'il s'agit essentiellement d'œstrogènes naturels produits par les végétaux présents dans notre alimentation. Ils l'emportent, et de loin, sur les traces d'œstrogènes d'autres provenances, qu'il s'agisse des œstrogènes naturels issus d'animaux non traités ou des hormones de croissance employées dans le traitement des animaux. Je ne fais pas ici allusion à l'augmentation du risque – je suppose qu'on y viendra plus tard – mais je voulais souligner que, s'agissant de l'exposition totale aux œstrogènes, la question va bien au-delà des hormones contenues dans le bœuf; il faudrait aussi parler de l'exposition due à l'ensemble de l'alimentation.

Président

280. Si la représentante du JECFA n'est pas en mesure d'éclaircir le point soulevé par les CE, je demanderai aux représentants de passer à la seconde partie de la question. Car, si je ne m'abuse, nous n'avons pas entièrement répondu à la seconde partie de la question.

Mme Tritscher

281. Pourriez-vous répéter la seconde partie de la question?

Président

282. La DJA tient-elle compte de tous les usages qui sont faits des hormones comme médicaments vétérinaires, y compris, par exemple, à des fins zootechniques? M. Boobis.

M. Boobis

283. C'est ce que j'ai essayé d'expliquer et ce qu'a dit, je pense le secrétariat mixte, mais il ne paraît pas inutile de le répéter. La question est double, et nous avons essayé de répondre sur ce point précis. La DJA est fixée sur la base d'informations toxicologiques. On peut discuter de la fiabilité des conclusions, mais elles ne traitent, et ne doivent pas traiter, de l'exposition ni des modes d'utilisation. Elles reposent simplement sur les propriétés toxicologiques et les propriétés biologiques du composé lui-même. Vous aboutissez alors à une valeur de référence relative à la santé, la dose journalière admissible, qui est ensuite comparée au degré d'exposition. Le second point qu'il convient d'examiner – et c'est ce que nous avons fait, je crois –, c'est dans quelle mesure toutes les expositions sont prises en compte, mais c'est une question différente de celle à l'ordre du jour, M. le Président, qui est le fait que la DJA ne tient pas compte des autres utilisations et qu'elle ne doit pas en tenir compte.

Mme Orozco

284. Est-ce qu'il faudrait donc tenir compte de l'exposition totale au moment de l'évaluation?

M. Boobis

285. Oui, naturellement. C'est ici qu'elle figurerait si elle était prise en compte. Elle n'apparaît pas dans la partie gauche du graphique de Mme Tritscher, où l'on a la dérivation de la DJA sur la base de

la toxicologie, mais dans la partie droite, celle de l'évaluation de l'exposition. Alors se pose une question de gestion des risques quant à savoir dans quelle mesure on va inclure des expositions autres que celles produites par de bonnes pratiques vétérinaires, vu que le JECFA a basé ses évaluations sur une utilisation du composé conforme aux bonnes pratiques vétérinaires.

Président

286. Bien. J'aimerais terminer l'examen de cette question dès que possible. Je donne une dernière fois la parole aux CE.

Communautés européennes

287. M. le Président, je crains que nous ne puissions terminer ce débat parce qu'il nous reste plusieurs points à voir, mais je serais d'accord avec la première réponse de M. Boobis pour dire que, au moment de fixer la DJA, le JECFA ne tient pas compte des autres utilisations de ces hormones, comme les utilisations à des fins zootechniques ou thérapeutiques. Il prétend qu'il ne peut le faire, ou qu'il ne veut pas savoir si elles sont utilisées de cette façon ou non. Très bien. Mais, pour ce qui nous concerne, c'est la réalité, il n'en inclut aucune. C'est ce qui est dit dans la réponse du JECFA, que je vais vous lire si vous le désirez. Le second point, c'est la réponse de M. Boobis sur la prise en compte des autres sources d'exposition. Si ce que dit M. Boobis est vrai, alors le JECFA est en faute, et je pense que la réponse se trouve quelque part entre les deux. Les choses ne sont pas aussi tranchées que le JECFA le dit ou que M. Boobis aimerait qu'elles soient, parce que tout dépend de la nature et de la teneur de ces autres sources. Et s'il s'agit d'activité biologique, dans ce cas on parle de cancérogénèse, elle doit être prise en compte dans la première phase, celle du recensement des dangers, et pas seulement au moment de l'évaluation de l'exposition. Je pense donc que, si nous abordons la question ultérieurement, nous aurons l'occasion de préciser ce point au lieu de nous y attarder maintenant en termes généraux. Mais, si vous le permettez, j'aurais trois questions complémentaires à poser, qui sont liées aux deux questions que vous avez soulevées, la première avant le déjeuner et la seconde tout de suite.

Président

288. Plus tard, si vous le voulez bien, au risque de me répéter, parce que je pense que d'autres délégations vivent peut-être la même situation en ce qui concerne les autres questions particulières.

Communautés européennes

289. Bon, si vous le permettez, je me contenterai d'une question sur les trois que j'ai.

Président

290. Allez-y, si les délégations n'y voient pas d'inconvénient.

Communautés européennes

291. M. le Président, dans la réponse du Codex à la question n° 4, j'attire votre attention uniquement sur la première phrase: "Il n'a pas été adopté de norme Codex ou texte apparenté sur l'évaluation des risques afférents aux résidus de médicaments vétérinaires ...". Donc, de quoi parle-t-on ici? Il n'y a pas de norme sur cette évaluation des risques, sur les techniques employées, sur la façon de déterminer la DJA et la LMR. Ce sont des méthodes employées et conçues par le JECFA mais aucun organe n'en est saisi pour leur adoption de manière qu'elles deviennent des normes au sens de l'Accord SPS. Certains comités, le JECFA et quelques scientifiques, selon leurs dires, en tiennent compte, elles sont mises au point par des personnes qui se trouvent siéger à ces comités et qui pensent

que c'est le modèle à suivre. Mais la vérité – et c'est ce qui nous intéresse ici –, c'est qu'il n'existe pas de normes internationales reconnues sur la manière de faire une évaluation des risques en ce sens. Je garde mes autres questions pour plus tard. Merci.

Président

292. Merci de votre coopération. Je passe au Canada. Allez-vous nous parler de procédure?

Canada

293. Simplement – je n'ai pas vu de question sur ce point –, j'aurais aussi une question à poser. Je pense que MM. Boisseau et Boobis sont revenus sur le dernier point soulevé par les CE, concernant la méthodologie des évaluations de la sécurité et leur procédure d'exécution, et je me demande s'ils avaient des observations sur la dernière déclaration des CE.

Président

294. Puis-je céder le micro à M. Boobis?

M. Boobis

295. Selon moi, il n'est pas tout à fait exact de dire que ce sont quelques scientifiques du JECFA qui ont conçu la méthode d'évaluation des risques; elle a son origine à la National Academy aux États-Unis. Élaborée dans le cadre du Programme national sur la sécurité chimique, elle constitue la pierre angulaire des évaluations des risques effectuées par presque tout le monde. Ce modèle en quatre étapes, comme nous l'appelons – recensement des dangers, caractérisation des dangers, évaluation de l'exposition et caractérisation des risques – est très largement employé. Il a été approuvé par à peu près toutes les personnes chargées de l'évaluation des risques au sein des organismes d'experts. Il y a énormément de débats sur la question de savoir s'il est applicable ou non aux résidus vétérinaires. La majorité s'accorde à penser qu'il n'y a rien de fondamentalement différent dans le principe qui préside à l'évaluation des risques posés par les résidus vétérinaires, par rapport à n'importe quel autre aspect de l'évaluation de l'exposition; il s'agit de trouver les résidus présents dans la viande des animaux traités, mais c'est un détail technique par rapport au principe général qui sous-tend la stratégie. Je pense donc qu'il est inexact de dire que c'est quelque chose qui a été concocté ou produit par le JECFA d'une manière informelle; la méthode a été largement sanctionnée par de nombreux organismes. Et je crois en fait que le Manuel du Codex en parle ou, du moins, qu'il fait allusion aux principes généraux.

Président

296. Si le point soulevé par le Canada n'est pas lié à la question de procédure, j'aimerais donner la parole aux experts en premier, parce qu'ils ont levé leur drapeau avant vous. M. Boisseau et M. Miyagishima.

M. Boisseau

297. Merci, M. le Président. Excusez-moi, mais beaucoup de questions se sont succédées les unes aux autres et je voulais intervenir suite à l'intervention de l'Union européenne qui indiquait que finalement la DJA ne permettait pas de prendre en compte diverses utilisations. Donc je crois qu'il faut que l'on soit assez précis sur la terminologie parce que sinon on va tourner en rond comme cela pendant des heures, on ne va pas s'en sortir. La DJA n'a rien à voir avec les expositions, cela a été très bien dit par M. Boobis. La DJA n'a pas à tenir compte des expositions, la DJA est la conclusion logique d'une évaluation toxicologique. Quand on dit "toxicologie", cela peut être aussi

"pharmacologie" ou n'importe quel effet adverse. Donc il faut bien se mettre cela dans la tête. Maintenant il faut pas confondre avec le TMDI, l'ingéré quotidien qui est la somme effectivement des ingérés venant de diverses sources et on compare, comme l'a dit le secrétariat mixte ce matin, je crois, l'ingéré avec la DJA. Alors qu'on arrête de lier la DJA aux ingérés sinon on ne va jamais s'en sortir.

298. Deuxièmement, pour les normes et le protocole dont on vient de parler, il y a, actuellement, un protocole en cascade en quelque sorte. Il y a aujourd'hui une structure générale de l'analyse des risques et de l'évaluation des risques. Cependant, il est exact que l'application de cette évaluation du risque à l'évaluation de la sécurité, pour le consommateur, des résidus de médicaments vétérinaires, à l'exception des antimicrobiens, a été faite par le JECFA depuis plusieurs années sans protocole détaillé concernant cette évaluation et ce travail est en cours depuis plusieurs années au sein du JECFA. Néanmoins avant que ce travail ne soit fait, ce protocole était parfaitement dans les têtes de tous ceux qui, de par le monde, au niveau du JECFA, de l'UE (je pense aux CVMP), utilisent les mêmes méthodes. De plus, c'était les mêmes personnes qui travaillaient dans les diverses instances, donc qu'on ne dise pas aujourd'hui que ce travail a été fait un petit peu selon l'humeur du moment. Il y avait un consensus sur la manière d'utiliser cette méthodologie d'évaluation de la sécurité des résidus de médicaments vétérinaires. Il était non écrit ni formellement adopté mais cette méthodologie était parfaitement fonctionnelle et universellement acceptée. Merci.

Président

299. Merci. M. Miyagishima.

M. Miyagishima

300. Merci, M. le Président. J'ai un éclaircissement à apporter sur ce qu'on entend par réponse du Codex à la question n° 4. Nous avons bien confirmé que l'on n'a pas adopté de norme Codex ou de texte apparenté sur l'évaluation des risques posés par les résidus de médicaments vétérinaires. Par norme ou texte apparenté, nous entendons tout texte qui fait partie du Codex Alimentarius. Celui-ci est un recueil de normes et de textes assimilés qui ont été adoptés et qui servent de guide aux gouvernements. Dans ce cas particulier, le Codex se fie au JECFA, et le Codex se sert principalement des LMR pour la gestion des risques. En ce sens, le Codex n'a pas songé à établir des lignes directrices pour aider les gouvernements à évaluer les risques, parce que c'est le JECFA qui s'en occupe.

301. C'est pourquoi il n'est pas prévu d'inclure au Codex Alimentarius, même après son adoption éventuelle par la Commission, le document sur la politique d'évaluation des risques et le cadre global d'analyse des risques en rapport avec le travail du CCRVDF, actuellement en cours d'élaboration. Il sera ultérieurement intégré au Manuel de procédure du Codex parce qu'il décrit les interactions du Codex avec le JECFA. La teneur du document n'a donc pas de lien avec le guide que le Codex a l'intention de fournir aux gouvernements. Voilà pourquoi le Codex a répondu que le Codex Alimentarius n'apporte aucun guide pour l'évaluation des risques. Dans d'autres domaines comme les risques microbiologiques posés par les aliments, le Codex a suivi une autre optique, et la Commission a adopté des lignes directrices sur l'évaluation des risques qui ont été incluses au Codex Alimentarius. Mais avec l'optique suivie par le CCRVDF, et par la Commission du Codex pour l'instant, il n'a pas été nécessaire de fournir directement une orientation aux gouvernements en ce qui concerne les techniques d'évaluation des risques. Merci.

Président

302. Merci. Les CE – non, désolé, j'oubliais que la délégation canadienne a levé son drapeau la première. La parole est au Canada.

Canada

303. Merci, M. le Président. Les interventions de mon ami M. Christoforou sont toujours édifiantes et intéressantes, et je ne veux donc pas le priver de micro. Mais, à mon avis, ainsi que cet échange l'a montré, en fait juste après les observations que mon ami américain a faites sous forme de question, la possibilité nous est donnée d'entendre des commentaires très fructueux de la part des experts en leur posant de simples questions au lieu de faire des déclarations et d'exposer nos arguments. Et j'espère que mon collègue des CE suivra vos consignes et, en fait, vos indications du début sur le déroulement des débats selon lesquelles, à ce stade, il vaut mieux simplement poser des questions pour préciser les choses plutôt qu'argumenter. Et si plus tard, lundi ou mardi, nous avons des arguments à présenter, nous le ferons. Merci.

Communautés européennes

304. M. le Président, deux points à préciser et j'en resterai là. C'est autre chose que de parler des quatre étapes de l'évaluation des risques auxquelles M. Boobis a fait référence – recensement des dangers, caractérisation des dangers, degré d'exposition et caractérisation des risques –, c'est vrai. Mais nous ne parlions pas de la teneur de l'évaluation des risques ni des quatre étapes de son déroulement, nous parlions de la DJA, et des limites maximales. À ce propos, M. Boisseau fait allusion à quelques scientifiques, la question avait probablement déjà été examinée et prise en compte par le JECFA, mais il n'existe pas de normes reconnues dans le monde à ce chapitre. C'est ce que je voulais préciser. La question portait sur la DJA et la LMR, non seulement sur les quatre étapes mentionnées. Là-dessus, nous sommes évidemment d'accord, et nous pensons qu'il est possible d'appliquer ces quatre étapes de l'évaluation des risques, mais ce n'était pas le sujet, comme je vais l'expliquer si vous le permettez. Le second point est le suivant: M. Boisseau a lui-même dit que l'on n'a pas adopté de normes au niveau national, au JECFA ni ailleurs sur une définition de ces notions de DJA et de LMR. On peut s'interroger sur les détails ou sur tel ou tel autre aspect important du problème. C'était le deuxième point que je voulais éclaircir. M. Boobis a dit que tout a commencé aux États-Unis, dans les publications de la National Academy. Très bien. Je rappellerai cependant qu'il y a la Commission du Codex Alimentarius, avec les membres du comité qui adoptent les textes, où les quatre étapes de l'évaluation des risques ont été présentées, adoptées et approuvées. Parfait. Mais, au JECFA, il n'y a pas de réunion plénière des Membres de l'OMC, par exemple, où nous puissions examiner les documents du JECFA, donner notre aval, les approuver et les adopter. Cela n'existe pas au JECFA. Et, comme je l'ai dit, tous ces documents sont des publications sans valeur juridique au sens de l'Accord SPS. À mes yeux, les choses sont simples, je ne veux pas brouiller l'esprit des scientifiques sur cette question, et je serais tout à fait d'accord avec mon collègue du Canada pour que nous nous donnions le temps d'éclaircir ce point lundi et mardi; seulement, lundi et mardi, les experts ne seront pas avec nous; il faut donc aussi profiter de leur présence aujourd'hui. Merci.

Président

305. Je demanderai au représentant du JECFA de répondre à cette question, non pas dans l'esprit d'une analyse juridique de l'Accord SPS, mais au regard du travail que vous faites au JECFA et au Codex. Je donne la parole à Mme Tritscher.

Mme Tritscher

306. Merci. Encore une fois, la présentation que vient de faire le représentant des CE n'est pas correcte parce que, ainsi que je l'ai indiqué plus tôt, le document n° 70 *Environmental Health Criteria, Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food* explique exactement la notion de DJA, la façon dont celle-ci est définie, comment les choses se passent et comment s'y prendre pour aboutir à une DJA. C'est un document qui a été élaboré par un grand

groupe de scientifiques internationaux autour du Programme international sur la sécurité chimique. C'est un document de consensus produit par une équipe internationale d'experts scientifiques indépendants et paru en 1987; c'est sur cette base qu'est établie une DJA. Il est impossible de fixer une DJA si l'on ne suit pas les étapes de l'évaluation des risques telles qu'elles ont été définies; on ne peut donc pas séparer la DJA de la procédure d'évaluation des risques, des différentes phases du recensement des dangers et de leur caractérisation. Donc, je répète, cette affirmation était erronée. Vous ne pouvez pas établir de DJA sans suivre les étapes de l'évaluation des risques. Telle est la règle de base, globalement, et tous les organismes spécialisés, nationaux ou régionaux, appliquent exactement les mêmes principes et la même méthode, que ce soit l'Autorité européenne de la sécurité des aliments, ancien comité SCF, la FDA aux États-Unis, etc. Telle est la base de ce document IPCS publié par l'OMS en 1987 et de tout document paru à sa suite. Pour en revenir au JECFA, le JECFA n'est pas une poignée de personnes qui se réunissent pour passer un bon moment. Il s'agit d'un groupe international d'examen par des pairs composé d'experts scientifiques indépendants. Aujourd'hui, l'examen par des pairs est à la mode. Ce que fait le JECFA exactement, c'est utiliser tous les éléments de preuve à sa disposition, les analyser, en discuter et en tirer une conclusion. Une fois encore, le JECFA s'efforce d'aboutir à un consensus autant que possible; sinon, c'est l'avis d'une minorité qui sera retenu. À ma connaissance, ce n'est jamais arrivé dans le secteur des médicaments vétérinaires; au JECFA, cela ne s'est produit que deux fois en 50 ans d'existence. Le JECFA est donc l'organe d'experts suprême dans le domaine, où toute l'information disponible fait l'objet d'un examen par des pairs. Désolée de réagir un peu vivement, mais dire que c'est simplement une poignée de gens qui se retrouvent pour passer le temps à quelque chose d'offensant pour les experts qui font ce travail dans un cadre international et avec le souci de protéger la santé publique. Merci.

Président

307. M. Miyagishima.

M. Miyagishima

308. Merci, M. le Président. Je serai très bref. Je voulais ajouter qu'il existe un document reconnu dans le monde qui encadre au complet le travail d'analyse des risques au sein du Codex, intitulé *Working Principles for Risk Analysis for Application in the Framework of the Codex Alimentarius*. Ce texte, adopté en 2003, fait désormais partie du Manuel de procédure du Codex qui s'applique au travail non seulement de la Commission mais aussi de tous ses organes subsidiaires. Comme M. Boisseau l'a mentionné, le CCRVDF a apporté la dernière touche au document intitulé *Risk Analysis Principles Applied by the Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Food*, document qui attend le visa définitif de la Commission. Mais cela ne veut pas dire que le CCRVDF essaie de réinventer la roue; ce document décrit en gros la pratique suivie de manière permanente par le CCRVDF depuis sa création. L'analyse des risques est évidemment un processus continu et le Codex s'efforce d'affiner sa méthode d'analyse des risques, mais ce document expose en gros la pratique en place et régulièrement suivie par le CCRVDF. Globalement, le cadre général dans lequel le JECFA mène son action et le Codex traite ce qu'il fait n'a pas fondamentalement changé depuis que le Codex est actif dans ce domaine. Merci.

Président

309. Merci. Je pense que les réponses sont suffisantes pour permettre au Groupe spécial d'éclairer les points à l'ordre du jour. J'aimerais donc passer maintenant à la question suivante, qui est encore une question purement de procédure. C'est la suivante: comment le travail du CIRC s'intègre-t-il au travail du JECFA et du Codex? Comment cela se passe-t-il dans le cas des hormones en cause? Puis-je poser cette question à Mme Tritscher ou à M. Cogliano? M. Cogliano.

M. Cogliano

310. Le CIRC réunit ses groupes de travail pour évaluer la cancérogénicité de divers agents. Ces évaluations portent sur les œstrogènes stéroïdiens qui peuvent être cancérogènes pour l'humain, sur les œstrogènes non stéroïdiens, ainsi sur les œstrogènes utilisés en hormonothérapie, et sur les œstrogènes et progestogènes employés en association pour une hormonothérapie ou dans ces contraceptifs oraux. Il se fait également une évaluation de la cancérogénicité de l'œstradiol-17 β sur des animaux de laboratoire. Le CIRC publie ces évaluations sous la forme de monographies, qui sont mises à la disposition du JECFA ou de tout autre organisme qui souhaite statuer sur ces agents.

Président

311. Le représentant du CIRC a-t-il déjà été invité par le JECFA aux réunions du Comité?

M. Cogliano

312. Je n'ai jamais été invité personnellement, mais Jerry Rice, mon prédécesseur, l'a peut-être été. On m'a sollicité pour donner un avis d'expert, et non pour évaluer des produits chimiques.

Mme Tritscher

313. Le CIRC est aussi un organisme de l'OMS. Nous invitons le représentant du CIRC aux réunions du JECFA chaque fois que nous évaluons des contaminants et des substances assimilées. Au CIRC, il n'est pas question des additifs alimentaires. Ce que fait le CIRC, c'est classer les cancers, de sorte que dans ses évaluations l'accent est mis sur la cancérogénicité réelle ou potentielle des composés. Quant à la question de savoir comment son travail s'intègre à celui du JECFA, nous y avons déjà plus ou moins répondu. Le CIRC publie ses travaux dans des monographies, tout comme le fait le JECFA, et le travail de celui qui a terminé le premier sert de base à l'autre; nous tenons donc réciproquement compte de nos travaux respectifs. Merci.

Président

314. Merci. M. Boobis.

M. Boobis

315. Pour prolonger un peu ce qui vient d'être dit, quand le JECFA a abordé la question des hormones, des hormones naturelles, à la 52^{ème} réunion, un membre du personnel du CIRC était présent à titre de conseiller, de conseiller temporaire, et nous avons eu la chance de pouvoir accéder non seulement aux rapports publiés, mais aussi à certaines informations en attente de publication. En fait, dans les documents techniques du JECFA, il est dit clairement que l'évaluation du CIRC et certaines des informations qu'il avait réunies ont constitué un volet important des délibérations du Comité conjoint.

Président

316. Merci. La parole est aux CE.

Communautés européennes

317. M. le Président, j'ai une question pour les deux représentants du JECFA, en fait du Codex également, et du Centre international de recherche sur le cancer. Comme vous le savez, le CIRC a classé l'œstrogène et l'œstradiol dans le premier groupe, celui des produits que l'on sait cancérogènes

pour l'homme, et les autres substances dans la seconde catégorie, les groupes 2A et 2B. J'aimerais donc demander au JECFA d'expliquer comment il se fait que, ces deux organismes internationaux travaillant en interaction, le JECFA considère que ces substances ne sont pas des cancérrogènes avérés – je veux parler de l'œstradiol – alors que le CIRC en est arrivé à une conclusion différente. Quelle en est la raison? Utilisent-ils des données différentes, des études toxicologiques différentes? Font-ils entrer en ligne de compte d'autres éléments qui expliquent ces disparités? Car je suppose – étant donné que nous prenons conseil auprès de ces deux groupes – que vous aimeriez savoir, tout comme nous, lequel des deux il convient d'écouter. L'un dit que l'œstradiol est probablement cancérrogène, l'autre dit que non, qu'il y a un seuil, qu'il n'y a pas de risque. Je simplifie, mais c'est à cela qu'on arrive. Merci.

Président

318. Je vois beaucoup de drapeaux se lever. Je donnerai donc la parole, dans l'ordre, au JECFA, au Codex, puis à M. Boobis.

Mme Tritscher

319. Merci. Cette déclaration est un mélange de beaucoup de choses. Donc, le JECFA et le CIRC remplissent deux fonctions différentes. Tout d'abord, je dois préciser que le JECFA n'a jamais dit que l'œstradiol n'est pas cancérrogène; vous ne trouverez pas d'affirmation en ce sens dans aucune publication du JECFA. Le CIRC établit effectivement, comme je l'ai indiqué, un classement des cancers; c'est tout à fait différent du travail d'évaluation des risques effectué par le JECFA, et mon collègue du CIRC va nous expliquer ce que cela veut dire, en quoi consiste exactement la classification des cancers. Qu'un composé soit cancérrogène ne le dispense pas d'une évaluation de la sécurité et n'interdit pas de fixer une dose quotidienne acceptable ou tolérable. Une fois encore, ce ne sont pas des éléments qui s'excluent mutuellement. Pardonnez-moi de dire les choses telles qu'elles sont: le JECFA a évalué plusieurs composés qui possèdent des propriétés cancérrogènes et pour lesquels il a été malgré tout possible d'établir une DJA ou une dose quotidienne tolérable.

Mme Orozco

320. Excusez-moi de vous interrompre, mais puis-je vous demander un exemple de ces autres composés utilisés dans des conditions similaires?

Mme Tritscher

321. Des contaminants que l'on trouve dans la nourriture, comme les chloropropanols, le monochlorpropandiol et le DCP. J'en resterai là pour ne pas perdre de temps, parce que je sais que ...

Président

322. Merci. M. Miyagishima.

M. Miyagishima

323. Je dirai simplement qu'il n'existe pas de lien permanent ou institutionnalisé entre le système du Codex et le CIRC. Naturellement, dans la mesure où le travail du CIRC est profitable à celui des organes mixtes FAO/OMS, comme le JECFA, il appartient au JECFA d'extraire des travaux du CIRC tout ce qui peut lui être utile. Mais il n'y a pas de lien direct entre le Codex et le CIRC. Merci.

Président

324. M. Boobis et M. Cogliano.

M. Boobis

325. Juste pour revenir sur le point soulevé par le JECFA, selon lequel il est nécessaire de prendre en considération le mécanisme et le mode d'action de la cancérogénicité, parce que, ainsi que nous l'avons vu plus tôt, une réponse tumorigène peut revêtir de multiples formes. Demain, nous ne manquerons pas d'examiner précisément de quelle façon les œstrogènes provoquent des cancers, mais pour en rester au niveau des principes dans l'immédiat et pour éclaircir le point abordé par Mme Tritscher, je rappellerai une chose: le fait qu'un composé provoque un cancer chez un animal de laboratoire voire, à haute dose, chez l'être humain, ne signifie pas nécessairement ni automatiquement qu'il est impossible d'établir un niveau d'exposition sans risque. C'est ce que le JECFA a cherché à faire pour les hormones. On pourra toujours se demander si les conclusions auxquelles il est arrivé sont les bonnes, mais elles sont fondées sur un examen du mode d'action et du mécanisme de la cancérogénicité. Ainsi qu'on l'a déjà indiqué, nous n'avons écarté aucun des éléments de preuve existant à l'époque, en 2000 et 1999, et qui montraient que, chez l'homme et à certaines doses, les œstrogènes pouvaient causer un cancer dans des tissus endocriniens sensibles.

Président

326. Merci. M. Cogliano.

M. Cogliano

327. Si j'ai levé mon drapeau, c'est juste pour faire un rectificatif. Le CIRC a classé l'œstradiol-17 β dans les produits à potentiel cancérogène sur la base d'un nombre suffisant de preuves réunies sur des animaux de laboratoire. Les agents réputés cancérogènes chez l'humain sont les œstrogènes stéroïdiens, les œstrogènes non stéroïdiens et les formulations combinées œstrogène-progestine utilisées dans les pilules contraceptives ou les traitements de la ménopause.

Président

328. Merci. Les CE.

Communautés européennes

329. M. le Président, je pense qu'il serait utile de consacrer un peu de temps à cette question, parce qu'il est intéressant de savoir sur quelle base scientifique le Centre international de recherche sur le cancer vérifie en partie les documents publiés, les études toxicologiques et les caractéristiques du mode d'action de ces substances. Et, d'après ce que j'ai compris à la lecture des monographies du CIRC, celui-ci considère que l'œstradiol, les œstrogènes et l'œstradiol-17 β non seulement agissent par le biais de récepteurs mais sont eux-mêmes génotoxiques. Sur ce point, concernant cette évaluation toxicologique de ces substances et des autres hormones naturelles, je dois préciser que le CIRC n'a pas examiné les hormones synthétiques mais les trois hormones naturelles. Les mêmes études ont également été évaluées en partie par le JECFA qui, comme on peut le voir, ne recule pas devant le débat, éprouche les données; si vous prenez l'avis rendu par le JECFA et le Codex par la suite, qui a été rendu public et publié, vous verrez qu'il vérifie toutes les données. Or, sa conclusion, au bout du compte, c'est que l'œstradiol a un potentiel génotoxique, mais il ne le définit pas comme un produit génotoxique faute de preuves suffisantes. Comme l'a dit M. Cogliano, il a jugé avoir assez d'éléments de preuve pour le ranger parmi les produits cancérogènes pour l'être humain. C'est pourquoi je continue de m'interroger et j'aimerais savoir, en tant que juriste, et comme vous, je pense, pourquoi,

sur ce point essentiel, le CIRC aboutit à une conclusion différente de celle du JECFA pour l'œstradiol, mais aussi à des conclusions différentes pour la progestérone en particulier et pour la testostérone. Je n'essaie pas d'esquiver le problème, non. Mais la vérité, c'est qu'une partie de la documentation scientifique est vérifiée par les deux organismes, et leurs déductions, leurs conclusions toxicologiques sont très importantes, mais j'ai le sentiment – et nous avons le sentiment ici – qu'ils n'arrivent pas aux mêmes conclusions sur cette question. M. Boobis a dit qu'il ne conteste pas – le JECFA ne conteste pas – la cancérogénicité de l'œstradiol, bien; mais la méthode employée pour décréter que l'œstradiol peut être cancérogène pour l'humain est elle aussi importante, et j'espère avoir été clair sur les éclaircissements que j'attends des deux ou trois délégués. Merci.

Président

330. Si le Groupe spécial a abordé ces questions, c'est purement pour des raisons de procédure, comme je l'ai indiqué, et je pense que vos observations empiètent largement sur les sujets de fond qui seront traités plus tard, en temps opportun, par un échange de questions et réponses. Je voudrais en rester là pour l'instant sur cette question, quitte à y revenir ultérieurement si besoin est. Bien. La question suivante du Groupe spécial est assez large, et résume peut-être l'ensemble des points à l'ordre du jour. C'est la suivante: de combien de preuves scientifiques a-t-on besoin pour faire une bonne évaluation des risques? Que se passe-t-il normalement quand les données sur un aspect précis sont incomplètes? Que fait-on face à une situation d'incertitude scientifique? Je cède la parole aux experts. M. Boisseau.

M. Boisseau

331. Merci, M. le Président. Il y a deux cas de figure, soit les données scientifiques nécessaires manquent au point de ne pas pouvoir conduire à son terme une évaluation du risque – et dans ces cas-là les données en question sont demandées pour poursuivre l'évaluation du risque. Soit un comité, le JECFA, mais cela peut être le CVMP de la même manière, estime que les données nécessaires sont présentes, sont disponibles mais que, néanmoins, il faut tenir compte de ce que toute donnée scientifique est assortie d'une incertitude résultant soit du protocole expérimental employé, ou de l'ancienneté de la méthode utilisée ou du nombre d'animaux mis en œuvre, et utilise les facteurs de sécurité pour faire en sorte que l'évaluation permette de protéger efficacement la santé publique. Je vous remercie.

Président

332. Merci. D'autres observations des experts? S'il n'y a pas d'autres questions des parties, peut-on passer à l'intervention suivante? Mme Orozco, je vous prie.

Mme Orozco

333. Je voudrais poser une question complémentaire parce que je ne suis pas sûre d'avoir bien compris. Elle porte sur deux points que j'aimerais clarifier. Quelle procédure suit-on quand les données sont incomplètes? Et quand la science n'apporte pas toute la certitude voulue?

Président

334. Mme Tritscher.

Mme Tritscher

335. Là encore, j'irai très vite, au sujet du contenu de la base de données. Pour analyser les absorptions chroniques ou pour fixer une DJA, on a évidemment besoin d'études suffisantes de longue

durée qui permettent une extrapolation ou une évaluation du composé. Dans le cas des hormones et des composés ayant un effet hormonal, il faut carrément des études sur la reproduction et le développement pour vérifier les effets spécifiques. Ce que M. Boobis a indiqué à plusieurs reprises, c'est que le JECFA met beaucoup l'accent sur le mode d'action du composé. Voilà qui répond en partie à la première question. Désolée de revenir sur ce point, mais, comme cela, le reste se comprend mieux. Pour répondre à la question de savoir de combien de preuves scientifiques on a besoin, il ne suffit pas de cocher des cases, de biffer des propositions sur une liste. Il faut avoir à disposition certaines études de base et, surtout, il faut voir cas par cas. En fonction du profil toxicologique ou supposé d'un composé, vous aurez besoin de telles ou telles études. S'il n'en existe pas, si les données présentent – j'en arrive à la question subsidiaire –, si le Comité détecte dans les données des lacunes importantes, celles-ci doivent être clairement indiquées. Supposons que l'on craigne des effets sur la fonction de reproduction; si aucune étude n'est faite sur la reproduction, toute évaluation de la sécurité du composé sera impossible et les principales données manquantes apparaîtront clairement. Conclusion: on ne pourra faire une évaluation de la sécurité de ce composé à cause d'un déficit important de données. Même si l'on jugeait le déficit de données trop peu important pour empêcher d'effectuer une évaluation de la sécurité et de protéger la santé publique, on aurait besoin de recueillir des informations complémentaires; on a alors la possibilité de fixer une DJA temporaire, puis de déterminer exactement de quelles informations complémentaires on a besoin pour combler ce déficit de données mineur. Habituellement, une DJA temporaire a une durée limitée, ce qui signifie que les données requises doivent être fournies avant une certaine date. Quand une DJA temporaire est fixée, et qu'il existe des lacunes mineures dans les données qui ont été clairement définies, des facteurs de sécurité supplémentaires interviennent généralement, des facteurs d'incertitude, qui s'ajoutent pour donner un degré de sécurité de plus, élément d'incertitude dont il faut tenir compte. Merci.

Président

336. Mme Wennberg et ensuite les CE.

Mme Wennberg

337. Merci, M. le Président. Juste quelques mots sur les résidus. J'ai déjà fait allusion aux données que l'on doit posséder pour évaluer les résidus présents dans les animaux en question. Quand je parlais du mode d'établissement des LRM – je ne m'étendrai pas davantage là-dessus – de la même façon, comme je l'ai aussi déjà dit, si l'on observe des lacunes mineures dans les données servant à valider la méthode d'analyse employée pour le contrôle des résidus, par exemple, le JECFA pourra envisager de fixer des LMR temporaires, mais nous avons déjà abordé la question.

Président

338. Les CE.

Communautés européennes

339. M. le Président, deux petites choses, pour être précis. Je reviens sur l'évaluation des hormones naturelles faite par le JECFA en 1987 et 1988; il pensait à l'époque être en possession de toutes les données au complet; il a fait son évaluation, mais il n'a pas fixé de DJA, pensant qu'il avait toutes les données en main et que la grande marge de sécurité (sic) qu'il possédait évitait tout risque à craindre. Après avoir réévalué les trois hormones naturelles en 1999, le JECFA a abouti à une conclusion différente et pensé que, cette fois, il convenait de fixer une DJA parce que les données avaient apparemment changé, étaient plus complètes. Les États-Unis, dans leur réponse aux observations des experts et de la Communauté européenne, expliquent pourquoi le JECFA a établi une DJA en 1999 en disant que, selon eux, c'était parce qu'il détenait des données complètes. Ce sont les termes employés, et je peux retrouver la citation exacte s'il le faut. Alors que selon la réponse de

M. Boisseau, si le JECFA a fixé une DJA pour la première fois en 1999, c'était dans le souci d'être plus convaincant. Je peux aussi trouver la citation correspondante. Il existe donc une incertitude non négligeable sur la façon dont le JECFA procède. Le fait est – et j'en viens à la seconde question de Mme Orozco – qu'aucune incertitude n'est possible au JECFA parce qu'il pense parer à la moindre incertitude en appliquant ce qu'il appelle le facteur de sécurité. Selon lui, en appliquant ce facteur à l'échelle 100, 200 ou 1 000, il pallie toute incertitude présente dans les données. Or, pour le moins, nous avons une interprétation différente de l'incertitude scientifique. Et j'aimerais connaître les cas – s'il y en a, il sont rares depuis que le JECFA existe, extrêmement rares – où le JECFA est arrivé à la conclusion que, pour une substance, on ne possédait pas assez de données pour pouvoir établir une DJA ou une LMR. Et je pense à un autre exemple instructif à ce propos, celui du cardabox, que je mentionne simplement, sans entrer dans le détail. On prétendait en 1996 que les données existantes n'étaient pas suffisantes, ce qui n'a pas empêché le JECFA de proposer, à titre provisoire selon ses propres termes, une DJA et une LRM. Dix ans plus tard, le Canada, par exemple, a estimé que les données n'étaient pas suffisantes et qu'elles étaient mal interprétées. Je pense donc que ce sont des questions très importantes. La procédure suivie par le JECFA et l'évaluation des risques permettent-elles de tenir compte des incertitudes scientifiques, de ce que les vrais spécialistes entendent par incertitudes scientifiques? À notre avis, il y a très peu de place pour cela et je ne pense pas que le JECFA en tienne compte. Merci.

Président

340. Merci. Les États-Unis.

États-Unis

341. Merci, M. le Président. Une fois encore, j'ai eu beaucoup de mal à discerner une question dans les derniers propos des CE, mais beaucoup de faits ont été énoncés dans le cadre de cette "question". Je me demandais si l'on ne pourrait pas soumettre les observations des CE à l'appréciation des experts qui se sont exprimés sur les DJA et sur le travail du JECFA, du Codex et du CIRC. Je propose donc que MM. Boobis, Boisseau et Cogliano et Mme Tritscher réagissent à plusieurs des faits invoqués par les CE dans leur dernière intervention.

Président

342. Avant de céder le micro aux experts, je vous rappelle encore une fois que cette séance a pour objet de permettre au Groupe spécial de présenter ses questions, et aux parties de compléter ces dernières par leurs propres questions. Il n'y aura donc aucune déclaration du Groupe spécial ni des parties dans l'immédiat; j'invite les délégations à ne pas faire de déclaration pour se concentrer sur les questions posées par le Groupe spécial et les réponses des experts. Cela étant dit, je donne la parole à MM. Boisseau et Boobis.

M. Boisseau

343. Merci, M. le Président. Je vais essayer d'être bref pour répondre à l'intervention des CE. La science est une discipline qui évolue tout le temps. Lorsqu'on arrive à résoudre un problème, en général on découvre un autre problème qui est derrière, et c'est un système sans fin. L'évaluation de la sécurité des résidus de médicaments vétérinaires est un système pragmatique car la bonne utilisation des médicaments vétérinaires dépend de ses conclusions. Il faut donc savoir décider à un moment donné, même si la science évoluant on peut envisager de reconsidérer une évaluation. Mais on ne peut pas sans cesse reporter, car sinon c'est comme la pierre de Sisyphe. Quand l'UE évoque ces incertitudes scientifiques, c'est le protocole général qu'elle met en cause. Il faut bien savoir que les comités, JECFA et CVMP, travaillent à partir des données disponibles. D'où viennent les données? La plupart du temps des industriels qui fournissent les données. Il y a très peu de données finalement,

toutes proportions gardées, provenant d'organismes indépendants. Donc arrive un moment où il faut bien, compte tenu des informations disponibles, si elles sont suffisantes, arriver à faire des propositions qu'il appartiendra au Codex d'accepter ou de ne pas accepter. Sinon tout ce qu'on appelle les anciennes molécules ne seront jamais évaluées et devront être retirées du marché puisque personne ne les soutiendra. Il en est de même pour les pays en voie de développement, il y a des substances qui sont très importantes pour les pays en voie de développement, mais qui représentent un marché mineur. La plupart du temps, leurs dossiers ne sont pas complets et le JECFA essaie néanmoins de faire ces évaluations à partir des données disponibles et en utilisant des facteurs de sécurité appropriés pour recommander au CCRVDF des normes en matière de DJA et de LMR garantissant la santé publique. On avance ainsi de manière pragmatique, je pense qu'il ne faut pas le perdre de vue.

344. Et concernant ce qui s'est passé pour la réévaluation des hormones naturelles en 1999, je maintiens ce que j'ai écrit, à savoir que lors de la réévaluation précédente, la marge de sécurité entre ce qui avait pu être envisagé comme une DJA et l'ingéré quotidien avait paru telle au JECFA qu'il ne lui avait pas semblé nécessaire de déterminer des DJA, et à ce moment-là sa conclusion avait été: DJA non nécessaires; LMR non nécessaires. On s'est rendu compte qu'il y avait un problème de communication parce que cette marge de sécurité n'apparaissait pas de ce fait, et le JECFA, de lui-même – cela n'a pas été demandé par le CCRVDF – a repris en compte cette évaluation en ayant accès d'ailleurs à tout un paquet de données. Excusez-moi, je me suis trompé dans ma réponse précédente, il y a bien eu des données nouvelles liées au paquet de données que la FDA a bien voulu mettre à la disposition du JECFA, qui a permis de mieux chiffrer en quelque sorte cette marge de sécurité entre une DJA qui a été établie à ce moment et l'ingéré quotidien théorique de résidus. Le JECFA a, à nouveau, estimé qu'il n'était pas nécessaire d'établir de LMR puisque la marge de sécurité était encore suffisante. Donc l'évaluation n'a changé en rien, ce n'est pas réellement parce qu'il y avait des données nouvelles que le JECFA a été amené à reconsidérer l'évaluation précédente, non, c'est seulement parce que le JECFA a eu le souci d'être plus transparent, plus explicite. Le CCRVDF n'a pas voulu prendre en compte cette nouvelle réévaluation qui débouchait sur les mêmes résultats et qu'il n'avait pas demandé par lui-même. Je vous remercie.

Président

345. Merci. M. Boobis.

M. Boobis

346. Voici simplement mon point de vue personnel. Ce n'est pas obligatoirement celui du JECFA, ni des personnes ici présentes. Selon moi, il serait juste de dire que, quand on évalue les risques, ce n'est pas vraiment pour savoir si un paquet de données est complet, c'est-à-dire s'il répond – et dans quelle mesure – au but poursuivi. Je suis entièrement d'accord avec M. Boisseau lorsqu'il dit que la science évolue, et qu'il serait présomptueux, pour un organisme d'évaluation des risques, de penser qu'il savait tout d'une substance en un temps T. Il faut s'en tenir aux renseignements disponibles, et la question que nous nous posons est la suivante: possédons-nous actuellement des renseignements suffisants pour effectuer une évaluation des risques? - et non les données sont-elles complètes et n'y a-t-il pas de questions scientifiques auxquelles on n'a pas encore répondu? J'ajouterai qu'il y a dans les monographies du JECFA beaucoup d'exemples de substances pour lesquelles il a été impossible d'établir une DJA pour cause de données incomplètes; cela s'est produit à plusieurs occasions.

Président

347. Merci. Mme Tritscher.

Mme Tritscher

348. J'ai un commentaire sur la question de l'incertitude, quant à savoir si ce facteur est pris en compte dans les évaluations du JECFA. C'est vrai que l'on a très souvent de la difficulté à quantifier le degré d'incertitude scientifique, et c'est un sujet dont la communauté scientifique continue de débattre. Il y a en effet actuellement beaucoup de discussions sur la façon de mieux quantifier ce facteur dans la base de données, de mieux informer les gestionnaires des risques sur la fiabilité des conclusions auxquelles on a abouti. Comme l'a indiqué le délégué des CE, les spécialistes eux-mêmes ont du mal à déterminer l'incertitude scientifique. Les experts du JECFA, qui sont de vrais spécialistes, connaissent le même problème. Cependant, il en est toujours tenu compte. Et, très brièvement, il faut faire la distinction entre deux aspects: l'incertitude et la variabilité. L'incertitude correspond aux choses que l'on ignore, et la variabilité qualifie les écarts entre les réponses données par différents individus, pour des espèces différentes. Ce sont deux notions distinctes, qui méritent d'être prises en compte. Les incertitudes concernant les extrapolations des modèles aux situations réelles, etc. sont compensées par des facteurs de sécurité, aussi appelés facteurs d'incertitude. Des facteurs par défaut sont utilisés par tout le monde, par tous les organismes d'experts, depuis le lancement du principe d'une DJA, et on fait aujourd'hui de plus en plus d'efforts pour abandonner ces facteurs par défaut pour s'orienter vers des facteurs d'incertitude fondés sur des données, c'est-à-dire pour que la science participe davantage à l'établissement de ces facteurs pour tenir compte des vraies incertitudes, si possible, dans la mesure des données disponibles. D'où l'idée des facteurs d'ajustement spécifiques à une substance chimique. Encore une fois, c'est un concept inventé à l'origine par Andy Renwick, je crois, mais des textes ont été publiés sur ce sujet dans le cadre du Programme international sur la sécurité chimique, et ces comités d'experts comme le JECFA et le JMPR s'efforcent de l'appliquer autant que possible, c'est-à-dire quand ils possèdent des données pour faire des extrapolations de l'animal à l'homme. Par conséquent, dans les faits, il est tout à fait incorrect de dire que le JECFA ne tient pas compte de l'incertitude. Merci.

Président

349. Merci. Je pense que les commentaires que viennent de faire M. Boobis et Mme Tritscher ont déjà répondu à la question subsidiaire du Groupe spécial, mais j'aimerais que les autres experts s'expriment aussi sur ce point particulier: quelle distinction feriez-vous entre l'insuffisance des preuves scientifiques et l'incertitude scientifique? Pourriez-vous reformuler vos commentaires en des termes plus clairs pour distinguer les deux notions? M. Cogliano.

M. Cogliano

350. Oui. Pour commencer, je dirai que je suis d'accord avec M. Boobis: le problème ne tient pas tant au fait que les données sont incomplètes. Mais je veux aussi souligner qu'il y a plusieurs types d'incertitude. Par exemple quant à l'absence d'effet sur l'animal – la dose sans risque – ou l'extrapolation de l'animal à l'homme. Ou des incertitudes qui couvrent un champ plus large: les observations faites sur l'animal valent-elles pour l'homme, ou les effets d'un produit chimique précis administré à un animal prophétisent-ils ceux que l'on constatera chez l'être humain? Il y a un grand éventail de degrés d'incertitude et je pense que, dans certains cas, il convient de les quantifier en dérivant des données des facteurs d'incertitude spécifiques à une substance chimique. Face à certaines formes d'incertitude, des hypothèses d'ordre général suffisent: on supposera par exemple que des résultats obtenus chez l'animal s'appliquent à l'homme sauf si l'on a des données démontrant le contraire. C'est donc une autre manière d'aborder la question de l'incertitude, une démarche prudente qui consiste à dire que les résultats de telle étude sont utiles. Et je pense qu'à mesure que l'évaluation des risques évolue, de plus en plus d'interrogations surgissent. On pose davantage de questions; une fois que nous comprenons le mécanisme, nous nous demandons: quelle est la plage de variabilité dans l'espèce humaine et quels seront probablement les individus les plus sensibles? Ce sont des sujets que le CIRC essaiera de traiter plus en profondeur dans ses monographies à l'avenir, mais ils ne

font pas partie des questions que l'on se posait régulièrement il y a 20 ou 30 ans. Je pense que notre attitude face à l'incertitude évolue effectivement avec le temps et qu'il y a différentes formes d'incertitude qui appellent des approches différentes. Certaines sont d'abord quantitatives, d'autres sont beaucoup plus qualitatives. J'en resterai là vu que des questions plus spécifiques se posent; c'est un domaine trop vaste, je pense, pour qu'on puisse répondre en quelques mots. Des livres entiers pourraient s'écrire sur le sujet de l'incertitude et sur les remèdes à employer.

Mme Orozco

351. Simplement, auriez-vous une explication sur ce qu'on entend par preuves scientifiques suffisantes ou insuffisantes?

M. Cogliano

352. Je vais essayer de répondre en me plaçant dans la perspective des monographies. En l'absence d'études épidémiologiques, de bonnes études épidémiologiques, nous dirons que nous avons des informations inadéquates, et nous regarderons alors dans notre évaluation les études faites sur l'animal. En présence de bioessais convenables, notre conclusion sera qu'il existe un élément probablement cancérigène, ou potentiellement cancérigène, ou non détecté par les études sur l'animal. Faute de bonnes études sur l'animal ou sur l'homme, les informations en notre possession ne seront pas adéquates, et nous conclurons à l'impossibilité de classer la substance. C'est pourquoi nous tenons à ce qu'il y ait des études épidémiologiques ou des bioessais sur l'animal. Voyons maintenant ce qu'il en est du mécanisme. Une mauvaise compréhension de son fonctionnement ne nous empêchera pas de classer la substance; nous la classerons à la lumière des études sur l'homme et sur l'animal, même si nous ne comprenons pas le mécanisme. Donc, la présence d'études épidémiologiques ou de bioessais sur l'animal est une condition préalable à l'établissement d'un classement. Il est bon qu'il y ait des études sur le mécanisme, cela aide à comprendre, mais cela ne nous interdit pas de faire un classement. Vous pourriez donc dire, je pense, que ce qu'il nous faut, et que l'on trouve généralement au CIRC, ce sont quelques bioessais sur l'animal ou quelques études épidémiologiques, sur la base desquels on établira un classement. Si le reste de la base de données présente des lacunes, le classement ne s'en ressentira pas. Maintenant, je dois mentionner que le CIRC n'a pas de niveaux d'exposition sans risque ni de facteurs d'incertitude à suggérer. Notre analyse d'incertitude est donc vraiment différente de celle que ferait le JECFA ou quiconque tenterait de définir un niveau d'absorption sans risque dans la nourriture.

Président

353. La question qui vient s'adresse à tous les experts. Seriez-vous d'accord pour dire qu'incertitude scientifique est toujours synonyme d'insuffisance des preuves scientifiques, ou que, même s'il y a incertitude scientifique, il peut exister des situations où les preuves scientifiques sont suffisantes au regard de l'évaluation des risques? M. Boobis.

M. Boobis

354. Si vous le permettez, je vais essayer de répondre à cette question sous un angle légèrement différent, juste après les observations que vient de faire M. Cogliano. En cas d'incertitude scientifique, nous avons tendance à tabler sur la valeur par défaut la plus basse au moment de l'extrapolation des données pour tenir compte de cette réalité, de sorte que nous utiliserons le critère le plus sensible dans l'espèce la plus sensible pour l'extrapolation d'une évaluation des risques, où nous supposons que celle-ci vaut pour les êtres humains et que les êtres humains seront plus sensibles que les animaux. Mais c'est une hypothèse relativement prudente, faite sur la base de la totalité des informations scientifiques disponibles à un moment donné. Je dirais que l'insuffisance des preuves scientifiques, comme on l'a indiqué, peut être minime – il manque juste un essai et on peut s'en

passer –, mais peut aussi être importante. Il nous manquera, par exemple, une étude de la toxicité, pour l'appareil reproducteur, d'un composé auquel seraient exposées des femmes en âge de procréer, auquel cas nous conclurions à une insuffisance importante des données, et non à une situation d'incertitude scientifique, ni simplement à une absence de données, et nous attendrions d'avoir comblé ce déficit de données pour continuer. Je pense donc que l'on est devant des problèmes assez différents; l'un peut être traité en prenant des valeurs par défaut basses, pour l'autre on a vraiment besoin d'obtenir des informations pour pouvoir continuer.

Président

355. Merci. M. Boisseau, M. Cogliano puis M. De Brabander.

M. Boisseau

356. Merci, M. le Président. Je crains qu'il soit difficile de répondre à la question que vous venez de poser. Je peux me répéter en disant qu'en cas d'insuffisance de données scientifiques importantes, comme vient de le dire M. Boobis, on ne peut pas avancer plus avant dans l'évaluation de la sécurité de résidus de médicaments vétérinaires. Dans d'autres cas, il se peut que les incertitudes scientifiques concernant des données moins importantes permettent néanmoins de conclure avec un facteur de sécurité permettant de protéger adéquatement la santé publique. Sorti de là, il sera impossible de vous faire un tableau avec deux colonnes indiquant ce qui relève de l'insuffisance et de l'incertitude. Parce qu'il n'y a que des cas particuliers, on ne peut que donner quelques exemples ici ou là; on peut parler d'insuffisance en cas de résultats suspects de tests courts de mutagenèse sans le complément d'une étude de carcinogenèse ou en cas d'absence d'étude avec des éléments radiomarqués pour une déplétion tissulaire ou pour une étude de métabolisme, ça c'est une insuffisance. On peut vous donner quelques exemples mais on trouvera toujours des cas de figure qui ne rentrent pas dans les exemples qui pourront vous être donnés. La réponse que je serais tenté de vous donner c'est de faire la part des choses entre une évaluation individuelle, quelle que soit la compétence de l'expert impliqué, et une évaluation collective réalisée par un comité d'experts compétents, qu'il soit JECFA, CVMP ou un autre. Il ne faut pas perdre de vue la notion d'évaluation collective. Quand vous avez une trentaine d'experts ensemble qui arrivent au terme d'une démarche consensuelle à estimer qu'on est face à une insuffisance de données ou qu'on peut gérer moyennant des facteurs de sécurité une incertitude scientifique, c'est là où on peut avoir confiance, c'est une démarche collective.

Président

357. Merci. M. Cogliano.

M. Cogliano

358. J'allais répondre. Je suis du même avis; en fait, tout dépend de la question; supposons que l'on demande si le tabac est une cause de cancer, je pense qu'on pourra répondre sans équivoque par l'affirmative. Y a-t-il des incertitudes ou des choses que nous ignorons; on m'a demandé par exemple: "Est-ce que je vais avoir un cancer vu que je ne fume seulement que depuis cinq ans, ou un an, ou seulement deux cigarettes par jour?" Nous ne connaissons pas vraiment tout à fait la configuration de la courbe dose-réponse. Mais nous en savons assez pour avoir la certitude que le tabac est dommageable pour la santé publique et qu'il faudrait prendre des mesures pour réduire le tabagisme. Il y aura toujours à la marge des incertitudes ou des choses qui nous échapperont. Que se passe-t-il quand une personne fume et travaille dans un milieu poussiéreux, quand une personne fume et présente des carences en vitamines? Ce sont des détails que des scientifiques appelleront des incertitudes, et il y a des choses sur lesquelles on aimerait bien en savoir davantage. Je pense donc que lorsqu'on s'interroge sur l'insuffisance des preuves, on se demande en fait: insuffisance par rapport à quel but, et qu'est-ce que vous essayez de savoir? Dans certains cas, les données démontrent

on ne peut plus clairement la nocivité du tabac, et sans apporter forcément de réponse à chaque question du genre: "Et s'il est associé à tel produit, ou à tel autre, ou si l'on fume deux cigarettes par jour?" Donc, oui, gardez toujours en tête le but poursuivi; les données que l'on détient suffisent toujours pour répondre à certaines questions et vous pourrez toujours en apprendre davantage si vous voulez avoir réponse à tout.

Président

359. Merci. M. De Brabander.

M. De Brabander

360. Merci, M. le Président. Comme vous le savez, je ne m'y connais pas en évaluation des risques mais, dans ma réponse à cette question, je tiens à faire une observation sur un point qui est important à mes yeux et, peut-être, pour l'ensemble du système. Je trouve comme vous que la science évolue sans cesse, qu'il arrive toujours de nouveaux éléments de preuve. Et je trouve aussi comme vous que l'on a à disposition des éléments reconnus au niveau international pour évaluer les risques posés par les médicaments vétérinaires; mais quand vous êtes un être humain qui prend un médicament, ou que vous administrez un produit vétérinaire à un animal, c'est dans un but curatif contre une maladie, et quand vous prenez un médicament, vous pesez toujours les bienfaits qui en résultent et les risques, parce que chaque médicament a ses effets secondaires qui contrebalancent ses bienfaits. Je pose donc la question suivante: compte tenu de l'incertitude scientifique, quel est l'intérêt d'utiliser des hormones sinon le profit, l'argent?

Président

361. Merci. D'autres questions? Les CE.

Communautés européennes

362. Merci, M. le Président. Une simple question, destinée à tous les experts, peut-être, et aux personnes qui voudront y répondre: la génotoxicité directe des œstrogènes est-elle un sujet entouré d'incertitude scientifique?

Président

363. Je cède le micro à qui voudra le prendre. M. Cogliano.

M. Cogliano

364. Oui, je pense qu'il y a incertitude scientifique. Une des pièces que vous avez résumé la dernière réunion sur les monographies concernant les associations d'œstrogènes et de progestogènes que l'on trouve dans les pilules contraceptives ou les traitements de la ménopause. Et, comme je l'ai expliqué ce matin, il y a manifestement un mécanisme hormonal, mais certains signes font soupçonner la présence de génotoxicité; ce n'est pas aussi fort. Cette hypothèse n'a pas convaincu tout le groupe, mais l'éventualité d'une action génotoxique a été évoquée par un nombre de ses membres suffisant pour que notre résumé contienne pour chacune de ces formes d'exposition un paragraphe disant que le mécanisme du cancer pourrait présenter une certaine activité génotoxique. Je pense que c'est un domaine dans lequel les recherches se poursuivent et où il nous reste naturellement des choses à apprendre.

Président

365. Merci. M. Guttenplan.

M. Guttenplan

366. Je pense que, sur le plan qualitatif, on peut dire que l'incertitude est très faible quant à la génotoxicité des œstrogènes mais, sur le plan quantitatif, je pense que l'incertitude scientifique est grande. Je ne crois pas que l'on puisse estimer le risque à ce stade avec des effets génotoxiques aussi faibles.

Président

367. Les CE.

Communautés européennes

368. M. le Président, je pense que c'est une question très importante, et les exemples ne manquent pas de cas dans lesquels nous aimerions demander aux scientifiques, à tous les scientifiques, quand il y a incertitude scientifique et quelle en est l'origine. Tient-elle à l'insuffisance de preuves, comme vous le dites dans votre question, ou bien tient-elle – ainsi que je le dirais plutôt – à des preuves bel et bien existantes mais qui se contredisent? Au fait que l'un ne reconnaît pas les preuves de l'autre? Et je pense qu'il y a un lien de cause à effet très important entre ces deux éléments. Notre idée – et j'aimerais savoir si les experts sont d'accord ou pas – serait de dire ceci, comme nous l'avons dit dans nos communications au Groupe spécial: si les preuves sont insuffisantes, il faut presque toujours s'attendre, selon moi, à une incertitude scientifique, parce qu'on manque de preuves. M. Boobis a dit: si l'insuffisance de preuves est importante; or considérer que l'insuffisance est faible, moyenne ou importante, c'est porter un jugement de valeur. Notre suggestion, c'est de décider que si les données ne sont pas suffisantes, il y a incertitude scientifique. Mais ce n'est pas tout, et ce n'est pas le plus important dans l'affaire qui nous occupe parce que, ainsi que MM. Cogliano et Guttenplan l'ont indiqué, au plan qualitatif, il ne fait aucun doute que les œstrogènes sont génotoxiques ou cancérogènes mais, au plan quantitatif, les preuves ne sont pas suffisantes. Et nous proposerons également au Groupe spécial la chose suivante (que les experts nous disent s'ils sont d'accord ou non): lorsque les preuves existantes donneront lieu à des interprétations contradictoires, nous continuerons de penser qu'il y a incertitude scientifique. Merci.

Président

369. Merci. Je pense que les observations des CE sont plus ou moins liées aux questions que le Groupe spécial posera plus tard, et j'aimerais donc que les experts répondent en même temps aux observations des CE et aux questions du Groupe spécial. Je donne maintenant la parole aux États-Unis.

États-Unis

370. Merci, M. le Président. Je voudrais faire une remarque. Je pense qu'avec la question des CE, nous avons empiété sur le débat de demain concernant les preuves scientifiques, et c'est un point que je voulais simplement souligner. L'idée selon laquelle ces hormones suivent un mécanisme génotoxique à des niveaux d'exposition donnés fait partie des arguments capitaux avancés par les CE, et je proposerais soit que les États-Unis présentent dans la foulée leurs questions sur la génotoxicité et les preuves scientifiques, soit que nous attendions demain et que nous le fassions au moment prévu par le Président pour discuter des éléments scientifiques de l'affaire.

Président

371. D'accord. Après ce qui vient d'être dit, je proposerais aux délégations de traiter toutes les questions du Groupe spécial aussi rapidement que possible puis, sur la base des réponses et des observations faites par les experts sur toutes ces questions du Groupe spécial, de laisser les parties se livrer à des débats plus structurés, de poser des questions plus élaborées à partir de ces premiers échanges. Cela nous évitera de recommencer des discussions ou de répéter ce qui a été dit. J'aimerais donc que, en signe d'accord, les délégations s'abstiennent de poser trop de questions complémentaires sur les sujets à l'ordre du jour. Y a-t-il des commentaires ou des réactions des experts? M. Boobis.

M. Boobis

372. Je vous remercie de votre intervention, M. le Président, et je ne me lancerai pas dans un débat sur les preuves. Je voulais juste faire une observation d'ordre général: ce serait commettre une erreur que de penser que les participants à une évaluation des risques sont tous complètement d'accord avec les résultats de l'évaluation. Les preuves scientifiques dont on dispose en général sont d'une nature telle que nous ne parviendrons jamais à une interprétation uniforme. Ce qui se passe le plus souvent, c'est qu'on aboutit à un consensus et que, au besoin, on s'entend sur des valeurs par défaut qui sont basses de manière à pouvoir aller de l'avant. Il est vain de chercher à ce que l'interprétation de l'ensemble des données fasse l'unanimité parce que cela n'arrivera jamais.

Président

373. Merci. Voici quelles sont les prochaines questions complémentaires du Groupe de travail – deux questions groupées. La première: à quel moment d'une analyse des risques détermine-t-on si l'on dispose de preuves suffisantes pour faire une évaluation des risques? La seconde: à quel moment d'une analyse des risques établit-on le niveau de protection que l'on attend d'une mesure SPS? Un expert veut-il répondre? M. Boobis.

M. Boobis

374. Est-ce que je peux vous demander, M. le Président, de répéter la seconde partie de la question?

Président

375. La seconde question est la suivante: à quel moment d'une analyse des risques établit-on le niveau de protection que l'on attend d'une mesure SPS? Dans la deuxième partie de cette question, je pourrais dire "d'une mesure de protection de la santé" au lieu de "d'une mesure SPS". M. Cogliano.

M. Cogliano

376. En fait, j'aimerais apporter encore une précision sur ce point. Il me semble que l'on a déjà parlé du niveau de protection quand il a été question de la gestion des risques, et je ne suis pas sûr qu'il y ait un lien avec l'évaluation des risques. L'analyse des risques est donc une notion dont nous n'avons pas parlé. Nous nous sommes intéressés à l'évaluation des risques; est-ce que, par analyse des risques, on entend évaluation des risques?

Président

377. Je ne veux pas entrer dans le détail des points de droit qui seront au centre de nos discussions de la semaine prochaine, mais il y a une différence de terminologie entre l'évaluation et la gestion des

risques, et l'évaluation des risques, l'analyse des risques, recouvre une notion plus large; je pense donc qu'il vaut mieux ne pas aborder ce sujet pour l'instant, et je donne la parole à Mme Tritscher.

Mme Tritscher

378. Donc, à quel moment d'une analyse des risques détermine-t-on si l'on dispose de preuves suffisantes pour faire une évaluation des risques? L'idéal serait de prévoir une étape dite de formulation du problème, pendant laquelle on énonce clairement la question, la préoccupation, la question à laquelle l'évaluateur des risques devra répondre. Différents termes sont employés pour la désigner – on parle de profil préliminaire des risques – et c'est à ce moment-là que l'on regarde vraiment de quelles données on dispose. Cependant, au niveau international, au JECFA et au Codex, ces étapes ne sont pas définies en tant que telles, pas en des termes aussi précis que ceux que je viens d'utiliser. Ce qui se passe, c'est que le Comité du Codex, le CCRVDF, pose – je dirais – une question assez simple au JECFA, il lui demande de faire une évaluation de la sécurité ou une évaluation des risques sur un médicament vétérinaire précis qui est employé selon de bonnes pratiques vétérinaires. À ce moment-là, il passe le relais à l'organe d'évaluation des risques, et cet organe, le JECFA en l'occurrence, demande qu'on lui fournisse des données et fait des recherches documentaires, les experts effectuent des recherches documentaires sur toutes les données à la disposition du public. Dans le cas précis du JECFA, en préparation de sa réunion, un expert désigné passe en revue la base de données existante et rédige ce que nous appelons un projet de document de travail qui servira de base aux discussions de la réunion du Comité. Si l'expert juge alors que les données ne sont pas suffisantes pour que l'on puisse faire une évaluation, on consignera son avis en indiquant pourquoi il y a cette insuffisance ou quelles autres données importantes sont là. Cela apparaîtra donc dans le document de travail et ensuite, pendant sa réunion même, le JECFA en discutera. Donc pour répondre à la première question – à quel moment de l'analyse des risques –, dans le cas du JECFA ou du système du Codex, c'est au moment de l'évaluation des risques. Par conséquent, le JECFA prend cette décision quand la base de données est suffisante, en tant qu'avis d'un groupe d'experts international.

379. À quel moment d'une analyse des risques établit-on le niveau de protection? Le niveau de protection est une notion qui relève de la microbiologie et qui n'est pas souvent utilisée en chimie ni dans le contexte des produits chimiques à usage alimentaire et des médicaments vétérinaires dont nous parlons aujourd'hui, l'évaluation des risques ayant pour objet l'établissement d'une DJA. Qu'est-ce que cela signifie en fait, qu'est-ce qu'une DJA? Ce que l'on fait, c'est fixer un niveau sans risque apparent à la lumière des données disponibles. C'est plus ou moins établir un niveau de protection acceptable, comme le font certains organismes, administrations ou groupes d'experts, et dire par exemple qu'un cas de cancer supplémentaire par million d'habitants constitue un niveau de risque acceptable. C'est clairement une décision qui relève de la gestion des risques. Le gestionnaire des risques devra définir ce type de valeur à l'attention de l'organe d'évaluation des risques, en vue de l'établissement d'un certain niveau de protection. Si nous parlons d'une DJA, de la définition d'une DJA, nous sommes hors contexte. Quelle est l'idée sous-jacente? C'est – je le répète – de fixer un niveau sans risque apparent. C'est-à-dire un niveau permanent d'absorption acceptable et qui ne présente pas – pour reprendre cette fameuse expression – de risque appréciable pour la santé.

Président

380. Merci. M. Miyagishima.

M. Miyagishima

381. Merci, M. le Président. Je répondrai uniquement à la première question parce que j'ai encore de la difficulté à comprendre le sens de la seconde question. La détermination de la suffisance ou de l'insuffisance des données pour la réalisation d'une évaluation des risques, ou tout jugement émis à cet égard, peut très bien s'inscrire dans le programme d'évaluation des risques. Le JECFA, par exemple,

peut aboutir à la conclusion que les données scientifiques sont insuffisantes pour la réalisation d'une évaluation des risques complète, et décider d'arrêter à ce stade. Il peut aussi arriver que les gestionnaires des risques, dans ce cas la Commission du Codex Alimentarius, prévoient que les données scientifiques seront insuffisantes et que la Commission demande malgré tout au JECFA d'essayer d'évaluer les risques. Ou bien encore la Commission, soucieuse de ne pas gaspiller les ressources du JECFA, pourra opter pour d'autres modes de gestion des risques qui n'exigeront pas une évaluation des risques rigoureuse, par exemple pour l'élaboration d'un code de pratique de préférence à des normes chiffrées. D'autres solutions seront peut-être à envisager. Je dois dire qu'il y a des cas où les gestionnaires des risques émettent un jugement à ce stade. Merci.

Président

382. Merci. Maintenant, pourriez-vous aussi nous expliquer ce qu'est une approche déterministe des risques, et quelles autres démarches on peut suivre? Et, question annexe: qu'est-ce qu'une approche dite fondée sur le niveau de danger, et dans quelles circonstances l'applique-t-on? Je saurais gré aux experts de répondre à ces deux questions en même temps, sauf cas particulier. Mme Tritscher.

Mme Tritscher

383. Je peux essayer de vous donner une description très succincte, mais il s'est aussi écrit diverses choses sur l'approche déterministe par opposition à l'approche probabiliste, si tel est le sens de la question. Désolée, mais ce qui se cache derrière une question n'est pas toujours clair. Une approche déterministe de l'évaluation des risques signifie que l'on attribue des points – consommateur d'un haut niveau, consommateur d'un niveau moyen – au degré de risque, à la courbe dose-réponse, alors que l'approche probabiliste tient compte de la distribution; comme je l'ai expliqué plus tôt, les réponses varient et, quand on tient compte de ces variations, l'évaluation des risques se révèle beaucoup plus complexe. Je n'ai pas connaissance d'évaluations des risques qui soient vraiment probabilistes, même au niveau national. C'est une opération très compliquée que l'on n'a pas l'habitude de faire. Mais il se fait de plus en plus d'évaluations probabilistes de l'exposition, dans lesquelles on prend en compte la variation des taux de différents produits chimiques dans la nourriture, ainsi que la variation des modes de consommation et des portions d'aliments consommées. On en tient de plus en plus compte. Tandis que dans une simple estimation par points, quelle est la fréquence moyenne, quelle est la portion moyenne? De même, dans le cas des approches probabilistes suivies en toxicologie, si vous prenez mon graphique et si vous allez de haut en bas dans ce graphique, vous verrez qu'il est très difficile de prendre aussi en compte les distributions, et c'est quelque chose qui, clairement, ne se fait pas régulièrement. Et en dehors, disons, des sciences expérimentales, cela ne se fait pas non plus, que je sache, dans le domaine de la réglementation. Au niveau international, je le répète, au JECFA, nous sommes globalement condamnés à suivre des approches déterministes parce que, *grosso modo*, nous nous intéressons par obligation aux situations qui se présentent dans le monde entier. Cela dit, toutefois, on s'efforce de plus en plus, encore une fois, de tenir compte des distributions, au moins dans l'évaluation de l'exposition. Quant à la seconde question, concernant l'approche fondée sur le niveau de danger, je n'en saisis pas le sens. Toute évaluation des risques commence par une évaluation du niveau de danger, c'est une approche qui tient compte du niveau de danger. Donc, excusez-moi, mais je ne comprends pas la question.

Président

384. Si je ne m'abuse, cette expression a été employée par un des experts ou une des parties dans sa réponse ou sa communication, que je ne retrouve pas pour l'instant. M. Boobis.

M. Boobis

385. J'ai l'impression que l'explication de Mme Tritscher correspond exactement à la différence que je fais entre déterministe et probabiliste, mais j'ai le sentiment que, aujourd'hui, nous avons autre chose en tête. Nous sommes manifestement en train de nous engager dans une autre direction pour dire qu'une approche déterministe est une approche pour laquelle on utilise des estimations en points, des hypothèses basses, mais l'hypothèse sous-jacente, au vu d'une analyse des données, c'est qu'il y a un stade où l'on peut arriver à un niveau d'exposition sans risque, acceptable, et c'est de cette manière que l'on aboutit à une DJA fondée sur des estimations en points. Il existe une autre voie, la voie probabiliste, qui est beaucoup plus complexe. Mais je crois que ce qu'il faut opposer ici, c'est l'idée qu'il n'y a pas de niveau d'exposition sans risque et, dans ce cas, il est possible de recourir à ce qu'on appelle une évaluation quantitative des risques, en extrapolant les niveaux d'exposition jusqu'à descendre à un niveau qui présente encore un risque, mais un risque jugé acceptable par le gestionnaire des risques. Ce n'est toutefois pas une approche suivie jusqu'à présent par le JECFA pour les résidus de médicaments vétérinaires. Une approche fondée sur le niveau de danger, j'imagine, consiste en une évaluation qualitative des risques, si vous voulez, qui s'arrête dès que l'on a repéré un danger jugé acceptable. Supposons un composé connu pour présenter une génotoxicité directe; on considérera qu'il est inacceptable à quelque taux d'exposition que ce soit et il conviendra de ne pas autoriser la moindre exposition à ce produit; l'évaluation des risques s'arrêtera à ce stade. Il n'y aura donc pas lieu de prendre en compte l'exposition puisque le moindre taux d'exposition sera censé poser un problème. Pour certains, d'autres effets, comme certaines formes de neurotoxicité, entreraient aussi dans cette catégorie. Il existe des positions intermédiaires, à savoir que, même en présence d'un danger de ce type, on pourra s'interroger sur la marge d'exposition, ou sur le seuil des expositions pouvant être toxiques. Ce sont des stratégies plus récentes utilisées quand on a affaire à des effets qui peuvent ne pas présenter de seuil visible mais qu'une partie de l'exposition est inévitable, comme dans le cas d'un polluant; il faut alors déterminer si des ressources doivent être mobilisées pour réduire la dose d'exposition. Les résidus de médicaments vétérinaires, qui sont des composés volontairement administrés à des animaux, constituent un sujet plus vaste que je ne veux même pas effleurer ici parce qu'il n'entre pas dans le cadre de la question.

Président

386. Je crois avoir compris, mais pourriez-vous expliquer de nouveau, beaucoup plus brièvement, la différence entre une approche déterministe et une approche probabiliste?

M. Boobis

387. Je ne suis pas certain que cela soit utile, M. le Président. L'approche déterministe consiste à faire une estimation unique du degré de toxicité non observable, du niveau d'exposition, etc. Pour cette estimation, on retient des valeurs basses. L'approche probabiliste consiste à prendre la distribution de ces valeurs et à essayer de se rapprocher de la situation réelle. Nous ne sommes pas tous exposés à la quantité maximale de résidus pendant toute notre vie, ni avec la sensibilité de l'animal le plus sensible et l'effet le plus fort. On peut donc utiliser les distributions de ces valeurs, les multiplier entre elles et dire que, sur la courbe, la probabilité pour un individu est de X, très faible, moyenne, élevée, peu importe. Cela exige que le gestionnaire des risques décide ensuite du pourcentage de la population qu'il veut protéger parce qu'on n'arrive jamais à 100 pour cent sur une courbe de distribution.

Président

388. Merci. S'il n'y a pas d'autre question complémentaire, je vais poser la question suivante. Dans le cas d'une substance génotoxique, est-il possible d'établir un seuil? S'il y a des substances pour

lesquelles on ne peut établir de seuil, en quoi cela influe-t-il sur l'exécution d'une évaluation des risques pour ladite substance, et qu'en est-il des quatre étapes à suivre? M. Boobis.

M. Boobis

389. Il y a des substances pour lesquelles il existe un seuil de génotoxicité; tout dépend de la façon dont s'exprime leur génotoxicité. Par exemple, elle peut agir indirectement au travers de l'appareil appelé fuseau qui assure la division des cellules, qui est en fait une protéine qui permet à l'ADN de faire son tri pendant la division cellulaire. Et il a été démontré que l'inhibition de ce processus est clairement assortie d'un seuil, et que certains pesticides ont été réglementés en conséquence. On a jugé possible d'adopter une approche déterministe pour de tels composés, avec une dose quotidienne admissible à cause du seuil. La plupart des seuils sont établis par expérimentation, mécaniquement et *in vivo*. Pour savoir s'il y a un seuil, on peut s'appuyer sur une évaluation scientifique des mécanismes sous-jacents et non seulement sur les données observables. Je pense qu'il serait juste de dire que le déroulement de l'évaluation des risques dépend du but poursuivi. Dans le cas d'un polluant, il reste nécessaire de déterminer où se situe le niveau d'exposition par rapport au niveau critique. Dans le cas d'un résidu de médicament vétérinaire, on pourra juger inacceptable d'autoriser la présence d'un composé non assorti d'un seuil dans l'alimentation. Mais la démarche suivie est en grande partie laissée au choix et à l'initiative, je dirais, du gestionnaire des risques.

Président

390. S'agissant de l'établissement d'un seuil, quelle est la différence entre une substance génotoxique et une substance ayant un potentiel génotoxique? Quand une substance est-elle génotoxique, par définition, et peut-il arriver qu'on ne puisse fixer de seuil?

M. Boobis

391. Oui, absolument. Si l'on a la preuve d'une génotoxicité directe qui entraîne une mutation, et s'il apparaît que le même phénomène se produit *in vivo*, il est fort possible que l'on conclura à l'impossibilité de fixer un seuil. On trouve bien quelques exemples de composés directement génotoxiques, pour lesquels, pour des raisons liées au métabolisme, on considère qu'il y a un seuil *in vivo*, mais ils sont très très rares. Comme je l'ai dit, et comme l'ont dit d'autres personnes autour de cette table, cela dépend beaucoup de l'examen des données sous-jacentes et de leur interprétation scientifique par rapport au résultat obtenu quand on prend en compte l'importance de la génotoxicité, et à la possibilité ou l'impossibilité d'établir un seuil pour ce composé. On ne peut pas raisonner dans l'absolu.

Président

392. M. Guttenplan.

M. Guttenplan

393. Pour la plupart, les composés génotoxiques que nous connaissons aujourd'hui altèrent directement l'ADN et provoquent des mutations, et ils ne présentent pas de seuil. Par rapport à l'évaluation des risques, donc, le facteur clé serait l'exposition. Si le niveau d'exposition est proche de zéro, qu'il y ait un seuil ou non, cela ne fait pas de différence: la personne n'est pas exposée, il n'y a pas de risque. Mais il est capital de déterminer le degré d'exposition dans le cas d'un composé qui ne présente pas de seuil. Or, d'après ce que l'on peut voir chez l'animal, beaucoup de ces composés génotoxiques n'ont pas, comme on l'a indiqué plus tôt, de courbe dose-réponse linéaire. Donc, pour établir le risque lié à un composé qui ne présente pas de seuil et dont on ignore la réponse à faible

dose, il faudra une extrapolation très poussée et l'incertitude augmentera, ce qui est une des explications des facteurs d'incertitude.

Président

394. Merci. Le Groupe spécial a-t-il d'autres questions?

Mme Orozco

395. J'aimerais demander à M. Guttenplan de répéter ce qu'il vient de dire parce que, à y réfléchir, je ne suis pas certaine d'avoir bien saisi.

M. Guttenplan

396. Bien, je vais essayer de récapituler. Voilà. À la différence des composés qui altèrent le fuseau et qui présentent un seuil, les agents du type de ceux qui détériorent l'ADN et qui provoquent des mutations ne présentent pas de seuil. Le risque sera donc déterminé en grande partie en fonction de leur degré de génotoxicité et du niveau d'exposition. Si vous n'êtes pas exposé, ou si le degré d'exposition est faible, le risque sera probablement insignifiant. Toutefois – oui?

Mme Orozco

397. Pardon de vous interrompre, mais si je vous laisse finir, je vais vous demander de recommencer. C'est précisément là que je ne vous suis plus. Si l'on admet qu'une substance génotoxique peut altérer l'ADN, pourquoi dites-vous que c'est différent à faible dose d'exposition?

M. Guttenplan

398. Je n'ai pas dit que c'est différent. J'ai dit qu'il n'y aura peut-être pas de risque appréciable. On trouve dans le corps des substances naturelles qui altèrent l'ADN, qui sont toujours présentes. Des œstrogènes entrent dans cette catégorie de composés. Nous vivons avec. C'est un terrain auquel on ne peut rien changer. Ces effets mineurs produits par un agent génotoxique à un très faible degré d'exposition peuvent être insignifiants comparativement à ceux créés par le terrain naturel.

Président

399. Merci. S'il n'y a pas d'autre question complémentaire ... M. Cogliano.

M. Cogliano

400. Je vais essayer d'illustrer ce propos d'un exemple de cas que nous avons vécu il y a deux ans au CIRC, avec le formaldéhyde, autre substance cancérigène pour l'homme. Elle est génotoxique et on a beaucoup discuté de la courbe dose-réponse que l'on obtient en abaissant les doses. Quand il n'y a pas de seuil, cela signifie en gros que votre courbe dose-réponse baisse selon une certaine forme, mais elle ne touche pas l'axe des x et elle n'est pas plate. Un seuil, cela veut dire que votre courbe est plate à zéro et qu'elle remonte au-delà d'une certaine dose-seuil. L'absence de seuil signifie que, dès que vous dépassez zéro, il y aura un risque. Ce que M. Guttenplan a donc voulu dire, c'est qu'à très faibles doses les risques sont très faibles. Le problème est qu'on ne sait pas vraiment ce qui se passe, il y a une incertitude autour de la forme de la courbe dose-réponse aux doses les plus faibles, et c'est ce qui est ressorti de l'exercice de modélisation dont le CIRC a discuté lors de sa réunion sur le formaldéhyde. On pourra avoir une courbe dose-réponse qui descend de façon linéaire jusqu'à zéro. On pourra avoir une courbe dose-réponse qui monte très fort à doses élevées puis qui redescend tout droit à faibles doses. Ou on pourra encore avoir une courbe qui descend en sinuant tout en restant

légèrement au-dessus de zéro à telle ou telle dose finie. Malheureusement, aucune étude assez poussée n'a été faite qui nous dise ce qui se produit aux doses les plus faibles. D'où cette incertitude. Cependant, en l'absence de seuil, ce qui vous intéresse, ce n'est pas la dose qui offre la sécurité maximale, mais la dose qui présente un risque, même faible. Et vous essaieriez d'établir la courbe dose-réponse la plus basse possible, mais, à un moment donné, vous serez encore dans l'incertitude et vous ne vous sentirez pas assez sûrs de vous pour dire à quoi ressemble la courbe à ces niveaux très bas. Est-ce plus clair?

Mme Orozco

401. J'ai tout compris jusqu'à votre dernière phrase. Vous disiez – merci d'avoir pris la peine d'expliquer ce point important – que s'il y a un seuil, cela signifie qu'une dose inférieure au seuil ne présente pas de risque apparent?

M. Cogliano

402. Exactement. La courbe est plate jusqu'à une dose-seuil, puis elle commence à monter. Donc, au-dessous de cette dose, oui, le risque est nul.

Mme Orozco

403. Mais alors, pourquoi est-il important de savoir ce qui se passe en deçà de cette dose?

M. Cogliano

404. S'il existe un seuil, ce n'est pas important de le savoir; mais si vous ne pouvez pas établir de seuil, il pourra y avoir un certain risque. Et nous parlions en fait des cas où il est impossible d'établir un seuil et où l'on n'est pas certain que la courbe dose-réponse descend en suivant une courbe indéfinie, ni que le risque est minime aux doses les plus faibles.

Mme Orozco

405. Et comment se fait-il qu'on ne puisse établir de seuil? Est-ce à cause du mécanisme?

M. Cogliano

406. Oui, le mécanisme nous aide à savoir s'il y a un seuil. Il me semble que certaines personnes ont observé que dans le cas d'un mutagène à action directe, la présence d'un seuil est peu probable.

Président

407. Je pense que ma prochaine question a aussi un rapport avec celle à laquelle vous venez de répondre. Pourriez-vous nous éclairer sur la différence entre une courbe linéaire et une courbe non linéaire, auxquelles les parties ont fait allusion? Quand est-il impossible de fixer le seuil au-dessous duquel il n'y a pas de risque appréciable?

M. Cogliano

408. Linéaire, cela veut simplement dire que la courbe dose-réponse descend à faible dose en ligne droite. Elle ne grimpe pas en ligne droite jusqu'après un risque de 100 pour cent, elle se stabilise. Mais, à faibles doses, linéaire signifie que le risque est proportionnel à la dose et, dès que la dose est supérieure à zéro, le risque est supérieur à zéro. Non linéaire veut dire que la courbe présente une autre forme, et c'est bien là que se situe le problème parce qu'à ces doses faibles, nous ne disposons

pas d'assez d'animaux ou nos études épidémiologiques ne sont pas assez développées pour que nous puissions savoir ce qui se passe à un picogramme d'exposition. Dans une étude type portant sur un échantillon de 50 bêtes, le mieux qu'on puisse observer est un risque de 2 pour cent. Avec une étude épidémiologique portant sur 10 000 personnes, le mieux qu'on puisse observer est un risque de 1 pour 10 000, mais on ne sait toujours pas si le risque diminue à des niveaux d'exposition plus bas. Le problème est donc que quand vous avez une courbe dose-réponse non linéaire, vous ne pouvez pas vraiment savoir quelle forme la courbe prend aux doses faibles, et c'est à ce moment-là que l'on suit le processus mentionné par M. Boobis: nous faisons des hypothèses prudentes pour essayer d'imaginer le pire, parce qu'il est réellement impossible de définir avec précision le niveau de risque. Nous nous disons donc: le niveau de risque le plus haut qu'on puisse avoir, c'est celui-là, et ensuite un gestionnaire des risques doit établir si c'est un niveau acceptable vu tous les autres facteurs qu'il doit prendre en compte.

Président

409. Même dans le cas d'une courbe linéaire, peut-il arriver qu'on ne puisse fixer le seuil?

M. Cogliano

410. Lorsque la courbe est linéaire, il n'y a pas de seuil. Qui dit seuil dit une courbe qui est plate à zéro et qui monte ensuite, un peu comme une crosse de hockey est plate au contact de la glace et remonte jusqu'à la main du joueur. Linéaire signifie une ligne droite depuis le point de départ dans le graphique, et un risque aux doses les plus faibles. Mais ce risque peut être minime et, si le taux d'exposition est très faible, le risque sera très faible, mais pas nul. Je pense que c'est la différence entre une courbe linéaire et une réponse avec seuil.

Président

411. La courbe peut être linéaire, mais elle ne touche jamais le fond, le point zéro. En fait, il faut qu'elle soit plate à un certain moment.

M. Cogliano

412. Je ne crois pas que tout le monde soit d'accord pour dire que la courbe doit être plate à un certain moment. Je pense que c'est un sujet scientifique qui oppose bon nombre d'évaluateurs des risques, quant à savoir s'il y a toujours un seuil ou non. Je pense qu'il existe un accord sur un point: à certains bas niveaux d'exposition, les risques sont extrêmement faibles, et d'aucuns diront que le risque est nul.

Président

413. M. Guttenplan?

M. Guttenplan

414. Oui, je vois un problème dans la seconde partie de la question: quand est-il impossible de fixer le seuil au-dessous duquel il n'y a pas de risque appréciable? C'est bien là la question; qu'est-ce qu'on entend par appréciable? 1 sur 1 million, 1 sur 1 000?

Président

415. En fait, c'est la prochaine question du Groupe spécial (rire). Passons directement à cette question: risque appréciable, risque non appréciable, risque non apparent, risque zéro, absence de risques additifs, absence d'effets indésirables – quelle est la différence entre tous ces termes?

M. Guttenplan

416. Voyons tous ces termes, ensuite (rire). Qu'est-ce qu'un risque appréciable? Je pense que c'est aux gestionnaires des risques de juger, de dire ce qu'ils considèrent comme un risque appréciable et acceptable. Imaginons que vous avez un grand nombre de composés, plusieurs composés, qui présentent chacun un risque indépendant des autres; ces risques s'additionnent.

Président

417. Mais si la notion de risque appréciable est plus liée à la gestion des risques qu'à leur évaluation, elle peut varier selon le niveau de protection décidé par chaque pays.

M. Guttenplan

418. C'est bien cela.

Président

419. Aucun critère objectif ne serait donc appliqué. Ce pourrait aller de zéro à ...

M. Guttenplan

420. L'évaluation des risques peut se traduire par un chiffre, mais il appartient aux responsables du pays, à ses gestionnaires des risques, de voir quel chiffre il convient de se fixer en matière de risques.

Président

421. M. Boobis.

M. Boobis

422. Je pense qu'une partie de la confusion tient au réflexe d'autoprotection de scientifiques qui se refusent à fixer des valeurs absolues. La plupart de ces expressions veulent plus ou moins dire la même chose – risque non appréciable, risque non apparent, risque zéro, absence d'effets indésirables – sauf peut-être l'absence de risques additifs, nous pourrions y revenir plus tard. Je vais juste essayer d'expliquer pourquoi on parle souvent de risque non appréciable. Premièrement, c'est vrai, le niveau de protection est fixé par le gestionnaire des risques; en ce sens que, de par l'usage ou à la suite d'une décision délibérée, il existe un niveau de protection implicite ou explicite pour un résidu assorti d'un seuil, et c'est comme cela que sont établies les DJA, comme on l'a indiqué, sur la base de facteurs de sécurité couramment appliqués par défaut. Ce qui apporte, de fait, un certain niveau de protection. Jusqu'à présent, les gestionnaires des risques ont jugé approprié ce niveau de protection, ayant approuvé les évaluations des risques, et parce que l'on a clairement défini les postulats sur la base desquels ces évaluations des risques ont été effectuées, si l'on applique par défaut un facteur de sécurité de 100 en l'absence d'autres informations. Habituellement, on ne parle pas de risque zéro mais de risque non appréciable, et je pense ici uniquement aux composés assortis d'un seuil. Et si l'on parle de risque non appréciable, c'est à cause des deux facteurs d'extrapolation évoqués plus tôt, qui

sont utilisés l'un pour extrapoler de l'animal de laboratoire à l'homme, l'autre pour tenir compte de la variabilité dans l'espèce humaine.

423. Et nous parlons en fait de deux seuils différents. Le premier concerne la courbe dose-réponse, et nous nous sommes déjà largement étendus là-dessus aujourd'hui: sur la courbe dose-réponse, à un moment donné, à une dose faible, on n'observe plus de réponse dès qu'on passe sous cette dose. Le second concerne une population: à l'intérieur d'une population, on constate une variabilité de la sensibilité; et c'est ce second seuil qui fait que les toxicologues et les évaluateurs des risques hésitent à parler de risque zéro. Car on ne peut dire avec une parfaite certitude que, sur une population de 6 milliards d'êtres humains actuellement, il n'y a personne qui, dans des circonstances particulières, ne soit pas ultra sensible; donc, si vous voulez, nous ne voulons pas nous aventurer trop loin et nous disons que le risque n'est pas appréciable. Nous protégeons une très grande proportion, sinon la totalité, de la population. Cela ne veut pas dire pour autant que nous ne protégeons pas certaines tranches de population comme les jeunes ou les personnes âgées, parce que ce sont des groupes définissables et que, dans l'évaluation des risques, nous tenons compte, autant que possible, de ces sous-groupes de la population. Nous pourrions discuter de la façon dont nous nous y prenons, dans le courant de la journée ou demain, je suppose, mais je pense ici au cas d'une personne qui présenterait une sensibilité inhabituelle, et non à la population.

Président

424. Bien. Nous avons aussi entendu des questions annexes sur des termes comme les risques additifs, les risques additionnels, les risques globaux et les risques cumulatifs. Pourriez-vous donc expliquer ce qui les différencie?

M. Boobis

425. Risques additifs. Diapositive, s'il vous plaît. Merci. Le sens donné aux risques globaux et cumulatifs dérive des définitions élaborées par les États-Unis. Ils ont défini ces notions, elles ne relèvent pas de l'intuition, elles ne vont pas de soi, il faut le souligner. Ce qu'on entend donc par risques globaux, c'est – simplement par convention – la même chose que les risques cumulatifs; beaucoup de gens utilisent cette expression dans ce sens; je voulais juste le souligner. Les risques globaux, au sens que l'on trouve dans la Loi sur la protection de la qualité des aliments, d'où vient la définition, sont les risques engendrés par toutes les sources d'exposition à la même substance. Pour reprendre l'exemple de tout à l'heure, ce seront toutes les sources possibles d'exposition à l'œstradiol; pour évaluer les risques globaux, il faudra ajouter toutes les sources les unes aux autres. Dans le cas des risques cumulatifs, on pense aux substances susceptibles d'agir sur la même cible; donc, si l'on prend les hormones et toutes les substances œstrogéniques possibles qui agissent sur le récepteur d'œstrogènes, il faudra tenir compte de toutes les formes d'exposition à tous ces composés, et trouver un moyen de les combiner. Il ne suffira pas d'additionner les chiffres, parce qu'un phyto-œstrogène sera beaucoup moins puissant que l'œstradiol, et le diéthylstilbestrol est plus puissant que l'œstradiol; il faudra donc les normaliser compte tenu de leur puissance, ce qui constitue un aspect technique de l'évaluation des risques cumulatifs. Les risques additifs sont les risques additionnels ou les risques qui s'ajoutent à ceux déjà observés couramment.

Président

426. Tous ces termes ne se limitent donc pas nécessairement aux problèmes dus à la longueur de la période de latence.

M. Boobis

427. Non, ça n'a même aucun rapport.

Président

428. D'accord, merci.

Mme Orozco

429. Juste une question, sur les risques globaux, pour M. Boobis.

Président

430. D'accord, nous allons passer à la question suivante puis nous reviendrons à cette question. Notre prochaine question est la suivante: de quoi se compose une évaluation des risques qualitative comparativement à une évaluation des risques quantitative? Pourriez-vous confirmer que, à votre avis, les quatre étapes d'une évaluation des risques selon la définition du Codex et du JECFA ne sont pas applicables à une évaluation des risques qualitative? Peut-être que cette question s'adresse plus particulièrement à M. Cogliano. Les CE ont indiqué qu'elles avaient fait une évaluation qualitative de la relation dose-réponse. Nous aimerions que les experts donnent leur point de vue sur cet aspect, et il est probable que les CE voudront aussi répondre à cette partie de la question.

M. Cogliano

431. Je dirais qu'une évaluation des risques qualitative désigne ce que fait le CIRC une fois que nous avons déterminé qu'un agent est cancérigène pour l'homme ou qu'il n'est probablement pas cancérigène pour l'homme. C'est simplement faire le constat qu'un danger existe, sans essayer de caractériser davantage ce danger par rapport à la dose ou à la durée d'exposition des populations visées. Cette évaluation prend un tour plus quantitatif dès lors qu'on précise le lien entre la dose et la réponse, qu'on définit le niveau auquel aucun effet indésirable sur la santé n'est observé, qu'on mesure l'exposition et qu'on la compare à la courbe dose-réponse. Je dirais donc que chaque fois que vous vous intéressez aux courbes dose-réponse et aux niveaux d'exposition, vous vous prêtez à une évaluation des risques quantitative; faire une évaluation des risques qualitative, c'est juste vérifier si un danger existe, si quelque chose provoque des cancers.

Président

432. Vous avez une question?

M. Ehlers

433. Je vous remercie de votre réponse. Je voudrais revenir sur la dernière partie de votre question. Il me semble que si l'on parle vraiment d'évaluation des risques qualitative, il y a contradiction avec la relation dose-réponse, parce que l'analyse d'une relation dose-réponse ne peut être que quantitative, et c'est ce qui explique cette partie de la question. Peut-on faire une évaluation qualitative de la relation dose-réponse vu que la dose est un élément quantitatif par nature? C'est ce qu'on essaie de savoir.

M. Cogliano

434. Quand le CIRC fait une évaluation qualitative qui débouche simplement sur une déclaration disant qu'un agent est cancérigène, peut être cancérigène ou n'est probablement pas cancérigène, il regarde effectivement le rapport entre la dose et la réponse parce que, par exemple, dans une étude épidémiologique ou une étude sur des animaux, si des niveaux d'exposition élevés augmentent les risques, cela augmente la probabilité qu'on soit en présence d'un cancérigène. Si la courbe dose-réponse a des hauts et des bas, on n'a pas la même certitude. Voilà pourquoi nous examinons les

liens entre la dose et la réponse. Ce qui distingue une évaluation qualitative d'une évaluation quantitative, c'est le libellé des conclusions. Le CIRC indique en conclusion que tel agent est cancérigène ou probablement cancérigène pour l'homme, mais nous ne nous demandons pas si le lien entre la dose et la réponse est linéaire, ni si la dose est sûre; cela fait partie de l'évaluation quantitative qui s'effectue plus tard. Je préciserai donc ma réponse en disant que la différence entre le qualitatif et le quantitatif tient à la façon dont vous exprimez vos conclusions, et si vos conclusions font le moins allusion à une dose sûre, à la courbe dose-réponse ou à des populations sensibles, je pense que vous entrez dans une évaluation plus quantitative.

Président

435. Les conditions, les étapes à suivre et les éléments du processus devraient donc être les mêmes pour une évaluation des risques qualitative même si les conclusions sont exprimées en termes qualitatifs et non sous la forme de chiffres?

M. Cogliano

436. Je dirais autrement: l'évaluation qualitative représente la première des quatre étapes, c'est la phase d'identification des dangers possibles. Quand le CIRC dit que tel agent est cancérigène pour l'homme, c'est qu'il a repéré un danger. Si le CIRC dit que tel agent n'est probablement pas cancérigène pour l'homme, il signifie que cet agent ne présente probablement pas de danger, du moins par rapport au cancer.

Président

437. Voulez-vous dire que, dans le cas d'une évaluation qualitative, le fait de s'arrêter à la première des quatre étapes peut être conforme à ce qu'on attend d'une bonne évaluation des risques? Je vais donner la parole à M. Boobis et ensuite ...

M. Cogliano

438. Selon moi, il y a des cas où, face un agent que l'on dit cancérigène, des organismes prennent leur décision uniquement sur la base de l'élément qualitatif. Mais je pense que beaucoup d'organismes préfèrent encore une évaluation des risques quantitative, qu'ils font à la lumière des taux d'exposition relevés dans leur pays pour déterminer les mesures à prendre. Si, au CIRC, nous ne faisons qu'une évaluation qualitative, c'est parce que nous ne possédons vraiment pas les ressources ni les compétences voulues pour détecter toutes les formes d'exposition dans chaque pays et que la nécessité ne semble pas s'imposer d'une déclaration officielle sur ce qui est cancérigène et ce qui ne nous paraît pas cancérigène dans l'immédiat. Mais, à l'étape suivante, les organismes nationaux ou locaux doivent examiner la situation en vigueur chez eux en matière d'exposition et la comparer à une relation dose-réponse ou à une dose sans risque pour déterminer s'il y a lieu ou non de prendre des mesures.

Président

439. Si je vous suis bien, il ne serait pas nécessaire de vérifier le niveau d'exposition en faisant une évaluation qualitative ou quantitative de la relation dose-réponse.

M. Cogliano

440. Dans certains cas, non. Prenons la cigarette, par exemple; je ne connais pas d'évaluation de la relation dose-réponse qui dise que le risque par cigarette fumée est de X. Je pense que l'ensemble des preuves que l'on possède sur le tabagisme, sur le fait qu'il provoque, je crois, 16 types de cancer

différents selon la dernière monographie du CIRC, et simplement la cohérence des résultats positifs enregistrés partout, suffisent à justifier l'adoption de mesures. Mais le tabagisme est évidemment un cas extrême dans lequel on détient beaucoup de données et où une évaluation qualitative est en soi suffisante pour que des mesures soient prises.

Président

441. Merci. M. Boobis et Mme Tritscher.

M. Boobis

442. Bien, je pense que tout dépend du motif pour lequel on fait une évaluation des risques et de ce qu'a demandé le gestionnaire des risques; et, dans le cas d'un résidu de médicament vétérinaire, on cherche à déterminer si, aux doses observées dans l'alimentation, on doit considérer qu'il constitue une nuisance ou un risque appréciable. Si l'examen du mécanisme a conduit à la conclusion que le danger existant impliquait une courbe dose-réponse linéaire, il n'y a pas de seuil comme on l'a vu plus tôt, alors il peut arriver que l'on arrête l'évaluation des risques à ce stade. Mais c'est un cas de figure inhabituel et, le plus souvent, on cherche à savoir le rapport entre le danger et le niveau d'exposition constaté. Pour cette raison, on fera au moins une évaluation semi-quantitative du taux d'exposition et du risque au lieu de s'en tenir à une simple identification du danger.

Président

443. M. Guttenplan.

M. Guttenplan

444. Oui. Quelqu'un a demandé: si vous avez une courbe dose-réponse chez un animal, vous avez une dose, une quantité, pourquoi ne parle-t-on pas d'une évaluation des risques quantitative? Habituellement, quand vous contrôlez un cancérogène sur l'animal, vous le faites sur des bêtes des deux sexes à plusieurs doses et, souvent, sur plusieurs espèces, et vous obtenez chaque fois une courbe dose-réponse différente. Il ne suffit donc pas d'obtenir une quantité chez une espèce donnée pour produire une évaluation des risques quantitative.

Président

445. Il est 6 heures moins dix. Je pense donc que le Groupe spécial ... oui, je vous en prie.

Mme Orozco

446. Excusez-moi, je reviens sur un point qui a été mentionné, le risque global. Si j'ai bien compris, quand on évalue le risque global, on modifie le champ d'évaluation des risques?

M. Boobis

447. C'est bien cela, parce qu'une des grandes questions qu'il a fallu se poser, c'est de savoir sur quelle largeur il convient de ratisser pour prendre en compte toutes les expositions. Faut-il inclure l'usage thérapeutique d'un médicament administré de façon délibérée à des patients? À qui incombe la prise en compte de toutes les différentes sources d'exposition? Il est très difficile de répondre à ces questions, surtout au niveau international parce que l'exposition totale varie selon la situation de la région, et c'est une des raisons pour lesquelles, jusqu'à présent, on a eu beaucoup de difficulté à faire des évaluations des risques globaux à l'échelle mondiale. Et j'ajouterai que le problème reste entier, nous n'avons pas encore répondu à ces questions, nous n'avons pas encore trouvé de solutions.

Président

448. Les CE.

Communautés européennes

449. Je ne souhaite pas intervenir puisque vous avez dit qu'aux CE, nous avons effectué une évaluation quantitative de la relation dose-réponse. Et je demanderais aux scientifiques de jeter un coup d'œil ce soir sur notre évaluation des risques, et nous pourrions revenir sur la question demain. Nous avons dit que nous avons analysé la relation dose-réponse, notamment chez les enfants, et j'engage les scientifiques à se reporter à notre première évaluation des risques, celle de 1999. Elle a porté sur toutes les hormones, sur les six hormones. Vous la trouverez aux pages 36, 37 et 38 pour l'œstradiol et aux pages correspondantes pour les autres hormones, et nous pourrions ensuite reprendre ce sujet demain. Je ne pose pas de question aujourd'hui, mais j'ai une remarque à faire, parce qu'il est faux de dire que nous n'avons fait qu'une évaluation qualitative de la relation dose-réponse. Nous avons expliqué que nous avons examiné les DJA, les points proposés par le JECFA et certaines expositions à la demande des États-Unis. Nous nous sommes employés à faire une évaluation quantitative complète de la relation dose-réponse, en particulier chez les enfants. S'agissant de la génotoxicité de ces substances, il est vrai que nous avons fait une évaluation qualitative de la relation dose-réponse. Mais il n'est pas vrai que nous n'avons pas essayé de faire une évaluation quantitative des risques; je vous ai apporté les pages sur l'œstradiol mais il y a la même chose sur chacune de ces six hormones. Vous le trouverez dans notre première évaluation des risques, de 1999. Et dans la documentation que possèdent tous les experts. Donc, je vous prie, jetez-y un coup d'œil ce soir. Nous ne nous sommes pas arrêtés à l'identification des risques, ce n'est pas vrai.

Président

450. Bien, nous ne sommes pas ici pour prendre une décision, mais juste pour obtenir l'avis des experts scientifiques. Je m'attendais à voir la représentante du JECFA, Mme Tritscher, lever son drapeau sur ce point. Nous nous demandons si le JECFA a fait des études qualitatives ou quantitatives sur les hormones en cause, et je voudrais savoir si le JECFA est d'accord pour dire qu'à elle seule l'identification des risques équivaut à une évaluation des risques qualitative.

Mme Tritscher

451. Merci. En fait, j'avais baissé mon drapeau parce que je pensais que nous avions clarifié les choses ou que nous avions changé de sujet, mais, en réalité, nous en sommes au dernier point de la diapositive et il est possible que, par notre réponse, nous ayons un peu contribué à la confusion entourant cette question. Nous nous situons donc dans le contexte des évaluations de la relation dose-réponse, et ces dernières font partie intégrante de chaque évaluation des risques. Or elles peuvent être qualitatives ou quantitatives, et j'ai tenté d'expliquer ce qu'on entend par là. Lorsqu'elle est qualitative, une évaluation de la relation dose-réponse sert simplement à déterminer le niveau où il y a absence d'effet. Vous prenez tous les effets mesurés, vous repérez la dose à laquelle on observe un effet indésirable, et vous baissez d'un cran pour arriver à la dose qui ne produit aucun effet. Le résultat est un chiffre; en ce sens, l'évaluation est quantitative, et c'est peut-être de là que vient la confusion. Mais on ne fait pas une analyse complète, quantitative, mathématique, de la relation dose-réponse en tenant compte de tous les points de la courbe dose-réponse. C'est ce que nous entendions par évaluation quantitative de la relation dose-réponse. Mais, même dans la dérivation d'une dose sans effet ou d'une DJA, on tient compte de l'évaluation de la relation dose-réponse, mais pas dans le sens d'un modèle mathématique de nature quantitative. Désolée que cela ait pu donner lieu à confusion. En ce qui concerne les six hormones, le JECFA a bien établi les doses sans effet et dérivé une DJA; donc, les termes employés, ceux que j'ai utilisés, qui peuvent plus ou moins induire en erreur, correspondraient à une évaluation qualitative de la relation dose-réponse.

Président

452. Ai-je bien saisi vos propos si je dis que, même dans l'évaluation qualitative, vous avez exécuté ces quatre étapes de l'évaluation des risques?

Mme Tritscher

453. Oui, c'est bien résumé. L'identification des dangers n'est pas une évaluation des risques; une évaluation des risques comprend les quatre étapes. Pour simplifier, on peut fusionner les étapes d'identification et de caractérisation des dangers, ce que l'on fait souvent. Il s'agit là, une fois encore, de l'évaluation toxicologique, du bras gauche; le bras droit, c'est l'évaluation de l'exposition. L'intégration des résultats de ces deux évaluations correspond à l'étape de caractérisation des risques proprement dite. Et, oui, le JECFA fait tout cela.

Président

454. Merci. M. Boisseau.

M. Boisseau

455. Je vous prie de m'excuser, M. le Président, mais j'avais levé ma pancarte suite à la question posée par le Groupe spécial concernant le risque cumulatif. Dans l'exemple pris par M. Boobis, l'utilisation cumulée d'une même substance comme additif et comme médicament vétérinaire pose en théorie un problème complexe d'évaluation des risques. En pratique, cela peut ne pas en poser. Je crois qu'il faut être assez pragmatique parce que autant un facteur de croissance peut être utilisé de manière répétée voire continue, autant la même substance utilisée à des fins thérapeutiques peut n'être utilisée que de manière ponctuelle. Or l'évaluation de la sécurité des résidus, c'est quelque chose qui, défini par la DJA, intègre la durée. Autrement dit, l'ingestion supplémentaire de résidus liée à l'administration thérapeutique ponctuelle de médicaments vétérinaires est d'une importance toute relative pour l'exposition des consommateurs aux résidus de cette substance. En plus il ne faut pas oublier qu'une intervention thérapeutique ne se fait pas n'importe comment au regard de la protection de la santé publique. Il y a ce qu'on appelle les temps d'attente à respecter. Ce qui fait que l'éventuelle ingestion supplémentaire de la substance donnée au titre de l'intervention thérapeutique peut souvent être considérée comme négligeable. Je vous remercie.

Président

456. Merci. M. Miyagishima.

M. Miyagishima

457. Merci, M. le Président. La Commission du Codex en tant que telle ne fait aucune évaluation des risques, mais elle s'est exprimée sur le sujet, déclarations que l'on retrouvera dans le document *Working Principles for Risk Analysis for Application in the Framework of the Codex Alimentarius*. Il y est dit au paragraphe 20 que l'évaluation des risques doit s'appuyer sur toutes les données scientifiques disponibles. Pour cette évaluation, il convient d'utiliser le plus possible des informations quantitatives. Elle peut aussi faire intervenir des informations qualitatives. Il faut donc y voir, selon moi, le souhait de la Commission du Codex que les évaluateurs des risques utilisent le plus d'informations quantitatives possible, que ce soit dans le cadre de ce que l'on peut considérer comme une évaluation qualitative ou quantitative des risques. Merci.

Président

458. Je cède la parole à M. Guttenplan avant de la donner aux CE.

M. Guttenplan

459. Nous avons entendu l'expression "évaluation des risques cumulatifs", et ces derniers peuvent être définis comme l'accumulation de dommages ou de mutations; si l'on considère une substance génotoxique sur la durée. On peut estimer, par exemple, que le risque de cancer du poumon augmente dans telle proportion si vous avez fumé pendant X années, ou que le fait d'avoir suivi une hormonothérapie aux œstrogènes pendant X années augmentera le risque de cancer du sein dans telle proportion. Ce sont deux exemples d'une évaluation des risques cumulatifs. Plus la durée d'exposition est longue, plus le risque augmente.

Président

460. La parole est aux CE.

Communautés européennes

461. M. le Président, juste une petite précision et une question pour le JECFA. Quand vous avez déterminé qu'une substance est directement génotoxique, est-ce que vous poursuivez votre évaluation des risques ou vous arrêtez-vous à l'étape d'identification des dangers? Merci.

Président

462. Mme Tritscher.

Mme Tritscher

463. Cela dépend. Je répète, il est extrêmement difficile de répondre à ces questions en termes très généraux. Encore une fois, cela dépend beaucoup du mécanisme, comme on l'a expliqué en détail. En ce qui concerne l'œstradiol, puisque c'est l'exemple qui a été évoqué dans ce contexte, je dois rectifier une déclaration antérieure des CE; le JECFA a déclaré dans le rapport de la 52^{ème} réunion que le Comité, le JECFA en l'espèce, avait abouti à la conclusion que l'œstradiol a un potentiel génotoxique. Ces termes ont été utilisés à dessein à cause de l'incertitude scientifique à laquelle les experts ont fait allusion plus tôt, et je ne suis pas ici en mesure de m'exprimer sur le contenu. Et, dans ce cas, l'évaluation des risques a été étendue dans le sens où l'on examine toutes les autres informations, en particulier avec les composés qui ont un potentiel génotoxique. À l'étape suivante, il faut naturellement vérifier s'il existe des bioessais sur le cancer. Est-ce que le produit chimique cause le cancer d'après les études sur l'animal, qu'elles soient de longue durée ou non? C'est donc la totalité des informations qu'il faut prendre en considération avant d'en arriver aux conclusions définitives.

Président

464. Les CE.

Communautés européennes

465. Désolé, c'est volontairement que je n'ai pas posé de question sur l'œstradiol, parce qu'on sait que le JECFA attribue à ce produit un potentiel génotoxique. Si vous déterminez sans doute possible qu'une substance est directement génotoxique, allez-vous plus avant?

Mme Tritscher

466. Oui, encore une fois, la réponse est exactement la même. Il faut tenir compte de la totalité des informations.

Communautés européennes

467. Imaginons que vous ayez prévu de suivre les quatre étapes. Et prenons une substance quelconque – ne parlons pas de l'œstradiol pour l'instant. Si vous arrivez à la conclusion – toute incertitude étant exclue –, si vous arrivez à la conclusion définitive que cette substance est génotoxique, continuerez-vous jusqu'au bout des quatre étapes?

Mme Tritscher

468. Je répondrai par l'affirmative. Cela dépend du niveau de détail où l'on se trouve. Mais – désolée de prendre du temps – cette question mérite qu'on s'y attarde un peu, parce que les choses sont très différentes selon que l'on parle de composés ajoutés à des aliments dans un but précis ou de polluants qui sont présents sans qu'on l'ait voulu, voire qu'on ne peut éviter. Ce sont deux cas totalement différents. Mais habituellement, s'agissant de l'évaluation de l'innocuité des aliments compte tenu des composés ajoutés intentionnellement à la nourriture, des résidus de médicaments vétérinaires, des pesticides, tout ce que vous voulez, si on aboutit, à l'issue d'études *in vitro*, *in vivo*, à la conclusion claire et nette que le composé est génotoxique, et, généralement, aucune évaluation des risques en bonne et due forme n'a été faite à des fins de quantification, etc.; mais la recommandation qui en ressort – et je suppose que c'est ce que vous voulez savoir – consiste à invoquer le principe dit ALARA, selon lequel il convient de réduire autant qu'il est raisonnablement possible l'exposition à des composés dont la présence dans la nourriture n'est pas souhaitée. Une fois encore, pour résumer, il faut différencier les composés selon que leur présence est voulue ou non, et il appartient aux gestionnaires des risques de décider par voie réglementaire de ce qu'il convient de faire pour réduire l'exposition. On prendra, par exemple, des règlements différents pour des composés qui sont ajoutés, tels que les médicaments vétérinaires, et pour des polluants.

469. Pour en revenir aux polluants, le JECFA et l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), séparément puis ensemble dans le cadre d'une initiative conjointe de l'EFSA et de l'OMS, essaient d'aller plus loin et de dépasser ce principe ALARA pour être d'un plus grand secours aux gestionnaires des risques dans le cas des polluants alimentaires ayant des propriétés génotoxiques et cancérogènes, ce qui inclut les composés pour lesquels on ne fait pas forcément le lien; il y a des propriétés génotoxiques, des propriétés cancérogènes, mais on ne voit pas forcément que le mécanisme cancérogène, la cancérogénicité, doivent être provoqués par des mécanismes génotoxiques. Pour que les gestionnaires des risques sachent mieux quels produits posent véritablement un problème de santé publique, et où doivent se concentrer les efforts en matière de mesures de gestion et de protection de la santé publique, le principe de marge d'exposition a été formalisé. J'ajoute que ce qui est nouveau, ce n'est pas le principe mais sa formalisation; il consiste à comparer les valeurs de certains effets utilisées dans des études types avec les expositions estimatives chez l'être humain; plus l'écart entre les deux est important et moins il y a lieu de s'inquiéter pour la santé publique. Formaliser cette approche permet de comparer différents composés et apporte des indications sur des composés qui posent plus de problèmes sanitaires que d'autres. Mais, cela dit, j'insiste sur le fait qu'il s'agit d'une notion que le JECFA a appliquée, pour laquelle elle a établi une approche désormais formalisée, et qui s'applique uniquement aux polluants. Merci.

Président

470. Je pense que nous touchons là à une question très importante, et, même s'il est déjà 6 heures moins sept, je propose de boucler ce soir notre discussion sur ce sujet particulier. Mais il faudrait savoir si les interprètes resteront à notre disposition.

Interprète

471. Pourriez-vous me dire pendant combien de temps vous pensez continuer, pendant combien de temps vous souhaiteriez que l'on reste ici? Je vais voir de mon côté. Je pense que cela ira, mais je vais vérifier auprès de mon supérieur. Merci.

Président

472. Puis-je demander à chaque expert de répondre le plus brièvement possible à cette question?
M. Boobis.

M. Boobis

473. En deux mots, juste le point de vue d'un scientifique indépendant, membre ou non du JECFA. Imaginons un médicament vétérinaire qui produit un résidu dont on sait, après vérification, qu'il constitue *in vivo* un mutagène qui réagit sur l'ADN; je jugerais superflu de poursuivre l'évaluation des risques, sous réserve que, pour une raison quelconque, le gestionnaire des risques n'ait pas demandé une évaluation de la situation. Il pourrait arriver, par exemple, qu'un composé présente une caractéristique particulière et que le gestionnaire des risques demande quelle est la marge de sécurité, dans l'esprit de ce que Mme Tritscher vient de nous exposer; il serait possible de faire une évaluation des risques sur cette base.

Président

474. Merci. J'ai aperçu beaucoup de drapeaux se lever il y a quelques minutes. Les CE.

Communautés européennes

475. Nous remercions M. Boobis de son intervention compte tenu de ce que nous avons retenu des propos du représentant du JECFA. Une évaluation de l'exposition dans cette situation revient à dire ceci: quand vous avez une substance définie dont la génotoxicité est avérée, il suffit de calculer le nombre de personnes qui mourront. Et on peut se demander pourquoi faire tout ce travail, parce que la question est bien là: pourquoi poursuivre l'évaluation des risques si l'on sait que la substance est génotoxique? Et, pour le coup, je me demande comment on procédera vu que l'on ignore s'il y a ou non un seuil. J'ai donc apprécié cette intervention, parce qu'elle éclaire la situation.

Président

476. Merci. M. Boobis.

M. Boobis

477. M. le Président, je regrette que mes propos aient été mal interprétés. J'ai choisi mes mots avec le plus grand soin, et je répète: j'ai parlé d'un mutagène qui réagit sur l'ADN. Je voudrais également souligner un point, même si nous ne l'avons pas encore abordé: quand le JECFA a évalué le composé précis en question – et ma réponse se voulait générale –, en fait il n'a pas abouti à la conclusion que ce composé constituait un mutagène qui réagit sur l'ADN, raison pour laquelle le

JECFA a été en mesure, a jugé bon, de poursuivre cette évaluation des risques. Plusieurs scénarios sont possibles. Comme je l'ai indiqué, et je le répète, la suite des opérations dépend entièrement des conclusions d'une évaluation des données.

Président

478. Merci. Écoutons M. Boisseau, puis je conclurai.

M. Boisseau

479. Oui, je vous remercie M. le Président. Simplement puisqu'on est au niveau des principes généraux, c'est évident que s'il y a un produit démontré comme étant mutagène au terme d'une batterie de tests, il va l'être pour l'animal cible. Mais on ne parle pas de l'animal cible, on parle du consommateur, donc le risque demeure pour le consommateur dans la mesure où le produit mutagène se retrouve en tant que résidu. Imaginez une substance parentale définitivement mutagène mais qui est complètement métabolisée, je pense au carbadox, par exemple, il se peut que la substance, étant toxique en tant que telle, ne génère pas éventuellement de résidus toxiques au niveau de la denrée alimentaire. Donc l'évaluation doit toujours être globale et, au contraire, arrêter l'évaluation dès la mise en évidence d'un danger (hazard), sans essayer d'évaluer le risque qui peut en résulter pour la santé publique, est une facilité procédurale qui peut conduire à conclure une évaluation des risques de manière erronée, mais ça ne permet pas nécessairement d'avoir une vision globale et argumentée sur l'ensemble du dossier.

Président

480. Merci. Je suis sûr que les parties ont encore des questions à poser vu que certaines ont déjà émis des observations sur les contradictions existant entre les éléments de preuve, entre autres. Je préfère donc en rester là pour cet après-midi et je vous donne rendez-vous demain matin à 10 heures dans cette salle. Mais avant de lever la séance – excusez-moi, mon collègue du Groupe spécial m'a demandé de poursuivre le débat. Pour les points qui restent, au lieu de continuer l'échange de questions et réponses, je veux simplement vous exposer oralement les questions posées par les parties pour que vous y réfléchissiez d'ici demain matin.

481. Notre question concernait le principe de la forme probante des preuves, principe adopté, si je ne m'abuse, par M. Boobis, et voici les deux autres questions. La première: que pensez-vous des commentaires faits par les CE sur la question n° 19, selon lesquels elles demandaient régulièrement que l'on passe en revue les hormones en cause? La dernière question concerne le Codex et le JECFA. En réponse à la question n° 3, le Codex fait référence à la poursuite des travaux relatifs aux principes d'analyse des risques appliqués par le Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments et à la politique d'évaluation des risques suivie pour l'établissement des LMR dans la nourriture. Vous attendez-vous à une réorientation importante des travaux du Codex et du JECFA dans ce domaine une fois que ces documents auront été approuvés? Voilà les dernières questions qui vous seront soumises au cours de la séance de demain matin.

482. Merci de votre coopération. J'ai particulièrement apprécié la patience et la collaboration des interprètes, qui ont accepté de rester jusqu'à la fin. Je vous souhaite une bonne soirée et vous dis à demain matin, 10 heures, dans cette salle.

Matinée du 28 septembre 2006

Président

483. Bonjour. J'espère que vous avez passé une bonne nuit, et que vous avez récupéré du décalage horaire, pour ceux d'entre vous qui nous viennent d'un continent lointain.

484. Ce matin, nous allons traiter les questions restantes concernant le deuxième domaine. Vous vous rappelez sans doute qu'hier après-midi, avant la fin de la séance, le Groupe spécial nous a lu trois questions, les questions n° 18, 23 et 24, que vous avez pu voir à l'écran; mais je crois que le représentant du JECFA a déjà répondu à la question n° 24. Je pense donc que nous allons pouvoir commencer par les réponses des experts aux questions n° 18 et 24 du Groupe spécial.

485. Pour mémoire, je vais relire les questions. La première: pourriez-vous expliquer en quoi consiste le principe de la force probante des preuves? La seconde: que pensez-vous des commentaires faits par les CE sur la question n° 19, selon lesquels elles demandaient régulièrement que l'on passe en revue les hormones en cause? Ces sont les deux dernières questions du Groupe spécial pour lesquelles nous attendons des réponses des experts au début de la séance de ce matin. Ensuite, comme je l'ai indiqué en ouverture de la séance d'hier matin, le Groupe spécial invitera les parties à poser leurs propres questions aux experts en ce qui concerne le deuxième domaine. S'agissant du troisième domaine, le Groupe spécial a l'intention de laisser les parties poser leurs questions les premières, puis il enchaînera à leur suite. Je rappelle en outre aux délégations que le temps qui nous est imparti se termine à la fin de cette séance. Je signale aussi aux délégations que l'une des représentantes du JECFA, Mme Tritscher, avait pris des engagements pour cet après-midi et qu'elle devra donc nous abandonner après le déjeuner. Il va donc falloir boucler les questions restantes qui concernent le deuxième domaine et, si possible, toutes les questions du troisième domaine, qui se rapportent aux preuves scientifiques. Et, même dans le troisième domaine, il y a beaucoup de points qui se rapportent au JECFA. J'espère donc que nous pourrions terminer nos discussions sur les domaines 2 et 3 ce matin pour pouvoir entamer les volets suivants, notamment le sujet de l'évaluation des risques des CE. En résumé, le temps nous est très compté et je compte sur les délégations pour qu'elles choisissent leurs questions avec rigueur afin que nous disposions de plus de temps pendant la dernière séance de la journée. Avant que Mme Tritscher nous quitte cet après-midi, les parties sont priées de poser leurs questions sur les points qui concernent le JECFA ce matin, même si ces questions entrent dans le cadre du troisième domaine, c'est-à-dire les preuves scientifiques. Je ne suis pas sûr que cela était tout à fait clair pour les délégations.

486. Bien, après ces précisions, puis-je demander aux experts de répondre aux questions n° 18 et 23 du Groupe spécial? M. Boobis.

M. Boobis

487. M. le Président, je voudrais aborder le sujet de la force probante des preuves. Celle-ci est déterminée après évaluation des renseignements disponibles sur un effet toxicologique particulier, compte tenu de facteurs comme l'adéquation et le nombre des études disponibles et la cohérence des résultats entre toutes les études. L'idée n'est pas de peser l'avis d'une personne par rapport aux autres. Nous parlons ici d'une situation précise où l'on est confronté à une grande masse d'informations sur un effet donné, et il s'agira, par exemple, de la génotoxicité. Face à des tests de génotoxicité qui sont multiples et dont les résultats ne concordent pas entièrement, l'établissement de la force probante des preuves nécessite un examen de la qualité de chaque étude prise séparément – parce qu'il arrive que les études ne soient pas toutes faites selon les mêmes règles – et du degré de cohérence entre ces études, et, enfin, une évaluation de l'ensemble des preuves qui nous renseignent sur ledit effet. Merci.

Président

488. Merci. D'autres réponses? M. Boisseau.

M. Boisseau

489. Je vous remercie, M. le Président. Je voudrais accompagner ce que vient de dire M. Boobis concernant les tests de génotoxicité et mutagénicité. En fait, ces tests nous posent actuellement, je pense, un double problème. Au cours des 20 dernières années le nombre de ces tests a augmenté de manière très importante, ce qui fait que inévitablement quand on utilise un plus grand nombre de tests pour étudier une substance on a d'autant plus de chance de tomber sur un résultat positif, bien évidemment. Le deuxième problème c'est que ces tests qui ont fleuri au cours des dernières années n'ont pas tous nécessairement fait l'objet de validation conformément aux critères internationalement retenus, ce qui fait que lorsqu'un comité d'experts il y a une quinzaine d'années considérait les résultats d'une batterie faite classiquement de quatre tests, deux *in vitro* et deux *in vivo*, quand il y avait un ou deux tests positifs, il n'y avait pas trop de difficulté à déclarer la substance génotoxique ou mutagène. Quand aujourd'hui on a toujours un ou deux tests positifs, deux ou trois tests douteux sur un ensemble de 15 tests, et quand ces tests utilisés n'ont pas nécessairement tous été validés, on peut comprendre que la conviction d'un comité d'experts à déclarer la substance génotoxique ou mutagène n'est pas très forte. Je vous remercie, M. le Président.

Président

490. S'il n'y a pas d'autres commentaires, je passerai à la question suivante ... Bien, je cède la parole aux CE.

Communautés européennes

491. Merci. Sans vouloir prolonger le débat, j'aimerais demander aux scientifiques qui ont répondu ainsi qu'aux autres qui n'ont pas pris la parole: dans leur Rapport national de 2002 sur la cancérogénicité, les États-Unis ont classé les œstrogènes et l'œstradiol dans les substances pouvant avoir directement et indirectement des effets dommageables et provoquer un cancer. Ces documents font partie du dossier que nous avons transmis au Groupe spécial et que vous devez avoir en votre possession. Suis-je clair? La question est donc la suivante: par rapport à votre principe du poids des éléments de preuve, quelle place donneriez-vous à ce Rapport national sur la cancérogénicité? Pourquoi ne fait-il pas partie des éléments de preuve?

Président

492. M. Boobis.

M. Boobis

493. Le rapport sur la cancérogénicité aux États-Unis est le fruit des données recueillies et de leur évaluation, c'est un aboutissement. L'application du principe de la force probante des preuves exige une réévaluation des données; avec cette approche, on ne se base pas sur les conclusions de quelqu'un d'autre. Vous pouvez vous demander pourquoi quelqu'un arrive à des conclusions différentes, c'est une question tout à fait légitime, mais il n'est pas bon de se servir des conclusions d'autres personnes pour une évaluation des données fondée sur la force probante des preuves.

Président

494. Les États-Unis puis les CE.

États-Unis

495. Merci, M. le Président. J'aimerais revenir sur les commentaires de M. Boobis et sur la référence faite par les CE au rapport de 2002 sur les cancérrogènes aux États-Unis; en fait, c'est une question qui s'adresse à M. Boobis, précédée d'une courte remarque préliminaire. Les CE ont cité ce rapport en tant que preuve selon laquelle les œstrogènes stéroïdiens en soi sont réputés cancérrogènes pour l'homme; or, si vous lisez attentivement ce rapport, vous verrez que les conclusions reprennent abondamment une évaluation faite par le CIRC en 1999 et intitulée *Post-Menopausal Oestrogen Therapy*. M. Boobis, si vous avez pris connaissance du rapport des États-Unis et de ces monographies du CIRC, pouvez-vous nous dire ce que nous apprennent ces documents par rapport au risque précis évoqué par les CE, celui posé par les résidus d'œstradiol-17 β dans le bœuf et les produits du bœuf?

Président

496. M. Boobis.

M. Boobis

497. Je suis bien sûr au courant de l'évaluation du CIRC et j'ai plus ou moins lu le rapport sur la cancérogénicité. Si j'ai bien compris, la conclusion qui en ressort est que l'œstradiol-17 β peut être cancérrogène pour l'homme mais, si je ne m'abuse, aucun de ces documents ne dit que la génotoxicité est le mode d'action. Et le JECFA a admis à l'époque l'existence d'un risque, en se fondant à la fois sur les preuves apportées par d'autres organismes et sur sa propre évaluation épidémiologique principale parce que, à cette réunion, étaient présents d'éminents épidémiologistes mondiaux qui ont donné leur propre appréciation des publications internationales produites sur les risques de cancer chez l'homme résultant d'une exposition à l'œstradiol-17 β . Mais – et c'est un gros "mais" – la conclusion a été qu'aucune génotoxicité n'est en cause. Et un élément capital de l'évaluation du JECFA a été le niveau d'exposition relatif; pour ses conclusions, le JECFA s'est appuyé sur une évaluation de l'exposition susceptible de se produire par la consommation d'hormones contenues dans des animaux de boucherie.

Président

498. Merci. Les CE.

Communautés européennes

499. Merci, M. le Président. Une simple question. Je reviens sur la force probante des preuves et l'explication donnée par M. Boobis. J'aimerais juste savoir si vous voulez dire que le principe de la force probante des preuves implique une interprétation des données du genre de celle que vous avez évoquée dans votre réponse à la question n° 52. Merci.

Président

500. M. Boobis. M. Boobis est-il disposé à répondre?

M. Boobis

501. En fait, pour le rapport du PISC auquel je fais référence, le principe de la force probante des preuves a été appliqué. Dans ma réponse précédente, je donnais un sens plus étroit à ce principe du fait que nous étions très concentrés sur un domaine – et c'est courant quand on a affaire à de multiples études portant sur les mêmes effets, ou sur des effets liés, il faut trouver une façon de déterminer ce qu'est le consensus en ce qui concerne cet ensemble de données. La question n'est pas de savoir ce

que les gens pensent ni quel est l'avis de la minorité; il s'agit d'examiner les données et, à cette réunion, nous avions avec nous un expert de la génotoxicité pour nous aider à évaluer la qualité des études et la probabilité de l'issue. Quand on regarde les tests de génotoxicité, on voit que certains tests ont plus tendance que d'autres à donner des résultats artefactuels. Ainsi, un test d'Ames, test bactérien de mutagénicité, est généralement un indicateur très fiable d'une altération de l'ADN, parce qu'il y a peu de moyens de produire un artefact lorsqu'un test est réalisé dans des normes raisonnables. Avec d'autres tests, la toxicité et d'autres formes d'altération d'une cellule peuvent avoir une incidence sur l'effet; il est donc très important de considérer les conditions du protocole de l'étude pour savoir quelle confiance accorder au résultat de l'étude. Sur 100 études de génotoxicité, pour la plupart des composés, on pourra toujours trouver un résultat positif, même dans le cas d'une substance véritablement négative. Et c'est ce que j'entends par la force probante des preuves. Si vous avez 99 études bien faites qui produisent un résultat négatif et une étude mal faite qui produit un résultat positif, quelle est la force probante des preuves? L'ensemble est négatif. Je ne dis pas que c'est le cas avec l'œstradiol-17 β , les choses n'étaient pas aussi claires, mais en appliquant le principe de la force probante des preuves, le comité a pu aboutir à une conclusion sur les indices fournis par la génotoxité, et il en a été de même dans beaucoup d'autres organismes qui ont examiné les preuves dont ils disposaient concernant la génotoxicité de ce composé. C'est un élément d'interprétation de la qualité de l'étude, je vous l'accorde, mais c'est la raison pour laquelle des experts siègent au comité d'évaluation.

Président

502. Les CE.

Communautés européennes

503. M. Boobis et d'autres scientifiques admettent donc que différents groupes de scientifiques, au vu du même ensemble de données, parviennent à des conclusions différentes sur cette question?

Président

504. M. Boobis.

M. Boobis

505. La réponse est tout simplement oui; il est possible d'avoir différentes interprétations des mêmes données, mais certains ensembles de données ont plus tendance que d'autres à produire des réponses cohérentes pour la plupart des gens, si cela veut dire quelque chose. Donc, reprenons mon exemple des 99 bonnes études qui donnent un résultat négatif, ou imaginons à l'inverse que 99 bonnes études donnent un résultat positif et une mauvaise étude un résultat négatif; on s'attendra à ce que la grande majorité des personnes qui auront examiné cet ensemble de données parviennent à la même conclusion. Simplement, certains pourront penser que c'est sur l'étude négative que le poids doit être mis.

Président

506. Je donnerai d'abord la parole à M. Guttenplan et à M. Boisseau.

M. Guttenplan

507. Oui, je voudrais répondre à certaines questions. On peut raisonnablement dire, je pense, que la plupart des organismes qui examinent ou ont examiné ces composés ou d'autres composés le font dans l'optique du poids de la preuve. Je pense que cela est vrai du Rapport du Programme national de

toxicologie sur les cancérogènes, et c'est certainement vrai des monographies du CIRC. Cela veut dire que vous avez un grand nombre d'experts qui se réunissent, qui passent en revue les études positives et négatives, qui réfléchissent aux multiples interprétations, qui essaient de déterminer quelles études doivent avoir le plus de poids dans l'évaluation et qui émettent un jugement raisonnable. D'autre part, ainsi que M. Boobis l'a indiqué, il se peut que différents groupes d'experts rendent des avis différents. Voilà pourquoi nous invitons des groupes d'experts, de manière à ne pas trop dépendre de l'avis d'une seule personne. Et, le plus souvent, quand il passe en revue des données dans le cadre de son programme de monographies, le CIRC parvient à un consensus, même s'il peut y avoir des cas où les données examinées sont suffisamment disparates pour qu'on ait un vote serré. Il arrive donc que l'on ait de la difficulté à dégager une indication générale sur la cancérogénicité éventuelle d'un produit. Je ne crois pas que ce soit le cas avec les œstrogènes stéroïdiens; je pense que, pour beaucoup d'organismes, les œstrogènes stéroïdiens sont cancérogènes. Si l'on recule d'un cran dans le raisonnement, on se posera, je pense, les questions suivantes: de quelle manière le produit est-il cancérogène? Par un mécanisme hormonal, un mécanisme génotoxique, ou par les deux à la fois? Et il y a selon moi une certaine incertitude, certaines divergences d'opinions, entre les experts. Par conséquent, dans ce cas, il est possible que différents groupes fassent des évaluations différentes.

Président

508. Merci. M. Boisseau.

M. Boisseau

509. Je vous remercie, M. le Président. Je voudrais aller dans le sens de ce qui a été dit. Actuellement, force est de constater que des comités d'experts émettent des avis différents dans le domaine de la génotoxicité, peut-être parce que ces comités d'experts mettent davantage l'accent sur les résultats. Je suis persuadé que si l'on met des experts compétents et indépendants ensemble et s'ils commencent par évaluer objectivement la validité des méthodes, il y aurait beaucoup moins de problème quant aux résultats que ces méthodes donnent. Or je crois qu'on ne met pas assez l'accent sur la validité des méthodes. Deuxièmement, pour favoriser le consensus, il faudrait savoir ce que ces tests courts de mutagenèse ou de génotoxicité peuvent donner et ce qu'ils ne peuvent pas donner pour éviter des interprétations erronées en fonction des résultats obtenus. Il est clair que ces techniques sont utilisées avec des quantités de substance très importantes qui n'ont rien à voir avec les teneurs en résidus. Surtout en ce qui concerne les méthodes *in vitro*, elles sont conduites dans des conditions qui ne reflètent pas le devenir d'une substance dans un organisme, déterminé par la pharmacocinétique et le métabolisme, ce ne sont que des tests de dépistage rien de plus. Elles ne peuvent en aucun cas conduire à une détermination d'effet-dose et enfin elles ne peuvent donner au mieux que des informations sur les mécanismes d'action. Si donc les experts se concentrent sur la validité des méthodes, sur ce que peuvent donner ces méthodes et ce qu'elles ne peuvent pas donner, je reste persuadé qu'on obtiendrait beaucoup plus de consensus quant à l'interprétation des résultats donnés par ces méthodes. Je vous remercie.

Président

510. J'ai une question qui relève de la procédure. Quid si les avis sont partagés, par moitié, ou presque par moitié, entre les experts membres du JECFA? Comment arrivent-ils à une décision dans ce cas-là? Rendent-ils malgré tout des conclusions sur des éléments qui n'apportent pas de preuves scientifiques suffisantes, ou s'abstiennent-ils de prendre une décision pour que le comité suivant s'en occupe ou pour le faire plus tard? M. Boobis.

M. Boobis

511. Tout d'abord, M. le Président, le cas que vous évoquez est une pure hypothèse parce que le cas ne s'est pas produit. Je veux que ce soit clair. Le JECFA – du moins depuis 1997 – a toujours su prendre une position commune sur les questions dont il était saisi. En cas de désaccord, deux solutions s'offriraient à lui. La première serait de ne pas aller plus loin et de cesser de chercher des éléments de preuve. Quant à la seconde solution, comme l'a déjà indiqué le secrétariat, s'il y avait opposition entre une majorité et une minorité, elle consisterait à émettre ce qu'on appelle un avis minoritaire ou à produire un rapport minoritaire, qui témoigne d'un point de vue contraire sur l'interprétation des données. Comme je l'ai dit plus tôt, ce n'est jamais arrivé, il y a toujours eu l'unanimité. Habituellement, nous avons un débat, un ensemble de données peut donner lieu à des interprétations variables, les experts se réunissent pour étudier les diverses possibilités, apporter de nouveaux éléments d'information ou émettre de nouvelles opinions, et aboutir à une position commune. Et, depuis dix ans que je participe au JECFA, cela se passe globalement très bien lorsqu'il s'agit d'évaluer des composés. Merci.

Président

512. Les décisions sont-elles toujours prises par consensus, ou parfois à l'issue d'un vote?

M. Boobis

513. Au JECFA, toutes les décisions ont été prises par consensus; à ma connaissance, il n'a jamais été nécessaire de recourir au vote.

Président

514. Mme Tritscher.

Mme Tritscher

515. Merci. Je dois expliquer un petit peu – ce que je n'ai pas fait au début – le rôle du JECFA au sein de l'OMS. Le JECFA est un comité d'experts, et les comités d'experts représentent le plus haut niveau des groupes d'experts scientifiques à l'OMS, et des règles très strictes s'appliquent aux groupes scientifiques. Et, je répète, un comité d'experts est l'organe d'experts le plus élevé et est soumis à des règles très rigides y compris pour la sélection des experts, entre autres choses. S'agissant de la prise de décision, ce sont les documents fondamentaux de l'OMS qui régissent le fonctionnement des comités d'experts, lesquels se réunissent pour recommander au Directeur général la décision à prendre. Il est très clair que les décisions scientifiques ne sont pas soumises à un vote, c'est très clair. Et, ainsi que M. Boobis l'a mentionné, votre question relève de la pure hypothèse parce que la raison d'être d'un comité d'experts international est d'aboutir à une conclusion. On peut imaginer le cas d'une décision à 50/50, 60/40 ou très serrée, mais c'est alors au Président de voir comment procéder. S'il apparaît qu'aucun consensus ne pourra être atteint, il sera impossible de conclure sur la question. Dans le cas d'une minorité, là aussi les règles sont très claires et, si l'on ne peut parvenir à un consensus, on a le choix d'émettre un avis minoritaire, et on a l'obligation de le faire, en l'absence de consensus. Et, là encore, cet avis minoritaire figure dans le rapport, avec les noms des experts qui l'ont rendu et une description claire de leur raisonnement et de leurs arguments. Merci.

Président

516. Mme Wennberg.

Mme Wennberg

517. Merci, M. le Président. Oui, comme je l'expliquais hier, l'existence de comités scientifiques est également prévue dans le texte fondateur de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et, comme Mme Tritscher l'a expliqué, les mêmes règles s'appliquent aux experts des comités saisis par la FAO pour aider les comités scientifiques internationaux à réfléchir sur des questions scientifiques. Et j'ajouterai que, concernant la compétence de ces experts, on suit une procédure transparente pour faire appel à eux, les sélectionner, les inscrire sur des listes approuvées par le Directeur général de la FAO et par les pays membres d'où viennent ces experts, et les experts doivent signer une déclaration d'intention pour chaque réunion à laquelle ils assistent, déclaration consignée par l'Organisation. Merci.

Président

518. Merci. Les CE.

Communautés européennes

519. M. le Président, j'aimerais faire une courte déclaration au lieu de poser une question, ou plutôt les deux à la fois. J'ai une précision pour M. Boobis. Dans le rapport de 2002 sur les cancérrogènes aux États-Unis, n'est-il pas dit que, après examen, on a déclaré l'œstradiol comme étant une substance directement et indirectement génotoxique? Il y est également dit – et je peux vous le lire – que l'utilisation d'œstradiol à des fins vétérinaires pour favoriser la croissance et traiter les animaux malades peut faire grimper la teneur d'œstrogènes dans les tissus des animaux de boucherie à des taux anormaux. C'est dans le rapport. Les auteurs ne font pas là une simple observation générale, ils ont établi un lien avec les résidus provenant de la viande d'animaux que l'on avait traités aux hormones pour accélérer leur croissance; c'est dans le texte. Nous traiterons ultérieurement la question portant précisément sur la courbe de croissance. Merci.

Président

520. Les États-Unis.

États-Unis

521. Merci, M. le Président. Vous n'ignorez pas que la question soulevée par les CE est une question dont nous pourrions discuter lundi prochain quand nous aborderons ces sujets. Mais je ferai remarquer que la déclaration faite par les CE n'est nulle part liée, dans ce rapport, à l'effet cancérogène auquel les CE semblent faire allusion. C'était juste une précision, et peut-être que les experts qui ont lu le rapport auront quelque chose à dire sur ce point.

Président

522. Bien. Ni les experts ni les représentants du JECFA n'ont répondu à la question n° 23 concernant l'affirmation des CE selon laquelle elles demandent régulièrement que l'on revoie les hormones en cause. M. Miyagishima.

M. Miyagishima

523. Merci, M. le Président. Hier, j'ai expliqué brièvement le fonctionnement du Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments. Permettez-moi de revenir un peu sur mes explications d'hier et de répondre à la question posée. Le CCRVDF utilise un document dit liste prioritaire pour communiquer avec le JECFA. Avant chaque réunion, le secrétariat du Codex fait

passer ou distribue une lettre circulaire à tous les membres et observateurs du Codex, lettre dans laquelle il les invite à proposer des composés pour leur évaluation ou réévaluation. Les observations ou propositions émises en réponse à la lettre circulaire sont habituellement examinées par un groupe de travail *ad hoc* qui se réunit la veille de la session du CCRVDF. Les délibérations et conclusions du groupe de travail *ad hoc* sont présentées en séance plénière du CCRVDF, qui rend alors une décision finale sur les composés qu'il convient d'inscrire sur la liste prioritaire, avant d'en informer le JECFA.

524. Maintenant, concernant les cinq substances pour lesquelles le Codex a établi des LMR – œstradiol-17 β , progestérone, testostérone, acétate de trenbolone et zéranol –, la seule référence que l'on trouve dans les rapports du CCRVDF est l'intervention faite par la Commission européenne, qui avait à l'époque le statut d'observateur auprès du CCRVDF, au nom de la Communauté européenne, lors de la onzième session en 1998. La Communauté européenne a demandé que la réévaluation de ces cinq substances prévue pour 1999 soit reportée à une session ultérieure du JECFA, compte tenu d'importantes études que l'Union européenne était en train de préparer à l'époque. Depuis, le CCRVDF s'est réuni cinq fois, comme je l'ai expliqué, à des intervalles d'environ 18 mois. Dans les rapports du CCRVDF, on ne trouve aucune trace de propositions formulées par la Communauté européenne ou par ses États membres pour que l'on inclue ces cinq substances sur la liste prioritaire en vue de leur réévaluation par le JECFA. S'agissant de l'acétate de mélangestrol, il a été inscrit sur la liste prioritaire pour que le CCRVDF recalcule les LMR et le TMDI avant sa quinzième session tenue en 2005. Toutefois, la demande ne venait pas de la Communauté européenne mais d'un représentant de l'industrie présent à cette réunion en qualité d'observateur. C'est ce qu'on a trouvé dans les rapports du CCRVDF, et étant donné que les règles ou les procédures internes du Codex permettent à n'importe quel membre de contester officiellement toute décision du CCRVDF contraire à son intérêt, il est peu probable, au vu des rapports du CCRVDF, que la Communauté européenne ait demandé une réévaluation ou une évaluation de ces substances. Merci.

Président

525. Merci. Mme Orozco.

Mme Orozco

526. Merci, M. le Président. J'ai deux questions complémentaires, dont une pour les CE pour savoir ce qu'elles entendent quand elles disent qu'elles demandent régulièrement que l'on revoie les hormones en cause, déclaration que l'on retrouve dans certains de vos documents. J'aimerais avoir des précisions sur ce qui est fait, ou sur la façon dont cette demande a été présentée. Et, deuxièmement, je voudrais demander au représentant du Codex quelle a été la réponse donnée, et quels ont été les motifs de la réponse à cette intervention par laquelle les CE ont demandé le report de la réévaluation. Merci.

Communautés européennes

527. M. le Président, j'essaierai d'être bref. Nous avons transmis au Groupe spécial la pièce n° 63, c'est-à-dire l'échange de lettres que nous avons eu avec le JECFA et le secrétariat du Codex. Dans la dernière lettre, la réponse du secrétariat mixte, il est écrit que nous demandions au JECFA de reporter la réévaluation de 1999, ce que personne ne demandait. Cela venait du secrétariat lui-même, procédure très rarement suivie. Et nous avons demandé ce report parce que de nouvelles données arrivaient. En réponse à cette lettre, ils ont indiqué qu'une fois que les nouvelles données seraient disponibles, ils les examineraient, et ils ont conclu en disant "nous nous ferons un plaisir d'inscrire de nouveau ces substances à l'ordre du jour d'une prochaine réunion du JECFA". Et on en est resté là. Nous n'avons jamais dit par la suite de ne pas faire la réévaluation, c'était prévu puisque nous communiquions sur cette question depuis 1999. Certes, nous ne l'avons ensuite jamais inscrite sur une liste prioritaire, mais il était entendu – du moins c'est comme cela que je l'ai entendu – que

lorsque les nouvelles données seraient disponibles, on les examinerait. Et en vérité, quand ils ont présenté l'évaluation de 1999 au Comité du Codex, ils ont dit "on ne vous a pas demandé de faire une réévaluation" et ils n'ont pas abordé la question. Je pense donc, compte tenu de cet échange de lettres, et de la promesse qu'ils ont faite d'inscrire de nouveau ces substances à l'ordre du jour, qu'ils auraient dû raisonnablement le faire. Voilà, je n'ai rien d'autre à ajouter. Merci.

Président

528. Merci. M. Miyagishima.

M. Miyagishima

529. Merci, M. le Président. Je compléterai juste mon intervention précédente en disant que la dernière session du CCRVDF a eu lieu plus tôt cette année, et que le Codex a envoyé une lettre circulaire (n° 2005/43) en septembre 2005 pour qu'on lui propose avant le 28 février 2006 les noms de composés à réévaluer. Il n'a reçu aucune réponse des membres ou des observateurs. Merci.

Communautés européennes

530. Excusez-moi. J'ai une question pour le Codex et le JECFA: en quoi a consisté la réponse à l'intervention de l'observateur des CE concernant le report de la réévaluation?

M. Miyagishima

531. La demande présentée par la Commission européenne à la onzième session du CCRVDF a été dûment consignée dans le rapport de ladite session et a donc été portée à l'attention du secrétariat du JECFA, et c'est ce qui a été fait du côté du Codex.

Président

532. Merci. Mme Wennberg.

Mme Wennberg

533. Merci, M. le Président. En ce qui concerne le secrétariat du JECFA et l'échange de lettres qui a été évoqué, la raison pour laquelle le JECFA a inscrit les substances en question à son ordre du jour est la suivante: depuis l'évaluation de ces substances en 1987, on disposait de nouvelles données épidémiologiques importantes. Le secrétariat du JECFA peut inscrire à son ordre du jour la réévaluation de n'importe quelle substance, même en l'absence de demande extérieure. Que les choses soient claires: le secrétariat du JECFA n'est pas autorisé à reporter la réévaluation d'une substance lorsqu'il a pris connaissance de nouvelles informations importantes. La deuxième remarque que je voudrais faire, c'est que la procédure d'inscription de substances à l'ordre du jour du JECFA, par le biais du CCRVDF, est ouverte à tous les membres du Codex et même aux observateurs, ainsi que nous avons pu l'entendre. Ce n'est donc pas parce qu'il a été répondu à cette demande de report que le secrétariat lancera un appel à communications pour qu'on lui fournisse des données en vue de la réévaluation des substances en l'absence d'une demande expressément faite par un membre du Codex en ce sens. La procédure a très bien été expliquée par M. Miyagishima et est suivie par tout le monde. Le secrétariat n'a jamais reçu la moindre information sur les études proprement dites ni sur le rapport des CE les concernant. Merci.

Président

534. Merci. Mme Tritscher.

Mme Tritscher

535. Juste pour compléter ce qu'a dit ma collègue. En fait, l'inscription d'un composé à l'ordre du jour du JECFA peut se faire principalement selon trois voies ou de trois façons: par l'intermédiaire du groupe de travail chargé des priorités au CCRVDF, mais aussi par les demandes d'évaluation ou de réévaluation que les États membres de la FAO et de l'OMS peuvent adresser directement au secrétariat du JECFA, demandes qui doivent être justifiées (nouvelles informations disponibles, etc.). Troisièmement, le secrétariat du JECFA peut changer la date de la réévaluation d'un composé s'il a connaissance de nouvelles données importantes. Il faut habituellement pour cela que les données soient véritablement disponibles, il ne suffit pas de dire qu'il y a de nouvelles données; il faut une description très claire du genre de données pour que l'on puisse juger, souvent avec l'aide d'experts, si la demande est justifiée, si les données sont suffisamment importantes pour justifier une réévaluation. Et il n'est pas correct de dire qu'il s'agit d'une procédure extrêmement rare. Excusez-moi, il existe un autre moyen de solliciter l'évaluation d'un composé: c'est dans le cadre de programmes spécifiques de la FAO et de l'OMS mêmes. Il arrive fréquemment, par exemple, que, au titre des programmes cadres de l'OMS relatifs à l'eau potable, une demande de réévaluation soit présentée par le biais du JECFA ou de la JMPR pour les pesticides. Et, si c'est principalement par le Comité du Codex que sont faites les demandes d'évaluation de composés, il n'est pas correct en revanche de dire qu'il s'agit d'un cas de figure extrêmement rare; en fait, il se présente fréquemment. Merci.

Président

536. Les délégations sont maintenant invitées à poser leurs questions. Commençons par les CE.

Communautés européennes

537. Merci, M. le Président. Nous abordons donc un autre domaine.

Président

538. Un autre domaine? Vous voulez parler du troisième domaine, ou est-ce que nous en sommes encore aux techniques d'évaluation des risques? Avez-vous posé toutes vos questions sur le point 2? Les États-Unis et le Canada ont-ils des questions sur les techniques d'évaluation des risques? Le Canada.

Canada

539. Merci, M. le Président. Nous avons simplement besoin d'éclaircissements sur certaines des réponses données. Premièrement, pour M. Cogliano. Vous avez dit hier que le CIRC fait des évaluations qualitatives des risques en ce sens qu'il s'arrête dès qu'il repère un danger. Vous avez aussi déclaré que les évaluations sont qualitatives parce qu'il les termine en concluant que le composé peut être cancérigène ou que c'est un cancérigène connu. Ma question est donc la suivante: pouvez-vous vous appuyer sur les conclusions qualitatives d'une monographie du JECFA pour évaluer la probabilité d'un danger en fonction de tel ou tel degré d'exposition? Vous voudrez peut-être répondre à cette question pour commencer.

Président

540. Merci. M. Cogliano.

M. Cogliano

541. C'est exact, les monographies du CIRC se terminent par une conclusion où il est dit qu'un produit est cancérigène ou n'est probablement pas cancérigène pour l'homme. Ce peut être suffisant, selon la structure dans laquelle vous prenez votre décision. Les monographies sur les différentes formes de tabagisme ont suffi à l'OMS pour préparer sa convention-cadre sur la lutte contre le tabagisme. Ces publications ne vous disent pas ce qui se passe à faible dose; elles vous indiquent simplement les substances dont la cancérigénicité doit être vérifiée; ensuite, il appartient aux autorités compétentes de voir si les éléments de preuve leur suffisent pour prendre une décision ou si elles doivent pousser leur analyse.

Président

542. Merci. Le Canada.

Canada

543. En soi, si j'ai bien compris, les conclusions ne sont pas utiles pour évaluer la probabilité d'un danger dans une situation d'exposition donnée? Cela pourrait amener d'autres autorités à déterminer dans des circonstances particulières s'il y a un risque que ce danger précis se réalise.

M. Cogliano

544. Oui. D'autres autorités devraient déterminer s'il existe un risque. La question de la probabilité est une autre affaire. Ce que l'on sait, c'est simplement qu'il y a un certain degré d'exposition au produit chimique par une voie particulière. Dans ses monographies, le CIRC s'efforce de définir les différentes formes d'exposition que les gens connaissent, que ce soit au travail, de par leur alimentation ou dans l'environnement en général; les monographies permettent donc de déterminer la probabilité, mais pas les degrés d'exposition exacts dans une population donnée. Il y a beaucoup de termes, et j'essaie d'être précis dans leur utilisation.

Président

545. Merci. C'est tout pour le Canada?

Canada

546. Juste deux questions. M. Boobis, vous avez expliqué la différence entre une approche déterministe de l'évaluation des risques et une approche probabiliste. Pourriez-vous préciser – en fait, je crois que vous avez dit quelque chose là-dessus – quelle est l'approche la plus souvent suivie, mais, surtout, quelle est la plus prudente des deux?

Président

547. M. Boobis.

M. Boobis

548. Concernant la dimension toxicologique, la dimension danger, l'approche probabiliste n'est que très rarement suivie. Nous suivons presque toujours une approche déterministe. Concernant l'exposition, la plupart des évaluations des risques se font également selon une approche déterministe, bien que de plus en plus de gens appliquent une démarche probabiliste. Quand on est en possession

de données, il apparaît très clairement que l'approche déterministe est presque toujours plus prudente que l'approche probabiliste et, parfois, de beaucoup.

Président

549. Merci. Le Canada.

Canada

550. Une dernière question, donc, M. le Président, qui s'adresse aux représentants du secrétariat du JECFA ou, je suppose à tout autre expert qui connaît bien le système. Compte tenu de l'avis exprimé par les CE dans leurs commentaires selon lequel le JECFA accepte telles quelles toutes les données non publiées de l'industrie, pourriez-vous nous expliquer comment le JECFA s'y prend pour vérifier si les données préliminaires qu'il reçoit de l'industrie sont de qualité et suffisantes? Merci.

Mme Tritscher

551. Merci. Je ne comprends pas ce que vous voulez dire par "accepte telles quelles"; il faudra peut-être l'expliquer plus tard si ce que je vais vous dire maintenant ne répond pas à cette question. Quand des composés sont inscrits à l'ordre du jour, le secrétariat du JECFA lance un appel général et public par Internet pour qu'on lui communique des données. Dans le cas des composés produits et vendus de façon commerciale, très souvent des informations toxicologiques importantes sont des informations exclusives qui n'entrent donc pas dans le domaine public. Ces informations sont communiquées par l'entreprise au secrétariat du JECFA, et le JECFA demande des rapports d'étude complets, c'est-à-dire pas les résumés, les conclusions ni les données que vous avez en votre possession, mais les rapports complets avec tous les détails, des chiffres précis, des données précises, toute l'information disponible. Et, de plus, tous les experts font des recherches documentaires à l'aide de techniques courantes pour ajouter aux informations non publiques toutes les données scientifiques tombées dans le domaine public qui présentent un intérêt. Les données transmises sont examinées en détail par les experts du JECFA, notamment en ce qui concerne la qualité de l'étude. Des critères très précis ont été définis par rapport aux bonnes pratiques de laboratoire. On trouve dans les études les plus récentes une mention à cet égard, une mention légale, une mention sur l'assurance de la qualité; les rapports d'étude contiennent une mention sur les bonnes pratiques de laboratoire. Très souvent, avant l'arrivée de ces méthodes, toutes ces études ne comportent pas de mention officielle de ce genre sur l'assurance de qualité ou autre. Il incombe alors aux experts d'examiner en détail les rapports d'étude, si les bonnes pratiques de laboratoire ont été suivies. C'est-à-dire les caractéristiques du matériel d'essai, l'adéquation de la méthode d'analyse et tous les renseignements vraiment essentiels que l'on possède. Faute de ces éléments, si l'on arrive à la conclusion qu'une étude n'a pas été réalisée selon ce qu'on appellerait de bonnes pratiques de laboratoire, ladite étude ne sera pas obligatoirement écartée pour autant. Elle pourra renfermer malgré tout des informations importantes, notamment si l'on suit, comme on l'a expliqué plus tôt, l'approche de la force probante des preuves. Il arrive que l'étude apporte des renseignements importants, mais il conviendra de ne pas s'appuyer sur cette étude pour effectuer l'évaluation. Et, je le répète, toutes les données transmises sont passées au crible, on en vérifie l'exactitude, on en fait un résumé puis un état détaillé. J'espère avoir répondu à la question.

Président

552. Le Canada.

Canada

553. Cela répond à nos questions sur le point 2. Merci.

Président

554. Merci beaucoup. J'invite maintenant les CE à poser leurs questions sur le point 3, les preuves scientifiques. Je vous en prie.

Communautés européennes

555. Merci, M. le Président. J'aimerais revenir sur le cas de la tranche de population la plus sensible, notamment les enfants prépubères, et je voudrais demander à M. Sippell, par exemple, si les chiffres du JECFA que nous avons vus hier à l'écran correspondent aux taux de production effectifs chez les filles et les garçons d'âge prépubère, au taux de production quotidiens, ou s'ils reprennent les seuils de détection des essais utilisés pour le calcul.

Président

556. M. Sippell.

M. Sippell

557. Je m'appuie sur les taux de production que j'ai pu constater, et il est difficile d'en faire un calcul exact chez les enfants prépubères parce que, pour cela, il faut d'abord connaître le niveau effectif de production endogène, le taux sanguin. Les chiffres sont basés sur, je dirais, des niveaux classiques mesurés par radio-immunodosages et, généralement, sans extraction préalable. Chacun sait que la sensibilité de telles procédures n'est pas suffisante comparativement à des techniques plus modernes telles que les procédures d'extraction conjuguées à des radio-immunodosages, et même des techniques de biologie moléculaire plus modernes comme les dosages biologiques sur des cellules recombinantes de l'œstrogène, de l'œstradiol et de l'activité œstrogénique. Et ces taux, comme je l'ai indiqué dans mes réponses au Groupe spécial, sont inférieurs aux niveaux attendus et, de ce fait, le taux de production actuel est nettement plus bas. Et cela implique évidemment que tout risque d'origine exogène, par exemple le bœuf traité aux hormones, à l'œstradiol-17 β , est beaucoup plus élevé.

Président

558. Merci. Les CE.

Communautés européennes

559. Vous avez également fait allusion hier à la dernière méthode utilisée aux États-Unis pour calculer les taux de production quotidiens, et vous avez parlé de l'essai réalisé par le groupe de Klein, jugé valable après l'évaluation du JECFA. Pour cette raison, faut-il mettre en doute, à votre avis, la validité des chiffres communiqués par le JECFA? Je pense précisément au risque que courent les enfants d'âge prépubère en mangeant de la viande d'animaux traités aux hormones de croissance. C'est un point qui mérite d'être éclairci, selon moi. Merci.

Président

560. M. Sippell.

M. Sippell

561. Oui, c'est bien le cas. La validité de cet essai ultra sensible a été confirmée récemment par un autre laboratoire, vous savez, avec la méthode Klein. Au passage, l'auteur principal est

George Chrousos, directeur, pendant de très longues années, du service des enfants au National Institutes of Health, et ce nouvel essai très sensible a été approuvé par un autre laboratoire lui aussi très réputé, qui est connu pour être sérieux et pour appliquer de bonnes pratiques de laboratoire, évidemment. C'est le laboratoire du Professeur Charles Sultan à Montpellier, qui arrive à des taux très proches; et, comme je l'ai dit hier, de nombreuses caractéristiques biologiques de base ne peuvent s'expliquer que par la validité de ces essais ultra sensibles de l'œstradiol. On ne trouve pas d'autre explication chez les scientifiques, chez les pédiatres endocrinologues, que des taux extrêmement bas, des taux de sécrétion nettement plus élevés chez les filles prépubères que chez les garçons. Par conséquent, comme je l'ai dit hier, il ne fait aucun doute pour les scientifiques, y compris aux États-Unis et au Canada, que c'est bien le cas, et cet essai ultra sensible ne suscite vraiment aucun doute parmi des experts à qui j'ai parlé. Il y a donc tout lieu de craindre que le taux de produits exogènes, par exemple d'œstradiol-17 β , soit important.

Président

562. Je vais donner la parole aux États-Unis puis de nouveau aux CE.

États-Unis

563. Merci, M. le Président. Juste une précision: à notre connaissance, la méthode Klein n'a pas été utilisée, pour des raisons de réglementation, depuis qu'elle a été rendue publique en 1994. Mais, à côté de ça, je pense que deux questions se posent ici, dont la première que j'adresse aux experts en général: que signifie le fait qu'un essai soit validé? Et je pense que la question complémentaire est pour M. Boobis: compte tenu du débat très nourri entourant, dans le cadre de cette affaire, la question du taux d'œstradiol dans le sang des enfants prépubères, et vu la très grande confiance accordée par les CE à l'essai de Klein qui ferait ressortir, selon vos propos, de plus faibles concentrations d'œstrogène en circulation, je me demandais si, de l'avis de M. Boobis, l'essai de Klein montre véritablement que les taux d'œstrogène dans le sang des enfants prépubères sont inférieurs aux taux relevés dans le passé, et si cet essai a vraiment été validé par les éléments de preuve que l'on possède. C'est donc une question en deux parties, la première pour tous les experts – que veut dire valider un essai? – et la seconde pour M. Boobis: l'essai de Klein a-t-il véritablement été validé?

Président

564. Y a-t-il un expert qui souhaite répondre à la première partie de la question? M. Guttenplan, c'est à vous.

M. Guttenplan

565. Dès lors qu'un essai a été confirmé de manière indépendante par plusieurs laboratoires, je dirai qu'il a été validé.

Président

566. M. Boobis.

M. Boobis

567. Je ne suis pas un expert des résidus, et il y a des gens mieux placés que moi pour en parler. Mais, si j'ai bien compris, quand il s'agit d'analyser des résidus, le processus à suivre pour valider un essai qui sert à mesurer et analyser des échantillons biologiques à des fins de réglementation est très bien défini et porte sur plusieurs points: robustesse, précision, sensibilité, reproductibilité, transférabilité, présence de normes, etc. Il existe une procédure sur laquelle les sociétés chimiques du

monde entier se sont entendues: avant que l'on puisse dire qu'un essai est validé, par opposition à un essai adapté à son objet, il y a différentes choses à faire; pour être validé, un essai doit être passé par cette procédure qui est reconnue comme étant une analyse systématique des différentes caractéristiques fonctionnelles de l'essai.

Président

568. M. De Brabander, je vous en prie.

M. De Brabander

569. Oui, je suis d'accord avec M. Boobis, il a bien décrit ce qu'est la validation d'une méthode d'analyse. Évidemment, je n'ai jamais vu d'essai qui fasse apparaître des taux d'œstrogène dans le sang très faibles, nous ne travaillons pas avec le sang, mais la description est complète. Le plus important, c'est la spécificité, c'est qu'on mesure vraiment ce qui est observé; et, à ce sujet, nous avons parlé des méthodes qualitatives et quantitatives d'évaluation des risques; or nous avons la même chose en chimie analytique, des méthodes qualitatives et quantitatives, qui sont toujours mélangées entre elles. Il n'y a pas de quantification sans qualification; il faut être sûr de ce que l'on compte; la spécificité de la méthode est extrêmement importante. Et, d'autre part, une méthode qualitative vous donne toujours un signal et quelques éléments quantitatifs, elle n'est que qualitative et, une fois encore, il faut respecter les règles pour la quantification, une courbe d'étalonnage, etc. Je tiens à votre disposition divers documents sur la validation, mais je ne pense pas que nous allons nous lancer dans un débat sur le processus de validation au sens strict.

Président

570. Merci beaucoup. D'autres experts? Les États-Unis.

États-Unis

571. Juste une question complémentaire: est-ce que, de l'avis de M. Boobis, cet essai a véritablement été validé par les éléments de preuve que l'on possède?

M. Boobis

572. Pas autant que je sache. J'ai juste un commentaire sur mes réserves concernant l'essai de Klein. Dans le numéro de juillet du *Journal of Paediatric Endocrinology and Metabolism*, on peut lire un article du laboratoire de Klein ou, je devrais dire, un article dont l'un des auteurs est Klein, et dont le résumé dit ceci: les garçons prépubères présentent des taux d'œstradiol de 0,4 plus ou moins 1,1 picogramme par millilitre, taux bien supérieur au niveau mentionné dans le document de 1994, qui était de 0,08 picogramme par millilitre, c'est-à-dire bien différent. Or avec la méthode de Klein, on fait un essai recombinant sur de la levure avec un récepteur d'œstrogène humain, et on n'est pas donc dans un cas spécifique à œstradiol-17 β ; sinon, il y aurait une anomalie biologique car on ne peut pas imaginer que ce récepteur fasse une distinction entre les différents œstrogènes avec une certitude absolue parce qu'alors l'idée même d'œstrogénicité ne tiendrait plus. Cet essai s'accompagne de procédures d'extraction qui pourraient aider à sélectionner tels composés plutôt que d'autres. Après avoir examiné les caractéristiques de l'essai, j'ai beaucoup de mal à comprendre pourquoi il serait aussi spécifique, ou aussi sensible, à l'œstradiol par rapport à d'autres œstrogènes. Il existe d'autres essais à base du récepteur d'œstrogène recombinant; pour l'un d'eux, on utilise une cellule mammalienne, et non pas une cellule de levure: c'est l'essai pratiqué par le laboratoire de M. Paris. Celui-ci a relevé, avec cet essai, des taux d'œstradiol de, je pense, quelques picogrammes par millilitre, oui, c'est cela, de 1,44 picogramme par millilitre. On voit donc qu'avec ces essais recombinants on arrive à une fourchette comprise entre moins de 0,1 et 0,4 ou 1,4; pour cette raison,

je pense, après avoir examiné ces données, que, premièrement, l'essai recombinant n'a pas encore été validé correctement, mais que, deuxièmement, il y a tout lieu de croire, à l'examen de ces données, que les concentrations d'œstradiol en circulation chez les enfants du sexe masculin sont moins élevées qu'on ne l'avait supposé au départ; je suis prêt à le reconnaître, mais je ne pense pas qu'elles soient aussi basses que le disent Klein et ses collègues dans leur première publication parce que, depuis, de nombreuses publications sont parues qui présentent divers essais d'où il ressort que les taux sont indéniablement plus élevés que ces niveaux très bas relevés à l'origine.

Président

573. La parole est aux CE puis à M. ...

Communautés européennes

574. Je pense que nous avons une interprétation différente des données; nous allons regarder les références citées par M. Boobis et vous donnerons une réponse lundi et mardi, mais nous avons compris que les derniers essais, y compris celui mentionné ultérieurement par M. Sippell, de l'équipe de Montpellier confirment que le taux d'œstrogène est beaucoup plus bas que ceux indiqués dans le rapport du JECFA. C'est très clair, et même M. Boobis dit dans la première phrase de sa réponse qu'il ne fait aucun doute que les taux sont beaucoup plus bas. La légère différence à laquelle il fait allusion n'est pas statistiquement importante, c'est une différence mineure que l'on observe parfois dans les essais, et si vous normalisez les essais, vous verrez d'après les chiffres des différents essais qu'il n'y a aucun doute possible, que les taux sont nettement moins élevés. Mais je change de sujet et je m'adresse de nouveau à M. Sippell et, éventuellement, à d'autres scientifiques. Dans les évaluations des risques réalisées par les Communautés européennes et que vous avez dans vos dossiers – je fais référence à nos évaluations de 1999 et 2002 –, pensez-vous que les Communautés européennes ont essayé d'évaluer le risque couru par les enfants prépubères exposés à ces hormones, en tenant compte des derniers chiffres produits par les essais les plus sensibles?

Président

575. M. Sippell.

M. Sippell

576. Je pense que le risque – d'après ce que j'ai pu lire sur le sujet et mon expérience clinique, comme je l'ai expliqué hier – est que les taux sont probablement encore plus bas que ceux mesurés par radio-immunodosage, et que les essais recombinants peuvent donner des résultats différents, mais beaucoup d'indices laissent penser qu'ils sont beaucoup plus proches de la vérité que les essais classiques que nous faisons tous de nos jours dans un laboratoire ordinaire. Et si vous faites un calcul, l'exposition est certainement beaucoup plus importante quand les taux bas sont obtenus avec des essais recombinants; je crois d'ailleurs que certains ont calculé que, chez un garçon d'âge prépubère, il suffit de 10 grammes de viande par jour pour qu'on dépasse son propre taux de production, et c'est quelque chose à ne pas négliger.

Président

577. Pardonnez-moi, mais je ne pense pas que l'on ait complètement répondu aux questions des États-Unis; j'invite donc d'autres experts que M. Boobis à s'exprimer sur la première partie de la question des États-Unis avant de passer à la seconde partie. Y a-t-il des experts qui souhaitent ajouter un commentaire sur la première partie, sur la question de la validation?

M. De Brabander

578. Comme je l'ai dit, il y a des règles de validation et, normalement, quand un laboratoire travaille bien, il est encadré par un organisme quelconque. Je ne sais pas, je parle juste de la Belgique, où l'on a un système d'accréditation et où les laboratoires accrédités sont régulièrement inspectés par des vérificateurs. Je connais bien le domaine puisque je suis moi-même vérificateur, que j'ai une formation de vérificateur; et quand je me trouve dans un laboratoire qui applique des méthodes qualitatives (on ne contrôle évidemment pas chaque méthode chaque fois), je demande des échantillons pour les analyser. Dans le cas de l'urine, par exemple, si le laboratoire a une méthode d'analyse d'urine, je lui fais préparer quelques échantillons d'urine, je lui demande les composés, je prélève une quantité de composés que je verse dans l'urine, et je demande au labo de faire l'analyse et de me communiquer les résultats. Alors vous pouvez dire que votre méthode est validée. Naturellement, il y a des règles sur le papier, mais c'est dans la pratique que l'on peut voir si elles fonctionnent. Et si elles ne fonctionnent pas, vous pouvez présenter un compte rendu au labo: ça ne marche pas, vous devriez faire comme ceci. C'est cela, la validation. Ce n'est pas seulement une histoire de papiers à remplir, il y a un contrôle qui se fait, et si vous avez un labo qui se soucie des bonnes pratiques et d'accréditation, il faut un contrôle des résultats. D'autre part, on a dit, je crois, qu'une méthode est bonne quand elle est utilisée dans deux laboratoires; c'est aussi notre politique, de faire une analyse dans deux laboratoires, et, nous les chimistes, nous trouvons normal d'obtenir, par exemple, une ppb dans un labo et deux ppb dans un autre labo, c'est presque la même chose. Les laboratoires appliquent des méthodes légèrement différentes, différences qui restent dans les limites des écarts admissibles. Par ailleurs, certaines observations vont dans ce sens; Horwitz, des États-Unis, a établi une courbe qui montre que l'incertitude augmente quand la concentration baisse.³ Plus la concentration baisse, plus la tâche est difficile. Vous comprendrez bien sûr qu'il est presque impossible d'arriver exactement au même chiffre. Le chiffre peut varier un peu à l'intérieur d'une fourchette tout en donnant le même résultat.

Président

579. Une question complémentaire. Pour la validation de ces données scientifiques d'un seul laboratoire, faut-il que ces mêmes données soient avalisées par un autre ou plusieurs autres laboratoires?

M. De Brabander

580. Non, ce n'est pas nécessaire, on a différents systèmes, comme je l'ai expliqué, il y a un organisme d'accréditation qui s'assure que votre laboratoire est accrédité. L'accréditation oblige aussi à faire des tests de l'anneau. Des organismes préparent des échantillons contenant une certaine quantité de composés; les laboratoires accrédités doivent analyser ces échantillons et fournir les résultats. Si les résultats diffèrent d'un score z donné⁴, ainsi qu'on l'appelle, on peut s'inquiéter et, à l'occasion d'une vérification de l'accréditation, vous pouvez demander qu'on vous communique les résultats du ring-test, qu'on vous explique comment on a procédé pour ce composé, comment on s'y est pris, vous avez un droit de regard là-dessus. Et ce n'est pas un autre laboratoire mais un organisme qui supervise. J'espère que cela répond à votre question.

³ W. Horwitz, L.R. Kamps, K.W. Boyer, J.A.O.A.C. 63 (1980) 1344-1354 (document de référence communiqué par la suite).

⁴ En statistique, un score type (aussi appelé score z ou score normal) est une quantité sans dimension obtenue en soustrayant la moyenne d'une population d'un score individuel (brut) puis en divisant la différence par l'écart type de la population (explication fournie par la suite).

Président

581. M. Boisseau.

M. Boisseau

582. Merci, M. le Président. Oui, je voudrais confirmer ce que vient de dire le Dr De Brabander, mais néanmoins il faut bien séparer les choses. Il faut bien distinguer l'accréditation d'un laboratoire et la validation d'une méthode. M. De Brabander vient de parler d'une accréditation, et je n'ai rien à rajouter à ce qu'il dit mais la question posée est celle de la validation d'une méthode. Donc M. Boobis a bien rappelé tous les critères qui étaient internationalement reconnus pour valider une méthode et comme l'a dit M. De Brabander, il est bien connu que plus la cible en termes de concentration se situe à de très faibles teneurs, plus la variance augmente et plus la reproductivité et la fiabilité de la méthode diminuent, cela est bien connu. En termes de validation de méthode, on a deux types de validation; on a une validation intralaboratoire qui s'effectue au sein d'un même laboratoire, c'est-à-dire que c'est le même laboratoire qui recommence un certain nombre de dosages à des périodes différentes avec des techniciens différents, et si les résultats sont à l'intérieur d'une fourchette admise, la validation est faite intralaboratoire. Mais plus importante est la validation interlaboratoire; dans ces cas-là, on prend un certain nombre de laboratoires dans le cadre de ce qu'on appelle un test circulaire et on teste la méthode quant à sa précision, sa reproductivité, la fiabilité et ce qu'on appelle aussi la robustesse pour voir si cette méthode est exportable d'un laboratoire à l'autre. Je vous remercie, M. le Président.

Président

583. Merci. L'Ambassadeur Ehlers a une question complémentaire.

M. Ehlers

584. Merci beaucoup. Ma question comporte en gros trois volets. Premièrement, ces hormones s'accumulent-elles dans l'organisme ou est-ce que l'organisme les élimine en totalité ou en partie? Deuxièmement, le cas échéant, les effets indésirables sont-ils fonction de cette accumulation ou pas? Troisièmement, s'ils le sont, et si l'on a au départ un taux endogène plus faible, ne faudrait-il pas en conclure que le risque diminue aussi? Merci.

Président

585. M. Boobis.

M. Boobis

586. Leur accumulation dans l'organisme ne peut être appréciée à cause de la production naturelle des mêmes hormones ou d'hormones similaires, et ces hormones ne pourraient pas fonctionner si elles s'accumulaient dans l'organisme. Nous avons donc imaginé des mécanismes qui permettent un renouvellement des hormones. Toutes les hormones doivent se renouveler pour qu'il soit possible de déclencher et d'arrêter le signal d'alarme quand il le faut afin d'inactiver ou de ralentir le système récepteur cible; et c'est aussi valable pour l'exposition xénobiotique aux hormones parce que, une fois dans l'organisme, les hormones naturelles ne se distinguent pas des hormones natives et seraient éliminées par les mêmes voies.

Président

587. M. Sippell.

M. Sippell

588. Je reviens sur la situation particulière des enfants d'âge prépubère; on a la preuve que, par exemple, la sécrétion de stéroïdes sexuels est pulsatile à des taux très bas et que la sensibilité de l'organisme est telle que ces taux extrêmement bas sont retenus et enregistrés par les centres, par l'hypothalamus, donc dans le cerveau, ainsi que dans l'hypophyse, qui les régule et qui en garde l'empreinte. Et on sait que, dans le cas de l'œstradiol, les garçons ou les filles prépubères sont particulièrement sensibles à des taux exogènes d'œstrogènes très bas. On a ainsi l'exemple naturel du syndrome de Turner chez des jeunes filles qui présentent une absence d'ovaires et, donc, de fonction ovarienne, et qui, par conséquent, n'ont pas d'œstrogènes endogènes. Et on sait qu'il suffit de 25 nanogrammes par kilogramme de poids corporel et par jour pour remédier aux problèmes de croissance de ces jeunes filles. Je pense donc que si l'on établit que les taux sont très bas, du même coup la sensibilité est naturellement ajustée en fonction de ces taux, ce qui est valable également dans le cas d'une exposition exogène.

Président

589. Oui, allez-y ...

M. Ehlers

590. Oui, merci. J'ai écouté cette explication et il n'a pas encore été répondu à une partie de ma question. Peut-être que quelqu'un pourra le faire. Voilà: si l'organisme élimine des œstrogènes, il n'y a pas d'accumulation, ou elle n'est que temporaire le temps que le corps fasse son travail; les effets indésirables ne dépendent donc pas de cela. Or vous disiez que le fait de commencer à un taux bas ne diminue pas le risque mais le maintient au même niveau.

Président

591. Je voudrais donner la parole à Mme Orozco qui a une question complémentaire.

Mme Orozco

592. Y a-t-il des commentaires sur la question complémentaire de mon collègue avant que je change de sujet? Parce que je ...

Président

593. La parole est aux États-Unis puis aux Communautés européennes. Les Communautés européennes.

Communautés européennes

594. Au début de notre réunion – si le principe est posé d'une répartition équitable du temps de parole –, je pense que les États-Unis ont posé un grand nombre de questions, et nous n'avons pas eu le temps de poser les nôtres.

États-Unis

595. Que le Groupe spécial nous permette de poser une question très courte. C'est à propos de la réponse de M. Sippell. Une question très courte pour Mme Tritscher, M. Boisseau et Mme Wennberg: est-ce que, dans ses évaluations, le JECFA prend en compte des populations comme les enfants prépubères ou des populations sensibles, et de quelle façon?

Mme Tritscher

596. Une des règles de base de toute évaluation des risques – je fais une remarque d'ordre général – c'est de tenir compte des tranches de population sensibles, c'est une règle de base. Parce que c'est la partie de la population que nous voulons protéger par notre action, et tout dépend des données disponibles, de ce qui est pris en compte. Mais l'évaluation des risques a clairement pour objet de déterminer quelles sont les personnes, les tranches de population, les plus sensibles, et c'est cette partie de la population qui est visée avec l'évaluation des risques.

Mme Orozco

597. Juste une petite question complémentaire: comment cela a-t-il été fait pour l'évaluation de 1990?

Mme Tritscher

598. Je ne peux pas répondre à cette question. Je ne suis pas compétente pour répondre, désolée.

Président

599. M. Boobis.

M. Boobis

600. Le Comité a consulté des études effectuées sur des animaux en pleine croissance; dans l'une d'entre elles, on avait pris pour hypothèse, au vu des résultats de recherches et de données scientifiques, que la physiologie de l'espèce utilisée pour l'essai était globalement similaire à celle des êtres humains. Sur la base d'une évaluation des effets constatés à ces étapes sensibles de l'existence, et à la lumière des autres informations disponibles, le Comité a abouti à la conclusion qu'il avait été possible d'évaluer les risques pour toutes les populations visées.

Mme Orozco

601. J'ai une autre question, pour M. Boobis. Comment l'effet étudié a-t-il été choisi pour l'évaluation de 1990?

M. Boobis

602. Une des caractéristiques d'une évaluation toxicologique, c'est que nous ne nous concentrons pas sur un effet précis de crainte de passer à côté de quelque chose. Nous nous inscrivons donc, pour commencer, dans une démarche dite holistique et nous examinons l'ensemble des effets en évaluant de multiples critères pour vérifier s'il existe un effet lié à un composé. Donc, dans ce cas, nous vérifions les conséquences sur le système de reproduction, les effets sur la croissance et d'autres effets correspondant à des signes normaux de la reproduction et de la croissance chez l'animal.

Mme Orozco

603. Encore une question. La DJA que l'on a fixée assure-t-elle une protection suffisante si l'on tient compte des nouvelles données sur la sensibilité des enfants prépubères?

M. Boobis

604. J'ai fait un calcul, que j'ai expliqué dans mes réponses aux questions, en m'appuyant sur le postulat suivant: tout le monde s'entend, selon moi, pour dire que la concentration dépasse un peu le taux le plus bas mais reste sensiblement inférieure au chiffre initial; et j'ai calculé que la DJA continuerait d'apporter une protection. Je devrais ajouter quelque chose que l'on n'a pas encore signalé: il ne faut pas se contenter de prendre le taux d'exposition externe et penser qu'il est transposable en une dose ou un taux d'exposition interne. Deux facteurs interdisent de procéder de cette façon. Le premier est la phase présystémique du métabolisme évoquée plus tôt. Je crois que, dans leur évaluation, les CE tablaient sur un taux de 100 pour cent, excusez-moi, de zéro pour cent, sur une absorption totale. Je suis prêt à admettre que le taux sera probablement plus bas que chez un adulte, mais il y a très peu de chances qu'il atteigne zéro pour cent, surtout au terme de la première semaine de vie, et il n'y a aucune exposition aux hormones contenues dans la viande pendant la première semaine de vie, à mon avis. Deuxièmement, les hormones ne circulent pas d'une manière complètement libre; un nombre très appréciable d'entre elles sont liées à la globuline fixatrice de l'hormone sexuelle et à d'autres protéines, et tout porte à croire que seules les hormones non liées peuvent traverser les membranes cellulaires et entrer au contact du récepteur d'œstrogène, ce qui aura aussi pour conséquence de réduire la concentration en circulation. Il convient donc de prendre ces aspects en considération dans l'évaluation.

Président

605. Bien. Le Canada souhaitait poser rapidement une question subsidiaire, puis ce sera de nouveau le tour des CE.

Canada

606. Nous nous sommes demandé hier dans quelle mesure les êtres humains sont exposés à des sources exogènes d'hormones dans leur alimentation, et M. Boobis a indiqué hier qu'il existait une importante exposition à des œstrogènes ou à des phyto-œstrogènes, œstrogènes contenus dans les matières végétales, et je pose donc la question suivante aux experts: au moment de fixer la DJA, tient-on compte du degré d'exposition à des hormones exogènes, notamment par l'alimentation chez un enfant prépubère, et a-t-on la preuve qu'avec une nourriture normale, un régime alimentaire normal, les garçons d'âge prépubère risquent d'être exposés à des hormones exogènes?

Président

607. Merci. M. Sippell.

M. Sippell

608. J'essaierai d'être très bref. Je pense que personne ne s'est probablement encore penché sur la question, là aussi parce qu'elle est extrêmement difficile, y compris sur le plan éthique, comme je l'ai signalé hier.

Président

609. Bien. Encore une question.

Canada

610. M. Sippell, en 2001, je crois, vous avez été coauteur d'un article qui traitait des cas de puberté précoce et vous avez indiqué en conclusion, si je me souviens bien, que, dans toutes les publications,

on ne trouvait aucune preuve qu'une exposition à des œstrogènes exogènes entraîne une pseudo-puberté, qu'il faut distinguer de la puberté centrale. Mais je me demandais si vous pourriez nous en dire plus sur cette conclusion selon laquelle rien ne prouve dans les publications consultées qu'une exposition à des œstrogènes exogènes provoque une puberté précoce.

M. Sippell

611. Oui. Cela remonte, comme vous l'avez dit, à plus de six ans – je crois que cette réunion date de 1999 – et il s'agissait d'un article critique dans lequel nous avons mélangé un peu de nos recherches et des avis parus dans des périodiques. Et c'est la conclusion à laquelle nous sommes arrivés à l'époque. Aujourd'hui, on est beaucoup plus conscient de l'intérêt offert par les essais ultra sensibles de l'œstradiol parce que, comme je l'ai déjà dit, on a trouvé pour la première fois une explication à des particularités physiologiques centrales qu'on ne comprenait pas. Par conséquent, il y a eu véritablement un changement dans notre compréhension du phénomène depuis lors, et j'ai aujourd'hui un avis totalement différent de celui que j'ai exprimé dans l'article que vous avez évoqué.

Président

612. Je cède maintenant le micro aux CE.

Communautés européennes

613. M. le Président, j'ai dit que j'avais deux questions liées à poser. Premièrement, personne ne conteste le fait que l'œstradiol produit un certain nombre de substances métabolisées et autres quand il est administré à un animal, dont une bonne partie sous la forme des dénommés esters gras, ou esters lipoïdiques, dont on pense qu'ils sont huit fois plus puissants que l'œstrogène même; et l'on sait d'après des publications du JECFA que l'on n'a pas tenu compte du risque que peuvent présenter ces esters pour mesurer leurs effets sur les êtres humains à qui ils sont administrés. Cela nous renvoie aux propos de M. Boobis. Il a expliqué comment on avait tenu compte des enfants d'âge prépubère. On ne parle pas ici des animaux en période de croissance, ce n'est pas le sujet; le sujet, ce sont des êtres humains au moment de leur croissance, des garçons et des filles, et on ne peut faire d'extrapolation à partir des animaux en période de croissance, dont l'organisme nous est totalement méconnu, pour tirer une conclusion sur l'homme qui est aujourd'hui acceptée à l'échelle internationale. Et M. Boobis a également dit que le niveau de production est beaucoup plus bas. Entre parenthèses, nous avons lu le rapport du JECFA et nous n'y avons trouvé aucune mention d'animaux en période de croissance. Ce qu'il a fait, ce sont des tests classiques sur des animaux, comme d'habitude, de sorte que l'on peut véritablement se poser des questions. Et si quelqu'un est d'un autre avis, que les scientifiques prennent la parole. On a fait l'impasse sur le métabolite principal, qui s'accumule dans les graisses de la viande, les esters gras, qui sont plus importants. On ne peut faire d'extrapolation avec de jeunes animaux; ce sont des êtres humains qu'il faut étudier, ce que l'on n'a pas fait. Et M. Sippell l'a confirmé. Si vous voulez intervenir et expliquer pourquoi c'est important. C'est la question que j'ai posée au début. Nous avons fourni les éléments de preuve, ils sont dans nos évaluations des risques de 1999 et 2000. Nous avons essayé de faire une estimation des effets chez les garçons et les filles prépubères, en tenant compte de ces enseignements apportés récemment par les résidus relevés dans la viande traitée aux hormones, dans des conditions d'exposition normales. Car on se place bien ici dans la situation d'une exposition normale et pas dans des conditions caractérisées par un mauvais usage ou un abus des hormones. Nous reviendrons sur ce point plus tard. Pour l'instant, ce n'est pas le sujet. Nous parlons bien de conditions d'exposition normales. Merci.

Mme Orozco

614. J'ai une question à poser parce que je pense que nous touchons ici à un point très important, question déjà posée; je voudrais que tous les experts présents nous disent si les CE ont évalué le

risque posé par la consommation de viande d'animaux traités. Je pense que c'est une question très importante pour les parties et pour le Groupe spécial sur laquelle il serait bon d'entendre le point de vue des experts. Je parle de l'évaluation des risques, c'est-à-dire des trois avis exprimés par les CE et dans les études connexes. Je pense que là est la limite de leur évaluation dans le cadre de cet exercice.

Président

615. M. Boobis.

M. Boobis

616. Les CE ont estimé le taux d'exposition potentiel des enfants prépubères aux hormones contenues dans la nourriture en faisant plusieurs hypothèses dont nous pourrions débattre ici; pour résumer, nous dirons qu'elles étaient indéniablement prudentes. Elles ont supposé par exemple que toutes les substances auxquelles les enfants étaient exposés passaient dans le système circulatoire; c'est une hypothèse prudente: on ne peut absorber plus mais on peut certainement absorber moins. Mais ce qui n'a pas été fait, c'est calculer le risque réel, au lieu d'évaluer le taux d'exposition. Je n'ai rien trouvé dans la documentation des CE sur les effets indésirables auxquels elles ont comparé le taux d'exposition. Donc, elles ont bien fait une évaluation de l'exposition potentielle, sur la base de diverses hypothèses, mais je ne vois pas en quoi on peut parler d'une évaluation complète des risques dans ces populations. Juste un mot de plus: si vous vous reportez à la page 70 du document technique n° 43 du JECFA, vous y trouverez une mention des études de toxicité pour le système de reproduction qui ont servi à l'évaluation.

Président

617. S'agissant des recommandations du JECFA, quel commentaire feriez-vous sur la réponse de M. Sippell disant que la documentation scientifique mentionnée par les CE exige une révision de la recommandation du Codex relative à l'œstradiol? Dans ses réponses à la question n° 42 du Groupe spécial, M. Sippell a déclaré que la documentation scientifique mentionnée par les CE exige une révision des recommandations du Codex concernant l'œstradiol. C'est l'avis de M. Sippell. Est-ce que d'autres experts auraient quelque chose à dire sur cette déclaration? Sinon, la parole est aux CE.

Communautés européennes

618. M. le Président, je pense que l'on peut provisoirement établir un vague lien avec cette question en évoquant la courbe dose-réponse, qu'il est aussi important de comprendre, parce que les enfants sont effectivement une tranche très sensible de la population, personne ne le conteste, et personne ne conteste le fait qu'ils présentent un taux de production endogène beaucoup plus faible. Et hier quelqu'un a dit, par exemple, qu'on ne peut parler de risque zéro parce le risque n'est pas appréciable, et un risque non appréciable ne signifie pas un risque nul. Il y a un certain risque et on nous a expliqué qu'il est impossible de le calculer avec exactitude parce que la forme de la courbe n'est pas clairement établie, on ne sait pas comment elle se définit. On a des éléments de preuve et les scientifiques autour de moi qui le souhaitent pourront prendre la parole pour nous donner plus de détails. La question est la suivante: les scientifiques et les experts que nous sommes savons et avons observé – voir les études que nous avons présentées au Groupe spécial et notre évaluation des risques – que, déjà dans le cas d'une exposition aux niveaux de base, et d'une production endogène, on observe une action biologique, plusieurs actions biologiques, sur l'organisme des jeunes enfants. Certaines peuvent même déboucher sur un cancer; cela non plus personne ne le conteste. Vu que nous savons déjà, preuves en main, que quelques molécules, une, deux ou trois molécules, entraînent dans nos expériences une croissance, une prolifération et une division des cellules, la question est de savoir en quoi ces observations sont prises en compte dans l'évaluation des risques du JECFA s'agissant de ce cas particulier des résidus relevés dans la viande d'animaux traités aux hormones de

croissance. C'est une question très spécifique. Parce que nous nous sommes efforcés de prendre ces éléments en considération dans notre évaluation des risques et avons abouti à la conclusion que l'on retrouve désormais dans notre documentation. Je tiens à souligner que je ne cherche pas à éluder le problème, il en est question à la page 70. Les faits sont très clairs: on sait qu'un très petit nombre de molécules – une ou deux – exercent une action biologique sur les organes des jeunes garçons et des enfants. Pourquoi n'en a-t-on pas tenu compte quand le JECFA a évalué ces hormones? Et est-ce un élément important à prendre en compte vu les nouveaux éléments de preuve que l'on possède maintenant, par exemple, au JECFA?

Président

619. M. Boobis en premier puis les États-Unis.

M. Boobis

620. M. le Président, j'ai besoin d'éclaircissements. Je ne vois toujours pas bien si la question concerne la réactivité de l'ADN à l'œstradiol ou les effets hormonaux de l'œstradiol. Jusque-là, si j'ai bien compris, M. Sippell parlait des effets hormonaux. L'argument de la génotoxicité est venu après, et ce que les CE demandaient n'était pas très clair dans mon esprit.

Président

621. Voulez-vous nous éclairer pour commencer?

Communautés européennes

622. M. le Président, le débat entourant les données sur la génotoxicité est clairement distinct, dans notre déclaration; ce qui nous intéresse ici, ce sont les effets hormonaux, les effets produits par l'intermédiaire des récepteurs hormonaux.

Président

623. Merci. M. Boisseau.

M. Boisseau

624. Je vous remercie, M. le Président. En termes d'effet hormonal concernant les jeunes prépubères exposés à des résidus d'hormones, je parle des hormones naturelles, je pense qu'il faudrait resituer ce débat dans son contexte et bien séparer l'œstradiol, pour prendre cet exemple-là, d'un xénobiotique, parce que quand on dit qu'un adulte ou un jeune est exposé à des résidus, de quels résidus parle-t-on? Puisqu'il y a production endogène de la part des animaux consommés dont il faut faire la part des choses, le débat porte sur l'addition de résidus liés au traitement. En l'absence de traitement il y a de toute façon un niveau de base de résidus qui sont naturels. Donc ce que j'aimerais savoir, c'est, au regard de cette variabilité bien connue de ces résidus naturellement présents dans les viandes, quel est le risque déjà identifié au titre de ces seuls résidus et quel est le risque additionnel lié à ces résidus complémentaires issus du traitement. Il ne faut pas traiter l'œstradiol comme un xénobiotique avec une loi tout ou rien. Le problème de l'œstradiol c'est que, que l'on traite ou que l'on ne traite pas, on est de toute façon exposé à des résidus, il ne faut pas les oublier, ceux-là.

Président

625. Les États-Unis.

M. Ehlers

626. Merci. J'allais poser à peu près la même question, et je pensais non seulement au bœuf mais à d'autres sources, comme les œufs et les légumes, qui contiennent aussi des hormones entrant dans notre alimentation et, en l'occurrence, dans celle des enfants. Faut-il aussi arrêter de consommer tous ces produits? Parce que si quelques molécules suffisent à produire un effet très important, alors c'est non seulement le bœuf traité aux hormones qu'il faut éliminer mais également toutes les autres sources. Faut-il fixer un âge limite pour la consommation de bœuf, d'œufs, de brocoli ou de tout produit contenant de ces hormones à l'état naturel?

Président

627. Des experts veulent-ils intervenir? M. Guttenplan, je vous en prie.

M. Guttenplan

628. Ce n'est pas vraiment une réponse mais une précision. Parler de "quelques molécules", c'est vraiment simplifier les choses. Il est ici question non pas de quelques molécules mais d'un petit nombre de molécules par unité, cette unité étant généralement le poids. Par conséquent, ce n'est pas quand on a quelques molécules que l'on observe un effet biologique; c'est, en gros, quand on a une faible concentration. Je pense que c'est à cela que les CE font allusion, et non à quelques molécules.

Président

629. On n'a cependant pas encore répondu à la question. Il n'y a pas d'expert? M. De Brabander, c'est à vous.

M. De Brabander

630. Je n'ai pas de commentaire à faire sur l'évaluation des risques parce que je ne suis pas un spécialiste de la question. J'ai juste une observation sur le brocoli évoqué par M. Ehlers. Vous savez que tous les produits de cette nature ne doivent pas être donnés aux jeunes enfants parce qu'ils contiennent certains thyroïdostats naturels qui ne sont pas bons pour les jeunes enfants, pour la fonction thyroïdienne. Certains aliments, dont le brocoli, doivent être interdits aux jeunes enfants.

Communautés européennes

631. M. le Président, il faut comprendre ici qu'il n'y a pas de raison valable de surcharger le corps humain, notamment celui des jeunes enfants, avec d'autres sources, des sources exogènes, de ces substances quand ce n'est pas nécessaire. Quand on le fait sur des enfants, c'est normalement pour les besoins d'un traitement médical, par nécessité; en l'espèce, aucune nécessité ne s'impose. Mais j'ai une question pour M. Guttenplan, que je remercie pour sa précision très utile: cette petite quantité de molécules dont vous avez parlé serait-elle présente compte tenu de la DJA fixée et des LMR? Si cette petite quantité a juste été fixée par le JECFA, est-ce que cela suffirait pour que l'on puisse conclure qu'un petit nombre de molécules peut véritablement déclencher ou favoriser un cancer? Serait-ce suffisant compte tenu de la petite quantité choisie comme DJA ou LMR?

M. Guttenplan

632. Vous demandez si la DJA actuellement reconnue suffit à protéger du cancer, c'est bien cela?

Communautés européennes

633. Oui, nous avons posé la question autrement. Ma question était la suivante: si l'on convient qu'un petit nombre de molécules – pas une, deux ou trois, comme vous l'avez dit, mais un petit groupe de molécules – peut en fait déclencher une action biologique, une séparation et une division des cellules, est-ce que la quantité qui entre dans la DJA à partir des résidus de viande traitée aux hormones, est-ce que la quantité de molécules pouvant provenir de l'absorption de tels résidus, serait suffisante, une fois consommée, pour engendrer ce genre d'action biologique?

M. Guttenplan

634. Si vous pensez au cancer, je ne pense pas qu'il y ait un risque quand la consommation est inférieure à la DJA fixée pour le cancer. Toutefois, même à ces bas niveaux, les effets peuvent être plus marqués chez les enfants et provoquer des troubles de la croissance; je crois que M. Sippell s'est déjà prononcé sur cette question.

Communautés européennes

635. Vous seriez donc d'accord pour dire qu'il y aurait d'autres effets sur la croissance des enfants, mais vous ne savez probablement pas s'ils déboucheront sur un cancer?

M. Guttenplan

636. Je ne pense pas que les niveaux de concentration qui agissent sur la croissance des enfants, qui pourraient agir sur la croissance des enfants, seraient suffisants pour donner lieu à un cancer à un âge plus avancé.

Président

637. M. Boisseau voudrait ajouter quelque chose?

M. Boisseau

638. Merci, M. le Président. Très rapidement la déclaration des Communautés européennes indiquant qu'il n'est pas nécessaire de surcharger un ingéré en résidus relève délibérément de la gestion des risques. Nous sommes ici en train de parler d'appréciation des risques, donc je crois qu'il faut bien séparer les deux. Quand on dit que quelques molécules pourraient éventuellement générer des tumeurs, excusez-moi, mais on parle là de cancers hormonaux induits. Je pense qu'il y a consensus à l'heure actuelle pour reconnaître qu'un cancer associé à une activité hormonale peut donner lieu à un seuil, donc il faut arrêter de parler de quelques molécules parce qu'on n'est pas, dans le cas qui nous préoccupe, dans le domaine de l'induction, on n'est pas dans le domaine de la génotoxicité, on est dans le domaine de la promotion. Et là je pense qu'il y a un consensus pour dire qu'il y a un effet de seuil, cela a été écrit par de nombreux comités. Je vous remercie.

Président

639. À ce stade de notre discussion, nous concentrons notre attention sur les preuves scientifiques par rapport à l'évaluation des risques en général. Mme Wennberg aimerait ...

Mme Wennberg

640. Juste pour récapituler mes propos d'hier concernant la quantité de résidus additionnelle que l'on peut calculer à partir des études sur la déplétion des résidus, où l'on avait des animaux traités et

des animaux non traités; on a analysé les trois hormones naturelles, pour déterminer l'excédent d'hormones dans le bœuf, puis on a fait une comparaison avec la DJA. Les chiffres donnés dans le rapport du JECFA et dans notre rapport au Groupe spécial montrent que l'excédent total d'œstrogènes n'atteindrait pas, tout au plus, 4 pour cent de la DJA, soit une très faible proportion de la DJA. Pour la progestérone, les résidus additionnels dus au traitement s'élèveraient à 0,003 pour cent de la DJA, et ils représenteraient environ 0,2 pour cent de la DJA dans le cas de la testostérone. Il ressort donc de ces études, qui ont porté sur des animaux de laboratoire et des animaux traités, et qui sont marquées par une variabilité du volume d'hormones naturelles produit par ces animaux, que les quantités dont on peut dire qu'elles dépassent les niveaux de base naturels sont assez limitées.

Président

641. Merci. Oui.

Communautés européennes

642. J'ai une question pour la représentante du JECFA: connaissez-vous la date de ces études? De quand datent-elles? Parce que nous savons que ces chiffres remontent aux années 70 et 80. Pourriez-vous nous donner la date des études auxquelles vous faites référence? Nous demandons à voir ces chiffres.

Mme Wennberg

643. Ces études sont publiques et le comité les a analysées animal par animal; vous auriez pu donc les lire vous-mêmes dans l'Étude FAO Alimentation et nutrition n° 41/12. Ces études ont été communiquées au comité par l'Administration des produits alimentaires et pharmaceutiques des États-Unis et ont servi à l'autorisation de produits particuliers contenant ces substances. Si vous jugez ces études insuffisantes pour que l'on autorise ces hormones aux États-Unis, je pense que vous devriez poser la question aux États-Unis. Merci.

Mme Orozco

644. Excusez-moi, j'ai une question complémentaire. Quelle est la date des données sur les résidus que le JECFA a utilisées dans son rapport de réévaluation de 1999? Ou plutôt, vu qu'on n'a pas besoin de connaître toutes les informations utilisées et, peut-être pour raccourcir la question, disposiez-vous de nouvelles données sur les résidus pour la réévaluation de 1999? Vous êtes-vous servis de données encore jamais utilisées?

Mme Wennberg

645. Oui, comme je le disais, pour l'évaluation de 1999, les données analysées, qui n'étaient pas analysées auparavant, provenaient de toutes les études sur la déplétion des résidus produites par l'Administration des produits alimentaires et pharmaceutiques des États-Unis. Elles n'avaient pas encore été évaluées par le JECFA.

Communautés européennes

646. M. le Président, je reviens sur ce point, parce qu'il est important. Je me réfère – et elle devrait être dans le dossier du Groupe spécial – à la pièce n° 17 du Canada, c'est-à-dire la monographie sur l'analyse des résidus établie pour l'évaluation de 1999 du JECFA. Elle est dans le dossier. Je vous renvoie aux pages 88 et 89 de cette pièce, où sont citées les études qui ont servi de base à l'évaluation. Et je n'y vois aucune étude postérieure à 1989, elles remontent toutes à 1979, 1982; d'autre part, bon nombre d'études ne sont pas datées et n'ont pas été publiées, et je suppose qu'elles datent des

années 70 et 80. Je ne vois aucune étude qui porte la date indiquée par le représentant du JECFA et du Codex. C'est dans le dossier.

M. Ehlers

647. Merci beaucoup. J'ai quelque chose à ajouter. Premièrement, bien sûr, ce qui nous intéresse ici, ce ne sont pas les études du JECFA elles-mêmes mais l'évaluation des risques des CE; c'est cela qu'il faut examiner. Mais peut-être que la question qu'il conviendrait de se poser, c'est de savoir si l'on a recueilli depuis l'étude de 1999 de nouvelles informations qui jettent un doute sur ces chiffres, qui les contredisent ou qui rendent nécessaire une réévaluation. C'est la question que je pose à tout le monde. Est-ce que l'on a eu connaissance de nouvelles informations, de nouvelles études, qui indiqueraient que les données ayant servi à la réévaluation de 1999 ont changé au point qu'il est aujourd'hui nécessaire de faire une nouvelle évaluation? Merci.

Président

648. Merci. J'ajoute à cela une question pour le JECFA: les nouvelles données utilisées pour l'évaluation de 1999 sont-elles tombées dans le domaine public depuis cette date? C'est pour savoir pourquoi les CE n'ont pas reçu toutes ces informations depuis lors.

Mme Wennberg

649. Merci, M. le Président, mais je pense que nous nous engageons ici sur une mauvaise piste, qu'il faudrait suivre une logique inverse. Car ce n'est pas au JECFA de fournir des données aux CE, mais aux CE de fournir des données au JECFA pour qu'il ait quelque chose à évaluer. Les données sur la base desquelles ont été calculés les pourcentages que je vous ai indiqués se trouvent dans le rapport du JECFA; elles sont donc à la disposition de tout le monde et non seulement du JECFA. Le JECFA prend soin de publier ses évaluations.

Président

650. Cela inclut-il les nouvelles données, les données autres que celles produites dans les années 60 et 70?

Mme Wennberg

651. Quand je regarde la liste des documents de référence, je vois que beaucoup de ces études ont été réalisées à partir des années 80, certaines remontent à la fin des années 70, certaines ne sont pas datées, mais il est faux de dire qu'elles datent toutes des années 60 et 70. Par ailleurs, je voudrais ajouter une chose: à supposer même qu'elles soient toutes anciennes, si la méthode employée a été correctement validée, il n'y a aucune raison de les mettre en doute parce qu'elles ont été effectuées il y a longtemps.

Président

652. Ce qui m'intrigue en fait, c'est que le JECFA a indiqué que les nouvelles données étaient également examinées et que toutes ces données étaient mises à la disposition du public. Je me demandais si ces nouvelles données étaient elles aussi mises à la disposition du public. Si c'est le cas, il n'y a aucune raison pour que les CE continuent de soutenir qu'elles n'ont pas reçu de données depuis les années 60 et 70.

Mme Wennberg

653. En ce qui concerne les résidus, les données évaluées par le JECFA en 1999 sont les données qu'il n'avait pas encore évaluées. Les études proprement dites ne sont pas du JECFA. Le JECFA reçoit des données de diverses sources, ainsi que nous l'avons expliqué, d'entreprises, de gouvernements, éventuellement d'autres organismes; donc, ce que le JECFA a reçu et évalué en 1999, c'est le dossier complet sur les résidus de ces produits particuliers, qui sont nommément désignés dans le rapport de l'Administration des produits alimentaires et pharmaceutiques des États-Unis au JECFA. Il s'agissait de nouvelles données. Cela ne veut pas dire que toutes ces données ont été produites en 1999, mais qu'elles ont été mises à la disposition du JECFA pour son évaluation. Et il y a des études qui datent de 1986; je lis sur la liste des documents de référence: 1979, 1982, 1983, 1989, etc. Je pense en avoir assez dit sur ce point.

Président

654. Mme Tritscher.

Mme Tritscher

655. J'ai juste quelques remarques d'ordre général. Comme nous l'avons expliqué dans notre réponse à la question n° 13 – je me reporte à la page 12 de notre réponse –, tous les documents provenant du JECFA sont publiés et tombent dans le domaine public, toutes les évaluations du JECFA. Et je pense qu'une des caractéristiques du JECFA, c'est qu'il produit des monographies très fouillées avec une description très détaillée de la base de données et des listes de références complètes. Globalement, tous ces documents sont disponibles sous forme imprimée dans les huit à 12 mois qui suivent la réunion. À cause de la longueur de ce processus de révision et d'impression, nous mettons à la disposition des intéressés, des États membres, à leur demande, un projet des monographies dans un délai plus court. Encore une fois, en ce qui concerne les données analysées, le JECFA ne produit pas de données à proprement parler, il examine les données fournies. L'appel à communications est toujours publié environ un an à l'avance, de sorte que l'organisation de chaque réunion du JECFA commence approximativement un an avant qu'elle ait lieu. L'appel à communications est public; il indique très clairement quelles substances font l'objet de l'évaluation, quel en est le but, et quelle est la nature des données que le Comité souhaite obtenir. On ne se contente pas de solliciter des données par Internet, mais d'autres moyens sont employés pour diffuser cet appel à communications, notamment les listes de distribution du Codex. Les États membres, c'est-à-dire les parties, sont tous représentés aux réunions respectives du Comité du Codex et reçoivent aussi par ce biais l'appel à communications. Il ne nous appartient pas d'aller à la pêche aux données, mais c'est aux États membres de communiquer les informations existantes, qui sont ensuite transmises au secrétariat, à l'expert compétent, pour être analysées. Merci.

M. Ehlers

656. Oui, je voudrais juste m'assurer d'une chose. Comme personne n'a répondu précisément à ma question, j'en déduis qu'il n'y a pas de données scientifiques nouvelles susceptibles de changer fondamentalement ce qui a été analysé en 1999.

Président

657. Les CE.

Communautés européennes

658. M. le Président, je ne pense pas qu'on puisse conclure de cette façon. Je pense que les scientifiques devraient s'exprimer, chacun à son tour, sur cette question, parce qu'elle est très importante. Selon moi, des conclusions par défaut ne sont pas ce qu'il y a de mieux.

M. Ehlers

659. C'est pour cela que j'ai employé ces termes, pour voir si ...

Communautés européennes

660. Pourriez-vous poser la question sous une forme négative pour que nous puissions aussi connaître la réaction des experts? Il y a peut-être une autre manière de poser la question. S'il vous plaît.

Président

661. M. Cogliano, les États-Unis, puis le Canada.

M. Cogliano

662. Je ne conclurais pas comme l'a fait le Groupe spécial. On ne nous a pas demandé d'examiner à titre d'experts toutes les données scientifiques parues depuis 1999; je ne peux donc pas tirer de conclusion. Je ne peux certainement pas conclure que les données sont suffisantes pour une nouvelle évaluation, ni qu'elles ne sont pas suffisantes. Ce n'est pas ce qu'on a demandé aux experts de regarder. Je dirais qu'il est normal que, à mesure que de nouvelles données deviennent disponibles, les différents organismes internationaux revoient les données à quelques années d'intervalle. Si je me souviens bien, les hormones ont été évaluées au milieu des années 80 puis en 1999, ce qui veut dire que, sur une période d'environ dix ans, il peut s'accumuler suffisamment de données pour que l'on fasse une nouvelle évaluation. Mais on ne nous a pas expressément demandé d'examiner les données et je pense qu'aucun d'entre nous n'est véritablement en mesure de se prononcer sur l'utilité des nouvelles données; du moins, je ne suis pas en mesure de le faire.

Mme Orozco

663. Mais vous avez fort probablement reçu toutes les informations communiquées par les parties et vous vous êtes servis des informations que tout le monde a reçues à partir des éléments fournis au Groupe spécial. Pensez-vous qu'il y a des informations nouvelles ou estimez-vous, à l'examen de toutes ces informations, qu'elles ne contiennent rien de nouveau qui justifie une nouvelle évaluation?

M. Cogliano

664. En ce qui concerne la réunion "monographies" de l'an passé sur les hormones, je répète que l'on était dans le cas de figure des pilules contraceptives et des traitements hormonaux à concentrations élevées, et de nouvelles données semblaient s'être dégagées sur la génotoxicité de ces hormones employées à de telles doses. Les taux d'hormones chez les garçons prépubères sont apparemment moins élevés qu'on le pensait il y a dix ans ou plus, on possède apparemment des données sur les phénomènes qui peuvent se produire à des concentrations très faibles, données qui ajoutent à l'incertitude entourant les courbes dose-réponse. Quant à savoir si la DJA devrait en être radicalement changée ou s'il faudrait revoir les conclusions, je pense que c'est pour cela que vous avez demandé à des experts de se réunir pour évaluer tous ces éléments, et je ne me sens pas à l'aise pour émettre un jugement tranché et pour dire que les nouvelles données sont suffisantes ou insuffisantes.

pour justifier une nouvelle évaluation. Il semble effectivement que l'on possède de nouvelles données mais c'est un fait général à toutes les sciences. Les scientifiques partent d'un état donné des connaissances et posent de nouvelles questions; et, à un certain moment, les réponses peuvent changer, mais j'ignore si nous en sommes arrivés là.

Président

665. D'accord. Les États-Unis.

États-Unis

666. Merci, M. le Président. J'ai compris à la question du Groupe spécial que ce qui l'intéresse, ce sont les études des résidus chez l'animal, et qu'il voudrait savoir s'il y a eu de nouvelles données sur cet aspect de l'évaluation des risques des CE. J'aimerais demander aux experts qui ont analysé les données si les CE ont présenté des preuves scientifiques qui confirment que les données précédentes sur les résidus qui ont été examinées par le JECFA, par exemple, ne sont plus valables ou qu'elles ne sont plus suffisantes pour une évaluation du risque lié aux trois hormones.

Président

667. La parole est d'abord aux experts puis aux CE.

M. Boobis

668. Autant que je me souviens, je n'ai rien vu de nouveau sur les résidus d'hormones après une utilisation conforme aux bonnes pratiques vétérinaires. Il existe quelques éléments d'information nouveaux sur leur utilisation dans des cas d'abus et je suppose qu'il va falloir vérifier s'ils sont intéressants. Mais, pour ce qui est de la palette de résidus habituelle qui sert de base à une évaluation des risques, autant que je sache, il n'y a pas de données nouvelles, et il n'y a pas de raison de croire que les données évaluées par le JECFA n'étaient pas pertinentes.

Président

669. Merci. M. De Brabander.

M. De Brabander

670. Oui, M. le Président, je pense que nous sommes tous d'accord: il n'y a pas de données nouvelles. Et je pense uniquement à la partie analytique. Les concentrations de composés, etc. remontent aux années 80, à 1986, peut-être, et il est un fait que les méthodes d'analyse se sont énormément développées depuis 1986, et ce n'est pas seulement la limite de détection qui a baissé mais aussi le pouvoir de séparation des composés. On peut aujourd'hui séparer les uns des autres beaucoup plus de composés qu'à l'époque, on en a des exemples; je ne veux pas entrer dans les détails de l'analyse, mais on sépare les composés en ce qu'on appelle un chromatogramme, une suite de pics, où un pic peut représenter un composé mais peut aussi en représenter deux ou trois. Et quand la méthode d'analyse s'améliore, on voit soudain qu'un pic que l'on pensait correspondre à un composé peut se diviser en deux ou trois, et vous pouvez vous retrouver avec trois autres composés qui présentent des caractéristiques différentes. Je ne peux pas dire – ce n'était pas notre travail, et on ne peut le faire uniquement sur le papier – que les données analytiques de l'époque ne sont pas valables, mais on n'a pas la certitude qu'elles sont valables parce qu'elles n'ont pas été produites avec des méthodes modernes. Ce n'est pas parce qu'elles ont été validées à l'époque qu'elles restent valables aujourd'hui, car la validation est toujours un processus continu; c'est la raison pour laquelle, dans nos laboratoires, nous devons effectuer de nouvelles épreuves de l'anneau chaque année. Cela ne nous

plaît pas, mais nous devons le faire pour rester efficaces; sinon, vous nous reprocherez de faire une épreuve tous les 50 ans et de nous reposer sur nos lauriers. Ce n'est pas le cas, nous devons avancer sans cesse, améliorer nos méthodes, progresser sans arrêt.

Président

671. Les États-Unis. Est-ce que c'est directement lié?

États-Unis

672. Dans sa réponse à la question du Groupe spécial, M. Boisseau a abordé le sujet des "vieilles" données en se demandant si les "vieilles" données sont par nature de mauvaise qualité. J'ai pensé que ce serait une bonne continuation de la réponse de M. De Brabander.

Président

673. Les CE.

Communautés européennes

674. Merci, M. le Président. Donc, M. De Brabander, si j'ai bien compris, vous dites que ces données, qui remontent aux années 70 et 80, sont anciennes, et qu'il existe aujourd'hui des méthodes d'analyse nouvelles, plus efficaces et plus précises. On peut douter de la validité de ces données parce qu'elles sont vieilles et qu'elles ont été mesurées avec des méthodes qui ne sont pas crédibles selon les normes actuelles, qui ne sont pas précises. Est-ce là votre conclusion?

M. De Brabander

675. C'est ma conclusion. Je ne peux pas dire que les données soient de mauvaise qualité, ce n'est pas ce que je dis. Je dis simplement qu'on ignore si elles sont bonnes, et qu'il faut les vérifier avec des méthodes d'analyse modernes, ce que personne ne fait. Nous ne faisons pas d'expériences avec de l'acétate de mélangestrol parce que nous n'en avons pas les moyens, nous ne le permettons pas, et je ne vois pas pourquoi nous le ferions, ce n'est pas notre travail.

Président

676. Bien. J'aimerais rappeler aux délégations qu'il nous reste 30 minutes avant la pause déjeuner. Mais je n'ai pas encore donné aux autres délégations l'occasion de poser leurs questions. Je me demande si les CE ont épuisé, ou presque épuisé, leur liste de questions concernant le troisième domaine.

Communautés européennes

677. Nous n'avons pas épuisé la liste de nos questions, M. le Président, mais je veux bien que les délégations posent une question, puis nous reprendrons le micro, si vous êtes d'accord.

Président

678. Si vous avez ... j'aperçois ... d'accord. D'abord M. Boisseau.

M. Boisseau

679. Merci, M. le Président. Ce sera très bref concernant la validité des résultats obtenus avec des méthodes qui ont été employées il y a 20 ans. Ce qui a été dit par la Commission est exact tant qu'il s'agit de résultats qui sont au niveau des limites de détection des méthodes utilisées auparavant. Mais à partir du moment où les résultats obtenus sont nettement au-dessus des limites de détection, dans ce cas-là, ce qui compte, c'est la précision de la méthode et sa reproductivité; le fait que la méthode utilisée pour fournir ces résultats soit ancienne ne rentre pas en ligne de compte dans la mesure où elles ont été validées. La seule chose qui intervient, c'est effectivement l'incertitude qu'on peut avoir sur des valeurs très basses au niveau des limites de détection. Je vous remercie.

Président

680. M. De Brabander, c'est à vous.

M. De Brabander

681. Au plan de l'analyse, je serais d'accord avec les propos de M. Boisseau sur les médicaments vétérinaires et les agents xénobiotiques mais pas sur les hormones qui sont elles aussi naturellement présentes et associées à un grand nombre de composés très similaires. Vous m'obligez à aborder un point technique, mais beaucoup de molécules possèdent la même masse, ce qui signifie qu'elles ont le même poids, mais leurs structures sont différentes et elles ne sont pas faciles à séparer. Je sais donc que pour certains composés comme l'AED (androstènedione) et la bêta-boldénone, il faut suivre une procédure spéciale, d'abord les séparer dans un chromatogramme liquide puis dans un chromatogramme gazeux, pour pouvoir les distinguer. Ce n'était techniquement pas possible dans les années 80. Donc, encore une fois, je ne dis pas que les données ne sont pas bonnes; et je ne peux pas le dire vu que je ne les ai pas examinées. Il faut maintenant s'assurer que tout est bon, non seulement la limite de détection, mais aussi la spécificité, le pouvoir de séparation des composés ayant considérablement augmenté depuis toutes ces années.

Président

682. Mme Wennberg.

Mme Wennberg

683. Ce sera peut-être le dernier commentaire sur cette question des méthodes d'analyse. On trouve aussi dans le rapport une description des méthodes employées alors. Elles consistaient en des radio-immunodosages, très spécifiques aux composés en question à l'époque de leur utilisation. Sans entrer dans des détails techniques, je dirai que, selon moi, c'est aux parties de juger si ces données sont ou non acceptables. Le JECFA les a évaluées en 1999 et les a acceptées.

Président

684. Je vois tous les experts lever leur drapeau. Commençons par M. Boobis.

M. Boobis

685. Juste une remarque sur la spécificité, c'est le problème que vient d'évoquer M. De Brabander, qui entraînerait en fait des hypothèses plus prudentes. Voilà: si vous observez une réactivité réciproque entre votre système de détection des anticorps et un autre élément, qui n'est pas plus puissant que l'oestradiol ou l'analyte – cas d'ailleurs très improbable –, alors vous surestimez la quantité de résidus présents et, donc, votre exposition. Et s'il est vrai que des méthodes d'analyse

modernes très pointues peuvent aider à faire des estimations plus précises, je prévois malgré tout une baisse du niveau de l'analyte spécifique et non une hausse.

Président

686. Merci. M. De Brabander, je vous en prie.

M. De Brabander

687. Oui, la possibilité existe que les concentrations diminuent, mais aussi qu'elles augmentent à cause d'autres facteurs. J'avais un collègue, dont je tairai le nom et le pays, qui gardait un très mauvais souvenir des radio-immunodosages. Son équipe avait fait un radio-immunodosage qui avait donné un résultat positif chez l'animal. Ayant un doute sur l'analyse, les chercheurs ont procédé à une séparation pour découvrir que quelque chose d'autre provoquait une réaction au radio-immunodosage. Ces dosages sont évidemment sélectifs mais vous pouvez avoir des réactions croisées, vous pouvez avoir des systèmes où les concentrations diminuent. Ensuite, j'ai donné une explication de méthodes modernes; même avec les dernières méthodes (en spectrométrie de masse, par exemple), vous pouvez observer un phénomène appelé suppression de l'ionisation. Dans ce cas, lorsque le composé passe dans la machine, il n'est pas ionisé, vous ne le voyez pas et vous sous-estimez la concentration. Si vous faites une meilleure séparation, cette suppression de l'ionisation n'a pas lieu, vous pouvez voir le composé et connaître sa concentration réelle. Vous avez les deux choses: une baisse des concentrations et une augmentation des concentrations, avec des méthodes modernes correspondant aux anciennes méthodes. Mais, encore une fois, je me refuse à dire que les données ne sont pas valables, je n'en sais rien, et nous ne savons pas si elles sont valables.

Président

688. Merci. M. Sippell.

M. Sippell

689. Je ne peux que souscrire à ce qui vient d'être dit, et qui s'applique plus particulièrement à la période qui suit la naissance. Chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants, un radio-immunodosage ordinaire vendu dans le commerce ne permet pas de déterminer les concentrations réelles, à cause de réactions croisées avec de nombreux autres stéroïdes, par exemple, qui masquent fortement le taux de concentration effectif; je pense notamment à l'œstradiol-17 β . Il faut donc procéder à une extraction, soumettre les extraits à une séparation, par chromatographie en colonne liquide ou HPLC, puis quantifier le résultat, soit avec un radio-immunodosage, soit en faisant une chromatographie gazeuse. Je pense que la méthode la plus récente est la chromatographie de masse en tandem, avec laquelle vous pouvez répéter l'opération de séparation puis, comme M. De Brabander l'a indiqué, isoler un grand nombre de pics et les quantifier comme il convient. Je pense que les méthodes d'analyse ne cessent de se perfectionner et qu'il est donc vraiment important d'examiner les données nouvelles.

Président

690. M. Boobis.

M. Boobis

691. M. le Président, on a déjà souligné que la science avance, probablement dans d'autres domaines autres que la seule chimie analytique, où les techniques de spectrométrie de masse ont fait d'énormes progrès. Mais j'aimerais ajouter une dose de pragmatisme à nos débats. Il est impossible

de réévaluer chaque année ou tous les deux ans les données sur les résidus de médicaments vétérinaires et de pesticides. L'UE elle-même a un programme de réexamen périodique des pesticides qui prévoit des intervalles de dix ans, mais ces intervalles sont probablement plus longs en réalité vu la nécessité de produire des données, de sorte qu'il faut se contenter des méthodes existantes. Elles ont été validées, les radio-immunodosages pratiqués à l'époque ont été validés pour l'usage auquel ils étaient destinés, ce qui ne veut pas dire qu'il n'y a pas de méthodes plus récentes et meilleures, mais ils ont été validés à l'époque, ils étaient adaptés au but poursuivi. Selon moi, une méthode servant à mesurer de faibles concentrations d'œstrogènes chez les nourrissons est différente d'une méthode servant à mesurer les résidus présents dans la nourriture. Les problèmes d'analyse sont tout autres et les méthodes inventées dans les années 80 pour les résidus convenaient au but recherché, et c'est pour mesurer les résidus qu'on les utilisait. Quant aux concentrations en circulation, c'est une autre question. Donc les méthodes appliquées pour les résidus convenaient. Nous avons revu les données en 1999. Il serait irréaliste d'espérer réunir des données entièrement nouvelles sur les résidus en l'espace de quelques années au motif que les méthodes d'analyse ont évolué. Il viendra probablement un moment dans le futur où l'on disposera de nouvelles informations et il ne sera alors pas déraisonnable de réexaminer les données sur les taux d'exposition.

Président

692. Merci. À vous.

Communautés européennes

693. Mais dans une partie du dossier fourni par les Communautés européennes au Groupe spécial, et qui vous a été remis, dans les pièces n° 7 à 43, plusieurs documents contiennent précisément de nouvelles données sur les résidus présents dans la viande d'animaux traités avec ces hormones de croissance. Et, de surcroît, ces nouvelles données ont été produites avec les dernières méthodes de détection et de mesure, celles auxquelles M. De Brabander a fait allusion. La question est donc de savoir pourquoi ces nouvelles données que l'on détient et qui sont le fruit des méthodes les plus modernes ne suffisent pas pour que le JECFA décide d'effectuer une nouvelle évaluation. C'est la première question. Et pourquoi considère-t-on que les chiffres des Communautés européennes, qui ont fait une évaluation des risques en s'appuyant sur ces données, ne font pas partie des dernières données disponibles qui doivent être prises en compte, à l'instar des données anciennes des années 70 et 80 communiquées au Codex? Merci.

Président

694. Le Canada veut-il prendre la parole, puis Mme Wennberg?

Canada

695. Merci, M. le Président. J'ai une question pour les experts qui ont participé aux travaux du JECFA, à qui je demande de préciser la distinction entre le genre de données que vous utilisez dans une monographie sur les résidus et le genre de données que vous utilisez dans une monographie toxicologique; et je voudrais savoir si les progrès des techniques d'analyse en rapport avec le genre de données que vous utiliseriez dans une monographie sur les résidus auraient ou non une incidence sur les données utilisées dans la monographie toxicologique, c'est-à-dire la monographie sur la base de laquelle une DJA est recommandée. La distinction, donc, entre les deux catégories de données, celles que vous utiliseriez pour une monographie toxicologique et celles que vous utiliseriez pour la monographie sur les résidus; et la question de savoir si les progrès des techniques d'analyse, le genre d'études que vous feriez pour les monographies sur les résidus, auraient ou non une incidence sur les études recensées dans la monographie toxicologique d'où est tirée la DJA.

Président

696. Bien. Mme Tritscher.

Mme Tritscher

697. Merci. Je reprends mon graphique d'hier. L'évaluation toxicologique et des résidus et l'évaluation de l'exposition constituent deux volets différents de la procédure d'évaluation des risques, pour lesquels on emploie des ensembles de données différents. Dans le cas des médicaments vétérinaires, les résidus font l'objet d'études sur le métabolisme, sur la déplétion des résidus, etc. chez l'animal de boucherie, donc une espèce différente – on parle ici des vaches, des porcs – quelle que soit l'utilisation pour laquelle le médicament est enregistré. Pour les études toxicologiques, les données utilisées sont complètement différentes et on étudie des animaux de laboratoire courants, le plus souvent des rongeurs; et dans le cas des hormones précises en question, un volume important de données humaines est analysé dans une étude toxicologique. Il y a des recoupements, notamment en ce qui concerne les études du métabolisme réalisées à des fins de comparaison. Si le métabolisme est comparable chez les animaux de laboratoire, chez les rongeurs, à ce qu'on observe sur le terrain, avec l'administration effective du médicament vétérinaire aux animaux de boucherie. Je pense en avoir terminé avec cette question.

Président

698. Je vous demanderai d'être brève.

Mme Wennberg

699. Premièrement, j'aimerais répondre aux commentaires des CE sur leurs données. Ce que j'ai retenu de l'intervention du secrétariat du JECFA, comme je l'ai déjà indiqué, c'est que l'on n'a jamais vu de demande des CE pour que ces données soient évaluées. Deuxièmement, il appartenait aux experts scientifiques nommés par le Groupe spécial d'examiner les pièces fournies par les différentes parties; cela ne concerne donc pas le JECFA proprement dit. Et je rappelle pour terminer que, lors de l'évaluation des données sur les résidus en 1999, on a analysé ensemble les substances endogènes et exogènes, avec les métabolites produits par l'élimination des substances de l'organisme des animaux, et on n'a constaté aucune différence entre la quantité produite naturellement et la quantité administrée. On a donc trouvé normalement des taux assez élevés, de sorte que le point soulevé concernant les faibles taux de concentration et l'emploi de techniques plus modernes ne change rien, en ce sens, à l'évaluation, parce que les taux étaient élevés dans les deux cas et parfois plus hauts quand des hormones avaient été administrées, mais le niveau de base était assez élevé à la fois chez l'animal témoin et les animaux de laboratoire. Merci.

Président

700. M. Miyagishima, voulez-vous ...?

M. Miyagishima

701. Merci, M. le Président. Je voulais juste m'assurer que le Groupe spécial connaît bien les rôles différents joués par le Codex et par le JECFA. S'agissant du Codex, il fonctionne selon un mécanisme qui lui permet de contester les LMR adoptées, ce pour quoi la procédure suivie consiste à inscrire le composé sur la liste prioritaire des réévaluations. Et l'initiative doit être prise par un membre, elle ne revient pas au secrétariat du Codex ni aux autres parties. Merci.

Président

702. Après ce que viennent de nous dire les représentants du JECFA et du Codex, je pense qu'il est assez clair qu'il appartient aux membres et non au secrétariat de réclamer les nouvelles données qui doivent être évaluées par le JECFA et le Codex, n'est-ce pas? C'est assez clair. Le Canada, nous vous écoutons.

Canada

703. Oui, c'est bien, vous avez correctement répondu à notre question. Merci.

Président

704. Nous n'avons donc plus que 15 minutes avant le déjeuner, mais comme je pense que nous avons déjà traité une bonne partie des questions des CE, je laisserai la parole aux États-Unis et au Canada pendant le temps qui nous reste ce matin et cet après-midi puis, au besoin nous traiterons les questions restantes des CE, entre autres. Je passe le micro aux États-Unis.

États-Unis

705. Merci, M. le Président. J'ai une question pour les experts qui nous ont parlé de la génotoxicité de l'œstradiol-17 β . Est-ce que les preuves scientifiques sur lesquelles les CE se sont appuyées pour rendre leurs avis confirment la conclusion selon laquelle l'œstradiol-17 β est génotoxique *in vivo* aux concentrations plus basses que les taux associés à une réponse hormonale?

Président

706. J'invite les experts à nous faire part de leurs commentaires. M. Boobis.

M. Boobis

707. Je ne suis pas convaincu que c'est ce qui ressort des éléments de preuve parce qu'il faut bien voir que la question de la génotoxicité de l'œstradiol-17 β est abordée sous différents angles. Premièrement, on a utilisé divers effets, divers systèmes de contrôle *in vitro* et divers effets *in vivo*, mais en particulier des précurseurs du présumé métabolite génotoxique. Très souvent, on a administré non pas de l'œstradiol mais un des métabolites ou un produit des quinones *in vivo*, voire *in vitro*, et ce sont ces métabolites qui font généralement ressortir un résultat positif. À mon avis, la génotoxicité de l'œstradiol *in vitro* fonctionne autrement que par un mécanisme de réaction entre l'ADN et le médicament racine ou le métabolite; ce peut être par un cycle redox, qui génère une espèce réactive de l'oxygène, ou par des produits oxydants; la conséquence, c'est que l'on peut contrôler les mécanismes protecteurs intégrés de désintoxication et de réparation en ajoutant une concentration de métabolite qui est élevée par rapport au médicament racine. Ce qui se passe, c'est que vous forcez le seuil de fait en ajoutant ce métabolite. Et c'est ce qui se passe, selon moi, dans les expériences *in vivo* quand les métabolites donnent un résultat positif. D'après ce que je comprends, ces résultats positifs ne relèvent pas d'une mutation, ils représentent une manifestation de génotoxicité. Voilà pourquoi je ne suis pas encore sûr que de faibles concentrations d'œstradiol 17 β peuvent produire une réponse génotoxique *in vivo*.

Président

708. Merci. M. Guttenplan, je vous en prie.

M. Guttenplan

709. Il ressort de données récentes que l'on a détecté des adduits à l'ADN, c'est-à-dire des bouts d'ADN endommagés produits par la réaction de l'œstradiol avec l'ADN dans l'urine. Autant que je sache, ces données sont destinées uniquement à la publication. Toutefois, les taux relevés sont extrêmement bas et je me demande s'ils ont un rapport avec les propriétés cancérogènes.

États-Unis

710. Merci, M. le Président. J'ai une question qui complète, je crois, le commentaire de M. Guttenplan, et les points de vue exprimés par écrit par les experts: est-ce que les preuves scientifiques sur lesquelles les CE se sont appuyées pour rendre leurs avis confirment la conclusion selon laquelle l'œstradiol-17 β est cancérogène aux concentrations trouvées dans les résidus de viande de bœuf traité aux hormones de croissance?

M. Boobis

711. Je serai très bref, M. le Président. Je répondrai non, je ne suis pas persuadé, au vu des éléments de preuve, que les concentrations d'œstradiol-17 β relevées sur les bêtes traitées aux hormones de croissance peuvent provoquer un cancer chez les personnes exposées.

Président

712. Merci. M. Guttenplan, c'est à vous.

M. Guttenplan

713. On nous a demandé notre avis sur le potentiel, et ce potentiel existe; mais je pense être d'accord avec M. Boobis: dans la pratique et dans des situations réelles, le risque est minime.

Président

714. Merci. Les CE.

Communautés européennes

715. M. le Président, j'ai une question complémentaire sur un point précis que j'aimerais éclaircir. Faut-il donc comprendre qu'on ne peut dire qu'il n'y a pas de risque, mais que le risque est limité, minime pour reprendre vos propres termes, sans être nul?

M. Guttenplan

716. Le risque n'est pas nul. On ne peut vraiment pas le calculer à des concentrations aussi faibles, mais il pourrait être inférieur à 1 sur 1 milliard. On nous a cependant demandé de nous prononcer sur le potentiel, et ce mot "potentiel" me gêne dans mes réponses. C'est presque comme si l'on disait qu'il y a une possibilité, qu'il existe presque toujours une possibilité. Mais, en vrai, y a-t-il beaucoup de chances que cela se produise? Non.

Communautés européennes

717. Merci. Voilà, je pense, une précision importante. Nous parlons en ce moment des résidus de viande traitée aux hormones de croissance, et la réponse est que le risque n'est pas nul, qu'il est limité et qu'on ne peut le calculer. Il faut donc exclure le risque zéro; je pense qu'il était important de le

préciser pour le Groupe spécial avant de revenir à la question. Dans le groupe spécial précédent qui a examiné les substances en 1998, il y avait assis à votre place un autre expert du nom de George Lucier qui considérait à l'époque que les résidus présents dans la viande présentaient un risque de 1 sur 1 million; mais il est dit dans les rapports du groupe spécial suivant et de l'organe d'appel que sa conclusion ne s'appuyait pas sur des exemples concrets, sur des expériences concrètes qu'il aurait lui-même réalisées. C'est pourquoi la déclaration qui vient d'être faite est très importante. La conclusion selon laquelle le risque n'est pas nul résulte de l'observation de résidus dans de la viande traitée aux hormones de croissance; le risque est faible mais on ne peut le calculer. Pourriez-vous confirmer?

M. Guttenplan

718. Oui, c'est exact. Il est limité mais on ne peut établir à combien il s'élève. Je pourrais aussi ajouter que chaque fois que l'on cuit de la viande, on produit de nouveaux cancérrogènes; donc, chaque fois que nous consommons de la viande, nous augmentons les risques de contracter un cancer avec la viande, mais les probabilités sont très faibles.

Président

719. Je donne maintenant la parole à M. Boisseau et à M. Boobis, puis à nouveau aux États-Unis.

M. Boisseau

720. Merci, M. le Président. Concernant ce potentiel carcinogène associé aux propriétés hormonales de l'œstradiol, on est ramené à un problème général. Lorsque l'on conduit chez l'animal des études de carcinogenèse à long terme, on est obligé si on veut voir quelque chose d'utiliser des doses fortes qui n'ont rien de commun avec les teneurs en résidus dans les denrées, car si on utilisait des teneurs des quantités à peu près similaires aux teneurs de résidus, on ne verrait rien. Donc comme pour les tests courts de mutagène génotoxicité, on utilise des teneurs importantes et quand il y a un effet carcinogène, on établit une relation entre la dose et l'effet dans le domaine expérimental choisi. Une fois que ceci a été établi, et si effectivement on a cette relation effet-dose, le problème devient compliqué car il s'agit de l'extrapolation de ce domaine expérimental aux faibles doses pour savoir s'il y a un seuil et quel est l'effet potentiel associé à une faible dose. Et là on ne sait tout simplement pas faire. Donc le JECFA, comme d'autres comités, utilise le principe du facteur de sécurité. C'est vrai que c'est un système simpliste, c'est vrai qu'il est critiquable car, selon la pente de la relation effet-dose, un même facteur de sécurité va donner des protections différentes. Mais, comme disait Sir Winston Churchill concernant la démocratie, il disait que ce n'est sans doute pas un système idéal pour gouverner mais que les autres systèmes étaient pires.

721. Effectivement les modèles mathématiques d'extrapolation, selon le modèle que vous choisissez, selon les critères que vous prenez en compte à partir des mêmes données, vous donneront des résultats très différents à partir des mêmes données. Donc finalement le système retenu pragmatique vaut ce qu'il vaut, il n'est sûrement pas parfait mais il en vaut bien d'autres. Donc, quand on dit, comme ce que je viens d'entendre, à savoir que lorsqu'on a une relation effet-dose au terme d'une étude de carcinogenèse et qu'on ne peut pas dire que le risque soit zéro aux faibles doses, on en sait tout simplement rien, on ne peut pas dire qu'il existe, on ne peut pas dire qu'il n'existe pas. Donc pour se protéger et protéger la santé publique, le JECFA a pris le facteur de sécurité de 1 000, en général, qui je pense donne des garanties, mais on ne peut rien avancer, on ne peut pas prouver, on ne peut pas non plus alarmer les populations, parce que dans ces cas-là ce n'est pas uniquement les hormones, c'est tout le reste, c'est tout le travail qui a été fait par le JECFA pour d'autres substances, c'est le travail qui a été fait au niveau de l'Union européenne, parce que tout le monde travaille de la même manière. Alors attention lorsqu'on veut remettre en cause une méthode générale de travail à

partir des hormones, il n'y a pas de raison de s'arrêter aux hormones, il faut remettre en cause tout ce qui a été fait depuis 20 ans. Je vous remercie.

Président

722. M. Boobis.

M. Boobis

723. Merci, M. le Président. J'ai quelques observations du même genre et je ferai court. Premièrement, selon moi, le risque de cancer lié à l'œstradiol, aux concentrations auxquelles il est utilisé comme hormone de croissance dans le respect des bonnes pratiques vétérinaires, n'est pas appréciable. C'est la définition de la DJA; je pense donc que le principe du seuil et du facteur de sécurité, qui est largement appliqué pour les composés sans génotoxicité directe, est valable pour ce composé. Et, comme M. Boisseau l'a souligné, si l'on parle d'un risque non appréciable, c'est parce qu'aucun évaluateur des risques digne de ce nom ne conclura à un risque zéro, à une sécurité 100 pour cent garantie. Cela vaut pour toutes les évaluations des risques. Si les responsables politiques, les gestionnaires des risques, veulent qu'on leur assure un risque zéro, ils devront trouver les méthodes voulues pour ce faire. On n'en a pas encore trouvé, et je ne vois pas bien comment on pourrait faire une évaluation des risques qui apporte une telle garantie sans exclure toute exposition, ce qui voudrait évidemment dire la fin de toute utilisation de tous les composés qui présentent un risque; or ils présentent tous un risque. Merci.

Président

724. Merci. Je passe la parole au Canada, que je vois lever son drapeau depuis un bon moment.

Canada

725. M. le Président, naturellement si les CE ont une question complémentaire à poser et n'ont pas l'intention de poursuivre leur monologue ni de débattre avec les experts, nous pouvons attendre et nous poserons notre question après la leur.

Communautés européennes

726. Merci, M. le Président. Ce ne sera pas un monologue mais une question précise. M. Boobis, merci d'avoir expliqué qu'un risque non appréciable n'est pas un risque nul; il existe un petit risque. Mais on a retenu comme hypothèse qu'il s'élève à 1 sur 1 million, et qu'il vient des résidus présents dans de la viande traitée aux hormones de croissance selon les bonnes pratiques vétérinaires. C'est ce que vous avez dit?

M. Boobis

727. Ce ne sont pas exactement mes paroles, M. le Président. J'ai essayé de répondre le plus précisément possible. J'espère avoir été clair. Ce que j'ai dit, c'est qu'il y a un risque très faible, je n'ai pas dit qu'il est de 1 sur 1 million, ce pourrait être beaucoup moins que ça.

Communautés européennes

728. Mais ce n'est pas zéro.

M. Boobis

729. Je parle d'un risque potentiel, pas forcément réel. J'ai dit qu'on ne peut garantir à 100 pour cent l'absence de risque. Si c'était possible, je me réjouirais qu'un gestionnaire des risques nous fournisse la recette pour que cette garantie fonctionne avec n'importe quel composé. C'est le principe sous-jacent de toutes les évaluations des risques, à l'UE comme au JECFA, et dans les autres organismes qui analysent les risques imputables à des produits chimiques. Je ne veux pas entrer dans le détail des méthodes d'évaluation des risques, mais quelqu'un a demandé si le JECFA utilise des techniques de pointe pour l'évaluation des risques: la réponse est oui. Et, de manière générale, ces techniques sont encore reconnues dans le monde entier comme les meilleurs outils d'évaluation des risques présentés par les composés auxquels les êtres humains sont exposés.

Président

730. Merci. La parole est maintenant au Canada.

Canada

731. Merci, M. le Président. Je reviens sur la discussion d'hier concernant les éléments de l'évaluation des risques et notamment les circonstances dans lesquelles il convient d'examiner la relation dose-réponse. Plusieurs experts venant d'affirmer que rien ne prouve la génotoxicité de l'œstradiol, pensez-vous qu'il faudrait inclure un examen de la relation dose-réponse dans l'évaluation des risques liés à l'œstradiol?

Président

732. M. Boobis puis M. Boisseau.

M. Boobis

733. D'abord une précision: je ne pense pas que quiconque autour de cette table nie que l'œstradiol soit génotoxique *in vitro*; on n'a pas suffisamment de preuves pour dire qu'il est mutagène, mais nul doute qu'il est génotoxique *in vitro*. Mais il est clair que, au vu des preuves examinées, le JECFA a conclu à l'existence d'un mécanisme assorti probablement d'un seuil et, par conséquent, il serait bon et nécessaire d'analyser la relation dose-réponse dans les situations *in vivo* parce que, de l'avis des experts présents, il y aurait un seuil dans tout mécanisme sous-jacent.

Président

734. Merci. M. Boisseau.

M. Boisseau

735. Merci, M. le Président. Je voudrais faire un rapide commentaire sur le concept de risque zéro qui a été avancé par les Communautés seulement pour rappeler que, en ce qui concerne du moins les substances autorisées et délibérément ajoutées comme additif ou comme médicament vétérinaire, donc administrées aux animaux, ce concept de risque zéro a été abandonné depuis au moins 20 ans. Il n'est valide aujourd'hui que pour des produits interdits. Dans ce cas-là effectivement, la méthode analytique la plus sensible doit être utilisée pour vérifier l'absence de fraude. Si donc j'ai bien compris, en ce qui concerne l'œstradiol avec son risque carcinogène associé à un effet hormonal, on pense que l'extrapolation aux faibles doses ne permet pas d'éliminer le moindre risque, mais dans ce cas-là, je répète ce que j'ai déjà dit ce matin, il ne faut pas perdre de vue la caractéristique de l'œstradiol pour ne parler que de cette hormone, qui n'est pas un xénobiotique mais pour lequel une

partie des résidus provient naturellement de la physiologie des animaux. Donc si on infère que le risque zéro concernant les résidus les plus infimes d'œstradiol n'existe pas, de quoi parle-t-on encore une fois? Faut-il interdire la consommation de viande bovine au motif que sans traitement elle apporte sa contribution en termes d'œstradiol susceptible, si je tiens le raisonnement, de générer un risque, si faible soit-il, mais en tout cas qui ne sera pas zéro? Encore une fois, si on oublie l'administration de l'œstradiol, le risque, si faible soit-il, existe déjà avec la viande normale. Donc il faut garder cela en présence, ce qui impose une évaluation quantitative du risque puisque même sans l'administration d'œstradiol aux animaux on serait, je parle au conditionnel, exposés à ce risque-là.

Président

736. La parole est à Mme Tritscher puis à M. Boobis.

Mme Tritscher

737. Merci. Je voudrais faire quelques remarques d'ordre général et apporter des éclaircissements sur les évaluations de la relation dose-réponse. La distinction qu'il faut faire ici, dont nous avons déjà parlé hier – désolée si je me répète – est celle entre une évaluation qualitative et une évaluation quantitative de la relation dose-réponse. Une évaluation quantitative implique une extrapolation aux doses les plus faibles en dehors des expériences étudiées. Et cette extrapolation descendante va de pair avec plusieurs hypothèses intégrées à un modèle mathématique pour dessiner la courbe dose-réponse dans la fourchette basse des expositions. Que cela soit possible ou non à un degré d'incertitude raisonnable, acceptable, et avec des hypothèses qui soient acceptables, tout dépend des données disponibles. Cela ne dépend pas du composé, mais uniquement de la qualité et de l'adéquation des données en premier lieu. À cet égard, j'aimerais souligner que les discussions ne manquent pas sur l'évaluation de la relation dose-réponse et l'extrapolation aux faibles doses en particulier. Le Programme international sur la sécurité chimique a tenu une réunion de consultation d'experts internationaux sur l'évaluation de la relation dose-réponse en général, au cours de laquelle les experts ont défini une procédure en six étapes; les premières, peut-être les trois premières – je ne me rappelle pas très bien son articulation – les trois premières sont conformes, aboutissent à la dose sans effet indésirable observé et à la DJA, parce qu'il s'agit d'une évaluation de la relation dose-réponse qui ne comporte pas d'extrapolation à la fourchette basse des doses en dehors des concentrations observables. Mais ensuite, si la qualité, la fiabilité des données le permet, vous pouvez extrapoler aux doses faibles. Cependant, une telle extrapolation représente toujours un travail de modélisation mathématique, c'est l'estimation la plus réaliste. Mais il en résultera une estimation quantitative du risque, encore une fois, une estimation quantitative du risque à un certain degré d'exposition. Pour que cette évaluation de la relation dose-réponse se passe bien, il faut être en possession des données voulues, et je ne pense pas que ce soit le cas avec les hormones.

Président

738. Merci. M. Boobis.

M. Boobis

739. Je voulais juste insister sur cette question générale de l'acceptabilité du principe du risque zéro. C'est la définition d'une DJA retenue par l'EMEA pour limiter les quantités de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale, ce qui entre directement dans notre sujet d'aujourd'hui. La DJA est une estimation de la quantité de résidus, exprimée en microgrammes ou milligrammes par kilogramme de poids corporel, pouvant être ingérée quotidiennement pendant toute la vie sans créer de risque appréciable pour la santé. Par conséquent, l'EMEA, organe de l'Union européenne, n'a apparemment pas réussi mieux que nous, au JECFA, à trouver une méthode qui garantisse l'absence totale de risque.

Président

740. Faites vite, faites très vite.

Communautés européennes

741. Pour l'information de M. Boobis, je dois préciser que l'EMEA n'est qu'un service de la Commission européenne qui évalue les substances utilisées uniquement pour des traitements thérapeutiques, et non pour accélérer la croissance. L'explication qui précède n'a donc aucun rapport avec les résidus de viande traitée aux hormones de croissance. Ces derniers relèvent de l'EFSA. Mais, M. le Président, si vous permettez ...

M. Boobis

742. Est-ce que cela veut dire qu'on peut avoir un risque zéro dans d'autres circonstances, et puis-je demander aux CE la référence d'un document où trouver la méthode en question pour que je puisse l'appliquer dans mes travaux?

Président

743. Excusez-moi, il est déjà 13h.05 et à partir de maintenant nous n'avons plus d'interprète avec nous. Donc, si vous êtes tous d'accord, je vous propose de reprendre notre discussion cet après-midi avec d'autres questions des États-Unis. Nous nous retrouverons dans cette salle à 15 heures.

Après-midi du 28 septembre 2006

Canada

744. M. le Président, je voudrais aborder un point de procédure, qui a surgi après qu'on nous a rapidement montré à l'écran ce qui s'est révélé être un nouvel élément de preuve. Comme je l'ai signalé hier, je crois, nous avons voulu que cette réunion soit l'occasion, pour le Groupe spécial, d'examiner les différentes questions le plus possible avec les experts. Nous avons déjà eu des échanges de lettres avec vous et des éclaircissements sur la procédure à suivre, notamment concernant le genre d'arguments et de preuves que nous pourrions vous soumettre, vous avez déjà donné votre réponse, que vous avez renouvelée hier matin. Ces deux derniers jours, je pense que nous nous sommes souvent abstenus d'émettre des objections sur des points de procédure chaque fois que nous avons eu des déclarations qui tenaient plus de l'argumentation que de l'interrogation; mais je trouve très important de ne pas nous disperser. Nous n'avions encore jamais vu ce qu'on nous a montré à l'écran et, en ce sens, c'est un nouvel élément de preuve. Et si les CE proposent de présenter de nouvelles preuves, nous voulons que vous fixiez une règle disant qu'il est tout simplement interdit de produire de nouvelles preuves. Vous nous avez déjà avertis à ce propos, vous en avez parlé hier, mais, à ce stade, je pense qu'il faudrait plus qu'un rappel, il faudrait que le Président établisse une règle. Merci M.

Président

745. Merci.

Communautés européennes

746. Une précision. Le point en question pouvait vous être présenté oralement, mais c'était mieux de le faire au moyen d'un graphique, et il répondait aux commentaires exprimés par des scientifiques ce matin; il ne s'agit pas d'un nouvel élément de preuve. Si la délégation canadienne y voit une

information nouvelle qui n'avait encore jamais été communiquée, nous pouvons vous la fournir par voie orale. Nous voulions faciliter la compréhension du point en question. Et nous ne faisons que répondre aux déclarations de scientifiques. Nous ne vous avons donc rien dit de neuf; notre intervention s'inscrivait dans le déroulement normal de nos échanges d'aujourd'hui. Comme je l'ai dit, nous pouvons faire notre intervention oralement, ou à l'aide de graphiques pour que chacun comprenne bien les propos de l'un de nos scientifiques. C'est tout.

Président

747. Merci. La parole est d'abord aux États-Unis, puis au Canada.

États-Unis

748. Je commencerai par une brève remarque, M. le Président, puis j'enchaînerai par nos questions. Il est difficile de croire qu'un élément d'information répond à une question dès lors qu'il a été préparé en PowerPoint; selon moi, qu'il soit présenté oralement ou sur un support quelconque, je me sens obligé de soutenir le Canada sur ce point.

Président

749. Canada.

Canada

750. Merci, M. le Président. Je veux rappeler qu'un point présenté par des experts scientifiques qui font partie de la délégation de la Commission européenne constitue soit une déclaration d'expert, soit un nouvel élément de preuve dans la mesure où il sert à contester des faits avancés par les experts scientifiques du Groupe spécial. Si les CE ont une question à poser sur le contenu du dossier, qu'elles le fassent; mais si elles veulent nous interpeller sur un nouveau point, soit cela ne sera pas enregistré dans les déclarations de la délégation des CE, soit il s'agit d'un élément d'information nouveau, ce qui est interdit. Merci M.

Président

751. Bien. Les CE.

Communautés européennes

752. Peut-être une demande de précision qui s'adresse à la délégation canadienne. La délégation canadienne a fait allusion à un document cité par M. Sippell ce matin, de 2001. Je n'ai pas le souvenir qu'il se trouve dans le dossier. Le Canada a peut-être quelque chose à dire à ce propos.

Président

753. Les États-Unis.

États-Unis

754. Le document mentionné par M. Sippell figure en fait dans les observations des États-Unis sur les commentaires des experts, et ne se trouve donc pas dans le dossier.

Président

755. Oui, c'est à vous.

Communautés européennes

756. M. Boobis a fait référence ce matin à un document de Klein, dont nous ignorions l'existence, et que nous avons trouvé depuis. Est-ce qu'on ne pourrait pas faire un commentaire là-dessus? Je ne vois pas à quoi sert cette réunion si l'on ne peut pas faire de commentaire sur quelque chose qui vient d'être cité.

Président

757. Avant que je réponde à cette question, avez-vous quelque chose à dire sur le point soulevé juste avant par la délégation canadienne, quant à savoir si l'on se trouve devant un témoignage des experts de la délégation des CE ou un élément de preuve nouveau?

Communautés européennes

758. M. le Président, ce n'est ni l'un ni l'autre. Il s'agit simplement d'une question présentée sous une certaine forme, ou faite par voie orale; ce n'est ni une nouvelle preuve, ni un témoignage exceptionnel.

Président

759. Donc, ceci étant dit, le Canada et la délégation américaine sont-ils d'accord pour que la délégation des CE poursuive sa présentation orale sur tous les sujets possibles, avec ou sans illustration à l'écran?

Canada

760. Deux remarques, M. le Président. Tout d'abord, selon moi, nous sommes face à un problème de procédure. Je pense que ce sera au tour des États-Unis de poser leurs questions. Il est impossible de dire avant d'avoir entendu une question si l'information présentée constitue à nos yeux un témoignage d'experts ou une citation. Je ne sais pas ce que cela signifie. Mais, simplement, si un point qui ne figure pas au dossier est soulevé pour mettre en doute ou contester les déclarations des experts, et si nous n'en avons pas été informés, nous ne pouvons pas répondre à la question posée par les CE. Tout cela est à mettre en rapport avec les règles de procédure en place. Tout ce que je peux dire, donc, c'est que, pour vous rendre service et pour que l'on puisse continuer d'avancer, nous acceptons d'entendre la question. Nous nous réservons cependant le droit de poser un point de procédure et, à ce moment-là, de vous demander de refuser la question. Si cela peut aider à avancer, voilà notre position.

Président

761. À mon sens, il appartient au Groupe spécial d'accepter ou non comme des éléments de preuve tel argument ou bien les points de vue ou documents présentés. Je ne sais pas si, en qualité de Groupe spécial, nous devons prendre une décision sur ce point de procédure à ce moment précis, mais c'est le Groupe spécial qui décidera s'il convient d'accepter ces informations en tant que preuve, argument ou autre. Par conséquent, pour que nous ne soyons pas obligés de suspendre ou interrompre cette réunion, j'espère que la délégation des CE sera très claire sur ce point de manière que les États-Unis et le Canada puissent donner leur feu vert. Auriez-vous des éclaircissements à apporter sur le point soulevé par la délégation canadienne de nouveau?

Communautés européennes

762. M. le Président, pour être très francs, nous n'avons pas tout à fait saisi la question. La délégation canadienne est-elle en train de dire que les experts ou une partie de la délégation des CE ne peuvent intervenir pour apporter un point de vue scientifique sur les sujets abordés ici? Merci.

Président

763. La question n'est pas là, selon moi. Le Canada a la parole.

Canada

764. Je suis d'accord avec vous, M. le Président, la question n'est pas là.

Président

765. Les CE.

Communautés européennes

766. Le délégué canadien pourrait-il reformuler sa question?

Canada

767. M. le Président, c'est très simple. Il y a à l'écran quelque chose que nous n'avions encore jamais vu, que les experts ici présents n'avaient encore jamais vu; nous ne pouvons pas nous prononcer là-dessus. Qu'il s'agisse d'une observation, d'un élément de preuve, d'un argument, d'un témoignage d'experts, nous ne l'avons jamais vu; nous ne pouvons pas nous prononcer. J'ignore si les experts l'ont déjà vu. Un élément qui ne figure pas dans le dossier est arrivé dans le tableau, et c'est simplement cette remarque que nous faisons. Si les experts de la délégation des CE entendent dans la bouche des experts du Groupe spécial des propos qu'ils désapprouvent, s'ils ont dit quelque chose qui ne figure pas dans le dossier, ils peuvent le contester, mais ils ne peuvent apporter une information encore jamais entendue, parce que c'est simplement contraire aux règles.

Communautés européennes

768. Avant que vous preniez une décision, puis-je proposer une solution? Nous ne voulons pas insister, nous ne voulons pas bloquer plus longtemps le déroulement de cette réunion; nous ne projeterons donc pas cette diapositive mais nous aimerions qu'on nous laisse une minute un peu plus tard, pour dire oralement ce que nous avons à dire, comme nous avons fait nos commentaires oralement toute la journée d'hier et d'aujourd'hui, et nous n'avons ni vu ni entendu les observations du Canada, ni les arguments qu'il devait présenter verbalement, nous ignorons ce qu'il va dire maintenant. Nous sommes dans la même situation. Donc, pour ne pas créer de difficultés et pour éviter de prendre du retard, nous n'allons pas projeter la diapositive cette fois pour répondre au souhait de la délégation canadienne. Merci.

Président

769. Je pense que c'est là une réponse très positive de la délégation des CE, et j'aimerais rappeler à toutes les délégations que, ainsi que je l'ai indiqué hier en ouverture, cette réunion a pour objet de connaître l'avis des experts invités par le Groupe spécial sur les questions scientifiques et techniques à l'ordre du jour. Dans cet esprit, je pense que nous sommes ici pour adresser nos questions et commentaires aux experts afin de connaître leur sentiment et leur avis, sans que ce soit sous la forme

d'un exposé d'éléments de preuve ou de choses du même genre; j'engage donc les délégations, lorsqu'elles posent leurs questions, à s'abstenir de présenter des données, des éléments de preuve ou des documents nouveaux. Ceci étant précisé, les délégations américaine et canadienne acceptent-elles que la délégation des CE présente sa communication un peu plus tard dans le courant de l'après-midi? Je vais maintenant donner la parole à la délégation des États-Unis, comme je l'ai indiqué ce matin, parce que nous avons été interrompus dans notre discussion au moment où la délégation américaine posait ses questions. Bien. Les États-Unis, c'est à vous.

États-Unis

770. Merci, M. le Président. Pour poursuivre avec nos questions, j'aimerais passer à autre chose et parler des cinq autres hormones en cause dans cette affaire. Je m'adresse aux experts ayant de l'expérience dans l'évaluation des risques et qui ont abordé le sujet dans leurs réponses: est-ce que les preuves scientifiques sur lesquelles les CE se sont appuyées pour rendre leurs avis vont dans le sens de la conclusion selon laquelle il est impossible de faire une évaluation des risques pour ces hormones?

Président

771. J'invite les experts à nous faire part de leurs commentaires ou de leurs réponses. Les CE.

Communautés européennes

772. Merci, M. le Président. Il y a un ordre à respecter, je pense. Selon moi, c'est une question qui se rapporte à la gestion de risques. De la façon dont la question est posée, les experts sont invités à dire si les gestionnaires des risques que nous sommes peuvent faire une évaluation des risques. Je n'ai pas d'objection à ce que les États-Unis posent cette question, mais c'est une question qu'ils doivent adresser aux scientifiques qui s'occupent de l'évaluation des risques, pas aux gestionnaires des risques. Merci.

Président

773. Avant de donner le micro aux États-Unis, je demanderai aux experts s'ils ont un avis à donner ou un commentaire à faire sur ce point. Au départ, la question a été posée aux experts. M. Boobis.

M. Boobis

774. Je ne peux pas parler au nom des CE, mais je pense que ce qui vient d'être dit est tout à fait juste. Je peux parler au nom du JECFA, dont j'ai fait partie, et nous avons jugé que nous détenions suffisamment d'informations pour effectuer une évaluation des risques. Je ne sais pas si cela vous est utile, mais telle était la situation quand nous avons examiné les données disponibles sur ces cinq autres hormones.

Président

775. Merci. M. Cogliano.

M. Cogliano

776. Face à des questions comme celle-ci, je dirais qu'il est possible de faire des évaluations des risques jusqu'à un certain point. Le CIRC en fait, mais l'évaluation des risques s'arrête à l'identification des dangers et se conclut par une déclaration indiquant si ces hormones sont cancérogènes ou non. Au JECFA, l'évaluation se poursuit par la définition d'une DJA, ce qui veut

dire passer en revue les études sur l'animal, établir la dose à laquelle, selon le JECFA, on n'observe aucun effet indésirable sur la santé, au vu de toutes les informations existantes et compte tenu des facteurs de sécurité. C'est une autre évaluation des risques, plus poussée que celle que fait le CIRC. Si l'on voulait entrer davantage dans le détail, il faudrait examiner la courbe dose-réponse à des doses plus faibles pour essayer de prévoir ce qui se produirait à des concentrations très basses et s'il y aurait éventuellement augmentation du risque. Et je pense que la plupart des personnes ici présentes hésitent beaucoup à dire que l'on peut extrapoler les courbes dose-réponse pour définir avec précision une concentration quelconque. Je pense donc que, parfois, quand on demande de faire une évaluation des risques, ce n'est pas suffisant, il faudrait parler d'un type particulier d'évaluation des risques. Je pense qu'il est possible d'effectuer une évaluation des risques du style de celles que l'on fait pour définir une DJA, mais pas une évaluation des risques complète pour obtenir une courbe dose-réponse parfaite et prévoir ce que sera le risque à des niveaux d'exposition très bas.

Président

777. Très bien. Les États-Unis.

États-Unis

778. Pour rester sur la même ligne, il conviendrait peut-être de se poser la question suivante: est-ce que les preuves scientifiques sur lesquelles les CE se sont appuyées pour rendre leurs avis vont dans le sens de la conclusion selon laquelle toutes ces hormones sont cancérigènes aux concentrations que l'on trouve dans les résidus de viande de bêtes traitées aux hormones de croissance?

Président

779. M. Boobis.

M. Boobis

780. Selon moi, compte tenu des informations dont on disposait, il aurait été possible d'aboutir à la conclusion suivante: rien ne prouve qu'aux concentrations relevées dans la viande ces composés représentent un risque de cancer chez les personnes exposées.

Président

781. Merci. D'autres commentaires? Les CE.

Communautés européennes

782. M. le Président, je n'ai pas de question à poser tout de suite. Mais est-ce que je pourrai revenir sur ce point plus tard, si vous le permettez, de manière que la délégation canadienne puisse poursuivre son intervention?

Président

783. S'il s'agit d'une seule question, je donnerai immédiatement la parole à la délégation des CE, mais s'il risque d'y avoir plusieurs questions à la suite, je reviendrai sur le sujet ultérieurement.

Communautés européennes

784. Bien. Je voudrais demander à M. Boobis, et ensuite aux autres scientifiques, de préciser de quel type de risque on est en train de parler. Est-ce qu'on parle de la même chose qu'avant, du risque

qui n'est pas appréciable, ou du risque zéro? Je ne tiens pas à ce qu'on reprenne toute la discussion depuis le début mais, à notre avis, il n'est pas ici question d'un risque théorique, du risque zéro; il est question d'un risque qui n'a pas été mesuré, qu'il est difficile de quantifier. Voilà ce qu'il faut éclaircir, je pense, parce que différents régimes juridiques régissent l'œstradiol et les cinq autres hormones. Merci.

Président

785. M. Boobis.

M. Boobis

786. Dans le cas des cinq hormones et de l'œstradiol, le risque en question repose sur l'idée qu'il y a un seuil à toute réponse cancérogène et qu'il est donc possible d'appliquer le principe du facteur de sécurité largement suivi pour la définition d'une DJA; et quelle que soit la façon dont la DJA est définie par qui que ce soit, ces composés entrent dans cette catégorie. Je n'emploierai pas l'expression "risque non appréciable" parce qu'elle est régulièrement mal interprétée.

Président

787. Merci. Les États-Unis.

États-Unis

788. Merci, M. le Président. Juste deux ou trois questions. Je m'adresse aux experts qui se sont penchés sur l'évaluation des risques des CE. Est-ce que les preuves scientifiques, y compris les études épidémiologiques invoquées par les CE dans l'avis qu'elles ont rendu, confirment la conclusion selon laquelle d'autres risques pour la santé humaine, comme des effets sur le système immunitaire, peuvent être engendrés par la consommation de résidus de ces hormones se trouvant dans la viande de bêtes qui ont subi un traitement d'accélération de la croissance?

Président

789. Avant de passer le micro aux experts, je vois que M. Guttenplan a déjà levé son drapeau. La parole est à M. Guttenplan.

M. Guttenplan

790. En ce qui concerne les cinq hormones supplémentaires, si l'on dit que l'œstradiol ne présente pas de risque appréciable, alors ces cinq autres hormones présentent beaucoup moins qu'un risque appréciable parce que je ne vois rien dans toutes les études sur l'animal qui prouve que l'un quelconque de ces composés entraîne des effets génotoxiques ou cancérogènes.

Président

791. M. Boobis, c'est à vous.

M. Boobis

792. M. le Président, si quelqu'un a quelque chose à ajouter, je répondrai à la prochaine question.

Président

793. M. Boisseau veut-il répondre à la question maintenant ou bien y a-t-il un lien avec la question posée par les États-Unis?

M. Boisseau

794. Merci, M. le Président. C'était juste pour aller dans le sens de ce qui vient d'être dit suite à la question des Communautés. Donc je ne vais pas répéter ce qu'a dit M. Boobis concernant les conditions d'établissement de seuil de DJA, mais il y a un facteur de sécurité supplémentaire dont a parlé Mme Wennberg ce matin, je crois, c'est que l'exposition d'un consommateur aux résidus est très nettement inférieure à la dose qui serait acceptable au regard de la DJA. Donc il ne faut pas oublier qu'en dehors du facteur de sécurité qui a été déterminé et retenu pour déterminer une DJA, il y a un autre facteur de sécurité car la dose, le TMDI, la dose ingérée de fait est de très loin inférieure, de l'ordre de 4 pour cent pour l'œstradiol, à la dose qui serait tolérée au regard de la DJA. Donc il ne faut pas oublier cet autre facteur de sécurité qui minimise encore le risque si tant est qu'il existe.

Président

795. Y a-t-il un autre expert qui souhaiterait répondre à la question des États-Unis, pas à celle des CE? Les États-Unis.

États-Unis

796. Je répéterai simplement, M. le Président, mon autre question. M. Boisseau et M. Guttenplan ont très bien parlé du sujet du niveau de risque. Mais il s'agit de déterminer si les CE ont effectivement produit des preuves scientifiques qui confirment que l'un ou l'autre de ces cinq hormones va créer d'autres risques pour la santé quand elle sera utilisée pour accélérer la croissance du bétail.

Président

797. Merci. M. Boobis.

M. Boobis

798. Je n'ai rien vu qui prouve que les concentrations que l'on retrouve dans la viande lorsque les cinq hormones ont été utilisées selon les bonnes pratiques vétérinaires présentent un risque pour la santé humaine.

Président

799. Merci. Est-ce qu'un autre expert souhaite répondre? Les CE.

Communautés européennes

800. M. le Président, je pense que le moment est venu de vous présenter notre observation concernant le graphique. Nous pouvons le faire oralement à l'occasion de ce point précis, ce qui nous évitera de le faire plus tard. Je suppose que vous nous accorderez une minute ou deux, le temps de vous soumettre notre point de vue; il se rapporte à cette question précise.

Président

801. Puis-je demander à la délégation des CE de faire son intervention sous la forme de questions au lieu de nous présenter un exposé?

Communautés européennes

802. Je m'appelle Frederik Vom Saal et je suis professeur de biologie à l'Université du Missouri. Je suis heureux de pouvoir m'adresser au Groupe spécial et aux experts. Ma première question se rapporte à ce qui vient d'être dit, et j'aimerais la poser à M. Sippell qui a l'habitude du système. Les très petits écarts que l'on observe dans les études sur l'animal sont liés à des différences de grosseur de la prostate entre les animaux – et quand je parle de petits écarts, je parle de concentrations d'œstradiol libre de 0,05 partie par milliard, c'est-à-dire de 0,05 pictogramme par millilitre d'œstradiol; cela veut dire que des différences infimes concernant les niveaux d'œstrogène de base sont dues à des différences entre les individus; or on sait que les individus présentent des niveaux d'œstrogène différents et y réagissent différemment, et quand on administre de l'œstrogène supplémentaire à ces animaux, la réaction est plus forte chez l'animal qui a le taux le plus élevé d'œstrogène de base. Cela montre en fait qu'il n'y a pas de seuil parce que la concentration endogène d'hormone est déjà supérieure au seuil et que la quantité d'hormone qui s'ajoute, minuscule je le répète, inférieure à une partie par milliard, est décelable avec ces taux de base minimes. J'aimerais donc demander à M. Sippell s'il pense vraiment que, dans le cas de quelqu'un qui consomme de la viande contenant des œstrogènes, le niveau de base retenu doit être considéré comme nul dans une évaluation des risques classique faite pour établir une dose journalière admissible, ou si la quantité ajoutée à une concentration endogène qui dépasse déjà le seuil va aggraver le risque et les effets dus à l'hormone endogène. Est-ce que vous pouvez répondre à cette question?

Président

803. M. Sippell.

M. Sippell

804. Il est évidemment difficile de répondre à une telle question en qualité de clinicien, mais avec les faibles taux que nous rencontrons – je l'ai déjà dit plusieurs fois –, avec les niveaux très bas que nous avons mesurés avec ces nouveaux essais recombinants, il est tout à fait concevable que cet ajout d'œstradiol présente un risque chez les très jeunes enfants et en particulier chez les garçons prépubères, ce qui est logique vu l'extrême sensibilité des enfants prépubères aux œstrogènes produits à d'autres fins. Je pense à l'exemple que j'ai cité, celui du syndrome de Turner chez des jeunes filles traitées avec des quantités d'œstradiol vraiment infimes.

Mme Orozco

805. J'aimerais profiter de votre savoir et vous poser une question. Si, selon vous, l'ajout de quantités d'œstrogène aussi infimes crée un risque appréciable ou plus qu'appréciable, pourquoi n'observe-t-on apparemment aucun effet chez les enfants prépubères ou plus âgés qui consomment des œufs, de la viande et du lait?

M. Sippell

806. C'est une excellente question. Pour obtenir un important élément de réponse à cette question, il convient de se demander si, depuis 50 ans, la santé humaine a connu des changements liés au début de l'utilisation d'un très grand nombre de produits œstrogènes différents auxquels les enfants sont aujourd'hui exposés, produits chimiques dont la plupart ont commencé à être utilisés pendant la

Seconde Guerre mondiale. Pensons par exemple à l'évolution de maladies comme le cancer du sein ou de maladies connexes (comme le cancer gonadique ou les malformations de l'appareil génital).

Mme Orozco

807. Nous parlons donc des mêmes choses; je ne parle pas des produits chimiques et des résidus de produits chimiques, mais de l'élément hormonal naturellement présent dans les aliments d'origine animale.

M. Sippell

808. Je dirais qu'ils font partie de tout un ensemble de produits chimiques supplémentaires auxquels les êtres humains sont exposés et qui n'étaient pas en usage il y a 40 ans; et il n'est pas vraiment possible, pour les spécialistes de l'épidémiologie, par exemple, de dire s'il y a un risque accru, une augmentation de l'incidence du cancer du sein, du cancer de la prostate, de l'obésité. Toutes les choses qui ont un rapport avec des œstrogènes sont liées uniquement à une source en particulier, mais chacune de ces sources d'œstrogènes augmente le risque. Chacune agit indépendamment et elles se cumulent, et tout ce que vous ferez pour réduire une de ces sources de risque réduira le risque global. La réponse à votre question tient donc dans le constat que l'on fait à l'observation des évolutions de la santé humaine, selon lequel presque toutes les maladies liées à l'absorption d'œstrogènes se sont développées et sont associées à l'utilisation de produits de ce type dans les produits consommés.

Président

809. Je vais donner la parole à M. Boobis et à M. Sippell, puis à M. Boisseau pour qu'il leur réponde.

M. Boobis

810. M. le Président, juste pour que les choses soient bien claires, je voudrais dire brièvement une chose: le problème posé par les produits chimiques présents dans notre environnement et qui provoquent des troubles endocriniens constitue actuellement une des questions les plus complexes et les plus controversées en biologie. Il n'y a pas un consensus clair entre les scientifiques; des scientifiques de réputation ont des points de vue différents à cause de l'extrême hétérogénéité des données. On a pu lire dans plusieurs revues internationales respectées que l'on ne trouve pas de preuve directe d'effets indésirables. J'admets que l'absence de preuve ne prouve pas qu'il y a absence d'effets, raison pour laquelle je choisis mes mots avec soin, mais je voulais juste dire que nous abordons ici un énorme problème que, en tant qu'expert de ce groupe, je n'ai pas eu l'occasion ou que l'on ne m'a demandé d'examiner en réponse aux questions posées. J'ajouterai que, à ce qu'il me semble, les CE n'ont pas tenu compte de ce facteur dans leur évaluation des risques; je ne trouve nulle part de mention de l'un ou l'autre de ces documents publiés avant l'évaluation des risques des CE.

Président

811. Merci. M. Sippell.

M. Sippell

812. Vu que l'on manque d'études épidémiologiques sur les enfants qui mangent de la viande normale par comparaison avec les enfants qui consomment de la viande traitée aux hormones, on doit se contenter pour l'instant de preuves indirectes. Et quand nous parlons à nos collègues américains pédiatres endocrinologues, ils nous disent toujours – et c'est public – que la puberté arrive plus tôt

chez les filles américaines – en particulier dans les familles défavorisées, notamment noires et hispaniques – que chez les filles européennes. Toutes les personnes ici présentes savent que c'est aux États-Unis que l'on compte le plus d'enfants obèses, et que ce fléau se répand en Europe, mais heureusement, à un rythme plus lent. Il s'y ajoute d'autres éléments de preuve indirects qui sautent moins aux yeux.

Président

813. Merci. M. Boisseau.

M. Boisseau

814. Merci, M. le Président. C'était juste une question à poser au scientifique qui a parlé pour les Communautés. Il a dit qu'il y avait une tendance résultant d'une étude épidémiologique sanitaire. Est-elle corrélée effectivement, à son avis, à l'utilisation d'hormones de croissance dans le pays dont il parle, étant donné que depuis 20 ans on mange de plus en plus de viande, on vit de plus en plus vieux? L'étude épidémiologique à laquelle il fait référence, est-elle assez discriminante pour pouvoir établir une corrélation entre l'effet observé et la cause?

Président

815. Les CE.

Communautés européennes

816. C'est une question intéressante. Évidemment, dans beaucoup d'études épidémiologiques, il est très difficile d'établir l'existence d'effets cancérogènes. Mais une des questions qui se posent concerne l'utilisation de ces produits chimiques. Des tendances se dessinent depuis très peu de temps, comme celle que vient de signaler M. Sippell: l'évolution de l'âge de la puberté, qui est manifestement due aux œstrogènes, lesquels sont aussi liés au développement de l'obésité. Et donc, en rapport avec l'utilisation de ces produits chimiques dans le bœuf, nous avons des données sur la santé publique qui révèlent une multiplication des cas anormaux. Encore une fois, je suis d'accord avec M. Boobis: l'absence de preuve n'est pas la preuve de l'absence de mal, et il faut être prudent quand aucune étude n'a été faite qui permette d'en déduire qu'aucun effet n'est à craindre. [changement d'orateur] M. le Président, pour l'information de M. Boobis, je le renverrai à notre évaluation des risques de 1999, à la page 20, au paragraphe 2.3.2.3, où précisément M. Vom Saal est cité pour ses recherches en évaluation des risques, son nom figure dans l'évaluation, et ce paragraphe est justement intitulé "La question de la dose", et nous traitons de ce sujet dans notre évaluation des risques; il n'est donc pas vrai que nous n'en parlons pas dans notre évaluation, il y en a deux pages. Cela commence à la page 20. Merci.

Président

817. M. Boisseau voudrait prendre la parole.

M. Boisseau

818. Merci, M. le Président. Un commentaire très rapide suite à ce qu'a dit le Dr Sippell, faisant état de la tendance nette à l'obésité des enfants aux États-Unis. Mais il a également précisé que la situation se détériorait en Europe, dans les pays où les hormones de croissance sont interdites, ne sont pas utilisés. Donc je reviens à ma question sur l'aspect discriminant des études épidémiologiques, puisque dans deux systèmes différents – un système américain où on utilise les hormones de

croissance, et un système européen où on ne les utilise pas – en ce qui concerne la tendance à l'obésité des enfants on note, avec un décalage, un retard en Europe, mais une tendance analogue.

Président

819. M. Sippell.

M. Sippell

820. Mais la tendance à l'obésité est beaucoup moins forte en Europe; il n'y a qu'à voir les données produites par le (US) Centre for Disease Control; la plupart d'entre vous ont vu, je suppose, cette carte des États-Unis, où l'on remarque qu'année après année la situation se dégrade dans presque tous les États. Comparativement à l'Europe, le rythme de progression est beaucoup plus élevé aux États-Unis.

Président

821. Une parenthèse avant de continuer: comme je l'ai mentionné, le temps nous est compté, et je crains que ne nous puissions faire une pause-café cet après-midi. Mais le bar sera ouvert pour nous de 17 heures à 17h.30 et vous pourrez aller vous servir pendant nos débats. Bien. J'ajoute pour votre information que trois de nos experts devront nous quitter à 19 heures; j'espère donc que nous pourrons terminer avant 18 heures mais, en tout cas, nous ne pourrons pas aller au-delà de 19 heures. Après cette précision, je passe le micro aux CE.

Communautés européennes

822. M. le Président, nous avons promis au Groupe spécial de tout faire pour terminer à l'heure que vous avez indiquée, mais il y aura peut-être des questions que nous tiendrons à poser, et vous savez combien cette réunion est importante pour éclairer tous ces points. Si on ne réussit pas à terminer, qu'est-ce qui va se passer?

Président

823. J'espère donc que toutes les délégations coopéreront avec le Groupe spécial pour que nous puissions terminer nos discussions avant que ces experts nous quittent. Sans cela, nous n'arriverons pas à finir.

États-Unis

824. Est-ce que je continue à poser mes questions, M. le Président?

Président

825. Je vous en prie, allez-y.

États-Unis

826. En fait, pour rester bref, je n'aurai qu'une question. J'ai trouvé intéressant ce long débat sur l'œstradiol à la suite de ma question sur les cinq hormones provisoirement interdites, et qui n'ont pas leur place dans ce débat. Je demande aux experts qui se sont prononcés sur le sujet: les preuves scientifiques présentées par les CE dans l'avis qu'elles ont rendu confirment-elles que les oreilles de bœuf contenant des implants d'hormone entrent dans la chaîne alimentaire aux États-Unis? Si oui, en quoi consistent ces preuves?

Président

827. Est-ce qu'un expert veut répondre? Apparemment non.

Communautés européennes

828. Est-ce à nous de vérifier ce qu'il advient des oreilles de bœuf qui circulent aux États-Unis? En ce qui me concerne, je ne pense pas que cela relève de ma compétence.

États-Unis

829. Je vais essayer d'être plus clair, M. le Président. L'avis rendu par les CE en 1999 contient un passage, dans le chapitre sur les mauvais usages, où il est dit qu'il y a un risque à craindre des implants fixés aux oreilles de bœuf qui entrent dans la chaîne alimentaire humaine, et je me demande si les experts ont eu connaissance de preuves fournies à l'appui de cette affirmation qui corroborent cette hypothèse.

Président

830. Aucun expert ne souhaite répondre. M. Boobis.

M. Boobis

831. Je n'ai trouvé aucune preuve directe en ce sens. J'ai trouvé des études qui traitent des incidences éventuelles, mais pas d'étude portant directement sur de tels cas. Je ne suis pas expert et je ne pourrais pas dire comment les choses se passent mais, dans les documents que j'ai lus, je n'ai pas trouvé d'étude qui traite précisément de cet aspect et qui aboutisse aux résultats indiqués.

Président

832. Merci. Les CE.

Communautés européennes

833. M. le Président, les scientifiques ont probablement mal compris et, si vous le permettez, je voudrais revenir sur ce point que je trouve important. Nous avons fourni au Groupe spécial plusieurs pièces qui sont aussi mentionnées dans notre évaluation des risques. La question est de savoir si l'on a ou non vérifié pour de bon que l'on suit toujours de bonnes pratiques vétérinaires aux États-Unis; or les preuves que nous avons fournies font état de cas où les bonnes pratiques vétérinaires n'ont pas été respectées. Nos vétérinaires ont effectué des inspections précises aux États-Unis dont ils ont présenté un rapport écrit aux États-Unis et au Canada. Ces derniers connaissent ce rapport, où l'on trouve des exemples clairs de bonnes et de mauvaises utilisations. Je vous renvoie aux pièces n° 50, 52, 65, 67, 68.

Président

834. Cette question s'adresse-t-elle aux experts ou à la délégation des États-Unis? Je crains que les experts ne soient pas en mesure d'y répondre. Le Canada.

Canada

835. Je ne voudrais pas interrompre les États-Unis s'ils ont d'autres questions ou commentaires. Nous avons plusieurs questions, si vous le permettez.

Président

836. D'accord, allez-y, la parole est au Canada.

Canada

837. Je pense que nous allons commencer par une question complémentaire sur ce point. [changement d'orateur] Dans son commentaire sur l'une des définitions données au chapitre sur les termes et définitions employés, M. Boisseau a indiqué, en parlant de ces hormones, qu'elles sont implantées dans l'oreille puis que l'oreille est jetée. Dans leur commentaire à ce propos, les Communautés européennes ont estimé qu'il aurait dû dire que l'oreille serait jetée. Je me demande si M. Boisseau pourrait expliquer un peu la procédure d'exécution couramment suivie, si vous voulez, dans un abattoir pour éviter ou minimiser le risque que les contaminants entrent dans la chaîne alimentaire. Sans, peut-être, se limiter aux oreilles, mais en pensant aussi à d'autres types de contaminants comme les matières fécales, le poil, la peau, etc.

Président

838. Merci. M. Boisseau.

M. Boisseau

839. Merci, M. le Président. Je suis désolé, mais n'étant pas vétérinaire et inspecteur, je n'ai pas la capacité de répondre à cette question. Je suis navré.

Président

840. Canada.

Canada

841. D'accord. Nous avons quelques autres questions sur un sujet différent. [changement d'orateur] Merci, M. le Président. Je dois revenir un peu en arrière dans nos discussions. Désolé de reprendre un point qui a surgi indirectement dans certaines réponses des experts, et sur lequel il pourrait être bon d'avoir des informations complémentaires. Dans leurs commentaires, les experts ont fait allusion à des mécanismes d'homéostasie, ou à ce qu'on pourrait aussi appeler des systèmes d'équilibrage. Des experts pourraient peut-être nous expliquer le fonctionnement de ces systèmes d'équilibrage et l'influence qu'ils ont à de faibles doses d'œstradiol provenant de la viande d'animaux traités. Merci.

Président

842. Merci. Un commentaire? M. Boobis, c'est à vous.

M. Boobis

843. Ainsi qu'on l'a dit, le système endocrinien, dont le système œstrogénique fait partie, joue un rôle capital dans plusieurs fonctions physiologiques, et M. Sippell en a très bien décrit quelques-unes. Nous avons aussi entendu que notre alimentation contient naturellement des œstrogènes, et cela depuis longtemps. On nous a également dit que les taux d'œstradiol peuvent varier ou fluctuer et, le système d'alerte remplissant une fonction essentielle, il est important que l'organisme présente des taux d'œstradiol équilibrés qui lui permettent de produire les réponses nécessaires. Autrement dit, en termes courants, il existe un système d'autocontrôle du renouvellement de l'hormone, qui fait que tout

excédent hormonal trouve un contrepoids. Cela fait partie du rôle des hormones liantes; la globuline fixatrice de l'hormone sexuelle fixe une grande proportion de l'œstradiol normalement en libre circulation. L'homéostasie est donc un moyen d'empêcher des éléments extérieurs de déséquilibrer complètement un système très contrôlé. C'était juste une description générale; je ne veux pas dire que les choses se passent de cette façon dans tous les cas à toutes les étapes de la vie, mais je vous ai donné une explication générale de la régulation homéostatique de ces systèmes.

Président

844. Merci. M. Sippell.

M. Sippell

845. Je ne puis qu'être d'accord, mais il y a des exemples et des rapports – je parle de rapports d'observation, pas d'études épidémiologiques – où l'on voit des enfants exposés à des pommades contenant des œstrogènes qui leur ont été prescrites par erreur; j'ai eu personnellement affaire à des cas de ce genre: j'ai vu des petites filles faire des poussées mammaires et des poussées de croissance en plus de changer de comportement; une fois ces effets détectés et stoppés, comme le corps et l'hypothalamus réagissent d'une manière très sensible à la disparition de cet élément exogène, la petite fille entre dans une phase de puberté précoce centrale, ce qui pose un autre problème. Par conséquent, dans le cas d'une pseudo puberté précoce provoquée par des œstrogènes externes, quand leur apport est interrompu, l'organisme réagit par une puberté précoce centrale, ce qui pourrait être selon nous le mécanisme sous-jacent expliquant qu'une exposition chronique à une faible dose d'œstrogène chez les enfants prépubères déclenche une puberté avant l'heure. Je terminerai par un autre exemple: plusieurs observations ont été faites en Europe chez de jeunes enfants adoptés (du tiers monde) exposés à du DDT et dont beaucoup ont également manifesté une puberté précoce centrale une fois interrompu le contact avec ce composé œstrogénique exogène.

Président

846. M. Boobis puis M. Guttenplan.

M. Boobis

847. J'ai juste un commentaire, M. le Président, sur les études d'observation qui concluent à l'existence de changements, par exemple la survenue d'une puberté précoce, et sur le lien que l'on pourrait faire avec les concentrations d'hormones dans la viande. Or, comme n'importe quel épidémiologiste pourra vous le dire, il est très dangereux de vouloir comparer les évolutions de maladies entre deux pays à cause des différences importantes qui peuvent exister entre eux. Il est toujours possible d'attribuer la faute à un facteur donné; d'ailleurs, après tout, il est peut-être fautif, on ne sait pas. Mais c'est une des raisons pour lesquelles, dans une évaluation des risques, nous avons tendance à rendre nos conclusions en nous appuyant sur des preuves et non sur des conjectures. Et si nous comparons, par exemple, les États-Unis avec l'Europe, chacun d'entre nous pourra citer toute sorte de différences, dont certaines pourront expliquer que les maladies n'évoluent pas de la même manière; et il est impossible de dire si elles sont dues aux concentrations d'hormone et il est probable qu'il faudrait davantage mettre en cause d'autres différences clairement observées entre ces populations. En ce qui concerne l'homéostasie, j'ajouterai simplement qu'il s'agit essentiellement d'une question de dose. La toxicité ou les effets indésirables sont parfois assimilés à une cassure de l'homéostasie: dès que vous dépassez le niveau auquel l'organisme peut compenser par une régulation homéostatique, vous commencez à avoir des effets indésirables.

Président

848. M. Sippell.

M. Sippell

849. Je serai très bref. Si j'ai bien compris la documentation fournie, toutes ces expériences concernant l'homéostasie ont été réalisées sur des adultes, et non sur des enfants d'âge prépubère ou très jeunes, et je me demande si les mécanismes sont les mêmes chez les jeunes enfants que chez les adultes. Et vous avez dit que ces rapports ont été rédigés sur la base de conjectures; ce n'est pas du tout ça; les concentrations ont été mesurées chez ces personnes, chez ces patients, car il s'agit de patients et, au moins chez ces individus, on a le droit de faire des mesures.

Président

850. Si M. Guttenplan n'y voit pas d'inconvénient, je demanderai à M. Boobis de répondre le premier.

M. Boobis

851. Je n'ai certainement pas voulu dire que les rapports d'observation n'étaient que pure conjecture. Je parle des différences d'évolution entre les États-Unis et l'Europe, qui ont un lien avec les hormones de croissance utilisées dans la viande. Ce sont des conjectures parce que nous n'avons pas la preuve de ce lien. Ces conjectures peuvent paraître biologiquement plausibles à certains, mais ce sont des conjectures; nous n'avons pas de preuve directe de ces effets.

Président

852. Merci. M. Guttenplan, je vous en prie.

M. Guttenplan

853. En fait, je m'apprêtais à répondre à la question sur l'homéostasie, mais je voudrais juste dire un mot sur le dernier commentaire de M. Boobis. Ce ne sont peut-être pas des conjectures mais, souvent, on invoque la cohérence des observations faites. Or, oui, les tendances, les évolutions constatées avec le temps dans différents pays sont cohérentes par rapport aux effets des œstrogènes, mais aussi par rapport à beaucoup d'autres tendances observées. Je ne parlerais donc pas de conjectures mais, d'un autre côté, il est clair que l'on n'a pas la preuve directe qu'un composant en particulier explique l'évolution dans le temps des effets œstrogéniques ou des effets chez les enfants prépubères. En ce qui concerne le contrôle homéostatique, du moins sur les animaux de laboratoire, il est très facile de dépasser ce pallier. Il s'est publié de nombreuses études sur des animaux auxquels on avait administré des œstrogènes par différentes voies et où l'on avait observé des effets œstrogéniques. Les mécanismes homéostatiques jouent donc un rôle mais ne sont pas efficaces à 100 pour cent.

Président

854. Les CE.

Communautés européennes

855. M. le Président, sur ce point, j'ai trouvé très utile la précision apportée par M. Guttenplan. Donc, si j'ai bien compris, quand vous parlez de cohérence, vous voulez dire que c'est une explication

possible du phénomène observé. On ne peut pas dire que c'est la seule, mais c'est une des explications possibles. C'est bien cela?

M. Guttenplan

856. C'est juste.

Communautés européennes

857. Merci.

Président

858. Merci. Désolé, mais je ne vois pas toujours quand la délégation canadienne lève son drapeau. La parole est donc au Canada.

Canada

859. Merci. Nous sommes parfois moins exubérants que certains de nos collègues. J'aurais juste besoin d'un éclaircissement. Je dirai tout d'abord que la représentation diplomatique canadienne à Bruxelles est réputée pour sa surcharge pondérale de dix kilos; je veux dire par là qu'en moyenne, la première année, toute personne nommée là-bas prend dix kilos. J'ignore si cela a un rapport avec la quantité d'hormones présente dans le bœuf belge, mais cela a certainement quelque chose à voir avec les quantités de beurre consommées. Voilà la question que j'avais sur les exemples et les rapports évoqués par M. Sippell: il nous a cité des enfants exposés à des pommades contenant des œstrogènes; or je suis loin d'être un expert dans ce domaine, et même encore assez loin d'être un scientifique, mais j'ai cru comprendre que, avec les pommades, on voit qu'un médicament peut pénétrer dans notre organisme autrement que par la voie buccale; sachant que l'appareil intestinal mesure en gros neuf mètres de long et que ce qui arrive à l'intérieur ne prend pas le même chemin qu'une pommade qu'on applique, je me demande si finalement cette observation est justifiée. Et, bien sûr, je reviens sur les propos de M. Boobis et de Mme Orozco, selon lesquels on peut trouver ces œstrogènes ou des composés assimilés dans de nombreux végétaux. A-t-on jamais eu le cas, a-t-on jamais entendu parler d'un garçon qui est devenu une fille après avoir trop mangé de brocoli? Voyez-vous, c'est peut-être de ce genre d'information que l'on manque. Mais ma question s'adressait précisément à M. Sippell à propos des pommades. N'y a-t-il pas de différence entre se passer de la pommade et absorber quelque chose par voie buccale?

M. Sippell

860. Je vais vous répondre très brièvement. L'œstradiol-17 β est une substance extrêmement lipophile, ce qui signifie qu'il est absorbé presque entièrement par la peau d'un nourrisson, davantage que par la voie intestinale. C'est un fait connu depuis longtemps des pédiatres et des endocrinologues, et en fait, par exemple, le remplacement de la testostérone chez les adultes de sexe masculin se fait à l'aide de gels, crèmes et pommades à usage local.

Canada

861. Merci, M. Sippell, c'est exactement ce que je voulais entendre dire. Merci.

Président

862. Merci. A-t-on épuisé la liste des questions du Canada?

Canada

863. Dans la foulée de la discussion sur la cohérence et le rapport entre la consommation de résidus d'une hormone se trouvant dans de la viande d'animaux traités et l'apparition précoce de la puberté, si ma mémoire est bonne, on a signalé le fait que les cas de puberté précoce sont plus fréquents chez les Américaines d'ascendance africaine que dans d'autres populations. Je pose donc la question suivante: a-t-on la preuve que cette population consomme plus de bœuf traité aux hormones que les autres populations? Et s'il était prouvé qu'elle n'en consomme pas plus, qu'elle en consomme la même quantité en moyenne, ne faudrait-il pas en conclure qu'il y a cohérence entre le contact avec du bœuf traité aux hormones et le fait que l'on n'observe aucune incidence sur le moment de la puberté, parce que les pubertés précoces sont dues à d'autres causes?

Président

864. M. Sippell.

M. Sippell

865. Malheureusement, on ne possède pas de données épidémiologiques qui confirment ou infirment ce fait important, mais il en existe des preuves indirectes. On vient de faire en Allemagne une étude dont les auteurs ont comparé les habitudes alimentaires des enfants de différentes couches de la population – familles aisées, à revenus moyens, à faibles revenus – et ont découvert que les enfants des familles à faibles revenus consommaient beaucoup plus de mauvaise nourriture, davantage que les enfants des familles à revenus moyens ou aisées. Par exemple parce qu'ils ne font même pas un repas commun à la maison. Nous n'avons malheureusement pas de données scientifiques de cette nature, mais il pourrait très bien y avoir un lien à faire avec la progression de l'obésité. On sait aussi que les tissus adipeux entraînent en réalité une aromatisation qui transforme les androgènes des surrénales en œstrogènes. Il y a donc chez ces enfants (gras) un apport supplémentaire d'œstrogènes (par augmentation des androgènes surrénaux) qui provoque une puberté précoce.

Président

866. M. Guttenplan.

M. Guttenplan

867. Pour revenir sur la notion de cohérence, je dirais qu'il n'y a pas de cohérence entre les études ou, du moins, les statistiques sur les personnes noires ou d'origine hispanique et l'hypothèse selon laquelle l'œstrogène contenu dans le bœuf est à l'origine des effets constatés chez les enfants prépubères et autres effets œstrogéniques, parce que je suppose – mais je n'en suis pas sûr – que les personnes socialement et économiquement les plus défavorisées consomment moins de bœuf, à cause de son prix. Regardez ce qu'on achète au McDonald's: des frites et du coca cola.

Président

868. Merci. Nous sommes en train de trop nous éloigner de notre sujet d'aujourd'hui. La question du jour est de savoir si les preuves scientifiques sont suffisantes ou non pour que l'on puisse évaluer les risques posés par la consommation de bœuf aux hormones. Je pense donc que, pour que nous ne nous écartions pas de notre sujet, il faudrait que les délégations, les parties et les experts ne sortent pas de ce cadre de discussion.

Mme Orozco

869. M. le Président, pour ramener la discussion sur le problème que nous avons à résoudre, j'aimerais revenir sur une question soulevée, je crois, par les États-Unis il y a quelques instants, et demander aux experts s'ils pourraient s'exprimer l'un après l'autre, parce que le temps file, que vous allez nous quitter, qu'il va falloir prendre une décision, et que nous avons besoin de votre jugement. S'agissant des cinq hormones – progestérone, testostérone, trenbolone, zéranol et acétate de mélangestrol –, est-ce que les preuves existantes, les informations scientifiques existantes, étaient suffisantes pour que l'on fasse une évaluation des risques? On a commencé à répondre à cette question, et j'aimerais qu'on y revienne. Dites-nous si, selon vous, les informations étaient insuffisantes – auquel cas veuillez préciser lesquelles manquaient, à votre avis – ou si elles suffisaient à une évaluation des risques. Je crois que M. Cogliano était en train de répondre et d'expliquer que cela dépend du type d'évaluation des risques. Celle que nous avons en tête est l'évaluation des risques en quatre étapes couramment pratiquée de nos jours. J'aimerais donc beaucoup que l'on revienne sur ces deux points de la question et qu'on les éclaircisse.

Président

870. Qui veut la parole? M. Cogliano.

M. Cogliano

871. Je dirais que si vous pensez à établir une DJA dans le style du JECFA, les données suffisent pour exécuter les quatre étapes de l'évaluation des risques. Si vous voulez prévoir les risques à faible dose aux concentrations que l'on peut trouver dans de la viande traitée aux hormones, les données ne seront pas suffisantes parce que vous ne pourrez pas faire d'estimation sûre de la courbe dose-réponse. Je pense qu'il faudrait sortir de l'idée de "données suffisantes pour faire ressortir le risque créé par une forme particulière d'exposition à faible dose" parce que, souvent, pour les produits chimiques industriels, par exemple, les données nous sont fournies par des études sur les conditions de travail ou par des expériences réalisées à doses élevées, parce qu'on en conclut qu'un risque est possible à doses plus faibles et que l'on prend des mesures sans se poser la question de savoir si l'on a la preuve que la consommation de poissons pêchés dans l'Hudson va augmenter la concentration de tel produit. On ne fait pas fréquemment d'études à des doses très faibles; ce que l'on sait des hormones, on le tient souvent d'études réalisées sur l'animal avec des doses fortes, ou d'études à grande échelle sur des populations humaines, généralement des personnes qui ont absorbé des quantités importantes. Selon moi, il y a un hiatus entre le jargon des scientifiques et la formulation des questions par les hommes de loi, parce que je peux répondre que non, les données ne montrent pas qu'il est risqué de consommer de la viande traitées aux hormones. Je pourrais aussi dire que oui, il y a cohérence entre les données et le risque possible, et je pense que c'est de cette façon que les questions sont formulées. Je reviens à votre question: les données sont-elles suffisantes pour une évaluation des risques? Si l'on prend pour hypothèse qu'il existe un seuil, on a assez de données pour faire ce genre d'évaluation où l'on part d'un taux sans effet, que l'on divise par 100 ou 1 000. Si l'on ne prend pas pour hypothèse qu'il existe un seuil, les données ne sont pas suffisantes pour définir le risque à faible dose et pour prévoir qu'il sera de l'ordre de 1 sur 1 milliard ou de 1 sur 5 trillions; pour dire s'il est risqué de manger de la viande traitée aux hormones, parce qu'on ne peut établir la courbe dose-réponse. J'aurais plutôt tendance à penser comme cela, à utiliser le langage scientifique au lieu de poser une question qui appelle une réponse par oui ou par non.

Président

872. M. Boobis.

M. Boobis

873. À mon avis, on possède suffisamment de données sur toutes ces hormones pour faire une évaluation des risques, et les données vont dans ce sens. Dans une évaluation des risques déterministe, où il n'est pas nécessaire d'extrapoler à des taux d'exposition très bas, il est possible d'établir une DJA et de la comparer à la dose d'exposition estimative chez l'homme; et, au bout du compte, on voit que le taux d'exposition, comme le secrétariat du JECFA l'a expliqué, n'est égal qu'à une infime fraction de cette DJA, raison pour laquelle on a pu effectuer une évaluation des risques.

Président

874. Merci. M. De Brabander.

M. De Brabander

875. Oui, M. le Président, j'ai été un peu surpris, plus qu'un peu surpris, par la question des États-Unis sur les implants dans les oreilles de bœuf. Si ces implants devaient entrer dans la chaîne alimentaire, ce ne serait pas une bonne chose, je pense. Mais il a été fait référence aux bonnes pratiques vétérinaires et à leur application, et il est apparu – je cite la pièce n° 12 des CE – que la viande importée aux États-Unis dans le cadre d'un programme d'élimination des hormones et analysée dans des laboratoires européens contient malgré tout des hormones, premièrement, et contient, deuxièmement, des hormones interdites avec des bêtes de ce type. Ce sont les faits. Je demanderais donc – je ne me permettrai pas de vous poser des questions à vous, M. le Président – vous pourriez demander la chose suivante: si c'est ce qu'on observe avec un programme d'élimination des hormones, qu'est-ce que l'on trouverait sans un tel programme? C'est cela, la question. Tout ce qu'on a appris du JECFA, c'est tout ce dont on est en train de parler. Je ne me prononcerai pas sur l'évaluation des risques parce que je ne suis pas un spécialiste, mais il a toujours dit que l'on doit suivre de bonnes pratiques vétérinaires; or, ici, les données, les preuves réunies montrent clairement que, même avec un programme d'élimination des hormones, les bonnes pratiques vétérinaires ne sont pas suivies. Donc, comment être sûr que l'on suit de bonnes pratiques vétérinaires en l'absence de programme d'élimination des hormones? Et, ainsi que je l'ai indiqué dans ma réponse, il y a d'autres produits que les hormones que l'on peut utiliser pour accélérer la croissance, et ces produits peuvent avoir des effets plus importants que ceux des hormones. Et s'il n'existe pas de système de surveillance, comment peut-on être sûr qu'ils ne sont pas utilisés et que de bonnes pratiques vétérinaires sont appliquées?

Président

876. Quelqu'un a-t-il quelque chose à dire là-dessus? Merci.

Communautés européennes

877. J'ai une question à poser, au vu des preuves que l'on possède. M. De Brabander, on sait que, entre autres aux États-Unis, des hormones sont en vente libre. Est-ce que c'est là, vraiment, une bonne pratique vétérinaire, selon vous?

M. De Brabander

878. À mon avis, non. Normalement, en Europe, la réglementation est très stricte, ce qui nous pose un problème dans les laboratoires, parce qu'il faut supporter beaucoup de paperasserie pour se procurer une simple solution étalon qui servira à l'analyse d'échantillons. Quand on a besoin de toutes les doses de solution – ne serait-ce que de 20 milligrammes, de 10 milligrammes –, ce qui n'est pas suffisant pour provoquer une anabolisation chez une mouche ou une souris, par exemple, et ce qui

permet simplement de réaliser des analyses, il faut remplir des tonnes de papiers, alors qu'ailleurs ces produits sont distribués en vente libre.

Président

879. Merci. Voulez-vous prendre la parole?

États-Unis

880. Je ne veux pas empêcher qu'on réponde à la question de Mme Orozco; c'est une sorte de digression. Les États-Unis espèrent que l'on abordera ces points lundi, lorsque le moment sera venu de réfléchir aux éléments de preuve fournis aujourd'hui. J'aurais toutefois deux observations à faire; la première concerne la question posée par les États-Unis quant à savoir si les implants fixés aux oreilles de bœuf se retrouvent dans la chaîne alimentaire. C'est la conclusion, l'hypothèse à laquelle les CE sont parvenues dans l'avis rendu en 1999. Or, on n'en a simplement aucune preuve. Il n'y a rien, dans l'avis en question, à l'appui de cette conclusion. Mais s'il devait arriver que le programme américain d'élimination des hormones fasse apparaître dans la viande des concentrations supérieures à la normale, les États-Unis, nous pensons, et nous sommes prêts à en discuter lundi, possèdent un système très solide; et détecter les problèmes, y répondre et s'en occuper à l'intérieur d'un cadre réglementaire est, je pense, la meilleure façon d'aboutir à de bonnes pratiques vétérinaires plutôt que la preuve que ces bonnes pratiques ne sont pas respectées. Et, encore une fois, j'espère que l'on pourra parler de cet aspect plus dans le détail. Je ferai remarquer que, par ailleurs, les CE, qui ont décidé d'interdire ces substances, abritent un marché noir de ces produits connu de tout le monde, comme on peut le lire dans la communication de Stephany présentée par les États-Unis. Je pense donc que quand on évoque le manque de bonnes pratiques vétérinaires, on aborde une question assez complexe, que les derniers commentaires entendus ont peut-être tendance à simplifier un peu trop.

Président

881. La parole est au Canada.

Canada

882. Oui, j'aurais une question à la suite des commentaires de M. De Brabander: connaissez-vous, à l'Agence canadienne d'inspection des aliments, le Programme national de surveillance des résidus chimiques, et avez-vous eu l'occasion d'examiner les résultats produits par ce programme au cours, disons, des cinq dernières années?

M. De Brabander

883. Non, pas du tout. Je suis chimiste, je travaille dans un laboratoire, qui fait des contrôles de routine. Il y a des inspecteurs, des inspecteurs vétérinaires, des inspecteurs européens, mais je n'en fais pas partie.

Canada

884. Vous n'êtes donc pas compétent pour donner au Groupe spécial votre avis sur les mécanismes en place au Canada pour limiter ou empêcher les mauvais usages ou les abus de ces hormones.

États-Unis

885. Nous allons dans le même sens, M. le Président, et nous posons la même question à propos du dispositif de contrôles américain.

M. De Brabander

886. Je pense que la réponse à cette question n'est pas du rôle d'un expert. On a demandé aux experts que nous sommes d'examiner la documentation, et mon rôle n'est pas d'inspecter ce que font les États-Unis, ni le Canada. Mais les preuves sont là. Je me suis occupé des problèmes posés par l'importation de viande de porc des États-Unis. L'USDA m'a chargé de réaliser quelques analyses et quelques études à ce propos, d'où il ressort, à l'examen des urines, que des porcs doivent aussi être traités aux hormones. J'ai donc une expérience pratique dans ce domaine.

Président

887. Je trouve que le Canada a été interrompu très souvent dans ses questions, et je me demande s'il lui en reste à poser.

Canada

888. Une seule question sur les méthodes de détection des résidus, que nous allons poser. Je pense qu'elle s'inscrit à la suite d'une question du Groupe spécial et que MM. De Brabander et Boisseau y ont répondu tous les deux. Voilà. Imaginons une LMR dite Codex, une limite maximale de résidus fixée par le Codex, avec une méthode de détection assortie d'une limite de quantification suffisante pour permettre de déceler des résidus à cette LMR, par exemple une LMR de 10 microgrammes par kilogramme et une méthode de détection assortie d'une limite de quantification d'environ, disons, la moitié de cette dose, soit 5 microgrammes par kilogramme. Supposons maintenant que vous avez mis au point des méthodes d'analyse plus perfectionnées qui ont une limite de quantification plus basse, de l'ordre de 1 microgramme par kilogramme. Cela veut-il dire que la première méthode de détection, que l'on suppose appropriée à son objet, ne remplit plus sa fonction? Voilà ma question.

M. De Brabander

889. On touche ici à des détails très techniques de l'analyse, à des termes techniques comme la récupération. Qu'est-ce que la récupération? Prenons un morceau de viande, mélangeons-le à du méthanol, par exemple, et ajoutons-y des hormones. Quelle quantité va-t-on récupérer? Tout dépend de la méthode d'analyse et, le plus souvent, quand on fait cette opération, on obtient un taux de récupération qui est bas. Donc, si vous avez une LMR de 10 et si votre taux de récupération est inférieur à 50 pour cent, vous ne pourrez détecter aucun résidu. C'est aussi simple. D'autre part, il faut s'assurer que l'on détecte le composant sous la forme qui convient. Certains composants peuvent être liés, éventuellement sous une forme autre que celle que vous avez détectée. Il est impératif qu'ils se présentent sous une forme libre. C'est donc une question qui pourrait faire l'objet d'une conférence, je pense. Et peut-être qu'on pourrait faire une comparaison avec les voitures. Si vous roulez à 100 kilomètres à l'heure dans une voiture qui peut à peine aller plus vite, vous ne vous sentirez pas à l'aise; mais si vous êtes au volant d'une Ferrari ou d'un autre bolide qui peut filer à 220 kilomètres à l'heure, vous vous sentirez en sécurité à 100. C'est un peu la même chose avec la méthode d'analyse; si votre méthode permet de détecter aisément 1 ppd ou 0,5 ppd, il sera plus facile de mesurer avec plus de précision la LMR. J'espère avoir été clair.

Président

890. M. Sippell.

M. Sippell

891. Je vais juste compléter la réponse à votre question concernant la situation des enfants. Nous n'avons tout simplement pas, partout où il faudrait, la méthode, les outils d'analyse nécessaires pour

mesurer avec toute la précision voulue, et c'est pourquoi je pense que les données existantes ne suffisent pas. Et, comme je l'ai déjà dit, à cause de contraintes d'ordre éthique, ce n'est pas demain que nous obtiendrons les données dont nous avons besoin pour répondre à ces questions.

Président

892. M. Boisseau.

M. Boisseau

893. Merci, M. le Président. Je voudrais revenir à la question posée sur les méthodes d'analyse. J'ai déjà répondu, mais puisque la question est reposée, j'y réponds à nouveau. Il faut savoir de quoi on parle. L'hypothèse de départ était qu'il existait une méthode adéquate pour contrôler la limite maximale de résidus établie, c'est-à-dire que cette méthode a dû être validée. Cela veut dire, en particulier, que la limite de quantification est compatible avec la valeur de la DJA. Je ne parle pas de la limite de détection qui est inférieure, je parle de la limite de quantification. En plus, cette méthode doit satisfaire un certain nombre de critères définis par la norme ISO tels que la fiabilité, la reproductivité, la précision, la linéarité dans une gamme donnée de concentration, etc. À partir du moment où cette méthode analytique a été validée, elle doit aussi être praticable. Comme toute analyse a un coût, ce n'est pas la peine de choisir nécessairement une méthode ultrasophistiquée, car ce qui compte c'est de pouvoir rendre les contrôles économiquement intéressants. Donc, si cette méthode satisfait à tous les critères, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode plus récente, plus sophistiquée. Si d'autres laboratoires veulent utiliser une telle méthode, ma foi, pourquoi pas, mais si un laboratoire de contrôle est opérationnel et rend de bons résultats pour le contrôle de cette LMR avec une méthode qui aura peut-être dix ans mais qui est valide, je ne vois pas de raison pour la changer. L'intérêt d'une LMR, c'est justement la possibilité d'arrêter cette course à la performance en matière de méthode d'analyse puisque les analystes, comme d'autres scientifiques, ont cette capacité infinie de toujours améliorer, de toujours faire plus, de faire plus précis, de faire plus sensible, ce qui, en général, génère des analyses de plus en plus coûteuses. Donc, quand ce n'est pas nécessaire, ce n'est pas la peine d'investir dans ce domaine-là.

M. Boobis

894. Je voulais revenir sur cette question des informations suffisantes ou insuffisantes, et sur cette remarque judicieuse de l'un de mes collègues: il est très improbable que l'on puisse recueillir sur les enfants des informations qui permettent de réaliser une évaluation des risques pour des raisons d'éthique. Et cela vaut pour les substances œstrogéniques ou à action hormonale. Je voudrais juste réfléchir aux conséquences que cela entraîne, parce qu'il en découle qu'on ne peut faire une évaluation des risques quand il est impossible de réunir ou de se procurer certaines informations. Et si l'on ajoute qu'il n'y a pas de limite inférieure à la courbe dose-réponse pour l'œstrogène, et si l'on regarde tout l'éventail des composés et tout l'éventail des puissances qui caractérisent les substances à action hormonale – on voit combien les composés sont variés et nombreux –, faut-il conclure qu'on ne peut réaliser d'évaluation des risques sur aucun de ces produits? Je ne crois pas. Je crois qu'avec une connaissance solide de la biologie et de bons systèmes de référence, il est possible de faire des déductions intelligentes sur le risque que peut courir la population. Cela ne veut pas dire que les connaissances scientifiques ne peuvent pas présenter de lacunes, et des lacunes importantes, mais dire que nous ne pourrions jamais aller de l'avant sans certaines informations sur la population d'enfants visée, cela signifie qu'il sera impossible de faire quoi que ce soit avec ces composés, composés, comme je l'ai dit il y a une minute, d'une incroyable diversité, parce que nous avons dans l'idée qu'il n'existe pas de risque zéro dans le cas d'une substance à action endocrinienne.

Président

895. Merci. M. Miyagishima pour commencer.

M. Miyagishima

896. Merci, M. le Président. Je voudrais préciser que les attributions du Codex concernant les résidus de médicaments vétérinaires présents dans les aliments comprennent actuellement l'examen des méthodes d'échantillonnage et d'analyse employées pour déterminer les quantités de ces résidus. Et je citerai un document intitulé *Compendium of Methods of Analysis Identified as Suitable to Support Codex MRLs*. Ce n'est pas un document du Codex Alimentarius à proprement parler mais une liste de méthodes jugées utiles aux pouvoirs publics pour s'assurer que les concentrations de résidus présentes dans les échantillons de nourriture sont conformes aux LMR du Codex. Actuellement, ce compendium ne fait aucune mention des méthodes employées pour établir les concentrations d'œstradiol, de progestérone ou de testostérone, ce qui est logique vu qu'on ne trouve aucune LMR chiffrée à l'intérieur du Codex Alimentarius. En revanche, dans ce compendium, on recommande une méthode d'analyse pour l'acétate de trenbolone et le zéranol, pour lesquels le Codex a fixé des LMR, et pour l'acétate de mélangestrol, pour lequel le projet de LMR en est au stade 7 de la procédure d'élaboration suivie par le Codex.

Président

897. Merci. M. De Brabander.

M. De Brabander

898. Juste une petite précision, M. le Président, sur ce que M. Boisseau a dit au sujet de la LMR. Il a dit que la LMR avait pour fonction de stopper la course à la diminution des concentrations. C'est bien cela? Et j'ai pensé en entendant le JECFA dire que la LMR était vraiment fixée sur la base de preuves toxicologiques qu'elle n'avait rien à voir avec une quelconque technique d'analyse. Je n'ai pas compris qu'il veut nous empêcher, nous les chimistes, d'essayer de toujours mieux faire notre travail.

Président

899. Merci. Aucun commentaire des experts? Je donne donc la parole aux CE.

Communautés européennes

900. M. le Président, je voudrais prendre la parole pour poser une question à M. Boobis parce que dans sa réponse à la question n° 64 – je reprends ses termes exacts –, il a dit (et il est selon moi très important de bien le comprendre) que le niveau de risque résiduel n'a jamais été quantifié mais qu'on le juge socialement acceptable. Donc – si je me trompe, M. Boobis, corrigez-moi, je vous prie – cela signifie qu'il porte un jugement de valeur de son propre chef. Il admet que le risque résiduel n'a jamais été quantifié mais il continue en disant que, aux yeux de tous les scientifiques, pas des gestionnaires de risques mais de tous les scientifiques, ce risque serait socialement acceptable. Ma question est simple: pensez-vous que c'est là une position que peuvent tenir des scientifiques censés faire des évaluations des risques au sens strict? C'est ce que dit, par exemple, le Manuel de procédure du Codex. Si j'ai mal interprété vos propos, veuillez les préciser. Merci.

M. Boobis

901. Je vais les préciser. Vous les avez en effet mal interprétés et vous ne m'avez pas compris.

Communautés européennes

902. Pouvez-vous donc nous éclairer sur le sens de vos propos?

M. Boobis

903. Comme les évaluations des risques réalisées par le JECFA sont approuvées par le Codex, il est sous-entendu que celui-ci, en tant que gestionnaire des risques, a approuvé et fixé le niveau de risque qui est acceptable pour la société. Ce n'est pas quelque chose que le JECFA dit; il applique une procédure acceptable dans le monde entier, que l'UE elle-même suit pour établir les DJA. Par conséquent, cette procédure sous-entend que l'on a approuvé le niveau de risque sur lequel ce processus est basé. Ce n'est pas moi qui juge, mais les gestionnaires des risques. J'essaie simplement d'interpréter les conclusions tirées par les gestionnaires des risques pour que l'on puisse effectuer des évaluations des risques dans le respect des principes qui ont été approuvés partout dans le monde. Et, j'insiste, je ne porte ici aucun jugement de valeur.

Président

904. Merci. M. Boisseau.

M. Boisseau

905. La question posée est suffisamment importante au niveau des principes pour que je me permette de soutenir ce que vient de dire M. Boobis. Les experts au sein du JECFA, en particulier, mais c'est la même chose au niveau du CVMP, ne définissent pas un niveau de risque socialement acceptable. Ils ont une méthode de travail qui utilise – dans le cadre d'une approche déterministique – un certain nombre de facteurs de sécurité. D'ailleurs je note, M. le Président, bien que j'ai fait cette suggestion hier, on n'a pas évoqué la chaîne des facteurs de sécurité utilisés tout au long de la procédure jusqu'à la détermination des LMR. Il y en a toute une série et c'est dommage de ne pas l'avoir en tête, parce que cela donnerait peut-être une meilleure idée de la protection apportée par la méthode suivie par divers comités scientifiques. Encore une fois, le scientifique qui est chargé de l'évaluation du risque ne détermine pas *a priori*, ce n'est d'ailleurs pas son travail, un risque socialement acceptable. Il fait des recommandations en application d'une méthodologie qui, bien qu'elle a été non écrite, était connue de tout le monde, utilisée partout. Au niveau du Codex, le CCRVDF qui est l'organe de gestion du risque, parfaitement au courant de la méthode, était parfaitement capable d'accepter ou de ne pas accepter les DJA et les LMR. Il faut faire la part des choses en matière de gestion de risque entre ceux qui font des propositions et ceux qui décident finalement. Les gestionnaires du risque sont ceux qui décident, ce ne sont pas ceux qui proposent. C'est le cas dans d'autres agences comme l'AFSSA en France où j'ai travaillé. Chargée de l'appréciation du risque pour tout ce qui touche à l'alimentation, il est assez souvent arrivé à cette agence de faire des propositions en matière de gestion, mais c'est le ministère qui décide finalement, et jamais l'AFSSA n'a été critiquée pour les propositions qu'elle a pu faire en matière de gestion de risque.

Président

906. Bien, avant de céder la parole aux délégations, je voudrais leur rappeler que nos discussions doivent rester dans certaines limites de manière que les questions posées ne contiennent pas d'allusions offensantes. D'autre part, je pense que les parties ont épuisé leur liste de questions pour l'instant. Si c'est le cas, j'invite mes collègues du Groupe spécial à prendre le micro pour que nous puissions aussi poser des questions concernant le troisième domaine. Ceci étant dit, je me demande si les États-Unis veulent reprendre le micro. Bien. La parole est au Canada.

Canada

907. Merci. Nous avons juste quelques questions pour M. De Brabander, à propos de vos commentaires, quand vous avez dit qu'il existe des incitations économiques à une utilisation illégale des hormones. Je voudrais juste vous poser deux ou trois questions. À un moment de votre intervention, vous avez indiqué que les hormones peuvent avoir une influence négative sur le comportement; alors je vous demande ceci: si l'on augmente la dose d'hormone administrée aux vaches, est-ce que leur comportement va en être perturbé davantage? Et vous avez dit à un moment, je crois, que le bétail devient plus agressif. Donc, est-ce que l'augmentation de la dose d'hormone accroît l'agressivité?

M. De Brabander

908. Je pense que vous avez légèrement dépassé mon propos. J'ai dit que les hormones peuvent influencer le comportement, et on a fait des expériences, pas sur du bétail mais sur des rats, qui ont montré qu'une augmentation de la dose d'hormone les rendait plus agressifs. Voilà, c'est connu, ce sont des faits, rien que des faits. Je n'ai pas connaissance d'expériences qui aient fait apparaître une courbe dose-réponse d'agressivité en réaction à des hormones, du moins pas sur du bétail. On ne ferait pas ce genre d'expérience en Europe, en Belgique, pour des raisons d'éthique. Avant chaque expérience sur l'animal, il faut là aussi remplir des papiers, un certain nombre de papiers. Heureusement notre école a son propre comité d'éthique, un comité qui est contrôlé, qui voit quelles expériences peuvent être réalisées, ce qu'il est possible de faire. Je ne peux répondre à votre question parce qu'elle est trop large; tout ce que j'ai dit, c'est que les hormones influent véritablement sur le comportement, et c'est ce que l'on a vérifié sur des animaux de laboratoire.

Canada

909. Merci. Ma question était la suivante: si vous augmentez la dose, vous attendez-vous à trouver plus ou moins un rapport entre l'évolution du comportement et la quantité d'hormones, et à observer une augmentation du degré d'agressivité chez l'animal quand vous ajoutez des hormones, quand vous accroissez la dose bien au-delà de ce qui est recommandé?

M. De Brabander

910. C'est une question trop complexe pour que l'on puisse y répondre ici, je pense. Je pense que c'est un sujet pour un programme de recherche, et il y a certainement des gens qu'un tel programme intéresserait, mais nous ne pouvons pas répondre. J'ai simplement dit que les hormones ont une influence sur le comportement; c'est une appréciation qualitative, et je ne peux émettre d'appréciation quantitative pour l'instant.

Canada

911. D'accord. Merci. J'ai juste une autre question pour M. De Brabander. Savez-vous si l'administration d'hormones ou une surdose d'hormones a un effet sur la qualité d'une carcasse, je veux dire sur le niveau de qualité de la viande (catégorie A, catégorie États-Unis A, catégorie États-Unis AA, catégorie AAA)? Je sais que la qualité a un rapport avec l'étendue du persillé, avec la proportion de graisse dans la carcasse. Est-ce que l'administration d'une quantité d'hormones supérieure à ce qui est recommandé influe sur la qualité?

M. De Brabander

912. Là encore il est difficile de répondre après avoir étudié ces documents. Je n'ai pas parlé de supplément d'hormones, mais d'autres composants, et j'ai mentionné le zilpatérol, bêta-agoniste de la

troisième génération qui est légal au Mexique, et j'ai cité une expérience réalisée avec le zilpatérol. J'ai regardé dans la documentation ce que je pouvais trouver sur le zilpatérol parce qu'il nécessite une surveillance et une mise en conformité avec les programmes de surveillance adoptés pour d'autres bêta-agonistes. Nous avons découvert que le zilpatérol servait à des expériences et que, à ma grande surprise, les animaux utilisés n'étaient pas nets mais qu'ils étaient traités aux hormones que l'on trouve ordinairement aux États-Unis et qu'ils offraient une meilleure rentabilité. Donc si vous voulez savoir s'il existe des incitations à l'utilisation d'autres hormones de croissance, je vous réponds oui, il en existe, et ce sont les mêmes que celles que l'on trouve partout dans le monde: des incitations financières.

Président

913. Je pense que c'est votre tour, mais avant de passer le micro à mon collègue, je laisse la parole aux CE. Pour une question rapide.

Communautés européennes

914. M. le Président, je dois dire que nous aurions d'autres questions à poser à ce sujet. Je ne sais si cela sera possible maintenant ou plus tard.

Président

915. D'accord, allez-y.

Communautés européennes

916. Merci. Ma question a un rapport avec la discussion ... (fin de la bande) ... concernant la génotoxicité et les éléments de preuve dont on dispose, qui sont évoqués dans notre évaluation des risques et dans des documents que nous avons fournis ultérieurement, sur la génotoxicité *in vivo* – parce que M. Boobis a dit juste avant la pause que, à son avis, les preuves ne sont pas convaincantes; je pense que c'est plus ou moins le terme qu'il a utilisé. Donc, sur ce point précis, parce qu'il a fait référence à certains documents, j'aimerais donner la parole, si vous le permettez, à l'un de nos scientifiques, qui fera une brève déclaration et qui posera probablement une question sur ce point précis. Il s'agit de M. Metzler. Merci.

Président

917. Il y a une question pour M. Boobis? Allez-y.

Communautés européennes

918. Merci, M. le Président. Quelqu'un a dit que l'on n'a pas une preuve suffisante de la mutagénicité de l'œstradiol et de ses métabolites *in vivo*. Avant d'aborder ce point, je rappellerai simplement que, je pense, nous sommes tous d'accord pour dire que, premièrement, la mutagénicité de l'œstradiol qui altère l'ADN n'est pas due à la molécule d'œstradiol même mais à un ou plusieurs de ses métabolites obligés. Deuxièmement, ces métabolites réactifs, qui sont liés à l'ADN, qui créent des adduits à l'ADN, sont faiblement mutagènes, comme le montrent des études *in vitro*. Cependant, à ma connaissance, trois études ont apporté la démonstration de la mutagénicité *in vivo* de ces métabolites ainsi que de l'œstradiol, une étude chez les souris et deux études chez les rats. Comme M. Boobis l'a dit avec raison, dans la plupart des études, le métabolite suspecté d'être mutagène a fait l'objet de tests mais, dans une des études sur les rats, de l'œstradiol proprement dit a été administré en plus de ce métabolite, l'E₂, aux rats, ce qui a provoqué une augmentation de la fréquence des mutations dans les glandes mammaires. On dénombre donc trois études *in vivo* sur la mutagénicité de l'œstradiol et de

ses métabolites. Et j'ajouterai juste une petite preuve supplémentaire obtenue *in vivo*: il est démontré dans un document que les adduits mêmes des métabolites réactifs de l'œstradiol dont la mutagénicité a été constatée lors d'études *in vitro* sur des cultures cellulaires sont présents dans les tissus humains analysés, ceux de la poitrine. La présence de ces adduits a été prouvée, ce qui montre, à mon avis, que même chez des femmes normales il y a formation de ces adduits, et pour moi il n'y a aucun doute qu'un supplément d'œstradiol augmenterait la fréquence de ces adduits *in vivo*.

Président

919. M. Boisseau – mais d'abord les États-Unis.

États-Unis

920. Merci, M. le Président. Juste une remarque. Si les experts comptent répondre à cette question, j'espère qu'ils parleront des concentrations d'hormone utilisées dans les études que l'on vient de mentionner. À mon avis, on risque de s'apercevoir que les concentrations utilisées dans ces études sont nettement ou très nettement supérieures aux concentrations qui nous intéressent aujourd'hui, c'est-à-dire aux résidus d'hormone que l'on trouve dans la viande, mais je laisse aux experts le soin de dire ce qu'ils en pensent. Pas à l'expert des CE mais ...

Président

921. D'accord, merci, c'est clair. Je donnerai la parole d'abord à M. Boisseau puis à M. Boobis.

M. Boisseau

922. Merci, M. le Président. Lorsque l'on revient à la batterie tests courts pour laisser penser, pour conclure que l'œstradiol est associé avec un pouvoir génotoxique, un potentiel génotoxique ou un pouvoir mutagène, cela veut dire que l'on crédite l'œstradiol d'une capacité à induire des tumeurs par un canal autre que l'effet hormonal. Comme les tests courts sont des dépistages, ces hypothèses tout à fait valides au regard des résultats des tests courts doivent être confirmées lors des études sur animal, les études de carcinogenèse expérimentales. Donc, là je vais poser une question à M. Boobis qui est un spécialiste en la matière, est-ce que les études expérimentales de carcinogenèse, 18 mois chez la souris et deux ans chez le rat, ont permis d'identifier une apparition, une augmentation de tumeurs dans des tissus non hormono-dépendants qui serait prédictive des mêmes tumeurs chez l'homme? Je veux dire par là, est-ce que des tumeurs sont apparues ou se sont développées dans des organes non hormono-dépendants chez des animaux qui présentent des caractéristiques physiologiques et métaboliques telles que ce qui se passe chez ces animaux est prédictif de ce qui pourrait se passer chez l'homme? Merci, M. le Président.

Président

923. Merci. M. Boobis.

M. Boobis

924. Je voulais juste savoir de quelles études parlent les CE, pour que je puisse les regarder. Vous avez cité trois études qui ont donné des résultats positifs *in vivo*. Quelles sont-elles? Merci.

Communautés européennes

925. Puis-je répondre à cette question? Elles sont mentionnées dans la pièce n° 125 des CE; c'est qu'elles ont été fournies.

M. Boobis

926. Qui en sont les auteurs? Cela m'aidera à les trouver.

Communautés européennes

927. Le premier est Cavalieri, et je pense que M. Guttenplan fait aussi partie des auteurs. Désolé, mais il y en a plusieurs et je ne me les rappelle pas tous, mais ils sont sept ou ...

Président

928. M. Boobis, avez-vous besoin d'un peu de temps? Je pense que le secrétariat pourra vous communiquer les documents qui vous manquent. Bien. Entre-temps, est-ce que je peux donner la parole aux CE pour qu'elles répondent à la question de M. Boisseau? M. Boisseau, allez-y.

M. Boisseau

929. Excusez-moi, M. le Président. J'avais dirigé ma question sur M. Boobis, pas sur les Communautés.

Président

930. Merci.

M. Boobis

931. M. le Président, ce que j'ai devant moi en ce moment est la pièce n° 125 des CE, une étude non publiée. C'est bien cela?

Communautés européennes

932. Le projet que vous avez entre les mains est la version avant publication destinée à Internet. Depuis, le document a été publié et est paru en août 2006.

Président

933. Merci.

Communautés européennes

934. Il s'agit d'une étude où l'on trouve aussi les données originales dans les dernières pages.

Président

935. C'est à vous, M. Boobis.

M. Boobis

936. Je n'ai pas eu le temps d'examiner ces données. C'est une étude récente; il semble qu'elle ait paru il y a moins de six semaines. J'ai souvent été absent de mon bureau pendant ce temps, et je n'ai pas eu le temps de lire ce document. J'essaierai d'y jeter un coup d'œil et de vous donner mon appréciation dans la prochaine demi-heure.

Président

937. Merci beaucoup. Cela serait bien. Les CE veulent-elles prendre la parole?

Communautés européennes

938. Cette intervention nous convient et nous aimerions obtenir une réponse un peu plus tard. Merci.

M. Boisseau

939. Merci, M. le Président. Sans vouloir harceler M. Boobis, est-ce qu'il pourrait répondre à la question que je lui ai posée, mais peut-être ne l'a-t-il pas entendue parce qu'il était peut-être en train de consulter les documents qu'il venait de recevoir des Communautés.

Président

940. Avant de lui donner la parole, c'est au tour du Canada.

Canada

941. Excusez-moi d'interrompre la discussion. Juste pour un point d'éclaircissement. Mes collègues me disent qu'il se peut très bien que le document publié soit légèrement différent, ou différent sous certains aspects importants, selon la façon dont on le lit, du document présenté sous forme d'ébauche. Je voudrais donc juste que les personnes qui connaissent bien la version publiée nous confirment, puisqu'on parle de risque appréciable, nous confirment qu'elles peuvent nous garantir que le document publié est celui que nous avons en notre possession, ou bien qu'elles nous disent où sont les différences. Nous aimerions savoir s'il a été fait référence à l'article publié ou à l'ébauche d'article. Pardonnez notre confusion, mais je pense que des précisions seraient utiles, et nous ne voudrions pas que M. Boobis examine un document qui n'est peut-être pas celui que l'on a cité.

Président

942. Je pense que, sur cette question, M. Guttenplan pourra nous éclairer de sa réponse ou de ses commentaires, parce qu'il est un des auteurs. Nous lui demanderons de nous apporter ces précisions peut-être un peu plus tard. Est-ce que la question des États-Unis porte aussi sur le même point?

États-Unis

943. Juste pour dire que j'allais proposer à M. Boobis de l'aider dans sa recherche. Je trouve qu'il y a dans cette étude une section intéressante, la section 5.2.1. On y trouve plusieurs paragraphes qui pourraient nous éclairer sur la méthodologie et sur le rapport qu'il y a en fait avec ce différend. Cela suppose que j'ai sous les yeux la version non publiée que – eh non, c'est la version publiée – je ne sais plus de quelle version vient la pièce fournie par les CE.

Président

944. La parole est aux CE.

Communautés européennes

945. M. le Président, si vous regardez nos observations sur les commentaires des parties que nous avons envoyées le 12 juillet, vous verrez qu'il s'agit bien de tous les documents cités par M. Boisseau, M. Metzler, ils sont cités dans nos observations concernant la question n° 13. Ils ont donc bien déjà été envoyés au Groupe spécial, et les autres documents aussi, au moins le 12 juillet quand nous avons transmis ces documents. Vous verrez qu'ils sont explicitement cités, que les trois documents ont été mentionnés.

Président

946. Merci de cette précision. Malheureusement, M. Guttenplan a dû s'absenter une dizaine de minutes et je me demande s'il a suivi toute la discussion.

M. Guttenplan

947. Non.

Président

948. Le représentant des CE pourrait-il répéter brièvement son explication?

Communautés européennes

949. Je pense pouvoir répondre à la question, à condition que je l'aie bien comprise. Ce qui vous a été fourni en mai, juin ou juillet, c'est un document avant publication, une prépublication, c'est-à-dire non pas un projet, mais le document définitif diffusé sur Internet, parce que la revue où il est publié paraît habituellement deux ou trois mois plus tard. Il est donc identique et il a paru dans le numéro d'août; je me fais un plaisir de vous en fournir la référence: volume 1766, pages 63 à 78, Biochem. Biophys. Acta., comme on peut déjà le voir à l'état de prépublication.

Président

950. Donc, en attendant que M. Boobis soit prêt à répondre sur ce point particulier, pouvons-nous passer au point suivant sur l'évaluation des risques des CE? Si nous sommes arrivés au terme des discussions concernant le troisième domaine, je m'adresserai d'abord aux CE pour que l'on commence les questions sur le quatrième volet. Les CE, c'est à vous.

Communautés européennes

951. M. le Président. Si vous le permettez, je rappellerai que, pendant que M. Guttenplan était sorti, un membre du Groupe spécial, Mme Orozco, a demandé si les éléments de preuve étaient suffisants, et je pense que tous les scientifiques ont répondu, sauf M. Guttenplan, si je ne m'abuse. Pourriez-vous donc vous assurer que nous avons eu le point de vue de tous les experts sur ce sujet. Et il serait peut-être bon, si je puis me permettre, que Mme Orozco répète sa question si c'était possible. Merci.

Mme Orozco

952. Oui, M. le Président et MM. les experts qui secondent le Groupe spécial, j'ai posé une question, à laquelle j'aimerais obtenir des réponses aussi complètes que possible, parce que nous sommes dans la situation où les Communautés européennes, de leur point de vue, n'avaient pas en leur possession de preuves, d'informations suffisantes pour procéder à une évaluation des risques complète

sur les cinq hormones autres que l'œstradiol-17 β . J'ai posé ma question et j'ai demandé si, selon vous, les informations dont on dispose sont suffisantes pour que l'on puisse faire l'évaluation des risques en quatre étapes dont nous parlons.

M. Guttenplan

953. Les cinq hormones en plus de l'œstradiol? Je n'ai pas entendu parler d'une évaluation des risques complète, mais je pense qu'il y a assez de données pour une évaluation des risques comme celle évoquée par M. Cogliano.

Mme Orozco

954. Les termes ne sont pas toujours utilisés dans le même sens, mais nous sommes en train de parler des quatre étapes d'une évaluation des risques, sauf si l'évaluation des risques ne comporte pas ces étapes pour une raison valable; nous parlons bien en principe d'une évaluation des risques composée d'une identification du danger, d'une caractérisation du danger, d'une évaluation de l'exposition et d'une caractérisation du risque. Est-ce que les informations à notre disposition seraient, oui ou non, suffisantes? Dans la négative, qu'est-ce qui manque, d'après vous, qui nous empêcherait de faire une évaluation des risques complète?

M. Guttenplan

955. Je pense qu'on a entre les mains des informations suffisantes.

Président

956. Merci. M. Boisseau.

M. Boisseau

957. Je vais répondre de la même manière que M. Guttenplan dans la mesure où l'on considère que la méthodologie habituellement suivie par le JECFA est satisfaisante parce que c'est une méthode déterministique. Si maintenant on se réfère à une méthode probabiliste avec une extrapolation effet-dose aux faibles doses, il se peut que les données ne soient pas suffisantes. C'est pour cela que pour répondre à la question de Mme Orozco, je situe ma réponse par rapport à la méthode suivie par le JECFA.

Président

958. Merci. M. Boobis.

M. Boobis

959. J'ai un commentaire à faire sur une des études que l'on a citées il y a peu de temps. Est-ce que je peux vous en parler maintenant? C'est un commentaire sur une des études de toxicité mentionnées tout à l'heure. Il s'agit d'une étude *in vivo* sur l'œstradiol. Je note qu'on était dans le cas d'une dose élevée – toxique – et que le spectre des mutations, qui constitue une mesure très importante du mécanisme sous-jacent d'interaction avec l'ADN, n'est pas apparu sensiblement différent de ce qu'il était chez les animaux témoins, et qu'on a observé un spectre des mutations assez différent avec le 4-hydroxy-œstradiol, qui était le métabolite supposé, comme vient de l'expliquer M. Metzler, dans l'hypothèse où ce n'est pas le produit racine qui est responsable mais un métabolite. Par conséquent, à mon avis, cette étude n'est pas suffisante, en l'état actuel des choses, pour faire davantage foi que les

conclusions auxquelles nous étions parvenus auparavant, à savoir qu'à petites doses l'œstradiol ne provoque pas de réponse mutagène *in vivo*.

Président

960. Merci. M. Guttenplan, je vous en prie.

M. Guttenplan

961. Le spectre des mutations avec le 4-hydroxy-œstradiol était différent sur les animaux témoins.

M. Boobis

962. J'ai dit que le spectre des mutations était différent avec le 4-hydroxy-œstradiol, mais pas avec l'œstradiol, et si l'on prenait pour hypothèse que c'est par le métabolite 4-hydroxy que l'œstradiol produit cette réponse, on pourrait s'attendre à une différence pas très importante dans le spectre des mutations; or ça n'a pas été le cas.

M. Guttenplan

963. Nous ne savons pas combien d'œstradiol se transforme en 4-hydroxy-œstradiol, et il a été détecté *in vivo*, du moins les substances conjuguées, dans les tissus de seins de femmes, et on sait que le spectre des mutations n'est pas le même que chez les individus témoins.

Président

964. Merci.

M. Boobis

965. Est-ce que je pourrais répondre? Pour moi, le problème, M. le Président, c'est que le composé qui nous intéresse est l'œstradiol. Je ne vois aucune différence dans le spectre des mutations, qui est une signature de la réaction avec l'ADN, par rapport aux individus témoins. Il y a donc peut-être accentuation d'un phénomène qui se produit naturellement, et je répète que la dose d'œstradiol utilisée dans ces études était tellement toxique qu'en fait tous les animaux n'ont pas survécu.

M. Guttenplan

966. Oui, c'est un problème fréquent avec n'importe quelle étude toxicologique; il faut accroître la dose pour pouvoir observer quelque chose de significatif chez l'animal, et si vous voulez utiliser une dose modérée, vous n'aurez pas assez d'animaux pour réaliser l'expérience. Ce n'est donc pas différent de ce qui se passe avec les études toxicologiques habituelles.

M. Boobis

967. Des lignes directrices ont été établies pour les dosages dans les études où l'on observe des mutations *in vivo*. Que je sache, il n'est pas recommandé dans ces lignes directrices d'aller jusqu'à des doses qui peuvent être mortelles. On peut s'attendre à de légers signes de toxicité à la dose maximale, mais en aucun cas à des signes de mortalité, sauf à faire preuve d'héroïsme.

M. Guttenplan

968. Le 4-hydroxy-œstradiol n'était pourtant pas toxique, c'était juste l'œstradiol. Et c'est souvent ce qu'on fait: on teste le métabolite actif supposé. C'est courant dans les études classiques du métabolisme du benzpyrène, comme vous le savez, réalisées en bout de chaîne avec le produit final.

Président

969. Une dernière intervention de M. Boobis.

M. Boobis

970. Je suis tout à fait d'accord avec ce qui vient d'être dit. Dans le cas du benzpyrène, toutefois, le composé racine et le métabolite ont produit le même spectre des mutations, ce qui indique l'existence probable d'une intervention du métabolite dans la réponse. Mais quand je vois un spectre des mutations différent, je fais l'interprétation suivante: il y a autre chose qui se passe, qui ne signifie pas, absolument pas, une intervention du métabolite. Peut-être que la concentration était trop faible, mais on ne peut pas s'appuyer sur ces données pour conclure à une intervention du métabolite dans la réaction au composé racine. Je ne disais rien d'autre.

Président

971. Bien, plus de deux heures se sont déjà écoulées et nous n'avons pas encore abordé le principal sujet de cet après-midi. Je pense donc qu'il vaut mieux passer au volet suivant sur l'évaluation des risques, puis je donnerai la parole en premier aux CE pour qu'elles posent leurs questions aux experts. Les CE, c'est à vous.

Communautés européennes

972. J'ai une question pour les experts, qui s'adresse peut-être plus particulièrement à M. Guttenplan ou à M. Boisseau: nous savons que ces substances, les implants contiennent plusieurs de ces hormones qui, on nous a dit, ne sont presque jamais administrées seules, ce qu'a confirmé M. Boisseau dans sa réponse. Or l'évaluation toxicologique a été faite sur une substance unique. Donc, selon vous, dans quelle mesure est-il important de connaître les effets synergistiques possibles vu que, dans les faits, l'administration de ces implants fait intervenir plusieurs de ces hormones? Merci.

Président

973. Merci. M. Guttenplan.

M. Guttenplan

974. Je pense que les effets biologiques de l'œstradiol l'emportent tellement sur les autres effets que je ne m'inquiétera pas des effets synergistiques éventuels.

Président

975. Est-ce qu'un autre expert veut répondre? Sinon, la parole est aux CE.

Communautés européennes

976. M. le Président, je ne vois pas très bien en quoi cette section se différencie de la précédente. Dans vos instructions, vos indications, vous avez parlé de la section c) et d'une partie de la section d). Je voudrais donc que l'on réfléchisse à un aspect précis de l'évaluation des risques des CE dont nous avons discuté à la section précédente. Si vous me permettez de poser une question à M. Guttenplan.

Président

977. Bien sûr. Il n'y a pas de ligne de partage claire entre ces deux domaines. Vous pouvez poser toutes les questions qui vous semblent utiles.

Communautés européennes

978. Merci. Juste un point: si je vous ai bien compris, M. Guttenplan, vous avez dit que les preuves scientifiques concernant les cinq hormones étaient suffisantes pour une évaluation des risques. Mais dans votre réponse aux questions n° 61 et 62, vous avez déclaré autre chose. Pourriez-vous expliquer le pourquoi de cette différence? Vous avez décelé toute une série de lacunes alors que, par exemple, dans votre réponse à la question n° 61, vous faites référence à une évaluation de l'acétate de mélangestrol qui vous a semblé correcte. Pourriez-vous expliquer?

M. Guttenplan

979. Cela signifie qu'il n'y a rien eu à dire sur l'évaluation des risques.

Communautés européennes

980. Pourriez-vous nous en dire plus sur les lacunes que vous avez relevées et la question n° 62?

M. Guttenplan

981. Oui, dans ce que j'ai lu par la suite, je n'ai rien trouvé sur une présence éventuelle d'effets indésirables, et c'est pour cette raison que je pense aujourd'hui que l'évaluation des risques était correcte.

Communautés européennes

982. Est-ce que je peux formuler ma question d'une autre façon? Parce que j'ai l'impression d'un malentendu entre nous. Puis-je vous demander, M. Guttenplan, si, avec le recul d'aujourd'hui, votre réponse à la question n° 61 vous semble correcte?

M. Guttenplan

983. J'ai dit que les possibilités de faire une évaluation des risques varient d'un composé à l'autre, ce qui ne signifie pas qu'il est impossible d'en faire une; cela veut simplement dire que la précision de l'évaluation des risques est différente.

Communautés européennes

984. Vous avez également dit, par exemple, qu'il ne semble pas possible d'établir des DJA précises à ce stade.

M. Guttenplan

985. Par précises, je veux dire – si elles ne sont pas précises, on a simplement une fourchette plus large, mais ça n'empêche pas de faire une évaluation des risques.

Président

986. La parole est aux États-Unis.

États-Unis

987. Merci, M. le Président. M. Guttenplan a en fait répondu à notre question, qui était de savoir si ces éléments particuliers qu'il avait relevés dans cette question empêchaient vraiment de faire une évaluation des risques, ce qui n'est pas du tout la même chose que se demander si les données présentent quelques petites lacunes, si l'on peut vraiment faire une évaluation des risques convenable.

Président

988. Les CE, c'est à vous.

Communautés européennes

989. M. le Président, nous avons posé plus tôt une question sur le fait que les hormones sont administrées sous la forme de mélanges qui combinent plusieurs de ces hormones, et seul M. Guttenplan a répondu. M. Boisseau voudra probablement répondre. A-t-on besoin d'une évaluation des risques qui porte sur ces hormones telles qu'elles sont réellement administrées et non sur chacun des composés en question pris séparément?

Président

990. M. Boisseau, je vous en prie.

M. Boisseau

991. Ce genre d'étude a été faite pour la trenbolone, qui est administrée conjointement avec l'œstradiol, si je me souviens bien, et il n'avait pas été montré d'effets particuliers de potentialisation. Ces études concernant des associations d'hormones n'ont pas été faites pour toutes les hormones; le JECFA a estimé que dans la mesure où les récepteurs n'étaient pas les mêmes et que les propriétés biologiques n'étaient pas les mêmes, une potentialisation éventuelle d'un effet hormonal par l'action d'une autre hormone est peu probable. Donc cela a juste été fait au plan toxicologique au niveau de la trenbolone, ça je m'en souviens bien. C'est tout ce que je peux dire.

Président

992. Merci. Je voudrais remercier Mme Wennberg et M. Miyagishima de leurs communications et de leur présence à cette réunion. J'informe les délégations qu'ils vont nous quitter. Je redonne la parole aux CE.

Communautés européennes

993. M. le Président, je ne poserai pas de question tout de suite; nous attendrons d'avoir commencé l'autre partie pour intervenir.

Président

994. Très bien, les États-Unis ont la parole.

États-Unis

995. Merci, M. le Président. Une question pour tous les experts qui ont examiné l'évaluation des risques des CE et qui connaissent les quatre étapes d'une évaluation des risques: identification du danger, caractérisation du danger, évaluation de l'exposition et caractérisation du risque. En ayant ces éléments en tête, avez-vous décelé des failles dans l'avis rendu par les CE sur l'œstradiol-17 β ?

Président

996. Merci. Des volontaires? M. Boobis.

M. Boobis

997. Par rapport aux quatre étapes de l'évaluation des risques, ainsi qu'il en a été question plus tôt, pour diverses raisons, les CE ont eu tendance à centrer leur évaluation plutôt sur l'identification du danger. Elles ont commencé la caractérisation du danger mais sans la finir et, pour autant que j'ai pu le voir, il n'y a pas eu d'évaluation indépendante de l'exposition. Et donc, si l'on se place dans la perspective des quatre étapes de l'évaluation des risques, celle-ci ne peut certainement pas être considérée comme une évaluation complète.

Président

998. M. Boisseau?

M. Boisseau

999. Je voulais faire la même réponse que le Dr Boobis.

Président

1000. Merci. Les CE?

Communautés européennes

1001. Pouvons-nous enchaîner par une question? M. Boobis, votre réponse repose-t-elle sur l'idée qu'il y aurait un seuil, de sorte qu'en fait votre réponse ne vaudrait pas pour les cas de génotoxicité directe?

M. Boobis

1002. C'est en partie vrai, mais j'aurais espéré un certain travail de réflexion sur le type de génotoxicité et sur l'existence ou non d'un seuil, ce qui ne semble pas avoir été fait d'une manière très rigoureuse, et il n'y avait pas ce que j'appelle la force probante des preuves, une sorte d'équilibre entre la qualité des études et les effets étudiés.

Président

1003. M. Boisseau.

M. Boisseau

1004. Merci, M. le Président. Nous revenons toujours à ce problème de seuils; encore une fois les tests courts qui peuvent montrer un potentiel génotoxique ou mutagène ne sont pas faits pour déterminer des seuils. Si l'on veut savoir si effectivement ce potentiel est réel, il doit être confirmé par les études de long terme de carcinogenèse. Donc je me permets de reposer la question à M. Boobis de savoir si, dans les études long terme souris et rats, il a été possible d'identifier des tumeurs dans des organes non hormono-dépendants qui pourraient confirmer un potentiel mutagène observé dans des tests courts et si ces tumeurs éventuelles dans des organes animaux non hormono-dépendants sont prédictives de ce qui pourrait se produire chez l'homme?

Président

1005. Merci. M. Boobis.

M. Boobis

1006. Désolé, M. le Président, cette question m'a échappé et c'est pourquoi je n'y ai pas répondu plus tôt. À ma connaissance, les études sur les rongeurs n'ont pas fait apparaître qu'il existe des tissus cibles de la cancérogénicité qui ne soient pas hormono-dépendants et on pouvait s'attendre à ce que ces tissus soient les cibles d'une substance à action œstrogénique. C'est ce qu'indiquent les faits.

Président

1007. Cela répond-il à la question des États-Unis?

États-Unis

1008. Oui, M. le Président, merci.

Président

1009. Pas d'autre question des États-Unis? Et du Canada?

Canada

1010. Pas d'autre question du Canada.

Président

1011. Merci. Je donne la parole aux CE.

Communautés européennes

1012. Merci, M. le Président. En ce qui concerne cette dernière réponse de M. Boobis, nous aimerions intervenir et j'aimerais donner la parole à M. Alain Paris qui souhaiterait répondre à cela. [changement d'orateur] Pour rendre la politesse au Dr Boisseau, je vais m'exprimer en français. Je suis surpris du partage qui est fait concernant l'action des œstrogènes et leurs effets entre ce qui se passe par les récepteurs aux œstrogènes et ce qui passe via les phénomènes de génotoxicité. Pour revenir au phénomène de génotoxicité, c'est fondamentalement un processus aléatoire; et je me pose la question du bien-fondé de l'approche déterministe, tel que cela a été évoqué, qui semblerait plus efficace que l'approche probabiliste, sachant que cette approche déterministe, à mon avis, n'est pas capable d'envisager l'ensemble de ces phénomènes aléatoires.

Président

1013. Merci. M. Boisseau.

M. Boisseau

1014. Merci, M. le Président. Je ne suis pas un spécialiste dans ces domaines mais si je reprends ce que vous dites, et je suis d'accord avec vous, un phénomène reposant sur la génotoxicité ou la mutagenèse est aléatoire, cela veut dire que ce potentiel génotoxique, s'il existe, devrait provoquer, dans une étude de carcinogenèse, des tumeurs qui devraient concerner de manière aléatoire un certain nombre de tissus et pas uniquement ceux qui sont hormono-dépendants; d'où ma question tout à l'heure et il y a été répondu. Pour l'instant, les seuls tissus qui ont fait l'objet de développement de tumeurs sont hormono-dépendants. Cela ne va donc pas à l'appui d'un mécanisme de type génotoxique non hormonal. Ensuite, évaluer de manière statistique l'effet aux faibles doses, c'est un autre problème.

Président

1015. Merci. M. Guttenplan, c'est à vous.

M. Guttenplan

1016. Les effets génotoxiques, du moins les effets mutagènes, sont aussi tributaires, parfois extrêmement tributaires, de la prolifération cellulaire, de sorte que les tissus hormono-dépendants, dans le cas d'une distribution aléatoire d'un effet génotoxique, seront les premiers à faire apparaître des effets génotoxiques. Il n'est donc pas surprenant d'observer des effets chez l'animal dans des tissus hormono-dépendants. On pourrait évidemment suivre le même raisonnement dans le cas d'un mécanisme non hormonal. D'un autre côté, on pourrait également suivre le même raisonnement à propos d'un modèle hormonal comme modèle génotoxique, mais même un modèle hormonal est tributaire des effets mutagènes; simplement, le phénomène est spontané et n'est pas le produit de l'œstrogène.

Président

1017. M. Boobis, voulez-vous ...? Les CE souhaitent prendre la parole.

Communautés européennes

1018. Si vous permettez que l'on revienne sur ce point, Alain Paris. [changement d'orateur] Probablement les tumeurs qui sont détectées, au regard de l'administration des œstrogènes, sont révélées dans un processus terminal de stimulation, et là on conjugue phénomènes d'initiation et de promotion, sachant que la promotion est extrêmement dépendante du récepteur aux œstrogènes. Mais cela se superpose au phénomène d'initiation très précoce qui se déroule via l'activation, la bioactivation de la molécule d'œstradiol ou de ses métabolites principaux que l'on va trouver comme résidus, en particulier œstradiol alpha.

Président

1019. Merci. M. Boobis ... La parole est aux États-Unis.

États-Unis

1020. Pardon d'interrompre M. Boobis. Je voulais juste signaler que je n'avais pas vu de question dans la déclaration qui venait d'être faite, et revenir sur ce qu'a dit le Canada un peu plus tôt concernant la présentation de preuves et je me demande si nous posons des questions aux experts consultés par le Groupe spécial ou si les parties apportent des preuves par l'entremise de leurs propres experts à ce stade. Merci.

M. Boobis

1021. J'allais faire à peu près la même observation. Nous entrons dans le domaine de l'interprétation des données. Selon moi, les données peuvent être interprétées comme indiquant une génotoxicité non mutagène *in vivo*, en présence d'une réponse quelconque, avec un seuil. Mais on peut avoir une autre interprétation des données. On m'a demandé ici un avis, un avis scientifique, sur la base de la totalité des éléments de preuve. Je vous ai donné mon avis. Donc, quand la discussion tourne sur l'importance des processus d'initiation et de promotion dans les tumeurs endocriniennes, tout dépend de l'interprétation des effets observés de ces composés. Comme je viens de le dire, selon moi, ils n'étaient pas l'idée d'un mécanisme d'initiation *in vivo*.

Président

1022. Merci. M. Cogliano.

M. Cogliano

1023. Merci. Je pense que la remarque selon laquelle tout est question d'interprétation, comme M. Boobis vient de le dire, est en fait au cœur de la querelle à laquelle nous assistons ici. Je ne suis pas vraiment compétent pour dire s'il existe ou non un seuil, mais ma longue expérience de l'évaluation des risques me permet de dire que c'est la question scientifique de fond qui se pose ici. Et donc, dans le souci d'être le plus utile possible au Groupe spécial, le JECFA a estimé dans son évaluation que l'on pouvait retenir l'hypothèse d'un seuil même en présence de signes de génotoxicité, parce qu'il a pensé qu'un mécanisme hormonal intervenait probablement. Il a donc supposé qu'il y avait un seuil, il a calculé la DJA puis il a procédé à une évaluation. Or à la lecture des documents fournis par la Commission européenne et à la lumière des arguments que nous entendons depuis deux jours, il me semble que les CE se refusent à imaginer l'existence d'un seuil. J'ai parfois l'impression que, à cause d'une génotoxicité possible, elles rejettent l'hypothèse d'un seuil, et parfois j'ai l'impression qu'elles rejettent l'hypothèse d'un seuil parce que ces produits chimiques pourraient avoir d'autres effets à des doses faibles; mais comme elles se refusent à imaginer l'existence d'un seuil, elles disent qu'elles ne peuvent réaliser une évaluation des risques du fait qu'elles ne peuvent anticiper la courbe dose-réponse. Voilà quels sont, à mes yeux les arguments des deux parties. Je pense que la façon dont les questions sont formulées conduisent parfois à répondre aussi bien par oui que par non, mais je crois que c'est là la question scientifique de fond qui distingue l'évaluation du JECFA de celle des CE; le fait de reconnaître ou non qu'il existe un seuil pour ces composés.

Mme Orozco

1024. M. Cogliano, je ne voudrais pas paraître procédurière, mais ce désaccord est-il arbitraire? Désolée, mais il faut qu'on ait les moyens d'apprécier ce qui a été fait; or, certaines fois, les professionnels, les scientifiques, sont en désaccord sur beaucoup de choses et, d'autres fois, la quantité d'informations, la qualité des informations, ne permet pas forcément de telles différences. Quelle serait donc votre appréciation?

M. Cogliano

1025. Je me refuse à utiliser le qualificatif "arbitraire" parce que ce mot a un sens pour les juristes mais pas vraiment pour moi; je dirais toutefois qu'il y a depuis longtemps une pomme de discorde entre les scientifiques, qui se demandent s'il existe pour les cancérogènes des seuils dus à différents mécanismes. Et la raison de cette controverse tient, selon moi, aux hypothèses sur lesquelles les scientifiques se fondent pour évaluer les risques. En réalité, on manque de données, nous avons entendu que vous ne pouvez pas catégoriquement dire de manière scientifique qu'il existe un seuil, mais beaucoup d'indices amènent de nombreux scientifiques à conclure qu'il en existe un. Je crois que nous sommes vraiment devant un désaccord légitime entre scientifiques qui ne date pas d'aujourd'hui. Je ne veux pas parler d'arbitraire, je pense que c'est plus une affaire de jugement scientifique.

Mme Orozco

1026. ... bien sûr, de légitimité, de pondération ...

M. Cogliano

1027. Je ne pense pas que l'on puisse faire des études qui arrivent à convaincre quiconque de l'existence ou de l'absence de seuil.

Président

1028. Je pense qu'il y a aussi un rapport avec la fameuse période de latence sur le long terme et les effets cumulatifs d'une exposition répétée aux hormones en cause. J'ignore si le mécanisme de réparation de l'ADN est suffisamment efficace pour effacer ce genre d'effets dommageables dans la durée. J'aimerais connaître le point de vue des experts là-dessus. M. Boobis.

M. Boobis

1029. Quand nous faisons des expériences sur le potentiel cancérogène de substances chez l'animal, nous utilisons naturellement des doses en fonction de ce que nous appelons la durée de vie, je veux dire pas la vie au complet, mais une partie très importante de la durée de vie: deux ans pour les rats, 18 mois pour les souris; et c'est pendant cette période que la latence éventuelle doit se manifester. On prend en considération l'accumulation des dommages, l'état de réparation de l'ADN et tout autre facteur susceptible d'entraîner une progression des effets, et il y a évidemment plusieurs phases dans l'évolution d'un cancer. On sait parfaitement aujourd'hui qu'il faut la présence de plusieurs phases imbriquées pour avoir une tumeur maligne, et on en tient donc compte dans un modèle expérimental. Dans le cas d'une étude épidémiologique, il faudrait faire un suivi de plusieurs décennies pour pouvoir mettre au jour une telle latence si l'effet étudié était l'apparition d'un cancer.

Président

1030. Que se passe-t-il si l'ADN est endommagé pour des raisons qui nous échappent à cause de l'incertitude scientifique qui caractérise le monde d'aujourd'hui et si les effets indésirables apparaissent au bout de 30 ou 40 ans? Est-ce que les techniques ou les mécanismes d'évaluation des risques actuels sont suffisamment sûrs face à des problèmes de ce genre? M. Boobis.

M. Boobis

1031. Notre postulat, dont il y a tout lieu de penser qu'il est raisonnable, c'est que les effets observés s'étendent sur toute la durée de vie de l'organisme, raison pour laquelle nous utilisons pour nos essais

toxicologiques des organismes qui vivent peu longtemps. Nous utilisons des rats ou des souris, qui ne vivent que quelques années; sinon, sur des espèces d'une longévité plus grande, il faudrait faire des tests sur des périodes de 40 ou 50 ans. Nous partons du principe que des effets qui ne se manifestent pas pendant l'existence d'un rongeur ne devraient pas apparaître, toutes choses étant égales par ailleurs, pendant l'existence d'un être humain. Et il y a aujourd'hui beaucoup d'éléments qui militent en ce sens. Pour un certain nombre de cancérogènes, le CIRC a calculé que, après une première exposition, il se passe environ le quart d'une vie avant que ces tumeurs deviennent apparentes, et cela est vrai chez les rongeurs, c'est vrai chez les chiens et c'est vrai chez les humains. Je pense donc qu'il est raisonnable de supposer que si un effet doit se manifester pendant l'existence, il sera détecté au cours de ces expériences et laissera donc prévoir des effets possibles durant toute la vie d'un être humain de manière générale.

Président

1032. Merci. M. Boisseau et ensuite M. Guttenplan.

M. Boisseau

1033. Merci, M. le Président. Je voudrais revenir sur ce que vient de dire M. Boobis. Si le protocole qu'il a décrit doit permettre, en cas de résultats positifs dans les tests expérimentaux, de prévoir un effet manifeste chez l'homme au bout d'une durée raisonnable, comment se fait-il, si on plaide pour une absence de seuils pour ce genre de cancer lié aux œstrogènes, que les études épidémiologiques humaines qui se sont développées de manière extrêmement importante depuis 20 ans n'ont pas réussi à faire sortir du bruit de fond ce type de cancer?

Président

1034. Merci. M. Guttenplan, c'est à vous.

M. Guttenplan

1035. J'ai deux observations. Vous avez évoqué le mécanisme de réparation de l'ADN dans les essais sur le long terme. Lorsque l'ADN est endommagé, il est habituellement réparé assez vite, en l'espace de quelques heures ou journées. Si la cellule se divise avant réparation, vous avez une mutation. Du moins – je devrais dire ça autrement. Si elle se divise et si les dommages sont tels que la division n'engendre pas une reproduction exacte de la molécule d'ADN initiale, il peut en résulter une mutation. La mutation est permanente, elle ne peut disparaître et donc, si elle se produit, le niveau de risque augmente. Cependant, comme je l'ai indiqué, la plupart des mutations sont sans danger, la majorité des gènes qui mutent ne donnent pas lieu, disons, à un cancer ou à d'autres effets biologiques indésirables. Par conséquent, le plus gros des dommages est réparé, mais les dommages deviennent permanents dès lors qu'ils n'ont pas été réparés avant la division cellulaire. En ce qui concerne le seuil pour les œstrogènes – et là je m'adresse aux experts –, si l'on prend pour hypothèse que les cancers dus aux œstrogènes ont une cause hormonale et non génotoxique, on supposera que cette cause hormonale résulte de mutations préexistantes et que, donc, ces mutations préexistantes, les cellules porteuses de ces mutations préexistantes, sont le produit d'un cycle de renouvellement et d'une division imputables à la stimulation œstrogénique. En l'absence de seuil de la stimulation œstrogénique, il ne pourra y avoir de seuil pour les effets hormonaux de l'œstrogène, parce que les effets génotoxiques, les effets de l'œstrogène, sont indirects, l'œstrogène amplifie les effets génotoxiques. Je ne sais pas s'il existe un seuil pour les récepteurs d'œstrogène; je vous dis tout cela simplement à titre d'information.

Président

1036. Merci. M. Boobis.

M. Boobis

1037. Il y en a un, et nous l'avons mesuré. Les cellules endocriniennes sensibles présentent un seuil pour les effets mitogènes de l'œstradiol, c'est très clair, et nous ne sommes pas les seuls à l'observer; beaucoup d'études l'ont démontré. Je parle des effets mitogènes, pas d'autres effets mentionnés ici et sur lesquels je ne suis pas qualifié pour entrer plus dans le détail; mais s'agissant des effets mitogènes sur, par exemple, la glande mammaire, l'un des organes qui nous préoccupent au plus haut point, il existe clairement un seuil à la division cellulaire. Et c'est très logique, vous ne voudriez pas que l'œstrogène en circulation stimule la division cellulaire à n'importe quelle concentration; il doit faire partie de ce mécanisme de régulation homéostatique qui permet à l'organisme de signaler une division cellulaire au besoin en surrégulant la concentration d'œstrogènes.

Président

1038. Merci. Les CE.

Communautés européennes

1039. M. le Président, nous sommes heureux que vous ayez posé ces questions, qui tombaient à point nommé, selon nous. Et plusieurs scientifiques nous approuvent. Comme nous n'avons pas d'autre question, nous ferons une déclaration sous forme de question parce que nous aimerions intervenir. Ce sont des sujets importants. Nous n'apporterons aucun élément de preuve nouveau, nous avons juste des observations à faire sur ce qui s'est dit pour éclairer le débat.

Président

1040. Encore des observations sous forme de questions?

Communautés européennes

1041. Oui. M. Boobis, dans les observations que vous avez faites, vous mentionnez la présence de seuils pour les actions induites par des récepteurs, que l'on retient pour établir une dose journalière admissible. Il est très clair qu'aux très faibles doses, l'œstrogène se lie à ses récepteurs, puis, à mesure que les récepteurs sont occupés, plus la dose d'œstrogène augmente, plus ils sont inhibés, jusqu'à ce que la réponse disparaisse; c'est ce qu'on appelle la courbe dose-réponse diphasique, connue depuis 50 ans. Puis l'œstradiol commence à se fixer aux récepteurs androgènes, avec un début de stimulation et d'inhibition d'un jeu de gènes entièrement différent et un jeu de réponses entièrement différent. Si la courbe dose-réponse commence à une dose très forte, ce que vous obtiendrez sera un ensemble de phénomènes extrêmement bizarre, c'est-à-dire la fixation d'œstrogène aux récepteurs androgènes. Vous l'utiliserez comme dose sans effet indésirable observé, à partir de laquelle vous calculerez une DJA, et la partie basse de la courbe dose-réponse vous échappera complètement, partie qui est qualitativement différente et que l'on ne peut absolument pas prévoir d'après ce qui se passe dans la partie haute. Mis à part le fait que l'on a une quantité endogène d'œstrogène qui milite contre l'idée d'un seuil, pourriez-vous expliquer comment vous calculez une DJA exacte avec une hormone fonctionnant au moyen de mécanismes multiples qui donnent des courbes dose-réponses très variées que l'on n'examine jamais dans une évaluation des risques?

Président

1042. M. Boobis.

M. Boobis

1043. M. le Président, voulez-vous que je réponde à cette question?

Président

1044. Comme vous voulez.

M. Boobis

1045. Je me lance. Il y a trois éléments à considérer. Le premier est la question du seuil. Je suis sûr que M. Vom Saal est au courant des études récentes faites dans le cadre d'expériences transcriptomiques, qui consistent à regarder toutes les formes d'expression d'un gène dans un tissu sensible aux hormones, et un seuil est clairement apparu pour chaque transcription génétique dans ces études. Il est donc difficile de comprendre que l'on puisse contester l'existence d'un seuil. Dans nos propres études où nous avons suivi une approche protéomique pour voir les protéines qui changent à l'intérieur de la cellule, nous avons abouti à une conclusion identique. Il existe des concentrations ou des doses d'œstradiol-17 β au-dessous desquelles rien ne change, rien. Maintenant, la seconde partie de la question, qui est de savoir comment nous sommes arrivés à une dose, à un niveau sans effet indésirable observé à partir duquel nous avons fixé une DJA. J'ai dit plus tôt que nous avons procédé à une évaluation holistique des données. Notre premier souci ne concerne pas la réponse intermédiaire mais les réponses indésirables. Quelle est la conséquence pour l'organisme, y a-t-il un effet indésirable sur la reproduction, le développement, la cancérogénicité? Après avoir ainsi examiné la totalité des données disponibles, nous avons été heureux de constater l'absence d'effet observable et, du coup, indésirable – j'insiste bien sur indésirable. Et c'est le postulat retenu par tous les organismes d'évaluation des risques dans le monde entier. Merci.

Président

1046. Merci. Oui, les CE.

Communautés européennes

1047. Est-ce que j'ai droit à une question à ce propos? Le problème qui se pose, c'est qu'à l'extrémité haute de la courbe dose-réponse, on a des effets indésirables qui passent par un système entièrement différent du système par lequel agit l'œstradiol avec des doses environ 1 000 fois plus faibles que les doses effectivement utilisées pour l'évaluation des risques; je suis d'accord, on observe des effets indésirables, qui disparaissent ensuite, mais il y a tout un ensemble d'autres effets indésirables qui échappent à notre attention et qui peuvent se produire à des niveaux plus bas. Et je suis totalement d'accord pour dire qu'il y a différents seuils de déclenchement d'une action sur les gènes, et la concentration endogène d'œstradiol est suffisante pour tous les dépasser. Et quand vous ajoutez de l'œstradiol, vous modifiez tout le profil génétique observé; la revue PNAS a d'ailleurs publié l'an passé un article de Toshi Shioda qui l'explique avec force détails.

Président

1048. M. Boobis.

M. Boobis

1049. Les études que j'ai mentionnées reposaient sur l'hypothèse de taux d'œstrogène normaux. Plusieurs articles sont parus au cours des trois dernières années qui montrent que, dans cette situation, on ne s'écarte pas du niveau de référence pour quelque transcription que ce soit. En ce qui concerne cette courbe dose-réponse en forme de U à des doses très faibles, je dirais simplement, encore une fois, que c'est un point qui donne lieu à beaucoup de controverse parmi les scientifiques et je ne pense que nous puissions trouver une solution ici; il s'agit d'un problème important qui est posé par des informations controversées. Je pourrais vous renvoyer à des articles qui font apparaître d'autres résultats. M. Vom Saal peut citer de nombreux articles qui corroborent sa thèse, c'est tout à fait vrai. Mais, je répète, actuellement il serait juste de dire qu'il se pose dans la communauté scientifique une question qui n'a pas encore trouvé de solution.

Président

1050. Merci. Il n'y a pas de confusion sur ce point. Bon, je ne sais pas s'il faut continuer notre discussion sur ce sujet particulier vu qu'il sera 18h.15. Une question des CE.

Communautés européennes

1051. M. le Président, si vous me le permettez, je donnerai la parole à l'un de nos scientifiques qui aurait aussi une remarque à faire. Il s'agit de Mme Annie Sasco, experte en épidémiologie.

Communautés européennes

1052. Bien. Je serai donc brève. Je voudrais juste faire une remarque parce quelqu'un a demandé pourquoi les épidémiologistes ne décèlent aucun effet, et je ne suis pas certaine que cela soit tout à fait vrai. L'épidémiologie, c'est-à-dire l'étude des maladies qui surviennent et des facteurs de risque qui existent dans les populations, peut s'exercer à deux niveaux. Premièrement au niveau d'une population – et il en a été déjà question ce matin quand on a examiné la proportion de maladies qui peuvent être liées à des facteurs hormonaux dans différents pays. Et cette observation concorde avec l'hypothèse selon laquelle ces produits peuvent accroître le risque de cancer hormono-dépendant, mais il y a d'autres explications possibles. Et c'est un sujet très complexe, parce que le cancer est une maladie due à de multiples facteurs, donc à des facteurs autres que les hormones, et que d'autres facteurs de risque interviennent et jouent un rôle. Elle est caractérisée par une longue période de latence; il faut étudier par exemple le régime alimentaire suivi il y a 30 ans pour trouver des effets aujourd'hui et, par conséquent, ces comparaisons entre populations ne font qu'apporter des informations supplémentaires qui ne sont pas définitives. Il en va de même pour les évolutions dans le temps, et l'on constate, on continue de constater, dans la plupart des pays une progression des cancers hormono-dépendants, mais les pays qui occupent le haut du classement sont des pays où ces produits sont utilisés.

1053. Les difficultés liées à ces statistiques démographiques nous amènent à la seconde catégorie d'études épidémiologiques, où la comparaison se fait au niveau de l'individu: on essaie de savoir si les personnes qui ont été exposées à ces produits sont celles qui contractent un cancer aujourd'hui. Mais avec une exposition comme celle qui nous intéresse, il est excessivement difficile de faire cette comparaison parce que l'exposition a eu lieu dans tous les pays. En France, c'est le pays tout entier qui a été exposé quand on a utilisé ce produit; aux États-Unis, presque tout le monde est exposé. Il est donc très difficile à l'intérieur d'un pays de trouver des différences et de comparer les expositions entre les individus, et je suppose que c'est une des raisons pour lesquelles on n'a pas essayé, parce que ce serait une tâche trop compliquée. Mais je pense qu'on pourrait essayer, au moins dans des pays comme les États-Unis, si l'on arrivait à définir des groupes de population qui consomment uniquement de la viande sans hormone et à les comparer aux populations qui consomment de la viande aux

hormones. On ne devrait donc pas dire, selon moi, que l'épidémiologie n'en sera jamais capable; ce serait très difficile, mais on ne risque rien à essayer, et dès maintenant, parce qu'on a besoin d'une exposition sur 20 ou 30 ans pour pouvoir observer des retombées. Mais je pense qu'en ce qui concerne cette question dans son ensemble, si l'on s'intéresse aux effets sur la puberté, en un sens il sera plus facile de les voir en se plaçant du point de vue épidémiologique parce qu'on aura à attendre moins longtemps et peut-être aussi parce que les différences seront plus marquées.

Président

1054. Merci. Le Canada.

Canada

1055. Merci, M. le Président. Je suis vraiment désolé d'aborder ce sujet aussi tard. S'agissait-il d'un argument, d'une déclaration, d'un témoignage d'expert, ou plus ou moins d'une question pour les experts? À ce point du débat, nous sommes censés entendre l'avis des experts et non celui de la délégation des CE. On nous en a assez dit, avec 19 volumes d'éléments de preuve, je crois. Pourriez-vous préciser le rôle de chacun, même s'il se fait déjà tard, pour que tout notre temps ne soit pas absorbé par des monologues?

Président

1056. Je n'ai pas l'intention de prolonger cette discussion. Et donc, pour que nous ayons un échange de points de vue entre experts, le Groupe spécial a invité des experts de chaque délégation. Par conséquent, je vous demanderai de faire confiance au Groupe spécial, et je donne maintenant la parole aux États-Unis.

États-Unis

1057. Merci, M. le Président. C'était une déclaration intéressante. Je ferai remarquer que le Groupe spécial a expressément interpellé les experts sur ce point à la question n° 26; il a demandé, dans la logique de ce différend, ce que les CE ont fait des études épidémiologiques dans leur prétendue évaluation des risques. Et je crois que MM. Boisseau, Boobis, Coligano et Guttenplan ont tous abordé ce point. Je ne veux pas parler à leur place; s'ils acceptaient de répéter leurs réponses à cette question, ce serait apprécié, mais, sinon, je signalerai simplement que cette question a été posée et qu'on y a répondu par écrit.

Président

1058. Donc si les délégations n'ont pas d'autres questions ou commentaires à l'adresse des experts, j'ai l'intention de demander à chaque expert qui le souhaite de nous faire part de ses dernières remarques avant de conclure notre séance de cet après-midi. Je laisse la parole à nos distingués experts. M. Boobis.

M. Boobis

1059. Merci, M. le Président. Je n'ai pas de commentaire particulier. J'espère avoir répondu de la façon la plus claire et la plus succincte possible aux questions qui m'avaient été posées. Je pense sincèrement que les informations que j'ai fournies dans mes réponses écrites développent les sujets abordés dans plusieurs de ces questions, en espérant qu'elles seront également utiles au Groupe spécial et qu'elles l'aideront à délibérer la semaine prochaine. Je vous remercie de votre attention.

Président

1060. Merci. D'abord M. Guttenplan.

M. Guttenplan

1061. Si j'ai mentionné les effets génotoxiques des œstrogènes, je voudrais toutefois souligner que chez une femme adulte, le taux d'œstrogène type se situe entre 180 et 2 000 picomols par litre, et cela pendant toute la vie sauf à la ménopause et avant la puberté. Il n'est que de deux environ chez les fillettes. Les effets génotoxiques potentiels seraient donc plus importants chez l'adulte que chez l'enfant. Mais, chez les garçons, les taux sont encore plus bas et, à ce propos, je pense qu'il y a lieu de s'inquiéter des effets sur le développement; on en a moins parlé, c'est surtout M. Sippell qui nous a alertés, et je continue de penser que cet aspect mériterait une enquête épidémiologique ou une étude quelconque. On aurait peut-être besoin d'utiliser, comme M. Boobis l'a suggéré, un substitut, comme la salive ou l'urine, mais, selon moi, le point le plus important à examiner est probablement la sensibilité des enfants. Je voudrais aussi mentionner les cancers hormono-dépendants qui frappent les femmes après la ménopause; ce pourrait être un autre sujet de préoccupation. Les femmes ménopausées présentent en effet des taux d'œstrogène similaires à ceux des jeunes filles au stade prépubertaire; si le taux est assez élevé et si l'on a un cancer hormono-dépendant, on peut craindre une augmentation du risque.

Président

1062. Merci. M. Sippell.

M. Sippell

1063. Je voudrais juste ajouter qu'au terme de ces deux jours et après avoir entendu les commentaires émis par tous les autres experts à la suite de leurs réponses écrites, je pense que, en ce qui concerne les enfants, on n'en sait absolument pas assez et les données ne sont vraiment pas suffisantes pour que l'on puisse dire ou pour que l'on ait la certitude que ce surcroît d'exposition aux hormones contenues dans la viande ne présente aucun risque. C'est quelque chose qui me préoccupe au plus haut point.

Président

1064. Merci. M. Boisseau.

M. Boisseau

1065. Merci, M. le Président. Au cours de ces deux jours, j'ai essayé de faire de mon mieux pour donner toutes les clarifications répondant aux questions au sujet de la méthodologie qui a été utilisée dans divers groupes d'experts, le JECFA en particulier que je connais assez bien. J'ai insisté sur le fait que cette évaluation est une évaluation collective, réalisée par des experts compétents et indépendants. Cette méthode, même si elle n'était pas formalisée, adoptée officiellement, était connue de tous, utilisée un peu partout dans le monde de la même manière pour l'ensemble des substances qui ont été évaluées. À ce titre-là, je pense que les hormones dont on a parlé ont fait l'objet d'une attention toute particulière et que les données qui ont été utilisées étaient suffisantes pour permettre de conclure une évaluation du risque. Sortie de là, une évaluation peut toujours être réactualisée pour tenir compte des progrès de la connaissance scientifique. Merci, M. le Président.

Président

1066. Merci. M. Coligano.

M. Coligano

1067. Merci beaucoup. J'ai trouvé ces deux derniers jours extrêmement intéressants et stimulants. Il y a des moments où je me sens heureux d'avoir opté pour les sciences et non pour le droit, mais je suppose que vous tous êtes heureux d'avoir fait droit et non sciences. Selon moi, dans le cas présent, la science se trouve dans la plus grande confusion parce que les données commencent à s'accumuler mais ne sont pas assez définitives pour convaincre l'ensemble de la communauté scientifique, contrairement à ce qu'on observe, par exemple, avec le tabagisme. Et je pense d'ailleurs au dernier commentaire du chef de la délégation des États-Unis concernant la question n° 26; nos réponses sont emblématiques à cet égard. À la question n° 26, il était demandé en quoi les États-Unis et l'Europe se distinguent s'agissant du cancer du sein et du cancer de la prostate. Faut-il incriminer ce facteur? Quant à moi, j'ai répondu que c'est une cause plausible mais que de nombreux facteurs peuvent favoriser un cancer du sein. Et, à ce stade, les études épidémiologiques ne permettent pas de distinguer d'autres facteurs liés à l'alimentation, à l'activité physique, aux différences ethniques entre les pays, et d'attribuer un cancer à une cause particulière avec un degré de confiance raisonnable. Nous en sommes donc au stade où nous avons des suggestions mais rien pour conclure véritablement, et c'est là un problème – nous le voyons bien – avec lequel les scientifiques sont en train de se débattre. Et quand la science est entrée dans cette phase, vous trouvez des scientifiques dans les deux camps, comme on a pu s'en rendre compte il y a seulement dix minutes. Cette idée d'effets à faible dose suscite l'une des controverses scientifiques les plus vives, et vous avez des scientifiques qui s'abritent derrière toute sorte d'études dans un camp comme dans l'autre; on n'est donc pas sur la voie d'un règlement rapide du problème. Mais j'espère que vous voyez mieux maintenant quelle est l'ampleur du débat scientifique, ne serait-ce que, parmi les experts, à la lumière des réponses données par écrit et de ces discussions. J'espère que nous avons été utiles et que vous réussirez à prendre une décision sur cette importante question.

Président

1068. Merci. M. De Brabander.

M. De Brabander

1069. Une petite remarque pour finir, M. le Président. Beaucoup a été dit sur l'évaluation des risques et je m'aperçois que je n'ai pas pu vous aider beaucoup dans ce domaine parce que je suis analyste et contrôleur en chimie, mais, comme je l'ai expliqué dans mes réponses, je pense que le problème va au-delà de la santé humaine et du respect de bonnes pratiques vétérinaires; il faut aussi tenir compte de l'influence des hormones sur le comportement et le bien-être des animaux, ainsi que des préoccupations environnementales. Et je pense qu'à l'avenir les préoccupations environnementales prendront une importance croissante, partout dans le monde, et c'est ce que je voulais souligner dans ma déclaration finale. Merci.

Président

1070. Merci à tous pour votre contribution et votre participation active à notre débat d'aujourd'hui. Je vous sais particulièrement gré de votre patience, de votre présence ici pendant deux journées entières sans même une minute pour une pause café. Cette rencontre a vraiment été éprouvante pour nous aussi. J'ai moi-même beaucoup appris au cours de ces deux jours – et je pense que cela est aussi vrai pour mes collègues du Groupe spécial – même si, je dois l'avouer, je n'ai pas tout compris de vos commentaires et de vos réponses qui concernaient les points techniques; mais j'ai été extrêmement

impressionné par l'étendue des compétences et des connaissances que vous possédez dans votre domaine d'activité, et je pense qu'elles seront grandement utiles au Groupe spécial dans le futur. J'ai indiqué en introduction hier après-midi que le Secrétariat vous fournira un résumé des renseignements et un procès-verbal de la réunion d'hier et d'aujourd'hui. Le Secrétariat fera de son mieux pour établir un procès-verbal des débats des deux journées, mais vu la complexité des sujets abordés et les difficultés créées par l'assimilation de la terminologie employée pendant les séances, il ne peut garantir qu'il pourra établir un procès-verbal complet de la réunion. Tout ce que je peux dire pour l'instant, donc, c'est qu'il fera de son mieux, mais je ne peux pas vous assurer à 100 pour cent qu'il y parviendra. Je ne sais pas si mes collègues du Groupe spécial ont d'autres commentaires à faire avant que nous levions la séance. Je vais donc conclure cette réunion de deux jours avec les experts, et le Groupe spécial rencontrera les parties la semaine prochaine, à compter du lundi 2 octobre à 10 heures. La réunion se tiendra dans la même salle qu'aujourd'hui. Voilà qui met un terme à la réunion du Groupe spécial avec les experts. Merci beaucoup de vos contributions. Autre chose? Le Canada.

Canada

1071. Merci, M. le Président. Juste une question très simple. Est-ce que le procès-verbal sera fourni aux parties une fois prêt?

Président

1072. Le Secrétariat m'a informé que si le procès-verbal est prêt, il sera envoyé aux parties et aux experts pour qu'ils apportent leurs commentaires.

Appendice 1

Diapositives de M. Sippell

Groupe spécial de l'OMC sur les hormones

Genève, 27 et 28 septembre 2006

Aspects touchant à la pédiatrie

**Wolfgang G. Sippell, docteur en médecine,
docteur en physique**

Professeur de pédiatrie

Chef de la Division d'endocrinologie et de diabétologie pédiatriques
Département de la pédiatrie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel



Hôpital universitaire pour enfants
Kiel, Allemagne



Groupe spécial de l'OMC sur les hormones

Genève, 27 et 28 septembre 2006

- Bien que ce différend dure déjà depuis plus d'une décennie, à ma connaissance aucun pédiatre, si l'on excepte un pédiatre endocrinologue, n'a fait partie des comités d'experts.
- C'est une situation incompréhensible et paradoxale quand on sait que les enfants prépubères constituent incontestablement le groupe démographique le plus sensible et le plus vulnérable (volume corporel le plus petit et espérance de vie la plus longue).
- À mes yeux, ma mission est de me faire l'avocat et le porte-parole des enfants et de leurs besoins propres.

Les enfants ne sont pas seulement des petits d'adultes, ce sont des êtres très spéciaux! Ils représentent notre avenir!

Groupe spécial de l'OMC sur les hormones

Genève, 27 et 28 septembre 2006

Facteurs justifiant le bioessai hypersensible aux levures recombinantes pour l'oestradiol (E2) mis au point par le NIH aux États-Unis (Klein et al, 1994)

La découverte récente de taux d'oestradiol nettement plus élevés (d'environ huit fois) chez les filles prépubères que chez les garçons apporte pour la première fois une explication immédiate sur des traits fondamentaux de biologie humaine:

(1)

- La puberté arrive plus tôt chez les filles que chez les garçons (un an plus tôt en moyenne).
- La maturation osseuse est plus rapide chez les filles que chez les garçons.
- À l'âge adulte, les femmes sont moins grandes que les hommes (de 13 centimètres en moyenne).

Groupe spécial de l'OMC sur les hormones

Genève, 27 et 28 septembre 2006

Facteurs justifiant le bioessai hypersensible aux levures recombinantes pour l'oestradiol (E2) mis au point par le NIH aux États-Unis (Klein et al, 1994)

La découverte récente de taux d'oestradiol nettement plus élevés (d'environ huit fois) chez les filles prépubères que chez les garçons apporte pour la première fois une explication immédiate sur des traits fondamentaux de biologie humaine:

(2)

- Le rapport entre le poids et la taille ou l'indice de masse corporelle (IMC) est plus élevé chez les filles que chez les garçons au début d'une puberté normale.

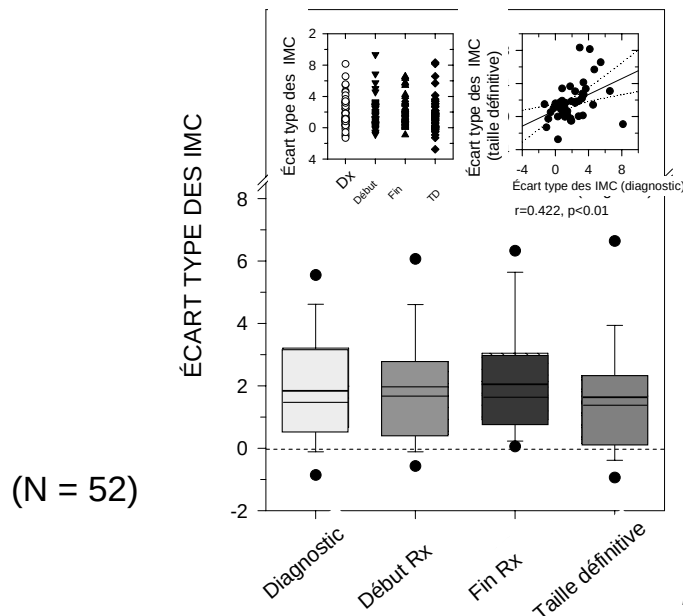
Groupe spécial sur les hormones

Genève, 27 et 28 septembre 2006

Un excès chronique d'œstrogènes augment l'indice de masse corporelle chez les enfants



Filles en situation de puberté précoce centrale pendant/après un traitement GnRHa: évolution du poids (écart type des IMC) jusqu'à la taille définitive



Groupe spécial de l'OMC sur les hormones

Genève, 27 et 28 septembre 2006

Facteurs justifiant le bioessai hypersensible aux levures recombinantes pour l'oestradiol (E2) mis au point par le NIH aux États-Unis (Klein et al, 1994)

La découverte récente de taux d'œstradiol nettement plus élevés (d'environ huit fois) chez les filles prépubères que chez les garçons apporte pour la première fois une explication immédiate sur des traits fondamentaux de biologie humaine:

(2)

- Le rapport entre le poids et la taille ou l'indice de masse corporelle (IMC) est plus élevé chez les filles que chez les garçons au début d'une puberté normale.
- Les cas de puberté précoce centrale sont environ dix fois plus fréquents chez les filles que chez les garçons.
- Les cas de retard constitutionnel de la puberté sont beaucoup plus fréquents chez les garçons que chez les filles.

Groupe spécial de l'OMC sur les hormones
Genève, 27 et 28 septembre 2006

Considérations éthiques

- Pour des raisons d'éthique (altérations physiques ou psychologiques), il est impossible de faire des études pour savoir si la consommation de bœuf traité aux hormones fait grimper le taux d'œstrogène chez les enfants (prépubères).
- Il serait également contraire à l'éthique d'effectuer des études épidémiologiques sur les effets indésirables en comparant des populations équivalentes d'enfants (en bonne santé) qui consomment de la viande de bœuf aux hormones et d'enfants qui n'en consomment pas.

→ **"Évitons de faire subir aux enfants des essais cliniques inutiles!"**

- *Déclaration d'Helsinki*
- *Good Clinical Practice Guidelines*
- *EU Parliament Ruling ("Better Medicines for Children")*

Appendice 2

Diapositives de Mme Tritscher

Normes internationales de sécurité alimentaire

- Les normes de sécurité alimentaire (normes du Codex) sont élaborées selon le principe de l'analyse des risques.
- Elles reposent sur une évaluation scientifique des risques effectuée par des instances internationales indépendantes.
- Les normes du Codex font partie intégrante du cadre juridique qui régit le commerce international des denrées alimentaires (Accord SPS de l'OMC).

JECFA
JMPR
JEMRA

Évaluation des risques
OMS
et
FAO

Gestion des risques
CAC
et
États membres

CCFAC
CCPR
CCRVDF
CCFH

Communication sur les risques

Évaluation toxicologique



Dose sans effet indésirable observé

Facteurs
d'incertitude



Norme de sécurité

Ex.: DJA = dose sans effet
indésirable observé/facteur
d'incertitude

Évaluation de l'exposition



Analyse
chimique

Consommation
d'aliments

X

Exposition

Vérification de l'innocuité:

Exposition < DJA →



Exposition ≥ DJA →



Décision des
gestionnaires

