

Comité d'experts spécialisé **« Evaluation des risques physico-chimiques dans les aliments »**

Procès-verbal de la réunion **du 13 septembre 2017**

Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

Etaient présent(e)s :

- C. Atgié, P.M. Badot, C. Dumat, C. Feidt, J. Gay-Queheillard, T. Guérin, N. Hagen Picard, L. Lakhal, R. Le-Garrec, E. Marchioni, C. Mattei, S. Mhaouty-Kodja, F. Nessler, A.C. Roudot, K. Tack, P. Vasseur, E. Verdon, J.P. Vernoux.
- Coordination scientifique de l'Anses

Etaient excusé(e)s, parmi les membres du collectif d'experts :

- V. Camel, M. Clauw, G. Duflos, C. Lambré, B. Le Bizec.

Présidence

M. C. Feidt assure la présidence de la séance pour la journée.

1. ORDRE DU JOUR

L'expertise ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions est la suivante:

Saisine n°2016-SA-0177 relative au devenir des animaux d'espèces destinées à la consommation participant à des études de développement (études non cliniques) de médicaments vétérinaires

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLITS D'INTERETS

Le président, après avoir vérifié en début de réunion que les experts n'ont pas de nouveaux liens d'intérêts à déclarer, précise que l'analyse des liens déclarés n'a pas mis en évidence de risque de conflit au regard du point de l'ordre du jour mentionné ci-dessus.



3. SYNTHÈSE DES DÉBATS, DÉTAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

3.1 SAISINE N°2016-SA-0177 RELATIVE AU DEVENIR DES ANIMAUX D'ESPÈCES DESTINÉES À LA CONSOMMATION PARTICIPANT À DES ÉTUDES DE DÉVELOPPEMENT (ÉTUDES NON CLINIQUES) DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 18 experts sur 23 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt.

Contexte et objet de la saisine

L'essai ou l'étude clinique de médicaments vétérinaires s'entend comme un essai réalisé pour apprécier l'innocuité et/ou l'efficacité d'un médicament vétérinaire, dans des conditions normales d'élevage qualifiées de « terrain », sur des animaux appartenant à l'espèce de destination du médicament vétérinaire dans le but d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Les essais autres que cliniques, dits non cliniques, sont conduits dans des conditions expérimentales par des établissements agréés pour l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques. Toutes les études appartenant à la catégorie des essais non cliniques sont précisées dans le rapport en annexe 2.

La réglementation en vigueur (Article L 234-2 du code rural et de la pêche maritime) précise qu'« est interdite la mise sur le marché de denrées alimentaires provenant d'animaux ayant été soumis à des essais de médicaments, sauf dans le cas d'essais cliniques de médicaments vétérinaires... ». Elle interdit par principe la valorisation en alimentation humaine des denrées alimentaires issues d'animaux soumis ou ayant été soumis à des essais non cliniques sans qu'une évaluation du risque pour les consommateurs ne soit réalisée. Certains États membres de l'Union européenne (UE) ont une législation adaptée au cas par cas.

En France, en fonction des résultats d'une évaluation du risque pour le consommateur, une meilleure adéquation des règles pourrait permettre de lutter contre le gaspillage alimentaire et d'améliorer la compétitivité des entreprises développant des médicaments vétérinaires. Serait alors appliqué le principe des 3R (Replace/Reduce/Refine) qui est un des principes fondamentaux de recherche et qui sous-tend les exigences de la directive 2010/63/CE¹. Afin de valoriser les animaux producteurs de denrées utilisés à des fins scientifiques, une option serait de les intégrer dans le circuit de l'alimentation humaine.

D'autres aspects de biosécurité existent, en lien avec l'introduction d'animaux dans un élevage et des règles *ad hoc* (vies sanitaires, contrôles sérologiques, etc.), mais n'ont pas été repris dans cette saisine.

L'instruction de cette saisine s'appuie sur différentes composantes :

- les éléments de contexte réglementaire ont été analysés pour éclairer les différences éventuelles entre la situation française et celles d'autres États membres de l'UE. Ils résument l'ensemble composite des différents textes réglementaires français et européens (alimentation, expérimentation animale, médicaments vétérinaires, etc.). Le contexte économique a été présenté sur la base des informations communiquées par les industriels, faute de disposer

¹ Cette règle, récemment transposée dans le droit français, oblige les expérimentateurs : 1) à privilégier systématiquement les solutions n'utilisant pas d'animaux, par exemple des méthodes d'expérimentation *in vitro* ou les modèles mathématiques et bio-informatiques *in silico* (Remplacer/Replace), qui ont aussi des avantages économiques en termes de réduction de coûts ; 2) à utiliser le moins d'animaux possibles lorsque les exigences de fiabilité des résultats ne permettent pas de s'en passer complètement (Réduire/Reduce) ; 3) à optimiser les méthodes d'expérimentation pour générer le moins de mal-être possible et à utiliser au mieux les résultats obtenus (Raffiner/Refine).



d'autres sources. Ces informations concernent le nombre d'animaux concernés, l'incidence sur les coûts des essais et le positionnement du secteur sur le marché européen

- les dynamiques sociales, culturelles et politiques en rapport avec cette saisine ont été abordées. Il s'agissait de décrire brièvement quelques problématiques attachées à la « carrière » de ces animaux (crises et risques sanitaires liés à l'alimentation, bien-être et animaux utilisés à des fins scientifiques, consommation de viande, etc.) et les interrogations ou critiques sociales que leur remise à la consommation pourraient éventuellement faire surgir.
- l'évaluation du risque pour la santé publique des denrées issues des animaux soumis à des études non cliniques de médicaments vétérinaires et les recommandations liées à l'encadrement et à l'information de leur valorisation en alimentation humaine ont été évaluées.

L'évaluation des risques retenue dans cette saisine ne repose pas sur une évaluation quantitative des risques pour les consommateurs avec une estimation de leurs expositions.

Un découpage matriciel a été réalisé pour l'expertise de cette saisine selon le statut des animaux (non traités ou traités), le type de traitement reçu et les conditions de réalisation des essais. Le périmètre de cette expertise porte sur les traitements médicamenteux chimiques et immunologiques. Au total, six cas ont été étudiés :

- Cas 1 : animaux n'ayant reçu aucun traitement,
- Cas 2 : animaux ayant reçu un placebo ou un excipient,
- Cas 3 : animaux ayant reçu une spécialité pharmaceutique avec autorisation de mise sur le marché (AMM) en France ou une avec AMM communautaire,
- Cas 4 : animaux ayant reçu un traitement sans AMM en France ni en Europe,
- Cas 5 : animaux ayant reçu un vaccin avec AMM,
- Cas 6 : animaux ayant reçu un vaccin sans AMM.

Organisation de l'expertise

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'Anses a confié à un groupe d'experts rapporteurs, rattaché au comité d'experts spécialisé en évaluation des risques physico-chimiques dans les aliments (CES ERCA), l'instruction de cette saisine.

Le groupe d'experts rapporteurs s'est réuni plusieurs fois en 2017 et a auditionné des représentants de l'industrie du médicament vétérinaire et de sociétés prestataires de services, ainsi que le centre d'information des impacts sociétaux de l'élevage et des viandes.

Ses travaux d'expertise ont été régulièrement soumis au CES ERCA.

Les synthèses et conclusions du CES ERCA reposent sur le rapport d'expertise collective élaboré par le groupe d'experts rapporteurs.



Résumé des discussions qui ont eu lieu lors des différentes séances de CES

- La saisine n°2016-SA-0177 a été présentée une première fois au CES ERCA lors de la séance du 13 octobre 2016. Plusieurs points, notamment liés au contexte de la saisine, ont été clarifiés et un appel à volontaires rapporteurs a été fait parmi les membres du CES ERCA. Le CES ERCA recommande l'ajout d'une compétence en sciences humaines et sociales (SHS) dans le groupe de rapporteurs.
- Lors de la séance du 15 février 2017, un point d'avancement du groupe de rapporteurs est présenté au CES ERCA. Le groupe se compose de sept agents de l'ANMV, de deux agents de l'unité risques et société, de trois experts du CES ERCA et d'un expert en sciences humaines et sociales. Un premier plan du rapport en trois parties principales (« aspects réglementaires », « aspects sociétaux » et « risques pour le consommateur ») est discuté.
- Lors de la séance du 15 mars 2017, la coordination présente une synthèse des échanges ayant eu lieu lors de l'audition réalisée de représentants de l'industrie pharmaceutique vétérinaire (4 personnes du Syndicat de l'Industrie du médicament et réactif vétérinaire (SIMV) et 3 responsables de sociétés prestataires de service « Contract Research Organisation » (CRO)). Des clarifications relatives à l'impact économique engendré par la non-réutilisation des animaux des études précliniques sont apportées au CES ERCA. La partie « évaluation des risques pour le consommateur liés à l'usage de médicaments chimiques » est présentée en détail, ainsi que tous les cas de figure traités. Pour le cas n°4 « Mise à la consommation possible avec un temps d'attente spécifique, déterminé au cas par cas par l'ANMV », certains experts sont en désaccord avec les propositions des rapporteurs. Le CES propose ainsi de maintenir l'envoi à l'équarrissage en raison des apports minimalistes par rapport aux enjeux, d'un risque de porte-à-faux et du travail supplémentaire pour l'administration. La partie « évaluation des risques pour le consommateur liés aux médicaments immunologiques » nécessite quelques clarifications auprès du CES. La partie « évaluation des risques via l'approche des sciences humaines et sociales » est en partie évoquée par les rapporteurs. Il est clairement envisageable aujourd'hui que les réactions sociales seront extrêmement diversifiées et contrastées. Le CES s'interroge sur la question de la communication des travaux de cette expertise.
- Lors de la séance du 12 avril 2017, une première version du rapport est présentée au CES ERCA. Celle-ci intègre les commentaires précédents du CES ERCA ainsi que le contenu des échanges lors des auditions réalisées avec le SIMV et les CRO. Le CES insiste sur l'importance d'évaluer l'impact, en nombre d'animaux concernés et en valeur économique, de l'évolution réglementaire proposée dans la saisine. Le CES ERCA suggère la conduite d'auditions complémentaires. Si l'audition de représentants des filières d'exploitation des viandes est validée, en revanche la consultation des consommateurs est discutée. Les échanges concernent notamment l'objectif de cette consultation et le moment de la conduire. Un vote conduit le CES à valider l'opportunité de conduire une audition dès que possible de la filière viande avec proposition de contacter le CIV (Centre d'information sur les viandes) et à suggérer au futur gestionnaire du risque d'auditionner les consommateurs et leurs représentants organisés après publication de la version définitive de l'avis.
- Lors de la séance du 14 juin 2017, trois experts annoncent vouloir rédiger un avis minoritaire par rapport à l'argumentaire présenté dans le rapport transmis au CES entre temps. Un retour de l'audition du Centre d'informations sur les Viandes (CIV) est présenté et confirme le point de vue du CES ERCA sur la perception du consommateur sur la filière viande. Les éléments de conclusions générales des rapporteurs sont soumis au CES ERCA. Un désaccord entre le CES ERCA et les rapporteurs persiste sur les recommandations issues du cas n°4. Les rapporteurs avancent l'idée que le calcul du temps d'attente, effectué par les experts de l'ANMV, sera réalisé dans une démarche



identique à celle suivie pour l'évaluation des études cliniques en vue d'une AMM. Par ailleurs, les molécules actives considérées dans le cas n°4 ont été évaluées précédemment à un niveau européen. Le CES considère néanmoins, que dans le cadre de réactions sociales incertaines et de substances moins bien connues que dans les essais cliniques, une approche au cas par cas pourrait être délicate. Suite à un vote, le CES ERCA confirme sa précédente proposition de recommander un équilibrage systématique dans le cas n°4.

- Dans un souci de clarification, lors du CES ERCA du 12 juillet 2017, un expert du CES ERCA présente aux autres membres du groupe la méthodologie suivie au niveau européen pour la délivrance des AMM vétérinaires.
- Le 13 septembre 2017, la version finale des synthèses et conclusions du CES ERCA est soumise à validation. Dans cette version, les conclusions diffèrent avec celles du rapport des rapporteurs au sujet du cas n°4. Quelques dernières clarifications mineures sont proposées. Des discussions ont lieu sur le rapport bénéfice-risque mentionné dans l'avis minoritaire.

Le CES adopte le document « synthèse et conclusions du CES ERCA » complété par l'avis minoritaire soutenu par trois experts du CES ERCA.

Conclusions de l'expertise

A la lecture du rapport d'expertise collective élaboré par le groupe d'experts rapporteurs, le CES ERCA reprend les conclusions du rapport exceptées pour le cas n°4 et ajoute l'avis minoritaires de trois de ses membres. Ainsi, les conclusions du CES ERCA sont les suivantes :

L'analyse du contexte dresse une vue d'ensemble des différentes positions réglementaires européennes quant à l'autorisation de réintroduction dans la chaîne alimentaire d'animaux issus d'essais non cliniques, selon les différents cas de figure possibles. Elle présente également les fondements de la dichotomie entre les essais cliniques et les essais non cliniques de médicaments vétérinaires. Elle justifie de rediscuter éventuellement des positions françaises en fonction de considérations liées à l'éthique animale, la lutte contre le gaspillage alimentaire et la compétitivité économique.

De manière spécifique, l'analyse des dynamiques sociales, culturelles, politiques liées à cette saisine, fournit un éclairage supplémentaire. Elle permet de constater l'absence de connaissance sociale et de travaux en SHS portant strictement sur l'objet de la saisine. Sans portée prédictive, les éléments basés sur les SHS proposent alors une mise en perspective globale. Ils abordent différents enjeux, génériques, connus, étudiés : comportements, perceptions, critiques et controverses sociaux, liés à l'animal, à l'alimentation, notamment carnée, et à sa salubrité. Forts de ces éléments, ils alertent quant à la possibilité, non vérifiable a priori, de réactions sociales diverses (interrogations, doutes, méfiance...) suivant la publication du présent avis. Elle rappelle également l'incertitude des conditions (par quel(s) acteur(s), comment ?) de la prise de connaissance sociale de l'avis. Par ailleurs, l'évaluation du risque pour le consommateur conduite dans le cadre de ces travaux, d'une part pour les médicaments chimiques, d'autre part pour les médicaments immunologiques, aboutit à des conclusions standardisées pour certains médicaments (ex : AMM) et/ou groupes d'animaux (ex : placebo, non traités), mais à une approche au cas par cas pour d'autres médicaments et/ou groupes d'animaux, selon l'évaluation du risque pour le consommateur.

La prise en compte du volet SHS, de l'évaluation du risque pour le consommateur et d'une approche pragmatique visant à apporter des recommandations claires aboutit à la simplification



des préconisations émises par le groupe de rapporteurs et à l'abandon de certaines options jugées difficiles à standardiser et nécessitant une évaluation au cas par cas.

En définitive, les recommandations suivantes sont proposées pour les trois situations identifiées :

■ La valorisation systématique en alimentation humaine (avec un temps d'attente « nul ») :

- pour les animaux non traités, et sans risque de contamination possible par léchage ou contact avec des animaux traités,
- pour les animaux ayant reçu un placebo ou des excipients inscrits au tableau 1 du règlement européen LMR 37/2010 ou inscrits dans la liste « Out of scope »,
- pour les animaux ayant reçu une substance inscrite au tableau I du règlement LMR 37/2010 et pour laquelle une dose journalière acceptable (DJA) et une limite maximale de résidus (LMR) ne sont pas requises, ou une substance inscrite dans la liste « Out of scope »,
- pour les animaux ayant reçu un médicament immunologique ne contenant pas d'agent zoonotique et contenant des excipients inscrits au tableau I du règlement LMR 37/2010 ou inscrits dans la liste « Out of scope ».

■ La valorisation en alimentation humaine avec un temps d'attente égal à celui de l'AMM de la spécialité pharmaceutique étudiée :

- pour les animaux ayant reçu une spécialité pharmaceutique avec une AMM en France selon les recommandations de cette AMM,
- pour les animaux ayant reçu une spécialité pharmaceutique avec une AMM en France dans des conditions différentes des recommandations de cette AMM, si l'exposition est inférieure ou égale à celle obtenue dans le cadre des recommandations de l'AMM. Ce cas est rencontré lorsque la seule différence avec les conditions de l'AMM est : soit une dose inférieure à la dose recommandée, soit s'il s'agit d'une nouvelle espèce cible mineure pour laquelle le produit a un statut LMR connu et identique à celui d'une espèce majeure et que la dose est égale ou inférieure à la dose recommandée dans l'espèce majeure (sauf si c'est une formulation injectable ou une application topique ou une application transdermique).

■ La non valorisation en alimentation humaine :

- pour les animaux ayant reçu un produit chimique ou immunologique contenant une substance sans statut LMR,
- pour les animaux (vaccinés et contrôles) ayant fait l'objet d'une épreuve virulente avec un agent zoonotique,
- dans tous les autres cas où le médicament est utilisé dans des conditions différentes de celles prévues lors de l'AMM : dans les cas particuliers où les données disponibles le permettent (et également pour les animaux qui reçoivent un produit sans AMM en Europe mais qui contient une substance avec une LMR inscrite au tableau 1 et présentant une LMR ou une DJA établie), l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) pourrait déterminer un temps d'attente (TA) spécifique, comme cela se fait actuellement pour les animaux issus d'essais cliniques. Toutefois pour les raisons mentionnées plus haut (afin d'éviter le cas par cas) et considérant que la connaissance



des médicaments utilisés est moins complète à ce stade de développement, il est proposé de ne pas valoriser ces animaux en alimentation humaine.

Ces recommandations pourront aider le gestionnaire du risque dans sa décision de révision de la législation française, en maintenant une attention particulière sur l'évolution du projet de règlement européen relatif aux médicaments vétérinaires qui, à terme, sera le seul applicable au niveau de l'Union Européenne. Ce même gestionnaire du risque pourra, s'il le juge opportun, auditionner les consommateurs et leurs représentants organisés. Ceci dans le but de mettre en visibilité et en débat le remplacement des animaux soumis à essais. Prévu jusqu'à fin 2017, les Etats généraux de l'alimentation pourraient constituer sur ces points une fenêtre d'opportunité. Il en est de même des réunions du Conseil national de l'alimentation (CNA). Au cours de cette démarche d'information du public, la clarification et la précision des cas d'animaux soumis à essais et valorisés en alimentation humaine sont primordiales.

Avis minoritaires

Trois experts du CES ERCA (Alain-Claude Roudot, Pierre-Marie Badot et César Mattéi) ont exprimé une opinion divergente relative à l'utilisation des Autorisations de mise sur le marché (AMM) en évaluation du risque, dans le cas de la commercialisation et de la consommation d'animaux sains exposés à des médicaments vétérinaires en phase d'essai.

En effet, l'AMM est une autorisation qui est donnée sur la base d'une analyse bénéfice/risque. Ceci signifie que le médicament est administré à un animal malade pour le soigner, et que le risque encouru est considéré comme négligeable au vu du bénéfice attendu. Dans le cadre de cette saisine, le médicament est administré à des animaux sains, sans bénéfice direct pour l'animal exposé, ou indirect pour le consommateur : il s'agit donc d'une situation de contamination d'un aliment par des produits chimiques, pour laquelle le risque doit être évalué en tant que tel sans prise en compte d'une compensation par un bénéfice éventuel.

En conséquence, dans le cadre précis de cette saisine, c'est-à-dire sans bénéfice sanitaire attendu, l'utilisation d'une AMM pour évaluer la possible mise sur le marché d'un animal sain exposé à un médicament vétérinaire en phase d'essai, est inadaptée et ne peut être considérée comme un critère assurant in fine la protection du consommateur.

Cyril FEIDT
Président du CES ERCA