

Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (EMEA/410/01 Rév. 2 — octobre 2003) adoptée par le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) et le Comité des médicaments vétérinaires (CMV)

(2004/C 24/03)

La présente révision de la note explicative sur l'EST (encéphalopathie spongiforme transmissible) a été réalisée pour introduire, notamment, l'évaluation des risques dans le processus de conformité réglementaire, pour préciser divers termes et classifications, et prendre en compte les progrès des connaissances scientifiques, dans la législation et la réglementation communautaires affectant l'autorisation de médicaments à usage humain ou vétérinaire. Elle remplace la précédente note explicative (EMEA/410/01 Rév. 1 publiée dans le *Journal officiel des Communautés européennes* C 286 du 12.10.2001, p. 4). La date d'entrée en vigueur de la présente note explicative est le 1^{er} juillet 2004.

1. INTRODUCTION

1.1. CONTEXTE SPÉCIFIQUE

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) sont des maladies neurodégénératives chroniques caractérisées par l'accumulation d'une isoforme anormale d'une glycoprotéine cellulaire baptisée PrP (ou protéine du prion). L'isoforme anormale de la PrP (PrP^{Sc}) diffère de la PrP normale (PrP^C) par sa résistance élevée aux traitements dénaturants par les protéases ou la chaleur. La PrP^{Sc} est considéré comme étant l'agent infectieux responsable de la transmission des maladies de l'EST.

Les maladies de l'EST chez les animaux comprennent:

- l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) chez les bovins;
- la tremblante chez les moutons et les chèvres;
- la maladie du dépérissement chronique des cervidés (cerfs et wapitis);
- l'encéphalopathie transmissible du vison d'élevage;
- l'encéphalopathie spongiforme féline (ESF) chez les félidés (notamment les chats domestiques et les grands félidés en captivité); et
- l'encéphalopathie spongiforme des ongulés exotiques dans les parcs zoologiques.

Chez les humains, les encéphalopathies spongiformes comprennent différentes formes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MJC), le Kuru, le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), et l'Insomnie Fatale Familiale (IFF).

Des cas de transmission iatrogène des encéphalopathies spongiformes ont été signalés. Chez le mouton, la tremblante a été transmise accidentellement suite à l'utilisation d'un vaccin contre le virus Louping Ill préparé à partir d'un mélange de cerveaux et de rates ovins traités au formol dans lequel avait été incorporé par inadvertance du tissu provenant d'un mouton infecté par la tremblante. Chez l'homme, des cas de transmission de la MCJ ont été rapportés. Ces derniers ont été attribués à l'administration parentérale répétée d'hormones de croissance et de gonadotrophine provenant d'hypophyses de cadavres humains. Des cas de MCJ ont également été attribués à l'utilisation d'instruments contaminés en chirurgie cérébrale et à la transplantation de méninges et de cornées humaines.

La transmission des EST entre les espèces est restreinte par un certain nombre de barrières naturelles, la transmissibilité étant

affectée par l'espèce d'origine, la souche et la dose du prion, la voie d'exposition et, chez certaines espèces, par l'allèle hôte du gène PrP. Les barrières entre espèces peuvent être franchies dans des circonstances appropriées.

L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) a été notifiée pour la première fois au Royaume-Uni en 1986. Un grand nombre de bovins et de troupeaux individuels ont été affectés. Il est clair que l'ESB est une maladie transmise par la nourriture et qu'elle est associée à une alimentation à base de viande et d'os provenant d'animaux affectés par une EST. Des cas d'ESB ont été rencontrés dans d'autres pays, soit chez des animaux importés du Royaume-Uni, soit chez des animaux indigènes. Il existe des indices probants démontrant que la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJv) est due à l'agent responsable de l'ESB chez les bovins. Une démarche prudente demeure donc justifiée dans le cas où des matières biologiques issues d'espèces naturellement affectées par les maladies de l'EST, notamment l'espèce bovine, sont utilisées pour la fabrication de médicaments.

La tremblante du mouton est répandue à travers le monde et des cas sont apparus dans la plupart des pays d'Europe. L'incidence la plus élevée se rencontre au Royaume-Uni. Bien que les humains aient été exposés à la tremblante naturelle depuis plus de 200 ans, aucune donnée épidémiologique ne permet d'établir un lien direct entre la tremblante et les formes humaines d'encéphalopathies spongiformes. Il subsiste cependant le risque théorique et à présent non quantifiable que des moutons aient été nourris avec des suppléments alimentaires protéiques contaminés par l'ESB. Si une telle alimentation cause une infection récidivante chez les moutons, cette dernière peut entraîner un diagnostic de tremblante et constituer en tant que telle un risque d'EST humaine. En outre, il doit être admis que tout agent de l'ESB introduit dans la population des petits ruminants via une alimentation contaminée est susceptible d'être recyclé et amplifié.

1.2. CONFORMITÉ RÉGLEMENTAIRE

Évaluation du risque — Étant donné que l'utilisation de matières d'origine animale est inévitable pour la production de certains médicaments et que l'élimination complète de tout risque à la source est rarement possible, les mesures prises pour gérer le risque de transmission des EST animales via les médicaments visent à réduire le risque au minimum plutôt qu'à l'éliminer. En conséquence, la conformité réglementaire devrait être fondée sur une évaluation du risque, prenant en considération tous les facteurs pertinents identifiés dans la présente note explicative (voir plus bas).

Aspects juridiques — La présente note explicative a pris force de loi en vertu de l'annexe I des directives 2001/82/CE et 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil [modifiées par la directive 2003/65/CE⁽¹⁾] relatives respectivement aux médicaments à usage vétérinaire et humain respectivement. Ces directives disposent que les demandeurs d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et vétérinaire démontrent que les médicaments sont fabriqués conformément à la version la plus récente de la présente note explicative publiée au *Journal officiel de l'Union européenne*. Cette obligation persiste après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

Par définition, le principe de matériels à risque spécifiés défini dans le règlement (CE) n° 999/2001 du Parlement européen et du Conseil⁽²⁾ ne s'applique pas aux médicaments. L'utilisation de substances dérivées de tissus à infectiosité élevée doit être pleinement justifiée après une évaluation des risques/avantages appropriée (voir plus loin).

La présente note explicative est à lire en conjonction avec les différents actes juridiques communautaires, notamment les décisions de la Commission progressivement mises en œuvre depuis 1991. Le cas échéant, des renvois à ces décisions sont fournis dans le texte. Les avis écrits et les notes explicatives du Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) et du Comité des médicaments vétérinaires (CMV) restent d'application pour des besoins de conformité réglementaire, sauf indication contraire de la présente note explicative.

Une monographie générale intitulée: «Produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales» figure dans la Pharmacopée européenne. Cette monographie renvoie à un chapitre général de la Pharmacopée européenne qui est identique à la présente note explicative. Cette monographie constitue la base permettant la délivrance des certificats de conformité, en tant que procédure visant à démontrer la conformité EST pour les substances et matières utilisées dans la fabrication de médicaments à usage humain et vétérinaire.

Clarification de la note explicative — Comme la compréhension scientifique des EST, et en particulier de la pathogenèse des maladies, est en cours d'évolution, le CSP et son groupe de travail Biotechnologie, en collaboration avec le CMV et son groupe de travail immunologie pourront être tenus à l'avenir de mettre au point des orientations supplémentaires sous forme d'avis écrits ou de notes explicatives aux fins de clarifier la présente note explicative. Ces orientations supplémentaires seront publiées par la Commission et sur le site Web de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (AEEM) et prises de ce fait en considération dans le cadre de la certification de la Direction européenne pour la qualité des médicaments (DEQM).

Mise en application de la présente note explicative révisée

— La conformité de tous les médicaments autorisés dans l'Union à la présente note explicative concernant la réduction

du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (EMEA/410/01 Rév. 1) a été établie conformément à l'exigence juridique figurant à l'annexe I des directives 2001/82/CE (médicaments à usage vétérinaire) ou 2001/83/CE modifiées par la directive 2003/63/CE (médicaments à usage humain). La présente note explicative doit être appliquée de façon dynamique, c'est-à-dire pour tous les médicaments qui seront autorisés ou dont l'autorisation de mise sur le marché sera renouvelée après la date d'entrée en vigueur de la présente note explicative.

2. PORTÉE DE LA NOTE EXPLICATIVE

Espèces animales concernées par les EST — Les bovins, les moutons, les chèvres et les animaux qui sont naturellement susceptibles d'être infectés par les agents des encéphalopathies spongiformes transmissibles ou susceptibles d'être infectés par la voie orale autres que les primates humains⁽³⁾ ou non humains sont définis comme des «espèces animales concernées par les EST»⁽⁴⁾.

Matières — La présente note explicative concerne les matières dérivées d'«espèces animales concernées par les EST» utilisées pour la préparation de:

- substances actives
- excipients et adjuvants
- matières premières et réactifs entrant dans le processus de fabrication (par exemple sérum-albumine bovine, enzymes, milieux de culture y compris ceux utilisés pour préparer les banques de cellules de travail ou de nouvelles banques de cellules primaires pour des médicaments soumis à une nouvelle autorisation de mise sur le marché).

La présente note explicative s'applique également à des matières qui entrent en contact direct avec les appareils utilisés lors de la fabrication du médicament ou qui entrent en contact avec le médicament et qui disposent donc d'un potentiel de contamination.

Les matières utilisées lors de la validation des usines et des équipements, comme les milieux de culture utilisés dans les essais de répartition simulée pour valider le procédé de remplissage aseptique, doivent être considérées comme conformes à la présente note explicative pour autant que le ou les constituants proviennent de tissus dépourvus d'infectiosité décelable (tissus de catégorie C), pour lesquels le risque de contamination croisée avec des tissus potentiellement infectieux a été considéré (voir la section 3.3) et qui proviennent d'un pays de RGE I/II (voir la section 3.2). Ces informations doivent figurer dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché et être vérifiées lors des inspections de routine relatives à la conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).

⁽³⁾ Des explications réglementaires et des avis écrits ont été publiés par le Comité des spécialités pharmaceutiques et son groupe de travail Biotechnologie sur les médicaments dérivés de tissus humains au regard de la MCJ et de la MCJv. Ces explications figurent sur le site <http://www.emea.eu.int>

⁽⁴⁾ Les porcs et les oiseaux, espèces animales d'un intérêt particulier pour la production de médicaments, ne sont pas sensibles à une infection naturelle par voie orale. En conséquence, ce ne sont pas des espèces animales concernées par les EST au sens de la présente note explicative. De même, les chiens, les lapins et les poissons ne sont pas non plus des espèces animales concernées par les EST au sens de la présente note explicative.

⁽¹⁾ JO L 159 du 27.6.2003, p. 46.

⁽²⁾ JO L 147 du 31.5.2001, p. 1.

D'autres matières, comme les agents de nettoyage, les adoucissants et les lubrifiants qui entrent en contact avec le médicament lors de sa fabrication de routine ou au stade de la finition ou de l'emballage primaire sont considérées comme conformes à la présente note explicative si elles sont dérivées du suif dans les conditions décrites dans la section 6.

Lots de semence, banques de cellules et fermentation/production de routine ⁽⁵⁾ — Aux fins de la conformité réglementaire, les semences primaires ou les banques de cellules primaires figurant dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché présentées après le 1^{er} juillet 2000 (pour les médicaments à usage humain) ou après le 1^{er} octobre 2000 (pour les médicaments à usage vétérinaire) sont couvertes par la présente note explicative.

Les semences primaires et les banques de cellules primaires,

- a) pour les antigènes de vaccins;
- b) pour un médicament issu d'un procédé biotechnologique au sens de la partie A de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil; et
- c) pour d'autres médicaments utilisant des lots de semences et des systèmes de banques de cellules lors de leur fabrication,

qui ont déjà fait l'objet d'une approbation pour la fabrication d'un constituant d'un médicament autorisé seront considérées comme conformes à la présente note explicative, même si elles sont incorporées dans des demandes d'autorisation de mise sur le marché présentées après le 1^{er} juillet 2000 (pour des médicaments à usage humain) ou après le 1^{er} octobre 2000 (pour des médicaments à usage vétérinaire).

Il doit être établi que les banques de cellules primaires et les semences primaires établies avant le 1^{er} juillet 2000 (pour les médicaments à usage humain) ou après le 1^{er} octobre 2000 (pour les médicaments à usage vétérinaire), mais pas approuvées comme constituant d'un médicament autorisé, satisfont aux exigences de la présente note explicative. Si les preuves documentées complètes relatives à une matière première ou à des réactifs utilisés pour la mise au point de ces banques de cellules où ces semences ne sont pas/plus disponibles, le demandeur doit présenter une évaluation du risque décrite dans la section 4 de la présente note explicative.

Les semences de travail ou les banques de cellules établies utilisées pour la fabrication de médicaments autorisés avant le 1^{er} juillet 2000 (pour les médicaments à usage humain) ou avant le 1^{er} octobre 2000 (pour les médicaments vétérinaires), qui ont fait l'objet d'une évaluation du risque menée de façon appropriée par une autorité compétente des États membres ou par l'AEEM et déclarée acceptable, doivent également être considérées comme conformes.

Cependant, si des matières dérivées d'«espèces animales concernées par les EST» sont utilisées dans des procédés de fermentation/production de routine ou dans l'établissement de semences de travail ou de banques de cellules de travail, le

demandeur doit démontrer qu'elles satisfont aux exigences de la présente note explicative.

3. CONSIDÉRATIONS D'ORDRE GÉNÉRAL

3.1. PRINCIPES SCIENTIFIQUES RELATIFS À LA RÉDUCTION DU RISQUE

Lorsque les fabricants ont le choix, l'utilisation de matières provenant d'«espèces animales non concernées par les EST» sera préférée. La justification de l'utilisation de matières dérivées d'«espèces animales concernées par les EST» plutôt que de matières provenant d'«espèces non concernées par les EST» ou d'origine non animale devra être fournie. Si des matières d'«espèces animales concernées par les EST» doivent être utilisées, toutes les mesures nécessaires pour réduire le risque de transmission des EST devront être prises en considération.

Des tests diagnostiques facilement applicables pour déterminer l'infectiosité EST *in vivo* ne sont pas encore disponibles. Le diagnostic se base sur une confirmation *post mortem* de lésions cérébrales caractéristiques par histopathologie et/ou détection de la PRP^{SC} par Western Blot ou immunodosage. La démonstration de l'infectiosité par l'inoculation de tissus suspects à une espèce cible ou à des animaux de laboratoire est également utilisée pour confirmation. Cependant, du fait des longues périodes d'incubation de toutes les EST, les résultats d'essais *in vivo* ne sont disponibles qu'après plusieurs mois ou plusieurs années.

L'utilisation de plusieurs tests diagnostiques *in vitro* pouvant déceler la PrP^{SC} dans des échantillons de cerveaux provenant d'animaux infectés a été approuvée, mais ces tests sont pour la plupart moins sensibles que les dosages d'infectiosité *in vivo*. Néanmoins, le dépistage des animaux sources par des essais *in vitro* peut empêcher l'utilisation d'animaux aux derniers stades d'incubation de la maladie et peut fournir des informations sur le statut épidémiologique d'un pays ou d'une région donnés.

La réduction des risques de transmission des EST se fonde sur trois paramètres complémentaires:

- les animaux sources et leur origine géographique;
- la nature de la matière animale utilisée lors de la fabrication et toutes les procédures en place pour éviter une contamination croisée avec des matières à plus haut risque;
- le/les procédés de production, y compris le système d'assurance de la qualité en place pour garantir la reproductibilité et la traçabilité du produit.

3.2. ANIMAUX SOURCES

Les matières sources utilisées pour la reproduction de matières destinées à la fabrication de médicaments doivent être dérivées d'animaux aptes à la consommation humaine après inspection *ante* et *post mortem* conformément aux conditions de la Communauté ou à des conditions équivalentes (pays tiers), à l'exception des matières provenant d'animaux vivants dont la bonne santé doit être établie par un examen clinique.

⁽⁵⁾ Voir aussi: Avis écrit concernant l'évaluation des risques de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les semences mères utilisées pour la production de vaccins vétérinaires (EMA/CMV/019/01 — février 2001) adopté par le Comité des médicaments vétérinaires (CMV) en juillet 2001, *Journal officiel des Communautés européennes* C 286 du 12.10.2001, p. 12.

3.2.1. ORIGINE GÉOGRAPHIQUE

3.2.1.1. *Matières bovines*

Deux organisations sont actuellement impliquées dans l'évaluation du statut ESB d'un pays ou d'une zone spécifiés. Premièrement, l'organisation internationale des épizooties (OIE) ⁽⁶⁾ établit les critères relatifs à l'évaluation du statut des pays dans le chapitre du code sanitaire international pour les animaux concernant l'encéphalopathie spongiforme bovine. L'OIE fournit également une liste des cas signalés d'ESB dans le monde. Deuxièmement, le comité scientifique directeur de la Commission européenne (SCD) ⁽⁷⁾ a établi un système de classification des pays en fonction de leurs risques géographiques d'ESB (RGE).

Le règlement (CE) n° 999/2001 du Parlement européen et du Conseil fixant les règles pour la prévention, le contrôle et l'éradication de certaines encéphalopathies spongiformes transmissibles (règlement EST) ⁽²⁾ est entré en vigueur le 1^{er} juillet 2001. Bien que les médicaments, les dispositifs médicaux et les cosmétiques soient exclus du champ d'application de ce règlement, les principes liés à la détermination du statut ESB doivent être pris en compte lors de la répartition du statut ESB d'un pays ou d'une région donnés en différentes catégories.

Pour les besoins de la présente note explicative, la classification RGE du CSD doit être utilisée comme indicateur du statut d'un pays donné. Cependant, si des pays sont classés selon le règlement (CE) n° 999/2001, cette catégorisation doit être utilisée.

Classification du comité scientifique directeur de la Commission européenne

La classification du comité scientifique directeur européen relative au risque géographique d'ESB (RGE) fournit une indication du niveau de probabilité de la présence d'un ou de plusieurs bovins atteints d'une infection clinique ou préclinique par l'ESB dans un pays ou une région donnés. Une définition des quatre catégories est fournie dans le tableau suivant:

Niveau du RGE	Présence d'un ou de plusieurs bovins cliniquement ou pré cliniquement infectés par l'ESB dans une région géographique/un pays
I	Très peu probable
II	Peu probable mais pas exclue
III	Possible mais non confirmée ou confirmée à un niveau peu élevé
IV	Confirmée à un niveau élevé ⁽¹⁾

⁽¹⁾ ≥ 100 cas/1 million de bovins adultes par an.

Les rapports d'évaluation des RGE des pays sont disponibles sur le site Internet du CSD ⁽⁸⁾. Si le statut ESB d'un pays n'a pas été classifié par le CSD, une évaluation du risque sera soumise en tenant compte des critères utilisés par le CSD pour la classification RGE.

⁽⁶⁾ <http://www.oie.int>

⁽⁷⁾ Le comité scientifique directeur établi par la décision 97/404/CE de la Commission doit assister la Commission afin d'obtenir le meilleur avis scientifique possible sur les questions liées à la santé des consommateurs. Depuis mai 2003, l'Agence européenne de sécurité alimentaire (AESa) l'a remplacé dans ses fonctions: <http://www.efsa.eu.int>

⁽⁸⁾ http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html

Si un choix existe, les animaux devraient provenir de pays ayant un RGE le plus bas possible, à moins que l'utilisation de matière provenant de pays à RGE plus élevé ne soit justifiée. L'approvisionnement en certaines matières parmi celles identifiées dans la section 6, «Conditions spécifiques», peut se faire auprès de pays à RGE de niveau III ou, dans certains cas, de niveau IV, sous réserve que les contrôles et exigences spécifiés ci-après dans les sections concernées soient appliqués. Mis à part ces exceptions, les animaux ne doivent pas provenir de pays à RGE de niveau IV, et en cas d'utilisation d'animaux issus de pays à RGE de niveau III, les justifications doivent systématiquement être fournies.

3.2.1.2. *Moutons et chèvres (petits ruminants)*

Des cas cliniques de tremblante naturelle ont été signalés dans un certain nombre de pays à travers le monde. Un diagnostic erroné de tremblante chez le mouton atteint d'ESB pouvant aisément se produire, et par mesure de précaution, l'approvisionnement en matières dérivées de petits ruminants devra tenir compte de la prévalence dans le pays des deux maladies — ESB et tremblante — et des tissus desquels les matières sont dérivées.

Les principes liés aux «troupeaux de bovins à risque d'ESB négligeable (fermés)» (voir section 3.2.2) peuvent également s'appliquer dans le contexte des petits ruminants afin de mettre au point un cadre de travail permettant de définir le statut EST d'un élevage de petits ruminants. En ce qui concerne les moutons, du fait des inquiétudes liées à la possibilité d'ESB chez le mouton, l'utilisation d'un ou de plusieurs génotypes dont la résistance à une infection par l'ESB/la tremblante a été établie devra être prise en considération lors de l'établissement d'élevages exempts d'EST. Cependant, la sensibilité spécifique d'un génotype n'a pas suffisamment été étudiée chez les chèvres.

Les matières issues de petits ruminants devront de préférence provenir de pays ayant de longs antécédents d'absence de tremblante comme la Nouvelle-Zélande ou l'Australie, ou d'élevages dont il est établi qu'ils sont exempts d'EST. Une justification sera exigée en cas de matière d'origine différente.

3.2.2. TROUPEAUX DE BOVINS À RISQUE D'ESB NÉGLIGEABLE (FERMÉS)

L'approvisionnement le plus sûr se fait auprès de pays où la présence d'ESB est très improbable, c'est-à-dire auprès de pays à RGE de niveau I. D'autres pays peuvent présenter ou avoir présenté des cas d'ESB à un certain moment, aussi le concept pratique de «troupeaux de bovins à risque d'ESB négligeable (fermés)» a-t-il été mis au point par le CSD et approuvé par le CSP et le CMV. Les critères relatifs à l'établissement et au maintien d'un «troupeau de bovins à risque d'ESB négligeable (fermés)» sont spécifiés dans l'avis du CSD des 22-23 juillet 1999 ⁽⁹⁾.

Il n'est pas possible pour le moment de quantifier la réduction du risque géographique d'ESB chez les bovins issus de troupeaux de bovins à risque d'ESB négligeable (fermés). Cette réduction du risque est cependant supposée importante. L'approvisionnement auprès de tels troupeaux fermés de bovins devra donc être pris en considération pour l'évaluation du risque, en conjonction avec la classification RGE du pays.

⁽⁹⁾ Avis scientifique du SCC sur les conditions liées aux «troupeaux de bovins à risque d'ESB négligeable (fermés)» adopté lors de la réunion des 22 et 23 juillet 1999. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out56_en.html

3.3. PARTIES D'ANIMAUX, LIQUIDES CORPORELS ET SÉCRÉTIONS UTILISÉS COMME MATIÈRES PREMIÈRES

Chez un animal infecté par une EST, les niveaux d'infectiosité varient selon les organes ⁽¹⁰⁾. Les tableaux présentés en annexe à la présente note explicative ⁽¹¹⁾ résument les données actuelles concernant la répartition de l'infectiosité et de la PRP^{SC} chez les bovins atteints d'ESB, et chez les moutons ou les chèvres atteints de tremblante.

Les informations figurant dans les tableaux se fondent exclusivement sur les observations de maladies survenues naturellement ou par infection expérimentale primaire par voie orale (chez les bovins) mais n'incluent pas de données liées à des modèles utilisant des souches d'EST adaptées aux animaux d'expérimentation car les phénotypes de souches ayant subi plusieurs passages peuvent différer de façon significative et imprévisible des phénotypes de la maladie naturelle. Étant donné qu'il a été prouvé que la détection immunohistochimique et/ou par Western Blot de protéines hôtes mal repliées (PrP^{Sc}) constituait un critère de substitution de l'infectiosité, les résultats d'essais de la PRP^{SC} ont été présentés parallèlement aux données du biodosage. Les tissus sont groupés en trois catégories majeures d'infectiosité, sans lien avec l'avancement de la maladie:

Catégorie A: Tissus à infectiosité élevée: tissus du système nerveux central (SNC) qui atteignent un titre infectieux élevé dans les derniers stades de toutes les EST, et certains tissus anatomiquement associés au SNC.

Catégorie B: Tissus à infectiosité faible: tissus périphériques à infectiosité positive et/ou PRP^{SC} positifs dans au moins une des formes d'EST.

Catégorie C: Tissus sans infectiosité décelable: tissus dont l'examen n'a révélé aucune infectiosité, et/ou dont la recherche de PrP^{Sc} a donné des résultats négatifs.

Les tissus de catégorie A et les substances qui en dérivent ne doivent pas être utilisés pour la fabrication de médicaments, sauf justification contraire (voir section 5).

Bien qu'il soit quasiment certain que la catégorie des tissus à risque faible (tissus de catégorie B) inclue des tissus (par exemple le sang) présentant un risque plus faible que d'autres (par exemple les tissus lymphoréticulaires), les données relatives aux niveaux d'infectiosité de ces tissus sont trop limitées pour subdiviser la catégorie en différents niveaux de risque. Il est en outre évident que le placement d'un tissu donné dans une catégorie ou une autre peut être spécifique de la maladie ou de l'espèce, et sujet à révision au fur et à mesure de l'émergence de données nouvelles.

En ce qui concerne l'évaluation du risque (voir section 4), les fabricants et/ou les demandeurs/détenteurs d'autorisation de

mise sur le marché doivent tenir compte des tableaux de classification des tissus en annexe à la présente note explicative ⁽¹²⁾.

Les catégories présentées dans les tableaux ne sont fournies qu'à titre indicatif et il est important de noter les points suivants:

- dans certaines situations, il peut y avoir contamination croisée entre tissus de catégories d'infectiosité différentes. Le risque potentiel sera influencé par les circonstances dans lesquelles les tissus ont été prélevés, notamment en cas de contact entre des tissus à infectiosité faible ou indétectable (tissus de catégories B et C) et des tissus à infectiosité élevée (tissus de catégorie A). La contamination croisée de certains tissus peut ainsi augmenter si les animaux infectés sont abattus à l'aide d'un pistolet à tige perforante ou si le cerveau et/ou la moelle épinière sont débités à la scie. Le risque de contamination croisée sera réduit si les liquides corporels sont recueillis avec un minimum de lésions tissulaires, si les éléments cellulaires en sont retirés et si le sang fœtal est recueilli en évitant toute contamination par des tissus de la mère ou du fœtus comme le placenta ou les liquides amniotique et allantoïdien. Pour certains tissus, il est très difficile ou impossible d'éviter une contamination croisée avec des tissus de catégorie A (par exemple le crâne). Ceci doit être pris en considération dans l'évaluation du risque.

- Pour certaines classes de substances, les techniques utilisées pour assommer/abattre l'animal peuvent jouer un rôle dans la réduction du risque potentiel ⁽¹³⁾ du fait de la probabilité de dissémination des particules cérébrales dans les organes périphériques, notamment les poumons. De même que les procédures d'élimination des tissus à infectiosité élevée, les techniques utilisées pour assommer/abattre l'animal doivent être décrites. Les procédures de prélèvement des tissus/organes animaux à utiliser et les mesures instaurées pour éviter une contamination croisée avec une matière à risque élevé doit également faire l'objet d'une description détaillée.

- Le risque de contamination de tissus ou d'organes par les matières du système nerveux central, sièges potentiels d'une infectiosité ESB, résultant de la méthode utilisée pour assommer l'animal lors de l'abattage dépend des facteurs suivants:

- Le titre infectieux relatif à l'ESB dans le cerveau de l'animal abattu;
- L'étendue des dommages cérébraux;
- La dissémination de particules cérébrales dans le corps de l'animal.

Ces facteurs doivent être pris en considération en conjonction avec la classification RGE des animaux sources, l'âge des animaux dans le cas des bovins et les essais *post mortem* sur les bovins par une méthode validée.

⁽¹⁰⁾ Si des matières provenant d'«espèces animales concernées par les EST» doivent être utilisées, l'utilisation de matières appartenant à une catégorie de risque faible devra être prise en considération.

⁽¹¹⁾ Les tableaux de classification des tissus se basent sur l'orientation de l'OMS «WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical product» la plus récente (février 2003) WHO/BCT/QSD/03.01.

⁽¹²⁾ L'introduction d'une classification des tissus en trois catégories n'invalide pas les estimations du risque effectuées pour des médicaments autorisés et fondées sur la classification préalablement utilisée des tissus en quatre catégories.

⁽¹³⁾ Avis du CSD sur les méthodes d'étourdissement et le risque d'ESB (le risque de dissémination des particules cérébrales vers le sang et la carcasse quand certaines méthodes d'étourdissement sont appliquées) adopté lors de la réunion des 10 et 11 janvier 2002. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf

Les principes sous-jacents indiqués plus haut seraient pareillement applicables aux moutons et aux chèvres.

Le risque posé par la contamination croisée dépendra de plusieurs facteurs complémentaires comme:

- Les mesures adoptées pour éviter la contamination lors du prélèvement des tissus (voir plus haut);
- Le niveau de contamination (quantité de tissu contaminant);
- La quantité et le type de matières prélevées en même temps.

Les fabricants et les détenteurs/demandeurs d'autorisation de mise sur le marché devraient tenir compte du risque lié à la contamination croisée.

3.4. ÂGE DES ANIMAUX

Étant donné que l'infectiosité relative à l'EST s'accumule chez les bovins sur une période d'incubation de plusieurs années, il est prudent de s'approvisionner en matières provenant d'animaux jeunes.

3.5. PROCÉDÉ DE FABRICATION

L'évaluation de la réduction globale du risque d'EST d'un médicament doit tenir compte des mesures de contrôle instituées au regard:

- De la source d'approvisionnement en matières premières et;
- Du procédé de fabrication.

Le contrôle de l'approvisionnement est un critère très important pour parvenir à une innocuité acceptable du produit, étant donné la résistance établie des agents des EST à la plupart des procédures d'inactivation.

Des systèmes d'assurance de qualité tels que la certification ISO 9000, le HACCP⁽¹⁴⁾ ou les BPF, doivent être mis en place pour la surveillance du procédé de production et de la production par lots (définition du lot, séparation des lots, nettoyage entre les lots). Des procédures doivent être mises en place pour assurer la traçabilité ainsi que l'auto vérification et l'audit des fournisseurs des matières premières.

Certaines procédures de production peuvent contribuer considérablement à la réduction du risque de contamination par les agents des EST, par exemple les procédures utilisées dans la fabrication des dérivées du suif (voir la section 6). Des procédés aussi rigoureux ne pouvant être appliqués à de nombreux produits, des procédés impliquant une action physique, comme la précipitation ou l'infiltration, pour éliminer les matières riches en prions, sont probablement plus appropriés que des traitements chimiques. Une description du procédé de fabrication, y compris les contrôles appliqués en cours de fabrication, devra être présentée et les étapes pouvant contribuer à la réduction ou à l'élimination de la contamination par les agents des EST devront être examinées. Si des sites de fabrication différents sont impliqués, les étapes effectuées sur chaque site devront être clairement identifiées. Les mesures mises en

place pour garantir la traçabilité de chaque lot de production jusqu'à la matière source devraient être décrites.

Procédé de nettoyage — Le nettoyage des appareils de traitement peut être difficile à valider en ce qui concerne l'élimination des agents des EST. Il a été signalé qu'après exposition à des préparations à titre élevé en agents des EST, une infectiosité décelable peut rester liée à la surface de l'acier inoxydable. Il est estimé que l'élimination de toute protéine absorbée par l'utilisation de désinfectant libérant de l'hydroxyde de sodium ou du chlore (par exemple, du chlore à 20 000 ppm pendant 1 heure) constitue une approche acceptable dans le cas d'appareils qui ne peuvent être remplacés et ont été exposés à des matières potentiellement contaminées. Sauf justification contraire, des appareils dédiés doivent être utilisés si des matières de catégorie A sont utilisées dans la fabrication d'un produit.

Si des matières à risque sont utilisées dans la fabrication d'un produit, les procédures de nettoyage, y compris les mesures de contrôle, doivent être mises en place afin de réduire le risque de contamination croisée entre les lots de production. De telles procédures sont d'autant plus importantes si des matières appartenant à des catégories de risque différentes sont manipulées dans la même usine et avec les mêmes appareils.

Validation de l'élimination/inactivation — Les études de validation des procédures d'élimination/inactivation des agents infectieux des EST sont difficiles à interpréter car il est nécessaire de prendre en considération la nature du produit contaminé intentionnellement et sa pertinence vis-à-vis de la situation réelle, le protocole de l'étude (y compris la réduction d'échelle des procédés) et la méthode de détection de l'agent (dosage *in vitro* ou *in vivo*). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir parvenir à un accord concernant la «préparation contaminée intentionnellement» la plus appropriée pour les études de validation. Actuellement, les études de validation ne sont donc généralement pas exigées. Cependant, si une revendication liée à l'innocuité du produit vis-à-vis des EST est faite sur la base de la capacité du procédé de fabrication à éliminer ou inactiver les agents des EST, elle doit être justifiée par des études de validation appropriées.

Outre un approvisionnement approprié, les fabricants sont incités à poursuivre leurs travaux sur les méthodes d'élimination ou d'inactivation afin d'identifier les étapes/procédés qui favoriseraient l'élimination ou l'inactivation des agents infectieux des EST. Dans tous les cas, un procédé de production doit être élaboré, si possible en tenant compte des informations disponibles sur les méthodes présumées efficaces pour l'élimination ou l'inactivation des agents des EST.

4. ÉVALUATION DU RISQUE LIÉ AUX MATIÈRES OU SUBSTANCES UTILISÉES DANS LA FABRICATION ET LA PRÉPARATION D'UN MÉDICAMENT DANS LE CONTEXTE DE LA CONFORMITÉ RÉGLEMENTAIRE

L'estimation du risque associée aux EST nécessite une prise en considération minutieuse de tous les paramètres cités dans la section 3.1 (Principes scientifiques relatifs à la réduction du risque).

⁽¹⁴⁾ Hazard Analysis Critical Control Point (analyse des risques et maîtrise des points critiques).

Comme indiqué en introduction à la présente note explicative, la conformité réglementaire se fonde sur une conclusion favorable de l'estimation du risque. Les estimations du risque, menées par les fabricants et/ou les détenteurs ou demandeurs d'autorisation de mise sur le marché, pour les différentes matières ou substances issues d'«espèces animales concernées par les EST» et utilisées dans la fabrication d'un médicament doivent montrer qu'il a été tenu compte de tous les facteurs de risque liés aux EST et, si possible, que le risque a été réduit à un minimum par l'application des principes décrits dans la présente note explicative. Les certificats de conformité EST délivrés par la DEQM peuvent être utilisés par les détenteurs ou demandeurs d'utilisation de mise sur le marché comme base des estimations du risque.

Une estimation globale du risque concernant un médicament, menée par les détenteurs ou demandeurs d'autorisation de mise sur le marché, devra tenir compte des estimations du risque pour chacune des différentes matières provenant d'«espèces animales concernées par les EST» et, le cas échéant, de la réduction ou de l'élimination des agents des EST par des étapes de la fabrication de la substance active et/ou du produit fini.

La détermination finale de la conformité réglementaire demeure du ressort de l'autorité compétente.

Il incombe aux fabricants et/ou aux détenteurs ou demandeurs d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain ou vétérinaire de choisir et de justifier les mesures de contrôle utilisées pour un dérivé donné d'«espèces animales concernées par les EST», en tenant compte de l'état de la science et des technologies.

5. ÉVALUATION DU RAPPORT RISQUE/AVANTAGE

Outre les paramètres cités dans les sections 3 et 4, l'acceptabilité d'un médicament particulier contenant des matières dérivées d'une «espèce animale concernée par les EST», ou pouvant en contenir du fait du procédé de fabrication, dépendra des facteurs suivants:

- La voie d'administration des médicaments;
- La quantité de matière animale utilisée dans le médicament;
- La posologie thérapeutique maximale (dose journalière et durée du traitement);
- L'utilisation prévue du médicament et son avantage clinique.

Sauf justification contraire, les tissus à infectiosité élevée (tissus de la catégorie A) et les substances qui en dérivent ne doivent pas être utilisés dans la fabrication de médicaments, de leurs matières premières ou de leurs produits intermédiaires (y compris les substances actives, les excipients et les réactifs). Le cas échéant, il devra être fourni une justification qu'aucune autre matière ne peut être utilisée. Dans ces circonstances exceptionnelles et justifiées, l'utilisation de tissus à infectiosité élevée pourra être envisagée pour la fabrication de substances actives si, après avoir effectué une estimation du risque comme il est décrit dans la section 4 de la présente note explicative, et

en tenant compte de l'utilisation clinique prévue, une analyse positive du rapport risque/avantage peut être présentée par le demandeur d'autorisation de mise sur le marché. Les substances issues de matières de catégorie A, si leur utilisation est justifiée, doivent être produites à partir d'animaux provenant de pays de RGE I.

6. CONSIDÉRATIONS SPÉCIFIQUES

Les matières suivantes préparées à partir d'«espèces animales concernées par les EST» sont considérées comme conformes à la présente note explicative sous réserve qu'elles satisfont au moins aux conditions spécifiées ci-après. Des informations pertinentes ou un certificat de conformité décerné par la DEQM devront être fournis par le demandeur/détenteur d'autorisation de mise sur le marché.

6.1. COLLAGÈNE

Le collagène est un constituant protéique fibreux du tissu conjonctif des mammifères.

En ce qui concerne le collagène, les documents démontrant la conformité à la présente note explicative devront être fournis en tenant compte des dispositions indiquées dans les sections 3 à 5. En outre, les points suivants devront être pris en considération.

- Pour le collagène produit à partir d'os, les conditions spécifiées pour la gélatine sont applicables (voir plus loin).
- Le collagène produit à partir de tissus comme les peaux ne présente généralement pas de risque mesurable d'EST sous réserve que la contamination par les matières potentiellement infectées, par exemple le déversement de sang et/ou de tissus du système nerveux central, soit évitée lors du prélèvement.

6.2. GÉLATINE

La gélatine est une protéine naturelle, soluble, gélifiante ou non, obtenue par l'hydrolyse partielle du collagène produit à partir d'os, de peaux, de tendons ou de muscles d'animaux.

En ce qui concerne la gélatine, les documents démontrant la conformité à la présente note explicative devront être fournis en tenant compte des dispositions indiquées dans les sections 3 à 5. En outre, les points suivants devront être pris en considération:

i) la matière source utilisée

La gélatine utilisée dans les médicaments peut être fabriquée à partir d'os ou de peaux.

- Peaux comme matière première — sur la base des connaissances actuelles, les peaux utilisées pour la production de gélatine représentent une matière source bien plus sûre que les os. Cependant, il est hautement recommandé que soient mises en place des mesures permettant d'éviter la contamination croisée avec des matières potentiellement infectées lors du prélèvement.

- Os comme matière première — si des os sont utilisés pour fabriquer de la gélatine, des conditions de production plus strictes devront être appliquées (voir plus loin). Dans tous les cas, l'élimination des crânes et des moelles épinières de la matière première est considérée comme une première mesure de précaution qui affecte largement l'innocuité du produit. Autant que possible, les os devront provenir de pays de niveau RGE I ou II. Les os issus de pays RGE III peuvent être utilisés si la gélatine est fabriquée sous des conditions définies comme indiqué ci-après et si les vertèbres des bovins âgés de plus de 12 mois sont éliminées des matières premières ⁽¹⁵⁾.

ii) Méthodes de fabrication

Concernant la gélatine produite à partir de peaux, il n'est exigée aucune mesure spécifique quant aux conditions de manipulation sous réserve que des mesures de contrôle sont mises en place pour éviter une contamination croisée, que ce soit pendant le prélèvement des peaux ou pendant le procédé de fabrication.

Cependant, il faudra tenir compte du mode de fabrication si des os sont utilisés comme matière première.

- Les os (y compris les vertèbres) destinés à la production de gélatine par traitement acide devront uniquement provenir de pays appartenant à la catégorie RGE I ou II. Un traitement alcalin supplémentaire (pH 13, 1 heure) des os ou de l'osséine pourrait encore augmenter l'innocuité relative aux EST de la gélatine d'os obtenue par traitement acide.

Les os provenant d'un pays de catégorie RGE III devront se voir appliquer le procédé alcalin. Cependant, cette méthode de fabrication est optionnelle pour les os issus de pays de catégorie RGE I et II.

- Un procédé typique de fabrication alcaline consiste à finement broyer les os, à les dégraisser à l'eau chaude et à les déminéraliser à l'acide chlorhydrique dilué (à une concentration minimale de 4 % et un pH inférieur à 1,5) pendant une période d'au moins 2 jours pour produire l'osséine. Il s'ensuit un traitement alcalin par de la solution de chaux saturée (pH de 12,5 au minimum) pendant une période d'au moins 20 jours. La gélatine est extraite, rincée, filtrée et concentrée. Une étape de chauffage instantané (stérilisation) est appliquée à 138-140 °C pendant 4 secondes. La gélatine de peaux de bovins peut également être produite selon le procédé alcalin. Les os de bovins peuvent en outre être traités par un procédé acide. L'étape du traitement par la chaux est alors remplacée par un prétraitement acide durant lequel l'osséine est imbibée à pH < 4 pendant toute une nuit.

6.3. DÉRIVÉS DE SANG BOVIN

Le sérum foetal bovin est couramment utilisé pour les cultures cellulaires. Le sérum foetal bovin devra être obtenu à partir de foetus prélevés dans des abattoirs sur des vaches en bonne santé et aptes à la consommation humaine; la totalité de l'utérus devra être prélevée et le sang foetal sera recueilli dans un espace ou une zone dédiés par ponction cardiaque vers un système de prélèvement fermé, dans des conditions d'asepsie.

Le sérum de veau nouveau-né est obtenu à partir de veaux âgés de moins de 20 jours et le sérum de veau à partir d'animaux âgés de moins de 12 mois. Dans le cas de sérum bovin issu d'un donneur, sous réserve qu'il provient d'animaux âgés de moins de 36 mois, le statut EST du troupeau donneur devra être bien défini et établi. Dans tous les cas, le sérum sera prélevé selon les protocoles spécifiés par du personnel formé à ces procédures afin d'éviter une contamination croisée avec des tissus à risque élevé.

En ce qui concerne les dérivés de sang bovin, les documents démontrant la conformité à la présente note explicative devront être fournis, en tenant compte des dispositions spécifiées dans les sections 3 à 5. En outre, les points suivants devront être pris en considération:

i) Traçabilité

L'abattoir d'origine devra être traçable pour chaque lot de sérum ou de plasma. Les abattoirs devront disposer de listes disponibles des fermes d'où proviennent les animaux. Si le sérum est produit à partir d'animaux vivants, les documents de traçabilité garantissant la détermination des fermes d'origine devront être disponibles pour chaque lot de sérum.

ii) Origine géographique

Bien que l'infectiosité des tissus liée à l'ESB chez les bovins soit plus restreinte que pour la tremblante des moutons et des chèvres, par mesure de précaution le sang bovin devra provenir de pays classés RGE I ou II, sauf justification contraire.

iii) Méthodes d'étourdissement

Si la matière est prélevée sur des animaux abattus, la méthode d'abattage est importante pour la garantie de l'innocuité de la matière. Il a été démontré que l'étourdissement au moyen d'un pistolet à tige perforante, avec ou sans énuquage, ou au moyen d'un pistolet pneumatique, notamment s'il injecte de l'air, peut détruire le cerveau et disséminer de la matière cérébrale dans le courant sanguin. Le risque peut être considéré comme négligeable en cas d'utilisation d'un assommoir non pénétrant ou en cas d'étourdissement par galvanonarcose ⁽¹⁶⁾. Les méthodes d'étourdissement doivent donc être décrites pour le procédé de prélèvement du sang bovin.

⁽¹⁵⁾ Le règlement (CE) n° 1774/2002 du Parlement européen et du Conseil établissant des règles sanitaires applicables aux sous-produits animaux non destinés à la consommation humaine sera appliqué, sauf justification contraire. En ce qui concerne la fabrication de gélatine ou de collagène destinés à la production de médicaments, ou l'importation des matières premières utilisées dans cette fabrication, seules des matières provenant d'animaux aptes à la consommation humaine seront utilisées. Si ces animaux proviennent de pays appartenant à la catégorie II, l'utilisation des vertèbres, qui est sûre d'après l'évaluation du risque, continuera à être autorisée.

⁽¹⁶⁾ Avis du CSD sur les méthodes d'étourdissement et le risque d'ESB (le risque de dissémination des particules cérébrales vers le sang et la carcasse quand certaines méthodes d'étourdissement sont appliquées) adopté lors de la réunion des 10 et 11 janvier 2002. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf

Si l'approvisionnement auprès de pays dans lesquels ont été décelés des cas d'ESB (RGE III) est autorisé, un assommoir non pénétrant devra être utilisé pour l'abattage.

6.4. DÉRIVÉS DU SUIF

Le suif est de la graisse obtenue à partir de tissus incluant les zones sous-cutanées, abdominales et intermusculaires et les os. Le suif utilisé comme matière première dans la fabrication de dérivés du suif doit être issu de matières de catégorie 3 ou équivalente, comme défini dans le règlement (CE) n° 1774/2002 ⁽¹⁷⁾ établissant des règles sanitaires applicables aux sous-produits animaux non destinés à la consommation humaine.

Les dérivés du suif, comme le glycérol et les acides gras qui sont fabriqués à partir du suif par des procédés rigoureux ont fait l'objet de considérations spécifiques par le CSP et le CMV et il est peu probable qu'ils soient infectieux. Pour cette raison, de telles matières fabriquées sous des conditions au moins aussi rigoureuses que celles qui sont mentionnées plus loin doivent être considérées comme conformes à la présente note explicative, quelles que soient leur origine géographique ou la nature des tissus d'où proviennent les dérivés du suif. Des exemples de procédés rigoureux sont:

- La transestérification ou l'hydrolyse sous pression, à une température d'au moins 200 °C pendant au moins 20 minutes (pour la production de glycérol, d'acides gras et d'esters d'acides gras);
- La saponification par NaOH 12 M (pour la production de glycérol et de savon):
 - Production par lots: à une température d'au moins 95 °C pendant au moins 3 heures;
 - Production en continu: à une température d'au moins 140 °C, sous pression et pendant au moins 8 minutes, ou l'équivalent;
- La distillation à 200 °C.

Il est improbable que les dérivés du suif fabriqués sous ces conditions présentent un quelconque risque d'EST. Ils doivent donc être considérés comme conformes à la présente note explicative.

Dans le cas de dérivés du suif produits sous d'autres conditions, la conformité à la présente note explicative doit être démontrée.

6.5. NOIR ANIMAL

Le noir animal est préparé par carbonisation de tissus animaux, comme les os, à des températures élevées supérieures à 800 °C.

⁽¹⁷⁾ JO L 273 du 10.10.2002, p. 1.

Sauf justification contraire, la matière première dans la fabrication de noir animal devra être une matière de catégorie 3 ou équivalente, conformément à la définition du règlement (CE) n° 1774/2002 du Parlement européen et du Conseil du 3 octobre 2002 établissant les règles sanitaires applicables aux sous-produits animaux non destinés à la consommation humaine. Quelle que soit l'origine géographique ou la nature du tissu, pour des besoins de conformité réglementaire, le noir animal devra être considéré comme conforme à la présente note explicative.

Il est improbable que le noir animal fabriqué sous ces conditions présente un risque quelconque d'EST. Il doit donc être considéré comme conforme à la présente note explicative. Dans le cas de noir animal produit sous d'autres conditions, la conformité à la présente note devra être démontrée.

6.6. LAIT ET DÉRIVÉS DU LAIT

À la lumière des connaissances scientifiques actuelles, le lait ne présente probablement aucun risque de contamination par les agents des EST, quelle que soit son origine géographique.

Certaines matières, dont le lactose, sont extraites du lactosérum, partie liquide issue de la coagulation du lait lors de la production de fromage. La coagulation peut impliquer l'utilisation de présure de veau, un extrait de la caillette de veau, ou de présure dérivée d'autres ruminants. Le CSP et le CMV ont effectué une estimation du risque associé au lactose et à d'autres dérivés du lactosérum produits en utilisant de la présure de veau et en ont conclu que le risque d'EST était négligeable si la présure de veau était produite conformément au procédé décrit dans le rapport d'estimation du risque ⁽¹⁸⁾. La conclusion a été avalisée par le CSD ⁽¹⁹⁾, qui a également effectué une estimation du risque d'EST associé à la présure en général ⁽²⁰⁾.

Il est improbable que les dérivés du lait fabriqués sous les conditions spécifiées ci-après présentent un risque quelconque d'EST. Ils doivent donc être considérés comme conformes à la présente note explicative.

- Le lait provient d'animaux sains et l'approvisionnement est effectué sous les mêmes conditions que pour le lait recueilli pour la consommation humaine;
- Aucun autre produit issu de ruminants, à l'exception de la présure de veau, n'est utilisé dans la préparation de ces dérivés (hydrolysats pancréatiques de caséine, par exemple).

⁽¹⁸⁾ Le comité des spécialités pharmaceutiques et son groupe de travail Biotechnologie ont effectué une estimation du risque et une évaluation réglementaire concernant le lactose préparé en utilisant de la présure de veau. L'estimation du risque a tenu compte de la source des animaux, de l'excision des abomasums et de la disponibilité de procédures bien définies d'assurance de la qualité. La qualité de tout substitut de lait utilisé pour nourrir les animaux à partir desquels sont obtenus les abomasums est particulièrement importante. Le rapport est disponible à l'adresse suivante: <http://www.emea.eu.int>

⁽¹⁹⁾ Déclaration provisoire sur l'innocuité de la présure dérivée du veau pour la fabrication de lactose. Adoptée par le CSD lors de sa réunion des 4 et 5 avril 2002. (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out255_en.pdf)

⁽²⁰⁾ Le CSD a émis un avis sur l'innocuité de la présure animale vis-à-vis des risques EST animal et d'ESB en particulier, adopté lors de la réunion du 16 mai 2002 (http://Europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out265_en.pdf)

La conformité à la présente note explicative des dérivés du lait obtenus par d'autres procédés ou en utilisant de la présure provenant d'autres espèces de ruminants devra être démontrée.

6.7. DÉRIVÉS DE LA LAINE

Les dérivés de la laine et les poils de ruminants, comme la lanoline et les alcools de laine dérivés de poils doivent être considérés comme conformés à la présente note explicative, sous réserve que la laine où les poils sont prélevés sur des animaux vivants.

Il est improbable que les dérivés de la laine produits à partir de la laine prélevée sur des animaux déclarés aptes à la consommation humaine et dont le procédé de fabrication (pH, température et durée du traitement) satisfait au moins à une des conditions de traitement stipulée ci-après présentent un risque quelconque d'EST. Ils doivent donc être considérés comme conformes à la présente note explicative.

- Traitement à $\text{pH} \geq 13$ (initial; correspondant à une concentration en NaOH d'au moins 0,1 M), à une température ≥ 60 °C pendant au moins une heure, effectué normalement durant la phase de reflux du traitement alcalin organique;
- Distillation moléculaire à une température ≥ 220 °C sous pression réduite.

La conformité à la présente note explicative des dérivés de la laine produits sous d'autres conditions doit être démontrée.

6.8. ACIDES AMINÉS

Les acides aminés peuvent être obtenus par hydrolyse de matières provenant de sources variées.

Sauf justification contraire, la matière première dans la fabrication d'acides aminés devra être une matière de catégorie 3 ou équivalente, conformément à la définition du règlement (CE) n° 1774/2002 du Parlement européen et du Conseil du 3 octobre 2002 établissant les règles sanitaires applicables aux sous-produits animaux non destinés à la consommation humaine.

Il est improbable que les acides aminés préparés sous les conditions de traitement suivantes, conformément à la décision du Conseil 98/256/CE ⁽²¹⁾ et à la décision de la Commission 2001/376/CE ⁽²²⁾, présentent un risque quelconque d'EST. Ils doivent donc être considérés comme conformes à la présente note explicative.

- Les acides aminés produits à partir de peaux sont obtenus par un procédé impliquant une exposition de la matière à un pH de 1 à 2, puis à un pH supérieur à 11, suivie d'un traitement thermique à une température de 140 °C pendant 30 minutes sous une pression de 3 bar;
- Les acides aminés ou peptides qui en résultent doivent être filtrés après production; et
- Une analyse est effectuée en utilisant une méthode sensible et validée pour contrôler l'absence de toute macromolécule intacte résiduelle, avec une limite fixée appropriée.

La conformité à la présente note explicative des acides aminés préparés sous d'autres conditions doit être démontrée.

⁽²¹⁾ JO L 113 du 15.4.1998, p. 32.

⁽²²⁾ JO L 132 du 15.5.2001, p. 17.

ANNEXE

CATÉGORIES MAJEURES D'INFECTIOSITÉ

Les tableaux ci-après sont adaptés de l'orientation de l'OMS *WHO Guideline on Transmissible Spongiform Encephalopathies in Relation to Biological and Pharmaceutical Products* (Février 2003).

Les données ont été saisies comme suit:

- + Présence d'infectiosité ou de PrP^{EST} (1)
- Absence d'infectiosité PrP^{EST} détectables
- NT Non testé
- ? Résultats discutables ou incertains

Catégorie A: tissus à infectiosité élevée

Tissus	Bovins		Moutons et chèvres	
	ESB		Tremblante	
	Infectiosité (1)	PrP ^{EST}	Infectiosité (1)	PrP ^{EST}
Cerveau	+	+	+	+
Moelle épinière	+	+	+	+
Rétine, Nerf optique	+	NT	NT	+
Ganglions rachidiens	+	NT	NT	+
Ganglions trigéminés	+	NT	NT	+
Hypophyse (2)	-	NT	+	NT
Dure-mère (2)	NT	NT	NT	NT

(1) Des biodosages de l'infectiosité de tissus bovins ont été effectués soit sur des bovins, soit sur des souris (ou sur les deux); et la plupart des biodosages de l'infectiosité de tissus de mouton et/ou de chèvres n'ont été effectués que sur des souris. En ce qui concerne les moutons et les chèvres, les résultats ne sont pas tous compatibles pour les deux espèces.

(2) Aucune donnée expérimentale concernant l'infectiosité de l'hypophyse ou de la dure-mère humaine n'a été rapportée, mais de la dure-mère de cadavre lyophilisée, et des hormones de croissance dérivées d'hypophysés de cadavres ont transmis la maladie à un grand nombre de personnes; l'hypophyse et la dure-mère doivent donc figurer dans la catégorie des tissus à risque élevé.

Catégorie B: tissus à faible infectiosité

Tissus	Bovins		Moutons et chèvres	
	ESB		Tremblante	
	Infectiosité	PrP ^{EST}	Infectiosité	PrP ^{EST}
Système nerveux périphérique				
Nerfs périphériques	-	NT	+	NT
Plexus entériques (1)	NT	+	NT	+
Tissus lymphoréticulaires				
Rate	-	-	+	+
Ganglions lymphatiques	-	-	+	+
Amygdales	+	NT	+	+

(1) Dans le corps principal du texte de ce chapitre, l'isoforme anormale de la protéine de prion est appelée PrP^{Sc}. Toutefois, ces tableaux étant directement transcrits à partir de l'orientation de l'OMS mentionnée précédemment, la nomenclature de l'OMS pour la protéine de prion anormale (PrP^{EST}) a été maintenue.

Tissus	Bovins		Moutons et chèvres	
	ESB		Tremblante	
	Infectiosité	PrP ^{EST}	Infectiosité	PrP ^{EST}
Membrane nictitante	NT	–	NT	+
Thymus	–	NT	+	NT
Tube digestif				
Oesophage	–	NT	NT	+
Pré-estomac ⁽²⁾ (ruminants uniquement)	–	NT	NT	+
Estomac/abomasum ⁽²⁾	–	NT	NT	+
Duodénum	–	NT	NT	+
Jéjunum	–	NT	NT	+
Iléon ⁽³⁾	+	+	+	+
Gros intestin	–	NT	+	+
Tissus reproductifs				
Placenta	–	NT	+	+
Autres tissus				
Poumon (*)	–	NT	–	NT
Foie	–	NT	+	NT
Reins (*)	–	–	–	–
Glande surrénale	NT	NT	+	NT
Pancréas	–	NT	+	NT
Moelle osseuse	+	NT	+	NT
Vaisseaux sanguins	–	NT	NT	+
Muqueuse olfactive	–	NT	+	NT
Tissu gingival (*)	NT	NT	NT	NT
Glande salivaire	–	NT	+	NT
Cornée ⁽⁴⁾ (*)	NT	NT	NT	NT
Liquides organiques				
Liquide cérébrospinal	–	NT	+	NT
Sang ⁽⁵⁾	–	NT	+	–

⁽¹⁾ Limité à l'iléon distal chez les bovins.

⁽²⁾ Le pré-estomac des ruminants (réticulum, rumen et omasum) est de consommation courante, tout comme le véritable estomac (abomasum). L'abomasum des bovins (et parfois des moutons) constitue également une source de présure.

⁽³⁾ Chez les bovins et les moutons, seul l'iléon distal a fait l'objet de biodosages de l'infectiosité.

⁽⁴⁾ Du fait que seulement un ou deux cas de MCJ ont pu être attribués de manière plausible à des transplantations cornéennes parmi des centaines de milliers de receveurs, la cornée est classée dans la catégorie des tissus à risque faible; les essais effectués sur les autres tissus de la chambre antérieure (cristallin, humeur aqueuse, iris, conjonctive) ont donné des résultats négatifs pour la MCJv comme pour les autres EST, et aucune donnée épidémiologique n'a permis de les associer à une transmission iatrogène de la maladie.

⁽⁵⁾ Les premiers cas signalés de transmission de la maladie à des rongeurs par du sang de patients atteints de MCJ n'ont pas été confirmés, et l'évaluation de l'ensemble des données expérimentales et épidémiologiques liées à la transmission de l'EST par le sang, les composés du sang ou les produits plasmatiques thérapeutiques ne suggère aucune transmission par le sang de patients atteints d'une forme «classique» d'EST. Les données accumulées ne sont pas assez nombreuses pour faire le même constat en ce qui concerne le sang des patients atteints de la MCJv. Le sang fœtal de veau ne contient aucune infectiosité détectable, mais chez les moutons génotypiquement sensibles à la tremblante naturelle ou à l'ESB induite expérimentalement, la transfusion de grands volumes de sang a permis de transmettre la maladie à des moutons en bonne santé. L'infectiosité a également été établie dans des études sur des souches d'EST adaptées aux rongeurs.

^(*) Ces tissus ont été classés dans la catégorie B — tissus de faible infectiosité, car l'infectiosité et/ou la PrP^{EST} ont été décelés dans la MCJ humaine (MCJv ou autre).

Catégorie C: Tissus sans infectiosité décelée

Tissus	Bovins		Moutons et chèvres	
	ESB		Tremblante	
	Infectiosité	PrP ^{EST}	Infectiosité	PrP ^{EST}
Tissus reproductifs				
Testicule	–	NT	–	NT
Prostate/Épididyme/ Vésicule séminale	–	NT	–	NT
Sperme	–	NT	NT	NT
Ovaire	–	NT	–	NT
Utérus (Non gravide)	–	NT	–	NT
Liquides placentaires	–	NT	NT	NT
Foetus (1)	–	NT	–	NT
Embryons (1)	–	NT	?	NT
Tissus musculo-squelettiques				
Os	–	NT	NT	NT
Muscle squelettique (2)	–	NT	–	NT
Langue	–	NT	NT	NT
Cœur/péricarde	–	NT	–	NT
Tendon	–	NT	NT	NT
Autres tissus				
Trachée	–	NT	NT	NT
Peau	–	NT	–	NT
Tissu adipeux	–	NT	NT	NT
Glande thyroïde	NT	NT	–	NT
Glande mammaire/pis	–	NT	–	NT
Liquides organiques, sécrétions et excrétiens				
Lait (3)	–	NT	–	NT
Colostrum (4)	NT	NT	–	NT
Sang du cordon (4)	–	NT	NT	NT
Salive	NT	NT	–	NT
Sueur	NT	NT	NT	NT

Tissus	Bovins		Moutons et chèvres	
	ESB		Tremblante	
	Infectiosité	PrP ^{EST}	Infectiosité	PrP ^{EST}
Larmes	NT	NT	NT	NT
Mucus nasal	NT	NT	NT	NT
Urine ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾	–	NT	NT	NT
Fèces	–	NT	–	NT

⁽¹⁾ Les embryons issus de bovins infectés par l'EST n'ont pas transmis la maladie à la souris, mais aucune mesure de l'infectiosité n'a été effectuée sur les tissus fœtaux de veau autres que le sang (bios dosage sur souris négatif). Les veaux nés de vaches ayant reçu des embryons provenant de bovins affectés par l'ESB ont survécu pendant des périodes d'observation pouvant aller jusqu'à cette année, et l'examen des cerveaux des mères non affectées et de leurs veaux n'a pas révélé d'encéphalopathie spongiforme ni de PrP^{EST}.

⁽²⁾ L'inoculation par voie intracérébrale d'homogénats de muscle n'a transmis la maladie 1) ni à des primates à partir de muscles d'humains atteints de MCJ 2) ni à des souris ou des bovins à partir de muscles de bovins atteints d'ESB 3) ni à des souris à partir de muscles de moutons et de chèvres atteints de tremblante naturelle ou transmise expérimentalement. Cependant, des rapports plus anciens décrivent des cas isolés de transmission par du tissu musculaire de chèvre et de hamster, une étude plus récente décrit une transmission à partir de muscle de souris de type sauvage et de type transgénique, mais étant donné que chacune de ces études a été menée avec des souches d'EST ayant subi plusieurs passages, leur pertinence vis-à-vis de la maladie naturelle reste à déterminer. Une étude récente de cas humains décrit un patient atteint de la MCJ et présentant une myosite à inclusion avec présence abondante de PrP^{EST} dans le muscle malade. Après de nombreuses délibérations, le comité a néanmoins décidé de maintenir le muscle dans la catégorie des tissus «sans infectiosité décelée» jusqu'à ce que plus amples informations soient disponibles sur des infections naturelles sans complication.

⁽³⁾ Parmi les éléments établissant l'absence d'infectiosité dans le lait figurent les observations épidémiologiques temporo-spatiales qui n'ont pas permis de déceler de transmission maternelle; les observations cliniques sur plus de cent veaux allaités par des vaches infectées et qui n'ont pas développé d'ESB; et les observations expérimentales indiquant que l'administration intracérébrale ou orale de lait de vaches infectées à des souris n'a pas abouti à une transmission de la maladie. Les expériences en cours recherchent la présence de PrP^{EST} dans des préparations concentrées de grands volumes de lait provenant de vaches infectées de façon expérimentale.

⁽⁴⁾ Des cas isolés de transmission de l'infectiosité MCJ à partir de sang cordonal, de colostrum et d'urine humaine n'ont jamais été confirmés et sont jugés improbables.

⁽⁵⁾ Un type de PrP jamais signalé précédemment, baptisé PrP^U, a été identifié dans l'urine de patients de la MCJ sporadique et familiale, mais sa signification concernant le risque de transmission reste à déterminer.

Avis d'expiration de certaines mesures antidumping

(2004/C 24/04)

Aucune demande de réexamen n'ayant été déposée à la suite de la publication de l'avis d'expiration prochaine ⁽¹⁾, la Commission annonce que les mesures antidumping mentionnées ci-après expireront prochainement.

Le présent avis est publié conformément aux dispositions de l'article 11 paragraphe 2 du règlement (CE) n° 384/96 ⁽²⁾ du Conseil du 22 décembre 1995 relatif à la défense contre les importations qui font l'objet d'un dumping de la part de pays non membres de la Communauté européenne.

Produit	Pays d'origine ou d'exportation	Mesures	Référence	Date d'expiration
Panneaux durs	Bulgarie Estonie Lettonie Lituanie Pologne Russie	Droit	Règlement (CE) n° 194/1999 (JO L 22 du 29.1.1999, p. 16) modifié en dernier lieu par le règlement (CE) n° 1899/2001 (JO L 261 du 29.9.2001, p. 1)	29.1.2004
	Bulgarie Estonie Lituanie Pologne	Engagement	Décision 1999/71/CE (JO L 22 du 29.1.1999, p. 71) modifiée en dernier lieu par la décision 2001/707/CE (JO L 261 du 29.9.2001, p. 65)	

⁽¹⁾ JO C 100 du 26.4.2003, p. 11.

⁽²⁾ JO L 56 du 6.3.1996, p. 1, modifié en dernier lieu par le règlement (CE) n° 1972/2002 (JO L 305 du 7.11.2002, p. 1).