

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Devenir des animaux d'espèces destinées à la consommation participant à des études non cliniques de médicaments vétérinaires

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Novembre 2017

Édition scientifique

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Devenir des animaux d'espèces destinées à la consommation participant à des études non cliniques de médicaments vétérinaires

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Novembre 2017

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 24 novembre 2017

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

relatif à la Saisine n° 2016-SA-0177 - Devenir des animaux d'espèces destinées à la consommation participant à des études non cliniques de médicaments vétérinaires

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 8 août 2016 par la Direction Générale de l'Alimentation et la Direction Générale de la Santé pour la réalisation de l'expertise relative au devenir des animaux d'espèces destinées à la consommation participant à des études non cliniques de médicaments vétérinaires.

1. 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 Etats membres de l'Union européenne (UE) ont une législation adaptée au cas par cas.

En France, selon les 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* (vides 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 Etats 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 concernant le nombre d'animaux concernés, et 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'est agi 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.

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.

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 permet 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).

2. 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 et ont été validées, en séance, le 13 septembre 2017. Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences variées et complémentaires.

L'ensemble des participants à cette expertise est listé dans l'annexe 1.

Le groupe d'experts rapporteurs a produit un rapport d'expertise collective disponible en annexe 2.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ERCA

A la lecture du rapport d'expertise collective élaboré par le groupe d'experts rapporteurs, le CES ERCA émet les conclusions 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 sciences humaines et sociales (SHS) portant strictement sur l'objet de la saisine. Sans portée prédictive, les éléments relatifs aux 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. Forte de ces éléments, ils alertent quant à la possibilité, non vérifiable a priori, de réactions sociales (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 37/2010² ou inscrits dans la liste « *Out of scope* »³,
- 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,

² Règlement (UE) N° 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus (LMR) dans les aliments d'origine animale

³ Substances considered as not falling within the scope of Regulation (EC) No. 470/2009, with regard to residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. EMA/CVMP/519714/2009 -Rev.33

- pour les animaux (vaccinés et contrôlés) 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. Prévus 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.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du CES ERCA.

L'Agence rappelle que l'établissement d'une AMM comporte une étape d'évaluation de l'innocuité s'agissant des résidus de médicaments à usage vétérinaire, au regard de l'exposition du consommateur par voie alimentaire. Par ailleurs, l'étape d'évaluation du bénéfice-risque pour l'animal est conduite à un stade ultérieur et distincte de l'évaluation de l'innocuité qui est un prérequis obligatoire. Afin d'assurer la protection des consommateurs, des limites maximales de résidus normatives sont établies. Ces normes existent également au niveau international dans le *Codex alimentarius* et sont reconnues par les pays comme base des contrôles à l'importation des denrées alimentaires.

Enfin, l'Agence note que la valorisation en alimentation humaine d'animaux utilisés à des fins scientifiques soulève une question éthique qui dépasse son champ de compétence et insiste sur les recommandations émises par le CES ERCA concernant la mise en visibilité et en débat auprès des consommateurs de la mise sur le marché des animaux soumis à essais.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail recommande, dans un marché unique permettant la circulation des denrées alimentaires entre les Etats membres, le développement d'une harmonisation européenne encadrant le devenir des animaux inclus tant dans les essais cliniques que non cliniques de médicaments vétérinaires dans le cadre du projet de règlement européen relatif aux médicaments vétérinaires.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

Résidus médicaments vétérinaires, consommation animaux, essais non cliniques

Residues of veterinary medicines, consumption of animals, non-clinical studies.

ANNEXE 1 : PRÉSENTATION DES INTERVENANTS

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

RAPPORTEURS

Mme Martine CLAUW – Professeur des universités – compétences en toxicologie

Mme Nicole HAGEN-PICARD – Professeur des universités – compétences en toxicologie

Mme Laila LAKHAL – Ingénieur animateur de projets – compétences en toxicologie

M. Olivier LEPILLER – Sociologue – compétence en enjeux de consommation, de santé et d'alimentation

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

CES « Evaluation des risques physico-chimiques dans les aliments » (2015-2018)

Président

M. Cyril FEIDT – Professeur des universités – compétences en transfert des contaminants

Membres

M. Claude ATGIE – Professeur des universités – compétences en toxicologie

M. Pierre-Marie BADOT – Professeur des universités – compétences en transfert des contaminants

M. Jacques BELEGAUD – Professeur honoraire – compétences en toxicologie

Mme Valérie CAMEL – Professeur des universités – compétences en chimie analytique

Mme Martine CLAUW – Professeur des universités – compétences en toxicologie

M. Guillaume DUFLOS – Responsable de laboratoire – compétences en chimie analytique

Mme Camille DUMAT – Professeur des universités – compétences en chimie analytique

M. Jérôme GAY-QUEHEILLARD – Maître de conférence des universités – compétences en impacts digestifs et métabolisme

M. Thierry GUERIN – Directeur de recherche – compétences en chimie analytique

Mme Nicole HAGEN-PICARD – Professeur des universités – compétences en toxicologie

Mme Laila LAKHAL – Ingénieur animateur de projets – compétences en toxicologie

M. Claude LAMBRE – Retraité – compétences en toxicologie
M. Bruno LE BIZEC – Professeur des universités – compétences en chimie analytique
Mme Raphaële LE GARREC – Maître de conférence des universités – compétences en toxicologie
M. Eric MARCHIONI – Professeur des universités – compétences en chimie analytique
M. César MATTEI – Maître de conférence des universités – compétences en toxicologie
Mme Sakina MHAOUTY-KODJA – Directeur de recherche – compétences en toxicologie
M. Fabrice NESSLANY – Directeur de laboratoire – compétences en toxicologie
M. Alain-Claude ROUDOT – Professeur des universités – compétences en modélisation mathématique
Mme Karine TACK – Responsable de laboratoire – compétences en chimie analytique
Mme Paule VASSEUR – Professeur émérite – compétences en toxicologie
M. Eric VERDON – Responsable de laboratoire – compétences en chimie analytique
M. Jean-Paul VERNOUX – Professeur émérite – compétences en toxicologie

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Maryse GEORGEAIS – Chargée de projets scientifique et technique – Unité enregistrement (ANMV)

Contributions scientifiques

Mme Hélène AMAR – Chef du Département AMM (ANMV)

Mme Paule CARNAT-GAUTIER – Chef de la mission des affaires juridiques et du contentieux (ANMV)

Mme Laure BADUEL – Chef de l'unité évaluation des médicaments chimiques (ANMV)

Mme Fanny DEBIL – Chargée de projets en sciences humaines et sociales – Mission sciences sociales, expertise et société

Mme Caroline GUITTRE – Chef adjoint de l'unité évaluation des médicaments immunologiques (ANMV)

Mme Martine REDUREAU – Expert en préclinique et résidus – Unité évaluation des médicaments chimiques (ANMV)

Mme Anne SAGNIER – Expert toxicologue – Unité évaluation des médicaments chimiques (ANMV)

M. Benoit VERGRIETTE – Chef de la Mission sciences sociales, expertise et société

Secrétariat administratif

Mme Marie-Annick ROUSSEL – Assistante administrative – Unité enregistrement (ANMV)

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Syndicat de l'industrie du médicament et réactif vétérinaire (SIMV), sociétés prestataires de services et société française d'assurance qualité (SOFAQ) – 14 mars 2017

Mme Sylvie BONAUAUD – Membre du SIMV (Laboratoire pharmaceutique Vétquinol)

Mme Valérie GUIRAL-TREUIL – Directeur des affaires techniques et réglementaires du SIMV

M. Philippe JEANNIN – Membre du SIMV (Laboratoire pharmaceutique Boehringer/Merial)

M. Jean-Michel POSTAL – Membre du SIMV (Laboratoire pharmaceutique MSD)

M. Olivier ROY – Société prestataire de services (Cébiphar)

Mme Frédérique SPAVONE – Société prestataire de services (Ferme Expérimentale RHUE)

Mme Sophie SUBERVILLE – Membre de la SOFAQ (Société AMATSIGROUP)

Centre d'information des impacts sociétaux de l'élevage et des viandes (CIV) – 13 juin 2017

M. Pierre-Michel ROSNER – Directeur du CIV

Devenir des animaux d'espèces destinées à la consommation participant à des études non cliniques de médicaments vétérinaires

Saisine « 2016-SA-0177 - Devenir des animaux »

RAPPORT d'expertise collective

Groupe d'experts rapporteurs

Version finale du 17 octobre 2017

Mots clés

Résidus médicaments vétérinaires, consommation animaux, essais non cliniques
Residues of veterinary medicines, consumption of animals, non-clinical studies.

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

RAPPORTEURS

Mme Martine CLAUW – Professeur des universités – compétences en toxicologie

Mme Nicole HAGEN-PICARD – Professeur des universités – compétences en toxicologie

Mme Laila LAKHAL – Ingénieur animateur de projets – compétences en toxicologie

M. Olivier LEPILLER – Sociologue – compétence en enjeux de consommation, de santé et d'alimentation

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Maryse GEORGEAIS – Chargée de projets scientifique et technique – Unité enregistrement (ANMV)

Contributions scientifiques

Mme Hélène AMAR – Chef du Département AMM (ANMV)

Mme Paule CARNAT-GAUTIER – Chef de la mission des affaires juridiques et du contentieux (ANMV)

Mme Laure BADUEL – Chef de l'unité évaluation des médicaments chimiques (ANMV)

Mme Fanny DEBIL – Chargée de projets en sciences humaines et sociales – Mission sciences sociales, expertise et société

Mme Caroline GUITTRE – Chef adjoint de l'unité évaluation des médicaments immunologiques (ANMV)

Mme Martine REDUREAU – Expert en préclinique et résidus – Unité évaluation des médicaments chimiques (ANMV)

Mme Anne SAGNIER – Expert toxicologue – Unité évaluation des médicaments chimiques (ANMV)

M. Benoit VERGRIETTE – Chef de la mission sciences sociales, expertise et société

Secrétariat administratif

Mme Marie-Annick ROUSSEL – Assistante administrative – Unité enregistrement (ANMV)

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Syndicat de l'industrie du médicament et réactif vétérinaire (SIMV), sociétés prestataires de services et société française d'assurance qualité (SOFAQ) – 14 mars 2017

Mme Sylvie BONAUAUD – Membre du SIMV (Laboratoire pharmaceutique Vétoquinol)

Mme Valérie GUIRAL-TREUIL – Directeur des affaires techniques et réglementaires du SIMV

M. Philippe JEANNIN – Membre du SIMV (Laboratoire pharmaceutique Boehringer/Merial)

M. Jean-Michel POSTAL – Membre du SIMV (Laboratoire pharmaceutique MSD)

M. Olivier ROY – Société prestataire de services (Cébiphar)

Mme Frédérique SPAVONE – Société prestataire de services (Ferme Expérimentale RHUE)

Mme Sophie SUBERVILLE – Membre de la SOFAQ (Société AMATSIGROUP)

Centre d'information des impacts sociétaux de l'élevage et des viandes (CIV) – 13 juin 2017

M. Pierre-Michel ROSNER – Directeur du CIV

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	7
Liste des tableaux.....	8
Liste des figures	8
1 Contexte, objet et modalités de réalisation des travaux.....	9
1.1 Contexte.....	9
1.2 Objet de la demande	9
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	10
2 Contextes réglementaire et économique.....	11
2.1 Rappels réglementaires.....	11
2.1.1 Dispositions réglementaires.....	11
2.1.1.1 Essais de médicaments vétérinaires	11
2.1.1.2 Encadrement de l'utilisation des animaux utilisés à des fins scientifiques	11
2.1.1.3 Valorisation en alimentation humaine des denrées issues d'animaux utilisés dans des essais de médicaments vétérinaires	13
2.1.1.4 Dichotomie entre essais cliniques et non cliniques	14
2.1.1.4.1 Encadrement réglementaire :	14
2.1.1.4.2 Quelle définition de l'essai clinique ?.....	14
2.1.1.4.3 Comparaison avec les phases de développement des médicaments à usage humain.....	15
2.1.1.4.4 Définitions des essais non cliniques.....	16
2.1.2 Droit communautaire et évolutions	20
2.1.2.1 Situations dans les différents Etats membres.....	20
2.1.2.2 Réforme réglementaire encadrant le médicament vétérinaire	21
2.2 Marché du médicament vétérinaire et essais non cliniques : arguments économiques et éthiques mis en avant par les industriels du médicament vétérinaire.....	22
3 Enjeux sociaux, culturels et politiques liés à la saisine.....	25
3.1 Démarches et points de vigilance.....	25
3.2 La mangeabilité des aliments concernés	25
3.2.1 L'incorporation alimentaire et les liens entre alimentation et santé : l'inquiétude fondamentale du rapport à l'alimentation.....	25
3.2.2 Carrière d'élevage et caractère mangeable.....	26
3.2.3 La mise à mort alimentaire et ses régulations socioculturelles	26
3.2.4 Des animaux au statut hybride, entre animal utilisé à des fins scientifiques d'expérimentation et animal de consommation	26
3.2.5 Du déchet à détruire à l'aliment à manger.....	27
3.3 Des aliments à la croisée de nombreuses préoccupations et incertitudes contemporaines	27
3.3.1 Le contexte alimentaire contemporain : les aliments d'origine animale souvent mis en cause	27
3.3.2 Une désanimalisation des consommations	28
3.3.3 La perception des risques et incertitudes alimentaires autour des aliments d'origine animale.....	29
3.4 L'environnement critique autour des animaux de consommation et d'expérimentation	30

3.4.1 Les organisations consoméristes	30
3.4.2 Les mouvements végétariens	30
3.4.3 Les mouvements de défense des droits des animaux	30
3.5 Conclusion sur les enjeux sociaux, culturels et politiques.....	31
4 Evaluation du risque pour le consommateur.....	32
4.1 Médicaments chimiques.....	32
4.1.1 Définitions	32
4.1.2 Types d'études concernés par chacun des cas identifiés dans la saisine pour les médicaments chimiques	33
4.1.3 Evaluation du risque sanitaire.....	33
4.1.3.1 Méthodologie.....	33
4.1.3.2 Evaluation pour chacun des cas identifiés dans la saisine	34
4.1.4 Les recommandations relatives à la valorisation en alimentation humaine	35
4.1.4.1 Méthodologie.....	35
4.1.4.2 Recommandations pour chacun des cas identifiés dans la saisine.....	36
4.1.5 Conclusion pour les médicaments chimiques.....	38
4.2 Médicaments immunologiques	42
4.2.1 Définition et catégories de médicaments immunologiques	42
4.2.2 Evaluation du risque pour la santé publique des denrées issues des animaux utilisés dans les études menées sur le médicament immunologique vétérinaire	43
4.2.3 Situation actuelle.....	44
4.2.4 Les recommandations relatives à la valorisation en alimentation humaine	45
4.2.5 Conclusion pour les médicaments immunologiques	47
5 Conclusions générales	48
6 Bibliographie.....	51
6.1 Publications.....	51
6.2 Normes.....	53
6.3 Législation et réglementation.....	53
ANNEXES	54
Annexe 1 : Lettre de la demande	55
Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport.....	56
Notes.....	57

Sigles et abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire

BPL : Bonnes pratiques de laboratoire

CIV : Centre d'information des impacts sociétaux de l'élevage et des viandes

CMDv : Abréviations de « Veterinary coordination group for mutual recognition and decentralised procedures » - groupe de coordination des procédures de reconnaissances mutuelles et décentralisées vétérinaires

CNA : Conseil national de l'alimentation

CRO : Abréviations de « *Clinical research organisation* » - société prestataire de services en recherche clinique

CRPM : Code rural et de la pêche maritime

CSP : Code de la santé publique

CVMP : Abréviations de « Committee for veterinary medicinal products » - comité des médicaments vétérinaires de l'EMA

DJA : Dose journalière admissible

EFSA : Abréviations de « European Food Safety Authority » - autorité européenne de sécurité des aliments

EMA : Abréviations de « European medicine agency » - agence européenne du médicament

FAO : Abréviations de « Food agriculture organization » - Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

HMA : Abréviations de « Head of medicines agencies » - chefs d'agence du médicament

LMR : Limite(s) maximale(s) de résidus

PD : Pharmacodynamie

PK : Pharmacocinétique

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SHS : Sciences humaines et sociales

SIMV : Syndicat de l'industrie du médicament et des réactifs vétérinaires

SOFAQ : Société française d'assurance qualité

SWP : Abréviations de « Safety working group » - Groupe de travail de l'EMA sur la tolérance

TA : Temps d'attente

TAS : Abréviation de « Target animal safety » - étude de tolérance chez les espèces cibles

UE : Union européenne

3R : Abréviation de « Replace / Reduce / Refine » - Remplacer / réduire / raffiner (dans le sens d'optimiser)

Liste des tableaux

Tableau 1 : Nombres d'animaux utilisés en 2014 dans des essais non cliniques et équivalences en denrées consommables.....	22
Tableau 2 : Différents cas pour les médicaments chimiques et recommandations	40
Tableau 3 : Vaccins vivants contenant un agent zoonotique	44
Tableau 4 : Différents cas pour les médicaments immunologiques et recommandations	46

Liste des figures

Figure 1 : Phases de développement d'un médicament vétérinaire	15
Figure 2 : Phases de développement du médicament à usage humain	16

1 Contexte, objet et modalités de réalisation des travaux

1.1 Contexte

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 Etats membres de l'Union européenne (UE) ont une législation adaptée au cas par cas.

En France, selon les résultats d'une évaluation du risque pour le consommateur, l'assouplissement 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). La possibilité d'une valorisation en alimentation humaine sans risque pour le consommateur des animaux producteurs de denrées inclus dans des essais non cliniques permettrait de limiter l'impact de cette utilisation à des fins scientifiques. Des aspects de biosécurité, existent (introduction d'animaux dans un élevage soumise à des règles *ad hoc* telles que vides sanitaires, contrôles sérologiques, etc.) : ils ne seront pas traités dans cette saisine.

1.2 Objet de la demande

L'instruction des questions dans les périmètres définis ci-dessous répond à une demande d'avis de la Direction Générale de l'Alimentation et de la Direction Générale de la Santé sur le devenir des animaux d'espèces destinées à la consommation participant à des études de développement (études non-cliniques) de médicaments vétérinaires. La consommation ici étudiée est la consommation *humaine*.

Dans un premier temps, les éléments de contextes juridique et réglementaire sont présentés et analysés pour éclairer les différences éventuelles entre la situation française et celles d'autres Etats membres de l'UE. Ils résument l'ensemble composite des différents textes réglementaires français et européens (alimentation, expérimentation animale, médicaments vétérinaires, etc.).

Dans un deuxième temps, l'argumentaire économique des industriels du médicament vétérinaire est abordé (tels que le nombre d'animaux potentiellement concernés aujourd'hui et dans l'avenir, l'incidence sur le coût des essais, les éléments de comparaison avec les pays et laboratoires « concurrents »).

Par la suite, le présent rapport se penche sur des dynamiques sociales, culturelles et politiques. Il s'agit alors de souligner les interrogations, « sensibilités » et critiques sociales existant sur différents enjeux d'ordre général associés à cette saisine (crises et risques sanitaires liés à l'alimentation, bien-être et expérimentation animaux, consommation de viande, etc.)

Enfin, les expertises sont exprimées sur :

- l'évaluation du risque pour la santé publique des denrées issues des animaux soumis à des études non-cliniques et

- les recommandations liées à l'encadrement et à l'information de leur valorisation en alimentation humaine.

Un découpage matriciel est 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 sont 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 délivrée par la Commission européenne dite 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.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié à un groupe d'experts rapporteurs, rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) en évaluation des risques physico-chimiques dans les aliments, l'instruction de cette saisine. Ce groupe d'experts rapporteurs s'est réuni plusieurs fois entre janvier 2017 et juillet 2017. Des représentants de l'industrie du médicament vétérinaire et de sociétés prestataires de services ont été auditionnés le 14 mars 2017. Le Centre d'information des impacts sociétaux de l'élevage et des viandes (CIV), en raison de sa proximité avec l'interprofession, a été auditionné le 13 juin 2017.

Les travaux d'expertise du groupe d'experts rapporteurs ont été régulièrement soumis au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques).

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences variées et complémentaires.

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) ».

2 Contextes réglementaire et économique

Préalablement à toute évaluation, il convient de présenter en détail l'environnement juridique et économique dans lequel cette saisine se situe. Entre échelles nationale et européenne, le contexte réglementaire s'avère particulièrement complexe. Quant au contexte économique, les acteurs du médicament vétérinaire insistent sur ses lourdes contraintes à l'origine d'un défaut de compétitivité des entreprises françaises. Pour ces acteurs, ces contraintes économiques sont un des éléments qui justifient de réformer la gestion actuelle du devenir des animaux issus d'essais non cliniques. Ici présenté de manière « brute », un tel argumentaire industriel invite toutefois à une prise de recul critique. D'autres considérations sont mises en avant par les industriels de la pharmacie vétérinaire. Elles ont trait à la notion de responsabilité sociale des entreprises ainsi qu'à des critères d'ordre éthique.

2.1 Rappels réglementaires

L'objet de la saisine se situe dans un écheveau de réglementations européennes et nationales. Nombreux et évolutifs, ces cadres touchent tant aux modalités d'expérimentation animale qu'à la mise en consommation des animaux testés. Ils invitent à questionner les distinctions entre essai clinique/essai non clinique, comme les différentes pratiques existant quant au devenir des animaux issus de cette dernière catégorie. Finalement, le positionnement des législations françaises vis-à-vis de leurs pendants européens constitue un enjeu clé, quoique sous-jacent, de cette saisine.

2.1.1 Dispositions réglementaires

2.1.1.1 Essais de médicaments vétérinaires

L'article R. 5141-2 du code de la santé publique définit l'expérimentation des médicaments vétérinaires comme « *tous essais, recherches ou expérimentation (...) auxquels il est procédé en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché ou une modification de celle-ci* ».

Ces essais peuvent être :

- Des essais pharmaceutiques c'est-à-dire des recherches en laboratoire de physico-chimie, biologie ou microbiologie ;
- Des essais non cliniques à savoir les essais d'innocuité (pour l'animal traité, l'utilisateur et l'environnement), les études de résidus pour déterminer le temps d'attente du médicament vétérinaire le cas échéant et les essais d'efficacité conduits en laboratoire de recherche ainsi que les essais de pharmacocinétique (PK) et de pharmacodynamie (PD) ;
- Des essais cliniques.

Les essais cliniques et non cliniques de médicaments vétérinaires ont pour finalité l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

2.1.1.2 Encadrement de l'utilisation des animaux utilisés à des fins scientifiques

L'utilisation des animaux à des fins scientifiques fait l'objet d'une réglementation au sein de l'Union européenne, la directive 2010/63/UE (Directive 2. , 2010) du Parlement européen et du Conseil de

l'UE du 22 septembre 2010, qui s'attache particulièrement aux mesures de protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, cette utilisation "*demeurant nécessaire pour protéger la santé humaine, la santé animale et l'environnement*".

Accompagnant les nouvelles dispositions au sujet de l'agrément des établissements d'expérimentation animale, tout projet scientifique impliquant l'utilisation d'animaux doit obtenir préalablement une autorisation de projet spécifique.

La règle des 3R est solidement ancrée dans cette directive. Elle consiste à remplacer l'expérimentation animale dès que possible, et à défaut, à réduire le nombre d'animaux utilisés et à raffiner les procédures, c'est-à-dire optimiser les méthodologies employées pour diminuer la douleur animale tout en garantissant un niveau de résultats scientifiques élevé, et optimiser le bien-être animal à toutes les étapes du projet. De plus, cette utilisation doit être pleinement justifiée. Ainsi les avantages escomptés doivent l'emporter sur les préjudices causés aux animaux.

Le dispositif réglementaire européen a été transposé en France depuis le 1^{er} février 2013 par décret et par cinq arrêtés ministériels. Cette directive 2010/63/UE a été transposée dans le droit national à la section 5 "utilisation d'animaux vivants à des fins scientifiques" du chapitre IV du titre Ier du livre II du code rural et de la pêche maritime (soit les articles R. 214-87 à R. 214-237 du CRPM) (Code c. r., Section 5 "utilisation d'animaux vivants à des fins scientifiques" du chapitre IV du titre Ier du livre II). Les arrêtés d'application définissent :

- les modalités d'agrément des établissements utilisant des animaux à des fins scientifiques ;
- l'évaluation éthique des projets et modalités d'autorisation des projets et procédures utilisant des animaux à des fins scientifiques ;
- les modalités d'acquisition et de validation des compétences des personnels travaillant au sein des établissements utilisant des animaux à des fins scientifiques ;
- les modalités de fourniture des établissements en animaux à des fins scientifiques.
- les conditions de délivrance et d'utilisation de médicaments par les établissements utilisant les animaux à des fins scientifiques

Le champ d'application précisé à l'article 1 de la directive 2010/63/UE inclut les animaux vertébrés vivants non humains utilisés dans des procédures à des fins scientifiques ou éducatives. Ce champ couvre les essais non cliniques de médicaments vétérinaires.

La directive 2010/63/CE (Directive 2. , 2010) a également annualisé l'enquête statistique concernant l'usage des animaux à des fins scientifiques.

Depuis les années 1990 et l'application des dispositions de la directive 86/609/CEE désormais abrogée, les Etats membres de l'Union européenne sont tenus de transmettre descriptions, calculs et statistiques concernant l'usage des animaux à des fins scientifiques. Ce sont les animaux soumis à essais non cliniques qui sont alors concernés. En France, le Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche centralise les données avant de les adresser à la Commission européenne. La dernière enquête publiée porte sur les chiffres de l'année 2014 : étaient comptabilisés 61 583 animaux de rente (bovins, porcins, ovins, caprins, poulets, lapins, équins, autres oiseaux) intégrés à des essais de produits à usage vétérinaire dont les études de résidus (voir *supra*,

Tableau 1 : Nombres d'animaux utilisés en 2014 dans des essais non cliniques et équivalences en denrées consommables). Néanmoins, sur les 611 établissements utilisateurs recensés en France, seuls deux tiers ont répondu à cette enquête statistique annuelle.

2.1.1.3 Valorisation en alimentation humaine des denrées issues d'animaux utilisés dans des essais de médicaments vétérinaires

Le considérant 36 de la directive 2001/82 (Directive 2. , Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil établissant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, 2001) précise un point clé. Dans un souci de protection de la santé des consommateurs, la valorisation en alimentation humaine des denrées issues d'animaux ayant été inclus dans des essais cliniques nécessite une détermination d'un temps d'attente (à l'exception des groupes témoins ou placebo) permettant de garantir la conformité des denrées au règlement encadrant les limites maximales de résidus (règlement 37/2010, 2009).

« (36) Afin de mieux protéger la santé publique, il est nécessaire de spécifier que les denrées alimentaires destinées à la consommation humaine ne peuvent pas provenir d'animaux qui ont été traités dans le cadre d'essais cliniques de médicaments vétérinaires, sauf si un niveau maximal de résidus a été fixé pour les résidus du médicament vétérinaire concerné, en conformité avec les dispositions du règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil du 26 juin 1990 établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale ».

Les dispositions de l'article 95 de la directive 2001/82/CE ont été prises pour répondre à ce considérant.

« Article 95 :

Les États membres ne permettent pas que des denrées alimentaires destinées à la consommation humaine proviennent d'animaux ayant été soumis à des essais de médicaments sans que les autorités compétentes n'aient déterminé un temps d'attente approprié. Ce temps d'attente doit:

a) être au minimum celui visé à l'article 11, paragraphe 2, éventuellement assorti d'un facteur de sécurité tenant compte de la nature de la substance sous essai; ou

b) garantir que la limite maximale de résidus n'est pas dépassée dans les denrées alimentaires, lorsqu'une telle limite maximale de résidus a été fixée par la Communauté en conformité avec le règlement (CEE) n o 2377/90. »

En France, bien que la directive 2001/82/CE ait été principalement transposée dans le code de la santé publique, les dispositions de l'article 95 ont été portées dans le code rural et de la pêche maritime (Code c. r., Sous-section 3 "Dispositions relatives aux animaux ayant reçu ou absorbé des substances médicamenteuses ou des additifs et aux denrées issues de ces animaux" du chapitre IV du titre III du livre II). Le V de l'article L. 234-2 interdit la remise à la consommation des denrées issues d'animaux inclus dans des essais de médicaments vétérinaires sauf dans le cas d'essais cliniques :

« 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 réalisés dans les conditions prévues par le décret mentionné au 6° de l'article L. 5141-16 du code de la santé publique. Les conditions dans lesquelles il est procédé à la mesure des taux résiduels, les modalités de la déclaration au préfet, préalablement à la mise sur le marché de ces denrées et les règles concernant la destination de ces denrées sont fixées par décret. »

Ainsi, la transposition de l'article 95 de la directive 2001/82/CE dans notre droit national est plus restrictive que le texte européen.

2.1.1.4 Dichotomie entre essais cliniques et non cliniques

2.1.1.4.1 *Encadrement réglementaire :*

La dichotomie entre essais cliniques et non cliniques de médicaments vétérinaires est utilisée dans la réglementation européenne et nationale pour définir le champ d'application de la directive relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (Directive 2. , 2010) mais également pour définir le devenir des denrées issues des animaux inclus dans ces essais, objet de cette saisine.

Ainsi, les essais cliniques sont exclus du champ de la directive 2010/63/UE défini à son article 1(5) : « *La présente directive ne s'applique pas: (...)*

c) aux essais cliniques vétérinaires nécessaires aux fins d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire; (...) ».

La même dichotomie est appliquée au devenir des denrées issues d'animaux utilisés dans le cadre de ces essais. En effet, les denrées alimentaires issues d'un animal ayant été soumis à un essai clinique de médicament vétérinaire peuvent être mises sur le marché à condition que l'Anses n'ait pas fait part de son opposition (article R. 234-4 du CRPM). *A contrario*, la valorisation en alimentation humaine des denrées issues d'animaux utilisés dans des essais autres que cliniques est interdite en application des dispositions de l'article L. 234-2 du CRPM.

2.1.1.4.2 *Quelle définition de l'essai clinique ?*

Cette dichotomie permet de différencier les essais non-cliniques des essais cliniques. Ce terme « d'essai clinique » est-il suffisamment précis ?

Afin de préciser ce qu'est un essai clinique, les critères suivants pourraient être pris en considération : ces essais ont-ils lieu ou non dans un établissement autorisé à utiliser des animaux à des fins scientifiques, les animaux concernés appartiennent-ils à cet établissement et quel(s) est/sont les objectifs poursuivis ? *A contrario* de l'expérimentation animale, les animaux inclus dans des essais cliniques seraient détenus par des tiers en élevage pour les animaux de rente ou au domicile pour les animaux de compagnie.

Une définition de l'essai clinique pourrait ainsi être "essais cliniques réalisés sur le terrain sur des animaux appartenant à des tiers".

Cependant, ce critère de propriété ne discrimine pas suffisamment les notions d'essai clinique et d'essai non clinique. Ainsi, des CRO (*contract research organisation*) pourraient acquérir des animaux d'élevage pour pratiquer des essais cliniques « sur le terrain » sans que ces essais n'entrent dans le champ de la directive 2010/63/UE. Or ces établissements sont le plus souvent agréés pour l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques et appliquent les principes des bonnes pratiques de laboratoire

Au final, le critère important est la réalisation de l'essai « sur le terrain » dans les conditions qui seront celles de l'AMM ou plus précisément dans des conditions de détention des animaux et de pratiques normales, soit en élevage soit au domicile de particuliers.

L'essai clinique permet dans la phase de finalisation du développement d'un médicament vétérinaire de réaliser des tests d'efficacité et d'innocuité à grande échelle dans des conditions variables et représentatives des conditions d'utilisation revendiquées. Ces conditions sont celles de détention habituelles des animaux. Elles sont variables selon les détenteurs et les structures. L'essai clinique permet de sortir des contingents restreints et des conditions normées (modèles

expérimentaux d'infestation par exemple, âge et race des animaux standardisés) utilisés pour la réalisation d'essais de médicaments vétérinaires.

L'intégration dans la définition de l'essai clinique de cette dimension « terrain » permet également de distinguer les essais d'efficacité des médicaments vétérinaires :

- ceux conduits dans des laboratoires de recherche sur les animaux de destination (essais non-cliniques prévus à l'article R. 5141-2 du CSP)
- ceux réalisés également sur les animaux de destination mais dans des conditions normales de détention en élevage ou au domicile.

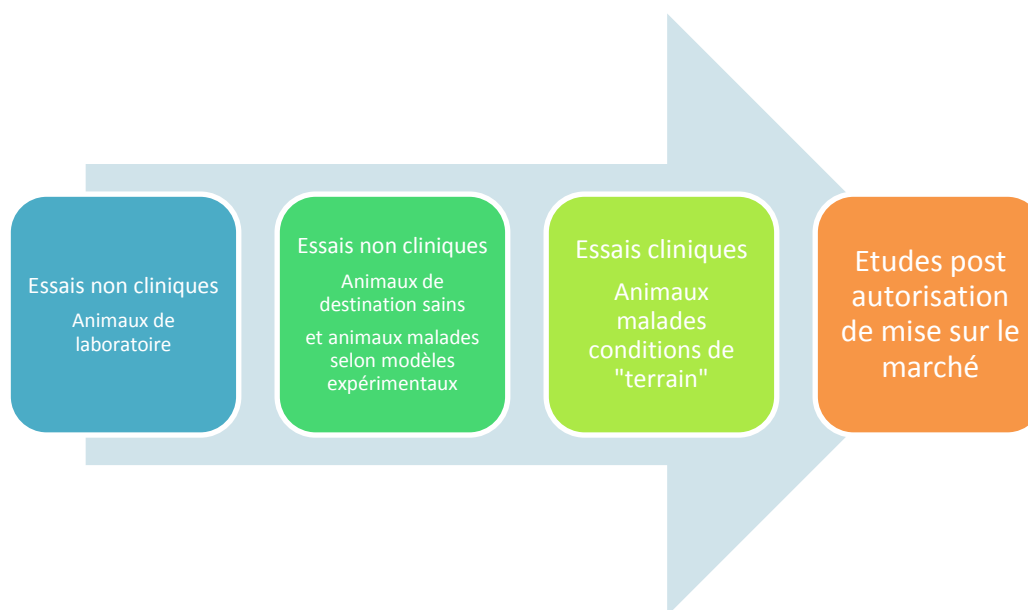


Figure 1 : Phases de développement d'un médicament vétérinaire

2.1.1.4.3 Comparaison avec les phases de développement des médicaments à usage humain

L'analogie avec la pharmacie à usage humain éclaire la différence entre essais terrain et non terrain. Pour le développement d'un médicament à usage humain, les premières étapes sont dites non-cliniques et sont réalisées sur les animaux de laboratoire appartenant aux espèces listées à l'article 1¹ de l'arrêté du 1^{er} février 2013 fixant les conditions de fourniture de certaines espèces animales utilisées à des fins scientifiques aux établissements utilisateurs agréés.

¹ Article 1 : En application de l'article R. 214-90 du code rural et de la pêche maritime, les animaux des espèces énumérées ci-après, utilisés ou destinés à être utilisés dans des procédures expérimentales, sont élevés à cette fin et proviennent d'éleveurs ou de fournisseurs agréés selon les modalités prévues aux articles R. 214-99 et R. 214-100 du code rural et de la pêche maritime :

1. Souris (*Mus musculus*) ;
2. Rat (*Rattus norvegicus*) ;
3. Cobaye (*Cavia porcellus*) ;
4. Hamster (doré) syrien (*Mesocricetus auratus*) ;
5. Hamster chinois (*Cricetulus griseus*) ;
6. Gerbille de Mongolie (*Meriones unguiculatus*) ;
7. Lapin (*Oryctolagus cuniculus*) ;
8. Chien (*Canis familiaris*) ;
9. Chat (*Felis catus*).

Ensuite, sont conduits les essais cliniques sur l'homme avec plusieurs phases de déploiement :

- Les essais de phase I sont réalisés chez des volontaires sains avec des objectifs d'étude de la toxicité, de la pharmacocinétique et des effets secondaires du médicament testé préalablement en études non-cliniques sur animaux de laboratoire ;
- Les essais de phase II sont réalisés chez des patients volontaires avec des objectifs d'étude des posologies optimales, des interactions, de l'efficacité et des effets secondaires ;
- Les essais de phase III sont conduits chez des patients volontaires et sont des essais d'efficacité avec également études des effets secondaires à plus grande échelle.

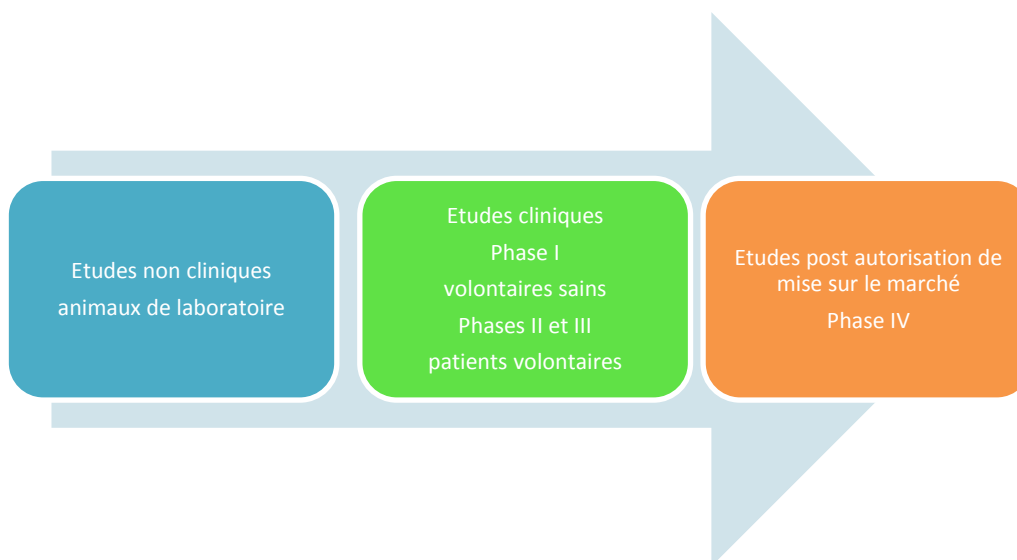


Figure 2 : Phases de développement du médicament à usage humain

En médecine humaine, la distinction est claire : un essai clinique est réalisé sur l'homme alors qu'un essai pré-clinique est réalisé sur l'animal de laboratoire.

Pour le médicament vétérinaire, alors que l'essai clinique est nécessairement réalisé sur l'animal de destination (celui de l'AMM), l'essai pré-clinique peut être réalisé sur l'animal de laboratoire mais aussi sur l'animal de destination.

2.1.1.4.4 Définitions des essais non cliniques

A *contrario*, des essais cliniques, les essais non cliniques sont précisément identifiés et définis à l'article R. 5141-2 du CSP. Leurs modalités de réalisation sont fixées en annexe de la directive

10. Primates, toutes espèces ;

11. Xénope du Cap (*Xenopus laevis*), xénope tropical (*Xenopus tropicalis*), grenouille rousse (*Rana temporaria*), grenouille léopard (*Rana pipiens*) ;

12. Poisson zèbre (*Danio rerio*).

2001/82 modifiée et dans les lignes directrices éditées par la Commission européenne dans Eudralex².

En conclusion, l'essai 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. D'ailleurs, la traduction en langue anglaise reprend cette notion « clinical field trials ».

Les essais autres que cliniques (« non cliniques ») sont conduits dans des conditions expérimentales par des établissements agréés pour l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques.

2.1.1.4.4.1 Les différents types d'essais non cliniques de médicaments chimiques

Ces essais « non cliniques » correspondent à 9 types d'études pour les médicaments chimiques :

■ Etudes de pharmacodynamie

Ces études permettent d'étudier le profil pharmacodynamique d'un futur médicament vétérinaire chez l'espèce animale cible. Ces études, quand elles sont nécessaires, sont généralement réalisées au cours des premières étapes du développement du médicament.

■ Etudes de pharmacocinétique

Ces études permettent d'étudier le profil pharmacocinétique d'un futur médicament vétérinaire chez l'espèce animale cible. Ces études sont indispensables et sont généralement réalisées au cours des premières étapes du développement du médicament. Elles peuvent être couplées aux études pharmacodynamiques et seront alors communément appelées études « PK / PD ». Lors du développement d'un médicament générique, les paramètres pharmacocinétiques seront évalués au cours de l'étude de bioéquivalence.

■ Etudes de détermination ou de confirmation de dose en station expérimentale

Ces études permettent de déterminer ou de confirmer la dose efficace dans l'espèce animale cible. Elles sont réalisées en conditions expérimentales (et non terrain), s'il est souhaitable de bénéficier d'un environnement contrôlé ou lorsqu'elles font appel à un modèle ou une infection/infestation expérimentale. Ces études sont notamment courantes dans le développement d'antibiotiques ou d'antiparasitaires. Lors des études de détermination de dose, les animaux sont répartis en groupes qui reçoivent classiquement un placebo, la dose pressentie comme efficace et bien tolérée et une ou deux doses encadrant cette dose pressentie. A noter que la détermination de la dose peut être réalisée au moyen d'une étude « PK / PD ».

² Eudralex est une publication de la Commission européenne compilant l'ensemble de la réglementation et des lignes directrices applicables dans le domaine de la pharmacie dans l'Union européenne. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en

■ Etudes de bioéquivalence

Les études de bioéquivalence sont réalisées essentiellement lors de développement d'un médicament générique, afin de comparer ses caractéristiques pharmacocinétiques avec celles du produit de référence chez l'espèce animale cible. Elles sont toujours réalisées en conditions expérimentales afin de bénéficier d'un environnement contrôlé.

■ Etudes de résidus

Les études de résidus dans la viande et les abats nécessitent par définition de réaliser des prélèvements de denrées dans lesquels les résidus vont être dosés. Il n'est donc pas possible de destiner à la consommation les animaux impliqués. Seules les études de résidus dans le lait et les œufs n'imposent pas l'abattage des animaux à des fins de prélèvements et de dosages de résidus.

Ces études permettent d'évaluer dans l'espèce animale cible, suite à l'administration du futur médicament vétérinaire, le niveau de ses résidus dans les denrées destinées à la consommation humaine. La comparaison de ces niveaux par rapport aux limites maximales de résidus (LMR) permet de déterminer le temps d'attente minimum à respecter entre la dernière administration du médicament et l'abattage des animaux. Ces études sont indispensables pour tout médicament développé pour une espèce animale destinée à la consommation. Elles sont réalisées en conditions expérimentales afin de bénéficier d'un environnement contrôlé.

■ Etudes de tolérance chez les espèces cibles : Target Animal Safety (TAS)

Ces études permettent d'évaluer la tolérance du produit à l'étude chez les espèces cibles. Les animaux sont répartis en groupes qui reçoivent classiquement un placebo, la dose pressentie comme efficace et bien tolérée et 3 à 5 fois cette dose. Elles sont toujours réalisées en conditions expérimentales afin de bénéficier d'un environnement contrôlé.

■ Etudes de tolérance lors de gestation/lactation

Ces études permettent d'évaluer la tolérance du produit à l'étude à la dose recommandée et à 3 fois cette dose chez l'espèce cible pendant la gestation et la lactation. Elles sont généralement réalisées en conditions expérimentales afin de bénéficier d'un environnement contrôlé.

■ Etudes de tolérance locale (au site d'injection, intra mammaire, topique)

Ces études permettent d'évaluer la tolérance locale du produit à la dose recommandée chez l'espèce cible. Elles peuvent être réalisées en conditions expérimentales afin de bénéficier d'un environnement contrôlé.

■ Etudes d'appétence

Ces études sont destinées à évaluer ou comparer l'appétence du médicament à l'étude chez l'espèce animale cible. Elles sont réalisées en conditions expérimentales (et non terrain), s'il est souhaitable de bénéficier d'un environnement contrôlé. Ces études, quand elles sont nécessaires, sont généralement réalisées au cours des dernières étapes du développement du médicament.

Certaines des études listées ci-dessus peuvent être couplées afin de réduire le nombre d'animaux nécessaires.

2.1.1.4.4.2 Présentation des différents types d'essais non cliniques des médicaments immunologiques

Pour les médicaments immunologiques, les essais non cliniques comprennent les études d'innocuité et d'efficacité effectuées en laboratoire.

Dans le cadre du développement d'un médicament immunologique et de la constitution du dossier d'AMM, plusieurs essais sont réalisés sur l'espèce cible. Ces essais visent à évaluer l'innocuité de la substance active et de l'adjuvant ainsi que l'efficacité du médicament en administrant le micro-organisme pathogène capable de reproduire la maladie.

Sauf justification, il convient de compléter les recherches effectuées en laboratoire par des données issues d'études sur le terrain. L'innocuité comme l'efficacité doivent être étudiées au cours des mêmes études sur le terrain.

■ Etudes d'innocuité

Pour démontrer l'innocuité de son administration, le médicament vétérinaire immunologique doit être administré à la dose préconisée et par chacune des voies d'administration recommandées dans l'espèce cible. Les médicaments vétérinaires immunologiques vivants doivent être soumis à des essais de surdosage dans lesquels les animaux de l'espèce cible reçoivent 10 doses de vaccin en utilisant toutes les voies d'administration recommandées.

Pour les médicaments vétérinaires immunologiques devant être administrés à plusieurs reprises, dans le cadre d'un plan de vaccination, une étude de l'administration répétée d'une dose est nécessaire pour mettre en évidence tout effet indésirable résultant d'une telle administration.

Une étude de la fonction reproductrice doit être envisagée chaque fois que certaines données suggèrent que le médicament immunologique peut présenter un facteur de risque.

Si le médicament vétérinaire immunologique risque d'avoir un effet nocif sur la réponse immunitaire de l'animal vacciné ou de sa descendance, il y a lieu de procéder à des essais appropriés sur les fonctions immunologiques.

Pour les vaccins vivants, des études spécifiques sont requises. La possibilité de diffusion de la souche vaccinale de l'animal vacciné à des animaux non vaccinés doit être étudiée. La dissémination de la souche vaccinale dans le corps de l'animal vacciné doit être suivie. La présence de la souche doit, selon le cas, être recherchée dans les fèces, l'urine, le lait, les œufs ainsi que dans les sécrétions nasales et orales, entre autres. En outre, des études peuvent être exigées sur la biodistribution en insistant sur les zones dans lesquelles s'effectue préférentiellement la réplication de l'organisme en question.

En ce qui concerne les vaccins vivants prévus pour lutter contre les zoonoses au sens de la directive 2003/99/CE du Parlement européen et du Conseil (Journal officiel n° L 325 du 12/12/2003 p. 0031 - 0040) et destinés à des animaux producteurs d'aliments, ces études doivent tout particulièrement prendre en considération la persistance de l'organisme sur la zone d'injection.

Une étude mettant en évidence l'absence de réversion vers l'état de virulence basée sur des passages en série de l'organisme sur des groupes d'animaux de l'espèce cible est également requise.

■ Etudes d'efficacité

L'efficacité d'un médicament vétérinaire immunologique doit être prouvée pour chaque catégorie d'espèce cible dont la vaccination est recommandée, et pour chaque voie d'administration recommandée en appliquant le schéma d'administration préconisé.

Les essais d'efficacité pratiqués en laboratoire doivent être des essais contrôlés, comportant des animaux témoins non vaccinés, à moins que cela ne se justifie pas pour des raisons de bien-être animal et que l'efficacité puisse être démontrée autrement.

L'efficacité du médicament doit en principe être démontrée dans des conditions de laboratoire bien définies, en effectuant sur l'espèce cible une épreuve virulente après administration du médicament vétérinaire immunologique dans les conditions d'utilisation préconisées. Dans la mesure du possible, les conditions dans lesquelles l'épreuve est réalisée doivent reproduire les conditions d'infection naturelles.

2.1.2 Droit communautaire et évolutions

2.1.2.1 Situations dans les différents Etats membres

Afin de connaître les différentes transpositions dans les Etats membres de l'UE des dispositions de l'article 95 de la directive 2001/82/CE du Parlement Européen et du Conseil de l'UE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, un questionnaire a été transmis aux représentants des Etats membres au groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée vétérinaires (CMDv)³. Ce groupe émane de la réunion des chefs d'agences œuvrant dans le domaine des médicaments à usages humain et vétérinaire (Head of Medicines Agencies- HMA). Il a été créé par la directive 2004/28/EC modifiant la directive 2001/82/EC en vue de l'examen des questions touchant à l'AMM d'un médicament dans deux États-membres ou plus, conformément à la procédure de reconnaissance mutuelle ou à la procédure décentralisée.

Le CMDv est composé d'un représentant par État membre et de la Norvège, l'Islande et du Liechtenstein, nommé pour une période renouvelable de trois ans. La liste des membres CMDv, avec leurs qualifications professionnelles, est publiée sur le site Web CMDv. Les observateurs de la Commission européenne et les pays candidats à l'adhésion à l'Union européenne participent également aux réunions.

Le questionnaire a été soumis aux membres du CMDv en vue de la réunion du mois de décembre 2016 et a été finalisé pour la réunion du mois de mars 2017. Ce questionnaire comportait deux questions :

- Les animaux inclus dans des essais précliniques peuvent-ils être introduits dans la chaîne alimentaire (si un temps d'attente a été établi) ?
- Si oui, est ce que des dispositions spécifiques ou réglementaires ou des procédures existent dans votre Etat membre ?

Vingt-et-une réponses ont été reçues soit 65% des Etats membres interrogés. La remise à la consommation des animaux inclus dans des essais non-cliniques est possible dans 3 Etats membres (Belgique, Allemagne, Finlande) si un temps d'attente a été établi ou que les animaux soient inclus dans des essais de recherche ou des études de déplétion de résidus toujours dans le respect d'un temps d'attente défini au préalable.

Pour le Royaume-Uni, une autorisation de valorisation en alimentation humaine dans le mode classique d'élevage peut être accordée pour les animaux ayant été inclus dans un essai non-

³Présentation du CMDv sur le site HMA <http://www.hma.eu/156.html>

clinique s'ils ne présentent aucun danger pour la santé publique, les autres animaux ou l'environnement. Cette réintroduction n'implique pas automatiquement la remise des denrées issues de ces animaux à la consommation humaine. Le refus de cette remise à la consommation humaine est possible « *si l'animal a été traité avec un médicament ou une substance chimique qui peut être dangereuse pour la santé humaine si l'animal est par inadvertance introduit dans la chaîne alimentaire* ».

Même si leur nombre est faible, ces quatre pays représentent un grand nombre de centres d'études.

Enfin, 17 Etats membres ne permettent pas la valorisation en alimentation humaine des denrées issues d'animaux inclus dans des essais non-cliniques mais l'autorisent pour les animaux inclus dans les essais cliniques de médicaments vétérinaires dès lors qu'un temps d'attente approprié a été défini. La Pologne précise que rien ne s'oppose à la remise à la consommation d'animaux traités avec des médicaments vétérinaires bénéficiant d'une autorisation avec un temps d'attente défini, tout en précisant qu'*a priori*, les essais précliniques ne remplissent pas ces conditions. Ceci pourrait correspondre aux cas d'animaux traités avec des placebos ou des médicaments vétérinaires de référence bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché.

2.1.2.2 Réforme réglementaire encadrant le médicament vétérinaire

La Commission européenne a publié en septembre 2014 une proposition de règlement européen encadrant les médicaments vétérinaires et visant à abroger les dispositions de la directive 2001/82. Cette proposition de la Commission est en cours de négociation au Conseil de l'UE et a fait l'objet d'amendements de la part du Parlement européen le 10 mars 2016.

Dans la proposition de texte publiée par la Commission européenne, aucune disposition ne porte sur les essais non cliniques des médicaments vétérinaires. L'article 8 de cette proposition vise à encadrer les essais cliniques et la valorisation en alimentation humaine des denrées issues d'animaux inclus dans ces essais.

Le Parlement européen a proposé un amendement portant sur cet article 8. Afin d'assurer la sécurité des consommateurs, les denrées d'animaux inclus dans des essais, sans précision sur leur caractère clinique ou non clinique, ne soient pas remises à la consommation sans qu'un temps d'attente suffisant n'ait été respecté. Soit ce temps d'attente est supérieur aux temps d'attente forfaitaires, soit il est *a minima* défini de façon à garantir que le niveau de résidus dans les denrées est bien inférieur à la limite maximale de résidus fixée pour la ou les substances concernées dans le règlement (UE) N°37/2010.

Amendement 100, article 8 " 2-. *Member States shall not permit test animals to be used as a source of foodstuffs for human consumption unless the competent authorities have established an appropriate withdrawal period. Such period shall either:*

(a) *be at least as long as the withdrawal period laid down in Article 117, including, where appropriate, a safety factor reflecting the nature of the substance being tested; or*

(b) *if maximum residue limits have been established by the Union in accordance with Regulation (EC) No 470/2009, the period shall be such as to ensure that those residue limits will not be exceeded in foodstuffs.*"

2.2 Marché du médicament vétérinaire et essais non cliniques : arguments économiques et éthiques mis en avant par les industriels du médicament vétérinaire

Le marché vétérinaire français représente le premier marché de santé animale en Europe et le deuxième au niveau mondial. Malgré ces positions leaders, les acteurs industriels du médicament vétérinaire font part de contraintes économiques de plus en plus fortes. Dans ce cadre, ils se mobilisent en faveur de la mise en circuit de consommation d'animaux de rente soumis à essais non cliniques.

Leurs argumentaires sont ci-après présentés, ponctuellement remis en perspective avec les rares travaux disponibles. En effet, il ne nous est pas possible de vérifier précisément les dires et estimations des industriels, auditionnés à l'ANSES dans le cadre de cette saisine. Ce sont des prises de position permettant de contextualiser celle-ci : en aucun cas, ce ne sont celles de l'agence.

Dans un premier temps, une perspective macroscopique peut être adoptée pour rendre compte des obstacles dénoncés par les industriels du médicament vétérinaire.

Ces contraintes incluent le recul de la part des animaux de rente (baisse du cheptel national) en faveur de la part croissante des animaux de compagnie. Sur ce point, les médicaments consommés en France pour les animaux de rente représentaient 22.8 % du chiffre d'affaires total⁴ de l'industrie pharmaceutique vétérinaire en 2014, soit 466 millions d'euros (Clauzet, 2016). Ils renvoyaient également à 51.7% du marché des médicaments vétérinaires (en France et en export Europe et Pays tiers)⁵, soit une part en baisse par rapport à la fin des années 2000 (Crosia, 2011). A l'inverse, il faut signaler que le marché international se porte bien et pousse les firmes françaises à développer l'export – dynamique déjà bien engagée par plusieurs laboratoires⁶.

Dans le même temps, les laboratoires pharmaceutiques vétérinaires font part d'une augmentation des coûts de développement de médicaments. En outre, le marché vétérinaire est structurellement bien moins développé que celui du médicament humain (Conseil national de l'alimentation 2006), les possibilités de débouchés et de marge de manœuvre sont donc plus contraintes. La réglementation est par ailleurs perçue comme complexe et contraignante par les industriels. Au vu des éléments réglementaires susmentionnés en ce rapport, la transposition des directives européennes semble plus exigeante en France que dans d'autres Etats membres (voir *infra*, point 2.1.).

En ce qui concerne plus spécifiquement l'objet de la saisine, le syndicat des industries du médicament vétérinaire (SIMV) a produit des estimations relatives à l'importance et aux coûts du « poste animal » dans les essais non cliniques selon la réglementation actuelle.

Tableau 1 : Nombres d'animaux utilisés en 2014 dans des essais non cliniques et équivalences en denrées consommables

⁴. Pour la consommation en France, hors exportations.

⁵. Estimations SIMV 2015.

⁶. <http://acteursdeleconomie.latribune.fr/strategie/sante/2014-11-03/merial-veut-consolider-sa-place-dans-la-sante-animale.html>

Espèce animale	BOVINS		PORCINS	OVINS/ CAPRINS	VOLAILLES	LAPINS	CHEVAUX	TOTAUX
Effectifs totaux	659		1 418	264	58 876	360	6	61 583
	Vaches lait	Broutard						
	70 %	30 %						
Equivalence denrées consommables	462 x 350 kg	197 x 210 kg	1418 x 80 kg	264 x 25 kg	58 876 x 1 kg	360 x 1kg	6 x 300 kg	
	162 tonnes de viande fraîche (TVF)	42 TVF	113.5 TVF	6.5 TVF	59 TVF	0.4 TVF	1.8 TVF	385 TVF
								3.7 millions litres lait/an (base 8000 L / vache)

Selon les données de ces acteurs industriels, pour l'année 2014⁷, le coût cumulé (gardiennage, alimentation, euthanasie etc.) du poste animal dans les essais non cliniques menés par les adhérents SIMV est chiffré à 600 000 euros. Dans l'hypothèse d'une commercialisation des produits animaux, ce coût cumulé ne s'élèverait plus qu'à 250 000 euros. Autrement dit, ne pas replacer dans le circuit de consommation les animaux utilisés en essais non cliniques renvoie à un surcoût de 350 000 euros. Ce surcoût correspond également à la perte de 385 tonnes de viande (fraîche et 3.7 millions de litres lait par an (voir tableau 1)⁸, soit, respectivement et environ, 0,01% de la production totale française de viandes et 0,02% de la production totale française de lait

Rappelons que ces données, fournies par ces acteurs industriels⁹, restent des estimations. Selon la nature des études, une partie des animaux peut nécessiter d'être euthanasiée (par exemple pour examen des tissus ou organes) ou se révéler impropre à la consommation, ce qui conduit à une surestimation des surcoûts. A l'inverse, ces données ne sont issues que d'une partie de

⁷ Estimations de membres du SIMV, Audition du 14 mars 2017 à l'Anses.

⁸. En 2013, la production laitière totale française s'élevait à 23,7 milliards de litres, source France Agrimer : <http://www.franceagrimer.fr/filiere-lait/La-filiere-en-bref/La-production-de-lait-et-produits-laitiers-en-2013>. En ce qui concerne les viandes (bovins, porcins, ovins, caprins, volailles, lapins, chevaux), une estimation globale de la production française est possible, sur la période récente : plus de 5,3 millions de tonnes équivalent carcasse. Estimation faite à partir des données France Agrimer, Interbev, Institut de l'Élevage, IFIP et CPLB.

⁹. *Id.*

l'industrie pharmaceutique vétérinaire, celle correspond aux adhérents du SIMV et des CRO qui leur sont rattachés. Autrement dit, les coûts et manques à gagner évoqués ne sont pas représentatifs de l'ensemble des acteurs du secteur. En outre, les coûts dépendent fortement de la durée complète de l'étude et de l'espèce animale utilisée. En l'occurrence, ils s'avèrent particulièrement variables. Toujours selon le SIMV, les coûts en animaux peuvent varier de 5% (pour une étude de 3 à 6 mois sur des volailles) à 60% (pour une étude de résidus de 8 à 15 jours sur des vaches laitières) du coût total d'une étude. Par ailleurs le surcoût que représente la non-valorisation en alimentation des animaux doit aussi être considérée en regard du coût du poste animal dans l'ensemble de l'étude, et non par rapport au coût du seul essai non clinique. La part des coûts de cette étape est ainsi qualifiée de marginale par les industriels au regard du coût global de la recherche et développement relative à un médicament vétérinaire, sur 8 à 10 ans.

A l'argument compétitivité invoqué par les industriels s'ajoute aussi celui de la cohérence réglementaire, l'ensemble faisant appel à une double référence : « l'excellence nationale » et le « patriotisme économique ». Cette démarche induit la conservation des industries du médicament vétérinaire dans le giron national et la défense d'un savoir et d'un savoir-faire spécifiques, dans un contexte croissant de restructuration/concentration internationales de la pharmacie vétérinaire (Bossy, 2016 ; Dalle, 2006)¹⁰.

Au-delà de la compétitivité économique, d'autres considérants sont mis en avant par les industriels de la pharmacie vétérinaire. Ils ont trait à la notion de responsabilité sociale des entreprises ainsi qu'à des critères d'ordre éthique (gaspillage alimentaire et bien-être animal), dimensions à considérer pour l'instruction de cette saisine.

¹⁰Un mouvement relayé par la presse spécialisée et économique, voir par exemple : <http://www.usinenouvelle.com/article/les-francais-ont-la-rage.N310832> ; <http://www.lepointveterinaire.fr/actualites/actualites-professionnelles/la-concentration-du-marche-de-l-industrie-pharmaceutique-inquiete-les-veterinaires.html>

3 Enjeux sociaux, culturels et politiques liés à la saisine

3.1 Démarches et points de vigilance

Le sujet de la saisine se situe au carrefour de nombreuses problématiques sociales, culturelles et politiques (alimentation ; animal ; consommation ; santé...). Avant de détailler ces enjeux et les travaux en sciences humaines et sociales (SHS) qui s'en saisissent, des points de vigilance doivent être précisés :

- Il n'existe pas de littératures SHS (grise, académique, française comme internationale) portant strictement sur l'enjeu de la saisine (*i.e.* les résidus de médicaments vétérinaires dans la viande issue d'animaux soumis à des essais et à la réception sociale de leur mise en consommation)
- De même, la connaissance sociale dudit enjeu, mais également et plus largement des traitements vétérinaires et leur suivi dans les produits animaux, est nulle. Cette situation a été soulignée lors de l'audition du directeur général du Centre d'informations sur les viandes¹¹.

Fort de ces constats, l'analyse suivante se base sur une démarche singulière. Dans la lignée de la contextualisation opérée en section 2, il s'agit ici de mettre en perspective l'enjeu de la saisine et d'apporter de nouveaux éclairages. Les éléments apportés n'ont pas de vocation prédictive quand aux réactions et comportements sociaux qui pourraient accompagner la prise de connaissance de l'enjeu de la saisine. Ils décrivent brièvement des mouvements et logiques génériques, déjà connus et observés dans le domaine de l'alimentation, qui pourraient être activés par la prise de connaissance de ces travaux selon des modalités qui restent toutefois incertaines. C'est bien là un ensemble d'hypothèses, impossibles à valider dans le cadre de la seule et présente analyse, mais sources d'informations voire de recommandations. En effet, l'objet de la saisine constitue en quelque sorte un objet virtuel, dans le sens où il pourrait advenir mais n'existe pas à l'heure actuelle, du moins pour le cas français.

3.2 La mangeabilité des aliments concernés

3.2.1 L'incorporation alimentaire et les liens entre alimentation et santé : l'inquiétude fondamentale du rapport à l'alimentation

Manger est une activité primordiale de l'existence humaine, qui débute par une respiration vite suivie d'une tétée. La consommation alimentaire a cette particularité qu'elle implique de faire entrer en soi, d'incorporer les aliments consommés. Cette incorporation alimentaire a de nombreuses implications, tant sur les plans biologique que psychologique ou socio-anthropologique (Trémolières, 1978 ; Fischler, 1979 ; Fischler, 1990 ; Poulain, 2002 ; Coveney, 2006 ; Régnier et al., 2006). Sur chacun de ces plans, ce que l'on ingère est susceptible d'altérer, dans un sens positif comme négatif, ce que nous sommes. Un lien entre alimentation et santé est tissé et

¹¹. Audition de P.M. Rosner, directeur général du CIV, à l'ANSES le 13 juin 2017.

théorisé dans toutes les cultures humaines connues, au point que l'on puisse y voir un fait anthropologique universel. Les conséquences, pour le corps et pour la santé, de l'incorporation alimentaire ont conduit tous les groupes humains, dont l'alimentation peut prendre des formes très diverses, à construire des systèmes de régulation socioculturelle qui prennent la forme de cuisines et de diététiques, et dont la fonction première est d'assurer la transformation de denrées potentiellement comestibles en aliments mangeables, tout en traçant la frontière de l'immangeable. C'est ainsi qu'avant d'être bon à manger, un aliment doit être bon à penser (Lévi-Strauss, 1964, 1968 ; Douglas, 1967).

3.2.2 Carrière d'élevage et caractère mangeable

Cette saisine pose la question de la construction sociale de la mangeabilité des aliments. On peut se demander pourquoi, uniquement en raison des conditions d'élevage (station expérimentale versus élevage classique), certains animaux sont juridiquement exclus de la consommation – autrement dit du périmètre du mangeable –, même lorsqu'ils n'ont reçu aucune substance pharmaceutique, comme dans le cas des lots témoins. Ainsi, pour ce cas évident, comme pour ceux où des médicaments ont été utilisés dans des conditions identiques à celles pratiquées en élevage classique, c'est la carrière d'élevage – le parcours biographique de l'animal, son espace et ses interactions – qui détermine la définition de la mangeabilité, plus que les connaissances vétérinaires et sanitaires, notamment toxicologiques. Cette observation conduit à se demander pourquoi, du point de vue du droit, ces carrières en station d'expérimentation sont considérées comme contradictoires avec la mangeabilité, ce qui revient à interroger les conditions de définition de la mangeabilité d'un aliment d'origine animale (viande, lait, œufs) en fonction de la carrière de la bête. Si aucun problème sanitaire particulier ne se pose, comme à l'évidence avec les lots témoins, le droit est-il ici fondé sur une anticipation d'un refus de la mangeabilité de ces aliments par les consommateurs ? Si c'est le cas, que nous dit la littérature en sciences humaines et sociales de l'alimentation sur ce refus supposé ? Faute d'études sur cet objet précis, répondre à cette question est un exercice compliqué, mais la littérature SHS offre quelques pistes de réflexion intéressantes.

3.2.3 La mise à mort alimentaire et ses régulations socioculturelles

Pour vivre, les êtres humains doivent se nourrir, et pour se nourrir, ils doivent détruire d'autres formes de vie (Fischler, 1990). Cette destruction nécessaire est particulièrement problématique lorsqu'elle met en jeu la mise à mort d'animaux, en particulier d'animaux facilement anthropomorphisables, comme les animaux terrestres à sang chaud. Les groupes humains ont fait preuve d'une grande inventivité pour construire des systèmes de régulation normatifs de la responsabilité et de la culpabilité de cette mise à mort : tabou pur et simple, ritualisations religieuses de l'abattage, sacrifices dédiant la mise à mort à une divinité, rituels de communication avec les âmes animales lors de la chasse, occultation liée à la spécialisation du travail de mise à mort, régulation par les instances scientifiques vétérinaires (Poulain, 2007). Retenons ici que la mise à mort d'un animal à des fins alimentaires n'est jamais anodine et qu'elle est parcourue de régulations, de tensions et parfois de contradictions morales bien plus que ne l'est la destruction d'un végétal pour les mêmes fins,

3.2.4 Des animaux au statut hybride, entre animal utilisé à des fins scientifiques d'expérimentation et animal de consommation

Les régulations socioculturelles de la mise à mort alimentaire visent à transformer des animaux vivants en denrées consommables, avant que celles-ci ne soient elles-mêmes transformées en aliments mangeables par les opérations de la cuisine, qui sont à la fois techniques et symboliques (Poulain, 2012). La saisine interpelle les autorités vétérinaires et sanitaires en tant qu'elles tiennent cette fonction de régulation socioculturelle. Elle les confronte à la question posée par l'hybridité du statut des animaux concernés, liée à l'hybridité de leur lieu et de leur carrière d'élevage : pas complètement animaux d'expérimentation, ces animaux ne sont pas non plus totalement des

animaux de consommation. Il est possible de formuler l'hypothèse que ces animaux se situent, dans les représentations communes de nos contemporains, entre l'univers de la paillasse ou du laboratoire et celui de la ferme. Pourtant, la réalité concrète de tels lieux et de leurs conditions d'élevage ne les différencie pas *a priori* d'un élevage classique. Les élevages intensifs ne sont pas *a priori* des lieux moins modelés par la technique, moins isolés de l'environnement extérieur, moins « hors-sol », qu'une station d'expérimentation équipée de stabulations, de cages ou de parcours extérieurs classiques ou d'élevages extensifs. D'un autre côté, leur statut d'animal d'expérimentation rapproche les animaux concernés de ceux qui, utilisés à d'autres fins scientifiques (par exemple pour tester des médicaments humains), sont systématiquement écartés de toute commercialisation alimentaire en vertu d'un droit très clair sur ce sujet. Cette hybridité est susceptible de fortement compliquer la réception des recommandations formulées dans ce rapport. L'anthropologie a en effet montré comment à l'absence de clarté catégorielle pouvait être associée des représentations de la « souillure » et à des réactions de dégoût (Douglas, 1967). Quelles que soient les recommandations de ce rapport, les explications fournies relatives aux différents cas identifiés par les autorités vétérinaires devront être exposées avec une grande clarté.

3.2.5 Du déchet à détruire à l'aliment à manger

La saisine soulève une autre question relative à l'identité hybride des animaux concernés. Si, chez les industriels du médicament vétérinaire à l'origine de cette saisine, la motivation en termes de responsabilité sociale et de morale co-existe avec la motivation économique – l'argument économique lié aux coûts et à la distorsion de concurrence est certes avancé, mais son ampleur est somme toute très limitée –, il s'agit bien pour ces acteurs de transformer des déchets actuellement coûteux à traiter en des ressources valorisables par leur commercialisation alimentaire. La question du traitement médiatique et de la réception par le grand public d'un changement juridique qui autoriserait une mise en commercialisation alimentaire doit être prise en considération. Trop insister sur les aspects purement économiques d'une mise en commercialisation conduirait à occulter les arguments moraux évoqués par les industriels, alors que la dimension morale du travail avec les animaux destinés à être tués est bien connue (Vialles, 1987 ; Porcher, 2001, 2011 ; Mouret, 2012b), et qu'il n'y a aucune raison de douter des préoccupations morales des personnels qui travaillent dans la recherche l'expérimentation non clinique.

3.3 Des aliments à la croisée de nombreuses préoccupations et incertitudes contemporaines

3.3.1 Le contexte alimentaire contemporain : les aliments d'origine animale souvent mis en cause

Le contexte alimentaire français contemporain est particulièrement critique, dans le sens où il est régulièrement scandé par des épisodes de crises (Lepiller, 2012), en particulier celle de la vache folle (Raude, 2008). Force est de constater qu'au cœur de ces crises, on retrouve le plus souvent des animaux et des aliments d'origine animale : encéphalopathie spongiforme des bovins, poulets contaminés par des dioxines, grippe aviaire, contamination bactérienne de fromages ou autres denrées animales, lasagnes à la viande de cheval, désignation de l'excès de viande comme cause de cancer par l'Organisation mondiale de la santé, dévoilement de vidéos tournées dans des abattoirs, etc.

Par ailleurs, les aliments d'origine animale et la viande en particulier sont au centre des préoccupations contemporaines autour de la santé et de la durabilité alimentaire. C'est ce dont témoigne, dans le domaine de la santé, le paradigme One Health / One World qui vise à une approche intégrée de la santé humaine, animale et environnementale (Figué et Morand, 2016). Le thème de l'antibiorésistance, qui ne peut se concevoir sans prendre en compte sa circulation entre

les élevages et les humains, illustre bien cette approche. Dans le domaine de la durabilité alimentaire, force est de constater l'importance centrale accordée à la consommation d'aliments d'origine animale, en particulier depuis la publication par la FAO du rapport « Livestock long shadow » (Steinfeld et al., 2006), dont les conclusions ont depuis été très discutées (Esnouf et al., 2011). Dans ce contexte, la destruction pure et simple d'animaux qui pourraient être mangés pose problème. En effet, si ces animaux avaient été élevés dans des élevages classiques, les interventions vétérinaires dont ils ont fait l'objet ne conduiraient pas toujours – dans des cas précis que les sciences vétérinaires et sanitaires sont chargées d'identifier – à leur exclusion de la consommation. D'un certain point de vue – celui, anthropocentré, qui considère l'utilité d'un animal au regard de sa capacité à nourrir les humains –, on peut considérer la non valorisation pour l'alimentation humaine de ces animaux qui pourraient être mangés comme du gaspillage.

Enfin, l'évolution du rapport aux animaux est un autre élément du contexte social de la saisine. Les industriels citent les préoccupations morales de leurs personnels relatives au bien-être animal et au droit de mettre à mort. Ces préoccupations occupent une place croissante dans l'espace public depuis au moins une vingtaine d'années (Burgat et Dantzer, 1997 ; Jacques, 2014). Le bien-être animal fait l'objet d'investigations scientifiques. Il est devenu un sujet politique et juridique. Les préoccupations sur le bien-être animal et le droit de mettre à mort portent aussi bien sur les animaux d'élevage que sur les animaux d'expérimentation scientifique. Les industriels du médicament vétérinaire sont soumis à une juridicisation croissante de leurs pratiques. Les conditions éthiques des expérimentations sont de plus en plus encadrées, comme à travers la règle des 3R. 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 permet 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). La saisine s'inscrit pleinement dans ce contexte, dans le sens où des animaux sont mis à mort et équarris alors qu'une seconde utilité, alimentaire, pourrait leur être donnée dans certains cas évidents (animaux de lots témoins ou, dans certains cas, ayant reçu des placebos). Cette utilisation alimentaire permettrait de donner du sens à la mise à mort, en réinscrivant les animaux dans le cycle de dons et de contre-dons de vie qui relie animaux et humains et qui légitime leur mise à mort : dans l'élevage alimentaire, « la légitimation de la mise à mort passe par un don de la vie bonne. C'est une façon de répondre au mal qu'il y a à tuer pour se nourrir et pour vivre. Ce don de la mort permet également d'initier un flux positif de vie des animaux aux hommes. Dans le système de pensée des éleveurs, il s'agit moins de prendre que de recevoir un don de vie des animaux. L'homme donne la mort, l'animal la vie. Le don de la vie bonne est ici une bonne manière de recevoir la vie que donnent les animaux aux hommes. C'est un geste de gratitude qui reconnaît ce que fait et ce qu'est l'animal : un être qui donne la vie et qui a lui-même une vie à vivre pleinement avant d'être tué et de mourir ». (Mouret, 2012a : 484).

3.3.2 Une désanimalisation des consommations

L'évolution des consommations alimentaires constitue un autre élément pour situer la saisine. Le contexte français est marqué par une « désanimalisation » des consommations (Fourat et Lepiller, 2017), également visible dans d'autres pays européens (Dumont et al., 2016 ; Lepiller et al., 2016). Ce terme ne désigne pas un glissement irréversible vers un végétarisme généralisé, mais plutôt une mise à distance de l'animalité dans les consommations alimentaires. Cette mise à distance peut se caractériser sur deux plans : celui des pratiques et celui des représentations. Sur le plan des pratiques, on mesure depuis une vingtaine d'années, en France, un plafonnement puis une baisse de la consommation totale de viandes aussi bien que d'aliments d'origine animale en général, mesurable en quantité de protéines. Lorsqu'on y regarde de plus près, ces baisses sont localisées sur les viandes rouges et ne sont pas compensées par les hausses observées ailleurs (volailles, produits carnés transformés, produits halieutiques). La mise à distance de l'animalité est

aussi visible sur le plan des représentations : la mise à mort tend à être occultée, les abats sont dévalorisés, comme tout ce qui rappelle l'animal vivant (plumes, poils, pieds, têtes, carcasses entières, etc.) (Vialles, 1988). La désanimalisation, signe possible d'une transformation de l'alimentation vers un modèle intégrant plus de préoccupations sanitaires, environnementales, éthiques ou politiques, pose la question du caractère mangeable des aliments d'origine animale, et résonne avec l'objet de la saisine.

3.3.3 La perception des risques et incertitudes alimentaires autour des aliments d'origine animale

L'utilisation de produits sanitaires semble plus problématique pour les végétaux que pour les animaux. Alors que les résidus de produits phytosanitaires sont largement scrutés et qu'ils constituent une préoccupation majeure des consommateurs, les résidus de produits vétérinaires semblent moins problématisés dans l'espace public, exception faite des antibiotiques ou des phénomènes ponctuels liés à des contaminations frauduleuses (contamination de viande de bœuf avec des hormones de croissance dans les années 1970, contamination de lasagnes au bœuf avec de la viande de cheval et très récemment la contamination d'œufs de volailles avec des substances insecticides fipronil et amitraz) Plusieurs raisons peuvent expliquer cette différence. D'abord, les traitements phytosanitaires sont plus facilement visibles : nombreux sont ceux ayant pu observer un tracteur traitant un champ, ou ayant eux-mêmes traités des plantes décoratives ou potagères. La seconde raison est l'ancienneté de la prise en compte de la problématique du risque pour le consommateur des résidus de médicaments vétérinaires. En effet, l'évaluation des médicaments vétérinaires destinés aux animaux producteurs de denrées a tenu compte du risque consommateur dès la première loi sur la pharmacie vétérinaire en 1975. La réglementation européenne a ensuite pris le relais à travers plusieurs directives et finalement le règlement 2377/90 abrogé et remplacé par les règlements UE/470/2009 et 37/2010 relatifs aux LMR. Les résidus de médicaments vétérinaires et de substances indésirables sont régulièrement contrôlés selon un plan de surveillance et de contrôle établi par la Commission Européenne et décliné dans chaque état membre. En 2015, ce plan de surveillance et de contrôle¹² a occasionné 62700 contrôles en France avec un taux de conformité de 99 à 100 % en production animale. Une dernière raison tient à l'occultation par ses régulations socioculturelles de la mise à mort alimentaire, qui rompt le lien entre l'animal vivant et l'aliment, compliquant du même coup la conscience de la relation entre traitement de la bête et composition de l'aliment.

Dans une récente étude encore inédite, Jean-Pierre Poulain a pointé l'importance du « facteur d'inquiétude » relatif aux « produits chimiques » dans les perceptions que les consommateurs ont des fruits et légumes. Pour les viandes, les principaux facteurs d'inquiétudes se situent autour du bien-être animal, de l'hygiène et de la fraîcheur, de l'alimentation animale et de l'origine. Les « produits chimiques » dans les viandes n'arrivent qu'en cinquième position, cités par 11,7% des enquêtés. Aucune question ne portait explicitement sur les « médicaments vétérinaires ». Pourtant, les réponses à une question ouverte sur les facteurs d'inquiétude relatifs aux viandes montrent que ce sont les « antibiotiques » qui sont le plus souvent cités spontanément (Poulain, 2016). Cette dernière observation va dans le sens des conclusions de l'étude européenne Eurobaromètre « Risques liés aux aliments » de 2010 : les résidus de produits chimiques et les antibiotiques apparaissaient comme les risques les plus cités parmi ceux qui rendaient les répondants « très inquiets » (EFSA, 2010).

¹² <http://agriculture.gouv.fr/plans-de-surveillance-et-de-contrôle>

Le détail des inquiétudes liées aux différents types de médicaments vétérinaires est méconnu. On peut d'ailleurs s'interroger sur le niveau de connaissance, chez le grand public, des traitements utilisés légalement dans l'élevage à des fins alimentaires. Notons cependant l'existence d'études sur l'utilisation de vaccins (Engelstad, 2005). L'une d'entre elles, réalisée en Suisse, montre que la vaccination est bien acceptée par rapport à d'autres traitements vétérinaires, notamment aux antibiotiques, mais que seul environ un quart des répondants accepteraient de manger de la viande d'animaux vaccinés (Zingg et Siegrist, 2012).

3.4 L'environnement critique autour des animaux de consommation et d'expérimentation

Cette saisine et l'avis de l'Anses sont susceptibles de faire l'objet de réceptions critiques, voire de constituer des ressources sur lesquelles pourrait s'appuyer la production de critiques, pour des acteurs collectifs (mouvements sociaux, organisations militantes) dont nous proposons de distinguer trois types.

3.4.1 Les organisations consuméristes

Les organisations de défense des intérêts des consommateurs jouent aujourd'hui un rôle important dans l'espace public (Pinto, 1990, 1992 ; Chessel et Cochoy, 2004 ; Canu et Cochoy, 2004). A travers leurs activités médiatiques mais aussi leur participation à des instances comme le Conseil national de l'alimentation (CNA), elles font partie des acteurs majeurs de l'espace politique de l'alimentation (Lepiller, 2012 ; Poulain, 2012). L'objet de la saisine est loin d'être aisé à se représenter clairement au premier abord. Ce que recouvrent les termes d' « essais non cliniques » et de stations « d'expérimentation » n'a rien d'évident et appelle des explications claires, afin d'éviter toute mésinterprétation. De même, les différents cas concernés par ce rapport sont désignés avec une grande précision, notamment pour éviter que des dénonciations – par exemple celles d'une recherche de profit négligeant la santé des consommateurs – ne soient produites en reposant sur des incompréhensions. Les représentants des intérêts des consommateurs pourraient être associés à une deuxième étape de la production de l'avis de l'Anses, à travers des débats sur sa réception et sur sa justification, dans le cadre du CNA par exemple.

3.4.2 Les mouvements végétariens

Les mouvements militants du végétarisme pourraient trouver dans une mise en commercialisation d'animaux jusqu'alors exclus du périmètre du mangeable une opportunité pour mettre en cause les conditions d'élevage, d'autant que les stations « d'expérimentation » sont des lieux qui se prêtent aisément à la caricature d'un univers laboratin hors-sol. Au-delà de la dénonciation des conditions d'élevage à des fins alimentaires, l'objectif des mouvements végétariens, du moins de certains d'entre eux, est son abolition. De ce point de vue, pour ces mouvements, surtout pour les plus radicaux d'entre eux – mouvements antispécistes ou véganes prônant la libération animale (Dubreuil, 2013) –, l'argument de donner un sens à la mort d'animaux jusqu'ici traités comme des déchets en les rendant utiles pour nourrir les humains est vraisemblablement inaudible.

3.4.3 Les mouvements de défense des droits des animaux

L'objet de la saisine croise deux objets historiques du militantisme animaliste : d'un côté l'animal utilisé à des fins scientifiques de l'autre l'animal de consommation (Carrié, 2013, 2015). Pour les mouvements de défense des droits des animaux, l'avis rendu par l'Anses pourrait représenter une occasion de porter la lumière sur les conditions de vie des animaux, qui sont d'ordinaire soit impensées, soit représentées sur les modes caricaturaux et antagonistes : celui de la ruralité heureuse d'un côté, celui de l'élevage concentrationnaire de l'autre. Cette opportunité de dénonciation risque de rabattre sur des motifs purement économiques au service d'intérêts industriels la mise en consommation d'animaux qui en étaient jusqu'ici exclus. Or, les acteurs de

l'élevage et de la mise à mort réalisent un travail moral de légitimation aussi bien dans l'élevage à des fins alimentaires que dans l'élevage à des fins d'expérimentation scientifique. Dans le premier cas, comme nous l'avons vu, une complexe économie morale du don de la vie et de la mort est mise en pratique au quotidien (Mouret, 2010, 2012a), tandis que dans le second, la nécessaire objectivation des animaux ne se départit jamais d'une conscience et d'une pratique du sacrifice (Rémy, 2008, 2009).

3.5 Conclusion sur les enjeux sociaux, culturels et politiques

La méconnaissance et l'ambiguïté, pour le grand public, de l'objet de la saisine rendent la production d'un avis par l'Anses particulièrement sensible sur le plan social, culturel et politique. Cet objet met en jeu la construction du mangeable, le jeu entre occultation et légitimation de la mise à mort des animaux et l'hybridité des animaux concernés, qui est liée à leur carrière d'élevage, entre expérimentation et élevage alimentaire. Plus largement, la prise de connaissance sociale de l'avis de l'agence peut conduire à une découverte plus large à laquelle elle devrait se préparer : celle des pratiques de traitements vétérinaires et de leur suivi dans les produits animaux. Sans qu'il soit possible de la prédire précisément, cette situation globale est source potentielle de suspicion sociale, *a minima* de débats, *a maxima* de condamnation, issus de consommateurs et/ou d'associations¹³.

Le caractère sensible de cet objet entraîne un besoin de définition claire et de justification très argumentée du périmètre de la mise en consommation des animaux, selon des cas bien précis. En fonction du point de vue considéré, une mise en consommation pourrait produire des effets de normalisation d'une situation jugée anormale, par la valorisation en alimentation humaine d'animaux écartés du périmètre du mangeable sans raisons valables ; des opportunités de dévoilement critique des conditions d'élevage et de dénonciation des intérêts industriels ; des appuis pour la mise en cause de la consommation de viande et de l'élevage à des fins alimentaires eux-mêmes. Le périmètre des cas de mise en consommation devrait ainsi être précisément tracé de manière à ne se situer que sur le terrain d'une normalisation, à travers l'arrêt d'un gaspillage alimentaire et d'un sacrifice de vies animales jugés inutile. Ce périmètre ne devrait en aucun cas permettre de penser que des risques sanitaires pour les consommateurs seraient pris par-delà et en dépit des protections que le droit commun vétérinaire et sanitaire assure. Pour prévenir tout malentendu et assurer la réception de l'avis, un dispositif d'accompagnement politique et délibératif serait particulièrement pertinent, par exemple à travers une instance comme le CNA.

Finalement, l'objet de cette saisine pourrait conduire à réfléchir, sur le plan éthique, aux implications de la restauration du statut mangeable de certains animaux élevés à des fins d'expérimentation scientifiques. L'attribution d'un statut mangeable à ces animaux leur donnerait une seconde utilité : après leur utilité scientifique, il se verrait attribuer une utilité à travers leur consommation, qui les réintroduirait dans le système de don et de contre-don de vie et de mort, propre à l'élevage d'animaux à des fins alimentaires, justifiant par-là leur mise à mort. La consommation alimentaire remplirait alors paradoxalement une fonction d'épargne de la vie animale.

¹³. Audition de P.M. Rosner, directeur général du CIV, à l'ANSES le 13 juin 2017.

4 Evaluation du risque pour le consommateur

4.1 Médicaments chimiques

4.1.1 Définitions

■ DJA (Dose Journalière Admissible)

La dose journalière admissible (DJA) représente la quantité d'une substance, exprimée sur la base du poids corporel, qu'un individu peut ingérer quotidiennement, tout au long de sa vie, sans risque notoire pour sa santé. Cette DJA représente une donnée essentielle pour l'évaluation des limites maximales de résidus (LMR), puisqu'elle indique le niveau d'exposition du consommateur à ne pas dépasser.

■ LMR (Limite Maximale de Résidus)

La LMR correspond à la concentration maximale d'un résidu d'une substance pharmacologiquement active autorisée dans les aliments d'origine animale. Les substances sont inscrites au tableau 1 (substances autorisées dans les médicaments vétérinaires pour animaux dont les denrées sont destinées à la consommation humaine) ou au tableau 2 (substances interdites dans les médicaments vétérinaires pour animaux dont les denrées sont destinées à la consommation humaine) du règlement (UE) n°37/2010.

■ Liste « OUT OF SCOPE » (hors du champ du règlement LMR 470/2009)

Cette liste est composée de substances pour lesquelles le Comité des médicaments vétérinaires (CVMP) a décidé qu'il n'était pas nécessaire d'évaluer des LMR à la dose utilisée dans un médicament vétérinaire (Substances considered as not falling within the scope of Regulation (EC) No. 470/20091, with regard to residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin EMA/CVMP/519714/2009–Rev.25).

■ Temps d'attente

La période nécessaire entre la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal dans les conditions normales d'emploi et selon les dispositions de la directive 2001/82/CE, et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal, afin de protéger la santé publique, en garantissant que de telles denrées alimentaires ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux LMR des substances actives, telles que fixées dans le tableau 1 du règlement 37/2010.

■ Espèces majeures et mineures

Les bovins (viande et lait), les ovins (viande), les porcs, les poulets (poules pondeuses incluses) et les saumons ont été définis comme espèces majeures productrices de denrées destinées à la consommation humaine par le CVMP (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev-1.). Toutes les autres espèces non considérées comme espèce majeure sur le plan des LMR, sont classées en espèces mineures.

4.1.2 Types d'études concernés par chacun des cas identifiés dans la saisine pour les médicaments chimiques

► Cas 1 : Animaux non traités

Ce cas peut être rencontré lors des études suivantes :

- Détermination ou confirmation de dose,
- Résidus dans la viande, le lait ou les œufs,
- Tolérance chez les espèces cibles (TAS).

► Cas 2 : Animaux ayant reçu un placebo ou excipient

Ce cas peut être rencontré lors des études suivantes :

- Pharmacodynamie,
- Détermination ou confirmation de dose,,
- Pharmacocinétique,
- Tolérance chez les espèces cibles (TAS).

► Cas 3 : Animaux ayant reçu un médicament vétérinaire avec AMM en France ou avec AMM communautaire

Ce cas peut être rencontré lors de tous les types d'études cités précédemment.

► Cas 4 : Animaux ayant reçu un médicament vétérinaire sans AMM France ni Europe

Ce cas peut être rencontré pour tous les types d'études cités précédemment.

4.1.3 Evaluation du risque sanitaire

4.1.3.1 Méthodologie

Afin d'établir des recommandations, nous avons considéré pour chaque cas de figure le niveau de connaissance (preuve scientifique établie / présomption scientifique / faible niveau de preuve scientifique) sur trois critères :

- l'identification / la caractérisation du danger des actifs,
- la détermination de l'exposition du consommateur à la substance active (*via* la consommation de denrées provenant d'un animal traité), et
- la caractérisation du risque sanitaire pour l'homme (consommateur de denrées provenant d'animaux traités) qui en résulte.

La caractérisation des dangers consiste à déterminer de façon qualitative et/ou quantitative la nature des effets néfastes pour la santé associés à une substance active qui peut être présente dans une denrée provenant d'un animal ayant reçu un médicament vétérinaire contenant la dite substance active.

L'appréciation de l'exposition est une appréciation qualitative et/ou quantitative de la probabilité d'exposition à une substance active suite à la consommation d'une denrée provenant d'un animal ayant reçu un médicament vétérinaire contenant la dite substance active.

Enfin, le risque sanitaire pour l'homme est le risque encouru par un individu qui consomme des denrées alimentaires provenant d'un animal ayant reçu un médicament vétérinaire contenant la dite substance active.

4.1.3.2 Evaluation pour chacun des cas identifiés dans la saisine

▶ **Cas 1 : Animaux non traités**

- ▶ Cas 1.1 : l'animal n'a reçu aucun produit : le danger, l'exposition et le risque pour le consommateur sont connus et nuls.
- ▶ Cas 1.2 : l'animal a été contaminé *via* contact (léchage, frottement) : le danger est connu, l'exposition et le risque pour le consommateur sont inconnus.

▶ **Cas 2 : Animaux ayant reçu un placebo non actif ou excipient**

- ▶ Cas 2.0 : L'animal a reçu un excipient qui n'a pas de statut LMR : le danger, l'exposition et le risque pour le consommateur sont inconnus.
- ▶ Cas 2.1 : L'animal a reçu un excipient inscrit au tableau 1 du règlement LMR 37/2010: le danger, l'exposition et le risque pour le consommateur sont connus.
- ▶ Cas 2.2 : L'animal a reçu un excipient inscrit dans la liste « Out of scope »: le danger, l'exposition et le risque pour le consommateur sont connus.

▶ **Cas 3 : Animaux ayant reçu un médicament vétérinaire avec AMM en France ou avec AMM communautaire**

- ▶ Cas 3.1 : Selon les recommandations de l'AMM.

L'animal a été traité avec un médicament vétérinaire possédant une AMM, selon les recommandations de cette AMM (même espèce cible, selon le schéma posologique revendiqué) et il existe un temps d'attente (TA) pour les denrées concernées : le danger, l'exposition et le risque pour le consommateur sont connus.

- ▶ Cas 3.2 : Administration différente de l'AMM

L'animal a été traité avec un médicament vétérinaire possédant une AMM mais dans des conditions différentes de l'AMM :

- Dose moins élevée : le danger est connu, l'exposition est diminuée et le risque pour le consommateur est connu.
- Dose plus élevée : le danger est connu, l'exposition est connue mais augmentée, le risque pour le consommateur est inconnu.
- Ajout d'une nouvelle voie d'administration : le danger est connu, l'exposition est plus ou moins connue et le risque pour le consommateur est inconnu.
- Ajout d'une espèce majeure : le danger est connu, mais l'exposition et le risque pour le consommateur sont inconnus.
- Ajout d'une espèce mineure :
 - Si la LMR pour la substance active est la même que dans l'espèce majeure de l'AMM, et que la posologie soit inférieure ou égale, le danger, l'exposition et le risque pour le consommateur sont connus.

- Si la LMR pour la substance active est différente de celle de l'espèce majeure de l'AMM, le danger est connu, l'exposition est plus ou moins connue (effet formulation) et le risque pour le consommateur est inconnu.
- Si la LMR pour la substance active n'est pas encore connue dans l'espèce mineure, le danger est plus ou moins connu, l'exposition n'est pas encore connue et le risque pour le consommateur est inconnu.
- Ajout d'une denrée : le danger est connu, l'exposition et le risque pour le consommateur sont inconnus.

► **Cas 4 : Animaux ayant reçu un médicament vétérinaire sans AMM en France ni en Europe**

- Cas 4.1 : substance inscrite au tableau 1 du règlement LMR 37/2010:
 - Une LMR et une DJA ne sont pas requises pour la substance : le danger, l'exposition et le risque pour le consommateur sont connus.
 - Une LMR n'est pas requise mais une DJA est établie pour la substance active : le danger est connu mais l'exposition et le risque pour le consommateur sont inconnus.
 - Une LMR est établie pour la substance active: le danger est connu mais l'exposition et le risque pour le consommateur sont inconnus.
- Cas 4.2 : substance non inscrite au tableau 1 du règlement LMR 37/2010:
 - La substance est inscrite dans la liste « Out of scope » : le danger, l'exposition et le risque pour le consommateur sont connus.
 - La substance n'a pas de statut LMR : le danger, l'exposition et le risque pour le consommateur sont inconnus.

4.1.4 Les recommandations relatives à la valorisation en alimentation humaine

4.1.4.1 Méthodologie

Par définition, les denrées d'origine animale sont consommables quand elles ne contiennent pas de résidus de substances actives à des concentrations supérieures aux limites maximales de résidus.

Les recommandations sont donc basées sur l'évaluation de l'exposition des denrées animales (concentration tissulaire en résidus) aux substances actives administrées aux animaux en comparaison avec la LMR autorisée.

L'existence d'une LMR pour chaque substance active administrée est donc l'élément majeur de nos recommandations sur le devenir des animaux issus d'études non cliniques :

- En absence de statut LMR, les animaux ne doivent obligatoirement pas être valorisés pour l'alimentation humaine.
- En présence d'une LMR définie pour chaque substance active, l'évaluation de l'exposition des denrées est déterminée à partir d'études de déplétion (cinétique) tissulaire suite à l'administration du médicament vétérinaire. La comparaison des niveaux de résidus par rapport aux LMR permet de déterminer le temps d'attente minimum à respecter entre la dernière administration du médicament et l'abattage des animaux. Si la substance est

inscrite au tableau 1 du règlement LMR avec la mention « aucune LMR nécessaire », une étude de résidus n'est pas nécessaire.

► **Médicament avec AMM**

L'existence d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un médicament vétérinaire avec un temps d'attente fixé est le second élément d'importance pour l'étude et la gestion du devenir des animaux issus des études non cliniques.

En effet les denrées des animaux ayant reçu un médicament vétérinaire possédant déjà une AMM, pourront être ou ne pas être autorisées pour la consommation humaine en fonction du respect des conditions de l'AMM (même dose, même voie d'administration, même durée, même(s) espèce(s) animale(s), même(s) denrée(s) ou pas :

- Si le médicament est administré selon les recommandations de l'AMM, les animaux pourront être consommés en respectant le temps d'attente défini dans l'AMM.
- Si le médicament est administré à des animaux d'une espèce mineure non mentionnée dans l'AMM mais ayant la même LMR inscrite au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 que l'espèce majeure de l'AMM et à la même dose que pour cette espèce majeure, les animaux pourront être consommés en respectant le temps d'attente défini dans l'AMM. Pour les formulations injectables ou les applications topiques ou transdermiques, un temps d'attente égal à celui de l'AMM multiplié par 1,5 pourra être recommandé.
- Dans tous les autres cas où le médicament avec AMM est administré dans des conditions différentes de celles préconisées par l'AMM (nouvelle voie d'administration, espèce majeure ajoutée etc.) les animaux ne doivent pas être valorisés pour l'alimentation humaine, sauf si des données permettent d'établir un TA dédié.

► **Médicament sans AMM**

Les denrées des animaux ayant reçu un médicament vétérinaire ne possédant pas d'AMM pourront être ou ne pas être autorisées pour la consommation humaine en fonction de l'existence du statut LMR (et selon DJA requise ou non) de la substance active :

- Si aucune DJA ni LMR ne sont requises, les animaux pourront être mis à la consommation humaine.
- En présence d'une DJA établie, avec ou sans LMR, les animaux seront écartés de la consommation humaine, sauf si des données permettent d'établir un TA dédié.

4.1.4.2 Recommandations pour chacun des cas identifiés dans la saisine

► **Cas 1 : Animaux non traités**

- Cas 1.1 : Aucun produit reçu : les animaux peuvent être livrés automatiquement à la consommation humaine.
- Cas 1.2 : Animaux potentiellement contaminés (ex : lors d'administration du médicament sur l'animal « en pour-on »): les animaux sont écartés de la consommation humaine.

▶ **Cas 2 : Animaux ayant reçu un placebo non actif ou excipient**

- ▶ Cas 2.0 : Substance sans statut LMR : les animaux sont écartés de la consommation humaine
- ▶ Cas 2.1 : excipient inscrit au tableau 1 du règlement LMR 37/2010 : les animaux peuvent être livrés à la consommation humaine.
- ▶ Cas 2.2 : excipient inscrit dans la liste « Out of scope »: les animaux peuvent être mis à la consommation humaine.

▶ **Cas n°3 : Animaux ayant reçu un médicament vétérinaire avec AMM en France**

- ▶ Cas 3.1 : utilisation conforme à l'AMM : Les animaux peuvent être livrés à la consommation humaine en respectant le temps d'attente de l'AMM.
 - ▶ Cas 3.2 : utilisation différente des recommandations de l'AMM
- Administration chez la même espèce mais avec un dosage (dose/durée) différent :
 - Si le dosage est diminué, les animaux peuvent être livrés à la consommation humaine en respectant le temps d'attente de l'AMM
 - Si le dosage est augmenté, les animaux sont écartés de la consommation humaine, sauf si des données permettent d'établir un TA dédié.
 - Administration chez la même espèce selon une autre voie : les animaux sont écartés de la consommation humaine, sauf si des données permettent d'établir un TA dédié.
 - Administration chez une autre espèce majeure : les animaux sont écartés de la consommation humaine, sauf si des données permettent d'établir un TA dédié.
 - Administration chez une espèce mineure :
 - Si la LMR est identique à l'espèce majeure et que le médicament est administré à la même dose, les animaux peuvent être livrés à la consommation humaine en respectant le temps d'attente de l'AMM. Pour les formulations injectables, les applications topiques et transdermiques, le temps d'attente de l'AMM est multiplié par 1.5.
 - Si la LMR est différente de celle de l'espèce majeure, les animaux sont écartés de la consommation humaine sauf si des données permettent d'établir un TA dédié.
 - Si la LMR n'est pas encore connue, les animaux sont écartés de la consommation humaine.
 - Ajout d'une denrée (lait, œuf) : la nouvelle denrée est écartée de la consommation humaine sauf si des données permettent d'établir un TA dédié.

► **Cas 4 : Animaux ayant reçu un médicament vétérinaire sans AMM France ni Europe**

- Cas 4.1 : substance inscrite au tableau 1 du règlement LMR 37/2010:
 - Si aucune DJA ni LMR ne sont requises pour la substance active, les animaux peuvent être mis automatiquement à la consommation humaine.
 - Si aucune LMR n'est requise mais que la substance active a une DJA établie ; les animaux sont écartés de la consommation humaine, sauf si des données permettent d'établir un TA dédié.
 - Si la substance active a une LMR établie, les animaux sont écartés de la consommation humaine sauf si des données permettent d'établir un TA dédié.
- Cas 4.2 : substance non inscrite au tableau 1 du règlement LMR 37/2010:
 - La substance est inscrite dans la liste « Out of scope » : les animaux peuvent être livrés à la consommation humaine.
 - La substance n'a pas de statut LMR : les animaux sont écartés de la consommation humaine.

4.1.5 Conclusion pour les médicaments chimiques

Ainsi, nos recommandations amènent à considérer quatre cas de figure :

► **Non valorisation pour l'alimentation humaine obligatoire :**

- pour les animaux ayant reçu un produit contenant une substance sans statut LMR connu,
- pour les animaux potentiellement contaminés par un produit (exemple lors d'administration du médicament sur l'animal « en pour-on »),
- pour les animaux ayant reçu un produit contenant une substance active avec un statut LMR mais dont les données disponibles ne permettent pas à l'ANMV de déterminer un TA spécifique.

► **Valorisation en alimentation humaine automatique possible (temps d'attente « nul ») :**

- pour les animaux n'ayant reçu aucun produit,
- pour les animaux ayant reçu un placebo ou un excipient inscrits au tableau I du règlement 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 DJA et une LMR ne sont pas requises, ou une substance inscrite dans la liste « Out of scope ».

- ▶ **Valorisation en alimentation humaine avec un temps d'attente égal à celui de l'AMM du produit étudié :**
 - ▶ pour les animaux ayant reçu un médicament vétérinaire avec AMM en France et selon les recommandations de cette AMM,
 - ▶ pour les animaux ayant reçu un médicament vétérinaire avec AMM en France dans des conditions différentes des recommandations de cette AMM, uniquement si la seule différence est, soit une dose inférieure à la dose recommandée, soit s'il s'agit d'une nouvelle espèce cible mineure pour laquelle la substance active a une LMR identique à celle d'une espèce majeure, et administré à une dose et/ou une durée inférieure ou égale à celle recommandée dans l'AMM.

- ▶ **Valorisation en alimentation humaine avec un temps d'attente (TA) spécifique, déterminé au cas par cas par l'ANMV :**
 - ▶ Dans le cas précédent (espèce mineure) mais pour les formulations injectables ou les applications topiques ou transdermiques, le TA de l'AMM est multiplié par 1,5.
 - ▶ Pour les autres cas où le médicament est utilisé dans des conditions différentes de l'AMM mais avec des données disponibles permettant d'établir un TA dédié.

Tableau 2 : Différents cas pour les médicaments chimiques et recommandations

Caractéristiques du cas				Danger Caractérisation	Exposition	Risque sanitaire pour l'homme	Recommandations			
N° cas							Valorisation en alimentation humaine			Non valorisation pour l'alimentation humaine
							Automatique	avec TA de l'AMM	avec TA spécifique évalué par ANMV	
1 Animaux non traités	1.1	Aucun produit reçu		nul	nulle	nul	X			
	1.2	Contamination possible	par léchage ou frottement (pour-on)	connu (si LMR voie orale)	inconnue	inconnu			X	
2 Placebo non actif ou excipient	2.0	Sans statut LMR		inconnu	inconnue	inconnu			X	
	2.1	Tableau 1		connu	connue	connu	X			
	2.2	Out of scope		connu	connue	connu	X			
3 Animaux ayant reçu un MV avec AMM en France	3.1 id AMM			connu dans AMM	connue	connu		X		
	3.2 ≠ AMM	≠ Dose / Durée (quantité globale) et même espèce	diminuée	connu (cf LMR & AMM)	connue et diminuée	connu		X		
			augmentée		connue et augmentée	inconnu		si données disponibles le permettent	X*	
		Nouvelle voie d'administration		connu	± connue	inconnu			si données disponibles le permettent	X*
		Espèce majeure ajoutée		connu	inconnue	inconnu			si données disponibles le permettent	X*
		Espèce mineure ajoutée	LMR identique à espèce majeure et poso < ou =	connu (cf LMR)	connue	connu		X (hors inj.)	x 1,5 si prise en compte (site d'injection).	
				connu (cf LMR)	± connue	inconnu			si données disponibles le permettent	X*
		LMR pas encore connue		± Connu	pas encore connue	inconnu				X
	Denrée ajoutée	LMR connue	connu	inconnue	inconnu			si données disponibles le permettent	X*	
Caractéristiques du cas				Danger Caractérisation	Exposition	Risque sanitaire pour l'homme	Recommandations			
N° cas							Valorisation en alimentation humaine			Non valorisation pour l'alimentation humaine
							Automatique	avec TA de l'AMM	avec TA spécifique évalué par ANMV	

4 Animaux ayant reçu un MV sans AMM France ni Eu	4.1 (substance inscrite au tableau 1)	LMR requise non	DJA non requise	connu	connue	connu	X			
			DJA établie	connu	inconnue	inconnu			si données disponibles le permettent	X*
		LMR établie		connu	inconnue	inconnu			si données disponibles le permettent	X*
	4.2 (substance non inscrite au tableau 1)	Out of scope		connu	connue	connu	X			
		Sans statut LMR		inconnu	inconnue	inconnu				X

*en absence de données disponibles suffisantes ou satisfaisantes

4.2 Médicaments immunologiques

4.2.1 Définition et catégories de médicaments immunologiques

Les médicaments immunologiques font partie des médicaments biologiques.

Actuellement, il n'existe pas de définition légale du médicament biologique dans le domaine vétérinaire. En conséquence il est possible de s'appuyer sur la définition donnée pour le médicament biologique humain. Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle (directive européenne 2001/83/CE modifiée par la directive n° 2003/63/CE).

Ces médicaments sont, par nature, plus complexes que des produits d'origine chimique.

Le médicament immunologique vétérinaire est un médicament vétérinaire administré aux animaux en vue de provoquer une immunité active ou passive ou de diagnostiquer l'état d'immunité.

Les médicaments immunologiques sont essentiellement des vaccins, des sérums, des toxines ou des allergènes. Chacun de ces produits est soumis à la réglementation sur les médicaments et nécessite une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour être commercialisés.

Dans le cadre de la réponse à la saisine, les médicaments immunologiques sont subdivisés en deux catégories afin de prendre en compte le risque potentiel lié à leur usage :

- Les médicaments immunologiques vivants qui contiennent une substance active vivante (bactérie, virus, parasite, champignon) capable de se multiplier après administration à l'espèce cible. La substance active utilisée est atténuée et ne possède plus les propriétés pathogènes de la souche sauvage. Cette catégorie comprend les vaccins vivants atténués qui peuvent être obtenus par une méthode conventionnelle de mise en culture dans des conditions particulières aboutissant à des mutations aléatoires, par mutagenèse dirigée afin d'inactiver le gène de virulence ou par sélection grâce à des anticorps monoclonaux. Dans cette catégorie, on peut inclure les vaccins recombinants répliatifs obtenus par insertion dans le génome d'un vecteur vivant (virus, bactérie non pathogène) d'un gène codant pour l'antigène contre lequel on veut vacciner
- Par opposition aux précédents, tous les autres médicaments immunologiques seront qualifiés d'inertes car la substance active ne peut pas se multiplier après administration. Différents types de vaccins sont inclus dans cette catégorie. Les vaccins inactivés conventionnels sont obtenus par inactivation du micro-organisme par des agents chimiques ou physiques. Les vaccins sous unitaires contenant des fragments de micro-organismes purifiés sont obtenus par des techniques conventionnelles de purification ou par production *in vitro* de la protéine immunogène. Les vaccins peptidiques sont produits par synthèse chimique de séquences peptidiques immunogènes. Les vaccins qualifiés d'intermédiaires peuvent être classés dans la catégorie des médicaments inertes. Il s'agit de vaccins recombinants non répliatifs et de vaccins à acide désoxyribonucléique (ADN) qui contiennent un plasmide portant le gène codant pour une protéine immunogène.

Les vaccins peuvent contenir des adjuvants qui sont des molécules n'ayant pas d'immunogénicité intrinsèque et ont la propriété d'augmenter la réponse immunitaire contre l'antigène. Ils sont utilisables pour tous les types de vaccins mais sont essentiellement utilisés dans la fabrication de vaccins inactivés ou sous-unitaires.

4.2.2 Evaluation du risque pour la santé publique des denrées issues des animaux utilisés dans les études menées sur le médicament immunologique vétérinaire

Par rapport au médicament chimique, le médicament immunologique est obtenu par un procédé de production biologique qui fait intervenir des matières premières chimiques et biologiques.

Les matières premières chimiques présentes dans le médicament immunologique sont en général couvertes par la réglementation LMR. Par ailleurs, certains composants du médicament immunologique figurent sur la liste out of scope pour lesquels aucune LMR n'a été jugée nécessaire (Substances considered as not falling within the scope of Regulation (EC) No. 470/20091, with regard to residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin EMA/CVMP/519714/2009–Rev.25).

Les risques liés à la présence de résidus chimiques sont évalués de la même façon que pour les médicaments chimiques. Actuellement en France aucun médicament immunologique vétérinaire ne fait l'objet d'un temps d'attente lié à un risque de résidu chimique.

Les matières premières biologiques ne font pas l'objet de LMR. En effet, si ces matières premières sont consommées par l'homme, elles feront l'objet d'une digestion au niveau du tractus gastro-intestinal. Les substances actives sont constituées par de l'ADN, de l'acide ribonucléique et des protéines. Elles seront clivées en petits fragments par digestion enzymatique et hydrolyse acide. *A priori* les substances actives vivantes ou inactivées ne représentent pas de danger pour le consommateur. De la même façon, le germe utilisé pour effectuer l'épreuve virulente lors des études d'efficacité n'est en principe pas un problème pour le consommateur.

En conséquence, le seul risque potentiel pour la sécurité du consommateur à prendre en compte pour le médicament immunologique vétérinaire est la possibilité de retrouver dans les denrées un germe vivant pouvant être responsable d'une zoonose. Certains médicaments immunologiques peuvent contenir une substance active vivante zoonotique capable de se multiplier dans l'espèce cible. Même si la substance active atténuée est normalement incapable d'induire une maladie et que la digestion apporte une marge de sécurité supplémentaire, le risque d'induire une zoonose chez l'homme est tout de même pris en compte. Les études d'innocuité apportent les informations nécessaires sur la persistance du germe au point d'administration ainsi que sur sa possibilité de dissémination et de diffusion.

Pour démontrer l'efficacité du médicament immunologique, une épreuve virulente est réalisée par l'administration du germe zoonotique aux animaux traités et aux animaux témoins. Par précaution, la valorisation en alimentation humaine des animaux utilisés dans l'étude est exclue.

4.2.3 Situation actuelle

Actuellement, pour certains médicaments immunologiques disponibles sur le marché français, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) mentionne un temps d'attente. Ce temps d'attente n'est pas lié à la présence de résidus chimiques mais à la persistance de la substance active suite à l'administration du vaccin, la substance active étant dans ce cas un germe pouvant induire une zoonose. Il n'y a pas de rubrique spécifique dans le RCP pour cette information. Elle figure donc sous la section « Temps d'attente ».

Tableau 3 : Vaccins vivants contenant un agent zoonotique

Médicament	Substance active	Espèces cibles	Temps d'attente
AVIPRO SALMONELLA DUO	<i>Salmonella</i> Enteritidis, vivant atténué <i>Salmonella</i> Typhimurium, vivant atténué	Poulets (futures poules reproductrices et futures poules pondeuses), dindes reproductrices et dindes destinées à la production de viande et canards destinés à la production de viande.	Poules et canards : - Viande et abats, oeufs : 21 jours. Dindes : - Viande et abats : 70 jours après la première vaccination. 49 jours après renouvellement de la vaccination.
AVIPRO SALMONELLA VAC E	<i>Salmonella</i> Enteritidis, vivant atténué	Poulets à partir de l'âge de 1 jour (futurs reproducteurs et pondeuses).	Viande et abats : 21 jours.
CEVAC CHLAMYDIA	<i>Chlamydophila abortus</i> atténué, souche 1 B thermosensible	Ovins.	Viande et abats : 7 jours. Lait : zéro jour.
OVILIS CHLAMYDIA	<i>Chlamydophila abortus</i> , souche thermosensible 1B	Ovins	Viande et abats : 7 jours. Lait : zéro jour.
OVILIS TOXOVAX	Tachyzoïtes de <i>Toxoplasma gondii</i> S48	Ovins	Viande et abats : 42 jours. Lait : zéro jour

4.2.4 Les recommandations relatives à la valorisation en alimentation humaine

Si des animaux contrôlés (traités avec un placebo ou non traités) sont utilisés dans les études non-cliniques, les denrées issues de ces animaux peuvent être mises à la consommation.

Il faut distinguer le cas où le médicament immunologique vétérinaire dispose d'une AMM en France de celui où il n'a pas d'AMM.

Lorsqu'il a une AMM en France, toutes les informations liées à l'innocuité du médicament sont disponibles. S'il est administré à l'espèce cible, le temps d'attente, s'il y en a un, est connu. Les produits issus des animaux vaccinés peuvent être mis à la consommation humaine en respectant le temps d'attente préconisé.

Si ce médicament est utilisé dans le cadre de la cascade chez une autre espèce cible, l'application des temps d'attente forfaitaires (pas moins de 28 jours dans la viande et pas moins de 7 jours dans le lait et les œufs) définis pour les principes actifs chimiques pose question. Ces temps d'attente ayant été définis par le gestionnaire pour une substance active chimique, il semble inapproprié de faire des extrapolations s'appliquant à une substance active immunologique. De plus, certains médicaments disponibles ont d'ores et déjà des temps d'attente dépassant la durée du temps d'attente forfaitaire (par exemple, 70 jours pour la viande et les abats après administration du vaccin Avipro Salmonella Duo à la dinde).

En conséquence, le temps d'attente n'est pas connu et les produits issus des animaux vaccinés ne peuvent être mis à la consommation humaine, sauf à ce que les données disponibles sur le vaccin dans une autre espèce cible permettent d'établir un TA dédié.

Lorsque le médicament n'a pas d'AMM en France, les données permettant d'apprécier le risque pour le consommateur ne sont pas forcément disponibles. Le devenir des produits issus des animaux vaccinés dépend des informations disponibles sur le vaccin.

1

Tableau 4 : Différents cas pour les médicaments immunologiques et recommandations

Cas	Statut : le médicament contient	Danger	Exposition	Risque pour l'homme	Recommandations pour les denrées
Etude d'efficacité : Animaux (vaccinés et contrôlés) soumis à une épreuve virulente avec un agent zoonotique	Persistence substance active vivante zoonotique connue chez l'espèce cible mais aucune donnée sur l'agent zoonotique d'épreuve	inconnu	inconnue	inconnu	Non valorisation en pour l'alimentation humaine
MIV avec AMM utilisé chez espèce cible	Substance active non zoonotique – Substance chimique au tableau I et sans TA ou classée « out of scope »	connu	connue	Acceptable	Valorisation en alimentation humaine sans TA
	Substance chimique au tableau I et TA connu	connu	connue	Acceptable avec TA préconisé	Valorisation en alimentation humaine selon TA préconisé
	Persistence substance active vivante zoonotique connue	connu	connue	Acceptable avec TA préconisé selon persistance	Valorisation en alimentation humaine selon TA préconisé selon persistance
MIV avec AMM utilisé chez espèce non cible	Persistence substance active vivante zoonotique connue chez l'espèce cible seulement	inconnu	inconnue	inconnu	Non valorisation en pour l'alimentation humaine
	Données disponibles sur la persistance de la substance active vivante zoonotique chez l'espèce non cible	connu	connue	Acceptable avec TA défini selon persistance	Valorisation en alimentation humaine selon TA défini à partir des données fournies
MIV sans AMM	Substance active non zoonotique – Substance chimique au tableau I et sans TA ou classée « out of scope »	connu	connue	Acceptable	Valorisation en alimentation humaine sans TA
	Données disponibles sur la persistance de la substance active vivante zoonotique	connu	connue	Acceptable avec TA défini selon persistance	Valorisation en alimentation humaine selon TA défini à partir des données fournies
	Substance chimique avec LMR non définie	inconnu	inconnue	inconnu	Non valorisation en pour l'alimentation humaine
	Absence de données sur la persistance de la substance active vivante zoonotique	inconnu	inconnue	inconnu	Non valorisation en pour l'alimentation humaine

4.2.5 Conclusion pour les médicaments immunologiques

Quatre cas de figure sont considérés dans nos recommandations :

▶ **Non valorisation pour l'alimentation humaine obligatoire :**

- ▶ pour les animaux d'une espèce non cible ayant reçu un médicament immunologique contenant un agent zoonotique, ayant une AMM chez une autre espèce cible et pour lequel aucune donnée n'est disponible quant à la persistance de l'agent chez les animaux vaccinés,
- ▶ pour les animaux ayant reçu un médicament immunologique contenant une substance sans statut LMR connu,
- ▶ pour les animaux ayant reçu un médicament immunologique contenant un agent zoonotique pour lequel aucune donnée sur la persistance n'est disponible,
- ▶ pour les animaux (vaccinés et contrôles) ayant fait l'objet d'une épreuve virulente avec un agent zoonotique.

▶ **Valorisation en alimentation humaine automatique possible :**

- ▶ pour les animaux n'ayant reçu aucun produit,
- ▶ pour les animaux ayant reçu un placebo ou un excipient inscrits au tableau I du règlement LMR 37/2010 ou inscrits 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 ».

▶ **Valorisation en alimentation humaine avec un temps d'attente (TA) égal à celui de l'AMM du produit étudié :**

- ▶ pour les animaux ayant reçu un médicament vétérinaire avec AMM en France et selon les recommandations de cette AMM.

▶ **Valorisation en alimentation humaine avec un temps d'attente (TA) spécifique, déterminé au cas par cas par l'ANMV :**

- ▶ pour les animaux ayant reçu un médicament immunologique ne disposant pas d'une AMM, contenant un agent zoonotique pour lequel des données sur la persistance sont disponibles.

5 Conclusions générales

L'analyse du contexte dresse une vue d'ensemble des différentes positions réglementaires européennes quant à l'autorisation de valorisation en alimentation humaine 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 sur l'objet de la saisine. Sans portée prédictive, la perspective SHS du présent rapport propose alors une mise en perspective globale. Elle aborde différents enjeux d'ordre général connus et étudiés : comportements, perceptions, critiques et controverses sociaux, liés à l'animal, à l'alimentation, notamment carnée, et à sa salubrité. Forte de ces éléments, elle alerte quant à la possibilité, non vérifiable *a priori*, de réactions sociales (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, prise de connaissance conduisant par là-même à la probable découverte par le public des pratiques plus larges de traitements vétérinaires et de leur suivi dans les produits animaux. 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 au cas par cas pour d'autres médicaments et/ou groupes d'animaux, selon l'évaluation du risque pour le consommateur.

Des aspects de biosécurité existent (introduction d'animaux dans un élevage soumise à des règles *ad hoc* telles que des vides sanitaires, des contrôles sérologiques, etc...) : ils n'ont pas été repris dans cette saisine.

L'évaluation du risque pour le consommateur et l'approche pragmatique visant à apporter des recommandations simples aboutit aux recommandations finales suivantes pour les différents cas identifiés :

La valorisation en alimentation humaine automatique 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 LMR 37/2010 ou inscrits dans la liste « Out of scope »,
- pour les animaux ayant reçu une substance inscrite au tableau 1 du règlement LMR 37/2010 et pour laquelle une DJA et une 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 1 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 et :
 - selon les recommandations de cette AMM,
 - ou 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 l'implication 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 valorisation en alimentation humaine avec un temps d'attente spécifique déterminé par l'ANMV selon le niveau de preuve scientifique:

Cette méthodologie est d'ores et déjà appliquée dans le cadre de l'évaluation des essais cliniques pour déterminer les possibilités de valorisation des denrées alimentaires dans la consommation humaine issues des animaux traités.

- pour les animaux ayant reçu une spécialité pharmaceutique avec une AMM en France mais dans des conditions différentes de celles préconisées par cette AMM,
- pour les animaux ayant reçu un médicament immunologique ne disposant pas d'une AMM mais contenant un agent zoonotique pour lequel des données sur la persistance sont disponibles,
- pour les animaux qui reçoivent un produit sans AMM en Europe mais qui contient une substance avec une LMR inscrite au tableau 1 ou présentant une LMR ou une DJA établie.

L'évaluation s'appuie sur la LMR déterminée au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 ainsi que sur les données de déplétion tissulaire disponibles dans l'espèce concernée à la dose et voie d'administration employées.

Cette possibilité d'établir un temps d'attente spécifique au cas par cas devra être évaluée en fonction des enjeux et risques socio-économiques.

- La non valorisation pour l'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.

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 qui, à terme, sera le seul applicable. 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 la valorisation en alimentation humaine des animaux soumis à essais. Prévu jusqu'à l'automne 2017, les Etats généraux de l'alimentation pourraient constituer sur ces points une fenêtre d'opportunité. Il en est de même des réunions du CNA. Au cours de cette démarche de publicisation, la clarification et la précision des cas d'animaux soumis à essais et mis à la consommation sont primordiales.

Date de validation du rapport : 13 septembre 2017

6 Bibliographie

6.1 Publications

Bossy M., 2016, L'industrie pharmaceutique vétérinaire : évolutions, état des lieux et place des vétérinaires en son sein, Faculté de médecine de Créteil

Burgat F. et Dantzer R., 1997, Une nouvelle préoccupation : le bien-être animal, M. Paillat, Le mangeur et l'animal, Mutations de l'élevage et de la consommation, Paris Autrement, pages 69-86

Canu R. et Cochoy F., 2004, La loi de 1905 sur la répression des fraudes : un levier décisif pour l'engagement politique des questions de consommation, Sciences de la société, numéro 62, pages 69-92

Carrie F., 2013, L'animal comme enjeu de luttes politiques et scientifiques : expérimentation et antivivisection sous la III^{ème} République (1880-1890), Trajectoires, Travaux des jeunes chercheurs du CIERA, numéro 7

Carrie F., 2015, Parler et agir au nom des « bêtes » : production, diffusion et réception de la nébuleuse idéologique « animaliste » (France et Grande-Bretagne, 1760-2010), Thèse de sciences politiques, Paris, Université Paris 10

Chessel M-E et Cochoy F., 2004, Marché et politique : Autour de la consommation engagée, Sciences de la société, numéro 62

Coveney J., 2006, Food, Morals, And Meaning : The Pleasure And Anxiety of Eating, 2nd Revised edition, New York, Routledge

Clauzet A., 2016, Analyse comparée des secteurs et marchés de la santé humaine et animale en France et dans le monde en 2015 : Modélisation de l'évolution probable de ces marchés à court, moyen et long termes, Faculté de médecine de Créteil

CNA, 2006, Avis sur les politiques publiques et les démarches collectives en matière d'utilisation des intrants et leur impact sur la sécurité et la qualité des aliments, numéro 156

Commission européenne, 2010, Eurobaromètre sur la perception des risques des consommateurs demandé par l'EFSA

Crosia J. L., 2011, Marché mondial du médicament vétérinaire : analyse des tendances des dix dernières années et perspectives d'évolution, Bulletin de l'Académie vétérinaire de France, numéro 164(1), pages 21-25, doi : 10.4267/2042/48065

Dalle A., 2006, Réflexion sur la création d'une marque de référence en prescription vétérinaire, Faculté de médecine de Créteil

Douglas M., 1967, Purity and Danger, London, Routledge & Kegan Paul Ltd.

Dubreuil C-M, 2013, Libération animale et végétarisation du monde : ethnologie de l'antispécisme français, Paris, Edition du CTHS

Dumont B., Dupraz P., Aubin J., Benoit M., Bouamra-Mechemache Z. et al., 2016, Rôles, impacts et services issus des élevages en Europe, Synthèse de l'expertise scientifique collective, Paris, INRA

EFSA, 2010, Eurobaromètre spécial 354, Risques liés aux aliments, Bruxelles

Engelstad M., 2005, Vaccination and consumer perception of seafood quality

Esnouf C., Russel M., Bricas N., Guillou M., 2011, Pour une alimentation durable réflexion stratégique du ALLne, Versailles, Quae

- Figuie M. et Morand S., 2016, Émergence de maladies infectieuses: Risques et enjeux de société, 1^{ère} édition, Versailles, Quae
- Fischler C., 1979, La nourriture - pour une anthropologie bioculturelle de l'alimentation, Communications, numéro 31
- Fischler C., 1990, L'Homnivore : le goût, la cuisine et le corps, Paris, Odile Jacob
- Fourat E. et Lepiller O., 2017, Forms of Food Transition : Sociocultural Factors Limiting the Diets' Animalisation in France and India, Sociologia Ruralis, numéro 57(1), pages 41-63, 10.1111/soru.12114
- Jacques S., 2014, Science and animal welfare in France and European Union : Rules, constraints, achievements, Meat Science, numéro 98(3), pages 484-489, 10.1016/j.meatsci.2014.06.043
- Lepiller O., 2012, Critiques de l'alimentation industrielle et valorisations du naturel : sociologie historique d'une « digestion » difficile (1968-2010), thèse de sociologie Université de Toulouse II-Le Mirail
- Lepiller O., Fourat E., et Mognard E., 2016, Evolutions et facteurs socioculturels de la consommation d'aliments d'origine animale en France et en Europe : état des connaissances, B. Dumont et P. Dupraz, Rôles, impacts et services issus des élevages et de leurs produits, Rapport d'expertise collective INRA-DEPE, Paris, pages 598-664
- Levi-Strauss C., 1964, Mythologiques 1 : Le cru et le cuit, Paris, Plon
- Levi-Strauss C., 1968, Mythologiques 3 : L'origine des manières de table, Paris, Plon
- Mouret S., 2010, Détruire les animaux inutiles à la production, Travailler, numéro 24, pages 73-91, 10.3917/trav.024.0073
- Mouret S., 2012a, La valeur morale d'un animal : esquisse d'un tableau en forme de dons de vie et de mort, Le cas des activités d'élevage, Revue du MAUSS, numéro 39, pages 465-486, 10.3917/rdm.039.0465
- Mouret S., 2012b, Élever et tuer des animaux, Paris, PUF
- Pinto L., 1990, Le consommateur : agent économique et acteur politique, Revue française de sociologie, numéro 31, pages 179-198, 10.2307/3322426
- Pinto L., 1992, La gestion d'un label politique : la consommation, Actes de la Recherche en Sciences Sociales, numéros 91-92, pages 3-19
- Porcher J., 2001, L'élevage, un partage de sens entre hommes et animaux : intersubjectivité des relations entre éleveurs et animaux dans le travail, Ruralia, Sciences sociales et mondes ruraux contemporains, numéro 9
- Porcher J., 2011, Vivre avec les animaux : Une utopie pour le XXI^e siècle, Paris, La Découverte
- Poulain J-P, 2002, Sociologies de l'alimentation : les mangeurs et l'espace social alimentaire, Paris, PUF
- Poulain J-P, 2007, L'Homme, le mangeur, l'animal : qui nourrit l'autre ?, Paris, OCHA
- Poulain J-P, 2012, Espace social alimentaire, J-P Poulain, Dictionnaire des cultures alimentaires, Presses Universitaires de France, pages 487-494
- Poulain J-P, 2016, Colloque Ocha « Tais-toi et mange ! », Restaurer la confiance face aux inquiétudes des mouvements anti. Conférence inaugurale », Paris, OCHA, URL:https://www.youtube.com/watch?v=yPPt_Izay4o.
- Raude J., 2008, Sociologie d'une crise alimentaire : les consommateurs à l'épreuve de la maladie de la « vache folle », Paris, Ed. Tec et Doc
- Regnier F., Lhuissier A., et Gojard S., 2006, Sociologie de l'alimentation, Paris, La Découverte
- Remy C., 2008, L'animal cobaye : un corps sans intériorité ?, Journal des anthropologues, numéros 112-113, pages 367-384
- Remy C., 2009, La fin des bêtes : une ethnographie de la mise à mort des animaux, Paris, Economic

Steinfeld H., Gerber P., Wassenaar T., Castel V., Rosales M., et De Haan C., 2006, Livestock's long shadow, Environmental issues and options, Rome, FAO

Tremolieres J., 1978, Psychologie de l'alimentation, Univers de la psychologie, Volume 5, La psychologie appliquée, Première partie, Paris, Lidis, pages 67-97

Vialles N., 1987, Le sang et la chair : les abattoirs des pays de l'Adour, Paris, Édition de la Maison des sciences de l'homme

Vialles N., 1988, La viande ou la bête, Terrain, numéro 10, pages 86-96, 10.4000/terrain.2932

Zingg A. et Siegrist M., 2012, People's willingness to eat meat from animals vaccinated against epidemics, Food Policy, numéro 37(3), pages 226-231, 10.1016/j.foodpol.2012.02.001

6.2 Normes

NF X 50-110 (mai 2003) Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

6.3 Législation et réglementation

Code rural et de la pêche maritime : articles R. 214-87 à R. 214-237, article L 234-2, article R. 234-4

Code de la santé publique : article R. 5141-2, chapitre V de l'article L. 234-2, chapitre 6 de l'article L. 5141-16

Directive 86/609/CEE désormais abrogée

Directive 2001/82 du Parlement européen et du Conseil de l'UE établissant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires : considérant 36, article 95

Directive 2001/83/CE modifiée par la directive n° 2003/63/CE

Directive 2003/99/CE (Journal officiel n° L 325 du 12/12/2003 p. 0031 - 0040)

Directive 2004/28/EC modifiant la directive 2001/82/EC

Directive 2010/63/UE : article 1





Avis du CVMP : EMA/CVMP/519714/2009–Rev.25, EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev-1

Proposition de règlement européen encadrant les médicaments vétérinaires et visant à abroger les dispositions de la directive 2001/82 : amendements de la part du Parlement européen, article 8

Règlement 2377/90 abrogé et remplacé par les règlements UE/470/2009 et 37/2010 relatifs aux LMR

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de la demande

 COURRIER ARRIVE 08 AOUT 2016 DIRECTION GENERALE	 Liberté • Égalité • Fraternité RÉPUBLIQUE FRANÇAISE	2016 -SA- 0 1 7 7 0436-D
MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE, L'AGROALIMENTAIRE ET DE LA FORÊT MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ		
Direction générale de l'alimentation Direction générale de la santé Dossier suivi par : Olivier DEBAERE (DGAL/BISPE) Marie-Laure BELLENGIER (DGS/PP3) Réf. interne 160510_OD_saisine ANSES DGS SIMV	Le Directeur général de l'alimentation Le Directeur général de la santé au Directeur général de l'Anses 27-31 avenue du Général Leclerc - BP 19 94701 Maisons - Alfort cedex	
Paris, le -3 JUIN 2016		
<p>Objet : Saisine sur le devenir des animaux d'espèces destinées à la consommation participant à des études de développement (études « non-cliniques ») de médicaments vétérinaires</p> <p>Afin d'évaluer la qualité, l'innocuité et l'efficacité de médicaments vétérinaires et de disposer de données à présenter dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), les laboratoires pharmaceutiques réalisent ou font réaliser des études sur les espèces animales auxquelles ces médicaments seront destinés. Des études peuvent également être conduites avec des médicaments disposant déjà d'une AMM, notamment pour réviser les espèces animales destinataires, les indications thérapeutiques, le temps d'attente à respecter avant mise à la consommation de denrées issues des animaux traités, ou encore dans le cadre du contrôle de la qualité du produit (tests libérateurs).</p> <p>Le Syndicat de l'Industrie du Médicament et réactif Vétérinaires (SIMV) et des représentants des différents prestataires de service spécialisés dans ce domaine ont alerté nos services sur l'impact négatif en termes de compétitivité de la réglementation en vigueur encadrant le devenir d'animaux de rente participant à des études de développement des médicaments vétérinaires telles que définies à l'article R. 5141-2 du code de la santé publique.</p> <p>Le code rural et de la pêche maritime (L. 234-2-V) dispose en effet 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 réalisés dans les conditions prévues par le décret mentionné au 6° de l'article L. 5141-16 du code de la santé publique. Les conditions dans lesquelles il est procédé à la mesure des taux résiduels, les modalités de la déclaration au préfet, préalablement à la mise sur le marché de ces denrées et les règles concernant la destination de ces denrées sont fixées par décret. »</p> <p>Conformément aux dispositions de l'article L. 1313-1 du code de la santé publique, et avant de procéder à un éventuel assouplissement de l'encadrement réglementaire sur le devenir des animaux de rente participant à des études de développement de médicaments vétérinaires pour que les animaux puissent être destinés à la consommation, nous sollicitons l'évaluation de l'ANSES sur le risque pour la santé publique des denrées issues de ces animaux pour chacun des cas présentés en annexe et sur les recommandations qui pourraient être assorties pour encadrer leur mise à la consommation.</p>		
 Le Directeur Général de la Santé, Professeur Benoît VALLET	 Le Directeur Général de l'Alimentation, Patrick DEHAUMONT	

ANNEXE
Animaux utilisés pour la réalisation d'essais non-cliniques

Statut des animaux	Type de traitement médicamenteux reçu	Exemples/conditions
Animaux non traités	Animaux n'ayant pas reçu de traitement quel qu'il soit Cas 1	Animaux et produits d'un lot témoin négatif (non traité)
Animaux traités	Animaux ayant reçu un placebo ou un excipient Cas 2	Placebo/excipient Statut LMR/TA ? Cas 2.1
		Excipient de la liste « out of scope LMR » Cas 2.2
	Animaux ayant reçu un médicament vétérinaire ayant une AMM en France Cas 3	Utilisé selon les conditions de l'AMM (dose, espèce, filière/denrée) et avec respect du temps d'attente Cas 3.1
		Utilisé dans des conditions différentes de l'AMM avec application d'un temps d'attente Cas 3.2
	Animaux ayant reçu un traitement sans AMM en France ou ailleurs en Europe Cas 4	La substance est inscrite au tableau 1 du règlement 37/2010, les données sont disponibles selon le stade de développement du produit Cas 4.1
		La substance n'est pas inscrite au tableau 1 du règlement LMR Cas 4.2
Animaux ayant reçu un vaccin avec AMM Cas 5	Etude « Soutien produit » Libération de lot commercial (« Potency Test ») par sérologie Développement de nouveaux sérotypes	
Animaux ayant reçu un vaccin sans AMM Cas 6	Etude de vaccin en développement (sans épreuve virulente)	

Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Page	Description de la modification
08/09/2017	1	/	
29/09/2017	2	/	ajustements mineurs de forme
17/10/2017	3	/	version finale (bibliographie incluse)

Notes



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)