

**Arrêté du 24 janvier 2001 portant application de la directive 1999/104/CE de la Commission du 22 décembre 1999 et modifiant l'arrêté du 5 septembre 1994 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires**

NOR: MESP0120261A

La ministre de l'emploi et de la solidarité, le ministre de l'agriculture et de la pêche et la secrétaire d'Etat à la santé et aux handicapés,

Vu la directive 1999/104/CE de la Commission du 22 décembre 1999 modifiant l'annexe de la directive 81/852/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires ;

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5141-5, L. 5141-15, R. 5146-18, R. 5146-26 à R. 5146-38 ;

Vu l'arrêté du 5 septembre 1994 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires ;

Sur la proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments en date du 23 octobre 2000, modifiée le 18 décembre 2000 et le 10 janvier 2001,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** - L'article 1<sup>er</sup> de l'arrêté du 5 septembre 1994 susvisé est ainsi rédigé :

« **Art. 1<sup>er</sup>.** - Les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques des médicaments vétérinaires sont fixées par les dispositions figurant aux annexes I et II du présent arrêté. »

**Art. 2.** - L'annexe de l'arrêté du 5 septembre 1994 précité devient l'annexe I.

**Art. 3.** - L'annexe I de l'arrêté du 5 septembre 1994 précité est ainsi modifiée :

I. - Après le C de la première partie du titre I<sup>er</sup>, il est inséré un C bis ainsi rédigé :

« **C bis.** - *Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales*

Le demandeur doit démontrer que le médicament vétérinaire dans la composition duquel ou dans la fabrication duquel interviennent des produits d'origine animale est fabriqué conformément à la monographie de la Pharmacopée européenne relative aux produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales, dans sa dernière version rendue obligatoire dans les conditions prévues à l'article R. 5003 du code de la santé publique et aux dispositions figurant à l'annexe II. »

II. - Après le C de la première partie du titre II, il est inséré un C bis ainsi rédigé :

« **C bis.** - *Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales*

Le demandeur doit démontrer que le médicament vétérinaire dans la composition duquel ou dans la fabrication duquel interviennent des produits d'origine animale est fabriqué conformément à la monographie de la Pharmacopée européenne relative aux produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales, dans sa dernière version rendue obligatoire dans les conditions prévues à l'article R. 5003 du code de la santé publique et aux dispositions figurant à l'annexe II. »

**Art. 4.** - Après l'annexe I de l'arrêté du 5 septembre 1994 précité, il est inséré une annexe II dont le texte figure en annexe du présent arrêté.

**Art. 5.** - Tous les médicaments vétérinaires soumis à l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L. 5141-5 du code de la santé publique doivent répondre aux exigences du paragraphe C bis de la première partie du titre I<sup>er</sup> et du paragraphe C bis de la première partie du titre II de l'annexe I de l'arrêté du 5 septembre 1994 précité et à celles de l'annexe II du même arrêté au plus tard le 1<sup>er</sup> juin 2001.

A cette fin :

- les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires déposées postérieurement au 30 septembre 2000 et avant la date d'entrée en vigueur du présent arrêté doivent être mises en conformité avec les dispositions du présent arrêté ;
- les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires déposées à compter de la date d'entrée en vigueur du présent arrêté doivent être présentées conformément aux dispositions de cet arrêté ;
- les dossiers des autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 1<sup>er</sup> juin 2001 qui ne sont pas conformes aux dispositions du présent arrêté doivent être mis en conformité avec ces dispositions au plus tard le 1<sup>er</sup> juin 2001.

Les modalités de constitution et de dépôt des dossiers sont fixées par une décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments.

**Art. 6.** - Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 24 janvier 2001.

*La ministre de l'emploi et de la solidarité,*

Pour la ministre et par délégation :

*Le directeur général de la santé,*

L. ABENHAÏM

*Le ministre de l'agriculture et de la pêche,*

Pour le ministre et par délégation :

*La directrice générale de l'alimentation,*

C. GESLAIN-LANÉELLE

*La secrétaire d'Etat à la santé et aux handicapés,*

Pour la secrétaire d'Etat et par délégation :

*Le directeur général de la santé,*

L. ABENHAÏM

## ANNEXE

## « ANNEXE II »

## LIGNE DIRECTRICE POUR RÉDUIRE AU MINIMUM LES RISQUES DE TRANSMISSION DES AGENTS D'ENCÉPHALOPATHIES SPONGIFORMES ANIMALES PAR LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

L'objectif de cette ligne directrice est de fixer les principes scientifiques qui réduisent au minimum le risque de transmission d'agents de l'encéphalopathie spongiforme par les médicaments vétérinaires. Ces principes comportent un certain nombre de mesures de contrôle, telles que l'origine et le contrôle de la qualité des matières premières et l'élaboration et le contrôle de la procédure de fabrication. Toutes ces mesures combinées garantissent la sécurité du produit. Une attention toute particulière a été portée à l'origine des matériels et à la catégorisation des tissus.

## 1. Remarques générales

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 depuis infectés. Cette ligne directrice examine l'implication de cette maladie et des autres maladies associées pour les médicaments vétérinaires ainsi que les méthodes pour réduire au minimum le risque de transmission lorsque du matériel d'origine bovine est utilisé pour fabriquer ces produits.

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) incluent la tremblante du mouton et des chèvres, l'encéphalopathie spongiforme des cervidés sauvages, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ainsi que, chez l'homme, le kuru et la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Les agents transmissibles responsables de ces maladies se répliquent chez les individus infectés, généralement sans signe d'infection détectable par les méthodes actuelles de diagnostic *in vivo*. Après des périodes d'incubation pouvant atteindre plusieurs années, les agents déclenchent la maladie qui finalement entraîne la mort. Aucune solution thérapeutique n'est connue.

Le diagnostic se base sur des signes cliniques et la confirmation *post mortem* des lésions cérébrales caractéristiques par histopathologie ou par la détection de protéines fibrillaires spécifiques de l'encéphalopathie spongiforme. La démonstration de l'infectiosité par inoculation du tissu suspect à des espèces cibles ou à des animaux de laboratoire peut également être utilisée pour confirmation mais la période d'incubation pourrait être de plusieurs mois ou de plusieurs années.

Des cas de transmission iatrogénique d'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 qui ont été attribués à l'administration parentérale répétée d'hormones de croissance et de gonadotropine issues d'hydrophyses 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.

Il existe peu d'informations sur les caractéristiques de ces agents. Ils sont extrêmement résistants à la plupart des traitements chimiques et physiques capables d'inactiver les virus conventionnels. Ils n'entraînent pas de réponse immunitaire décelable. Il existe des barrières naturelles qui limitent la prolifération de l'infection entre les espèces, mais elles peuvent être franchies dans des circonstances appropriées, qui dépendent généralement de la souche, de la dose, de la voie d'exposition et de l'importance de la barrière d'espèces. Des études sur des animaux de laboratoire ont montré que l'inoculation intracérébrale est la voie la plus efficace.

Les humains ont été exposés naturellement à l'agent infectieux de la tremblante du mouton depuis au moins 200 ans, mais aucune des vastes études épidémiologiques réalisées n'a permis de déceler des signes de transmission de la tremblante aux humains. Bien que l'encéphalopathie spongiforme bovine ait été pour la première fois notifiée au Royaume-Uni en 1986, d'autres pays ont notifié des cas d'ESB chez des animaux importés du Royaume-Uni ou chez des animaux indigènes. Il est clair que l'ESB est une infection transmissible par l'alimentation. Dans la mesure où les propriétés biologiques de l'agent de l'ESB diffèrent de celles de l'agent de la tremblante, il est concevable que les barrières entre espèces diffèrent également et que la transmission de l'ESB à l'homme soit possible. Il existe des indices probants tendant à montrer que la nouvelle variante de la MCJ est due à l'agent responsable de l'ESB chez les bovins.

L'apparition d'une nouvelle variante de la MCJ chez l'homme a renforcé les inquiétudes relatives à la transmission possible de

l'agent infectieux de l'ESB à l'homme. La prudence est donc toujours de rigueur dans les cas où des produits biologiques issus d'espèces affectées par les EST autrement que par épreuve expérimentale, notamment les espèces bovines, sont utilisés pour la fabrication de médicaments à usages humain et vétérinaire.

Les recommandations ci-dessous doivent donc être suivies pour réduire au minimum le risque de contamination.

Outre cette ligne directrice, il est à souligner que les risques potentiels associés à un médicament donné devront être considérés individuellement à la lumière de circonstances spécifiques et des connaissances actuelles.

## 2. Portée de la ligne directrice

Cette ligne directrice considère les implications des EST vis-à-vis de tous les médicaments vétérinaires et présente les mesures à prendre pour réduire au minimum le risque de transmission par l'utilisation de matériels d'origine animale, en particulier ceux obtenus à partir de ruminants, utilisés pour la préparation de :

- principes actifs ;
- excipients ;
- matières premières et réactifs utilisés dans la fabrication (par exemple : sérumalbumine bovine et milieux de culture d'enzymes, y compris ceux qui servent à la préparation de banque de cellules).

Cette ligne directrice s'applique également à l'utilisation de ces matériels lors de procédures qui sont indirectement associées au procédé de fabrication et qui pourraient potentiellement contaminer le médicament, par exemple, dans les milieux d'essai utilisés lors de la validation d'une usine et d'équipements.

Bien que cette ligne directrice s'intéresse particulièrement à l'ESB et aux matériels d'origine bovine, des considérations identiques s'appliquent aux matériels issus de moutons, de chèvres et d'autres espèces dont la susceptibilité aux EST, autrement que par épreuve expérimentale, est établie. Une attention toute particulière doit donc être portée au choix de la source de ces matériels pour leur utilisation dans la fabrication de médicaments vétérinaires. Comme pour toutes les considérations en matière de risque concernant des agents pathogènes, c'est particulièrement le cas lorsque l'espèce source et l'espèce cible du médicament sont identiques.

Cette ligne directrice doit être lue conjointement avec les différentes décisions de la Commission des Communautés européennes progressivement mises en application depuis 1991. Le cas échéant, des références à ces décisions figurent dans le texte.

## 3. Fabrication

## (y compris le recueil des matières premières)

Les détenteurs d'autorisation de mise sur le marché doivent exclure de la fabrication des médicaments vétérinaires les matériels à risques spécifiés définis par la décision de la Commission (2000/418/CE) (1) et éviter l'utilisation de matériels issus de ruminants chaque fois que c'est possible. Lorsque ce n'est pas possible, leur utilisation doit être justifiée. Lorsque les fabricants ont le choix entre l'utilisation de produits issus de ruminants ou non, l'utilisation de produits issus d'animaux non ruminants sera préférée. La substitution de matières premières issues de ruminants par des produits issus d'autres espèces dont il est établi qu'elles souffrent d'EST, ou peuvent être infectées expérimentalement par voie orale, n'est normalement pas acceptable.

Les données expérimentales et épidémiologiques disponibles sur les encéphalopathies spongiformes naturelles et l'absence de barrière d'espèce indiquent que, dans le cas de médicaments vétérinaires, le plus grand risque pourrait résulter de l'utilisation de matériels bovins et ovins dans des médicaments destinés à des bovins ou à des ovins.

Dans la demande d'autorisation de mise sur le marché, le demandeur doit fournir des détails sur l'origine des produits et sur les mesures prises pour réduire au minimum la transmission des agents des EST (y compris l'origine géographique de l'animal).

Le fabricant du médicament doit auditer le fournisseur de ces matières premières, en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication, afin de garantir une origine et une manipulation des matières premières qui soient conformes à la présente ligne directrice et aux systèmes appropriés de contrôle de la qualité.

Le risque de transmission d'agents infectieux peut être réduit de façon significative par le contrôle d'un certain nombre de paramètres, parmi lesquels se trouvent :

- l'origine des animaux ;
- la nature du tissu animal utilisé lors de la fabrication ;
- le(s) procédé(s) de production.

Aucune de ces approches ne pouvant nécessairement établir à elle seule l'innocuité d'un produit, il est donc nécessaire d'avoir recours aux trois approches complémentaires mentionnées ci-dessus pour réduire au minimum le risque de contamination.

### 3.1. Animaux utilisés comme sources de matières premières

Une sélection minutieuse des matières premières constitue le critère le plus important pour l'innocuité des médicaments.

3.1.1. Les matériels les plus satisfaisants proviennent de pays dans lesquels aucun cas d'ESB n'a été rapporté selon les critères de l'Office international des épizooties (OIE) en vigueur et dans lesquels :

- la notification est obligatoire, et
- la vérification clinique et biologique des cas suspectés est obligatoire.

Une certification officielle doit être présentée. En outre, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de risque d'infection d'ESB dû aux facteurs suivants :

- importation de bovins originaires de pays présentant une incidence élevée d'ESB ou de tremblante du mouton ;
- importation de bovins nés de femelles atteintes ;
- utilisation d'aliments à base de viande et d'os pour nourrir les ruminants et contenant des protéines de ruminants ayant pour origine un pays présentant des incidences faibles ou élevées d'ESB et/ou de tremblante, ou dont le statut est inconnu.

3.1.2. Les matériels peuvent également provenir de pays dans lesquels l'incidence des cas autochtones d'ESB est faible, si, en plus des facteurs décrits dans le paragraphe 3.1.1 :

- les carcasses de tous les animaux infectés sont détruites ;
- la progéniture des femelles atteintes n'est pas utilisée ;
- l'utilisation des protéines issues de mammifères est interdite dans l'alimentation des ruminants (décision 94/381/CE de la Commission du 24 juin 1994 modifiée) ;
- les animaux source doivent être nés après l'entrée en vigueur de l'interdiction de ces aliments. Si la date de naissance des animaux est inconnue, l'évaluation de la source d'approvisionnement prend en compte à la fois la date de mise en application de l'interdiction et la période d'incubation de l'EST ;
- les troupeaux au sein desquels ont été déclarés des cas d'ESB ne sont pas utilisés pour l'approvisionnement.

3.1.3. Les matériels provenant de pays à forte incidence d'ESB (2) ou de tremblante ne doivent pas être utilisés.

Parallèlement à ces mesures, les candidats à l'autorisation de mise sur le marché doivent justifier leur stratégie d'approvisionnement vis-à-vis de la catégorie de matériels, la quantité de matières premières et l'utilisation prévue du médicament chez l'animal. Il est possible de bénéficier d'une marge de sécurité supplémentaire en se fournissant auprès de pays dans lesquels les matières premières sont issues de troupeaux soumis à un encadrement adéquat.

### 3.2. Organes, tissus et liquides biologiques utilisés comme matières premières

L'utilisation de matériels à risques spécifiés tels que définis dans la décision 2000/418/CE de la Commission du 29 juin 2000, modifiée par la décision 2001/2/CE du 27 décembre 2000, est interdite.

a) Sont désignés comme matériels à risques spécifiés les tissus suivants :

i) Les crânes, y compris les encéphales et les yeux, les amygdales, la moelle épinière des bovins âgés de plus de douze mois ainsi que les intestins, du duodénum au rectum, des bovins de tous âges ;

ii) Les crânes, y compris les encéphales et les yeux, les amygdales, la moelle épinière des ovins et des caprins âgés de plus de douze mois ou qui présentent une incisive permanente ayant percé la gencive ainsi que les rates des ovins et des caprins de tous âges ;

b) Outre les matériels à risques spécifiés énumérés au point a) les tissus mentionnés ci-après doivent être désignés comme matériels à risques spécifiés au Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord ainsi qu'au Portugal à l'exception de la région autonome des Açores :

i) La tête entière à l'exclusion de la langue, y compris la cervelle, les yeux, les ganglions trigémiques et les amygdales ; le thymus, la rate et la moelle épinière des bovins âgés de plus de six mois ;

ii) La colonne vertébrale, y compris les ganglions rachidiens des bovins âgés de plus de trente mois.

Chez l'animal infecté par une EST, les niveaux d'infectiosité varient selon les organes ou les sécrétions. En se basant sur les données relatives à la tremblante naturelle, les organes, tissus et sécré-

tions ont été classés en quatre groupes principaux présentant différents niveaux de risques potentiels, comme le montre le tableau 1. Bien qu'il semble désormais établi que la répartition de l'infectiosité pour l'ESB soit beaucoup plus restreinte, la classification des tissus et sécrétions dans le tableau doit toujours être utilisée pour la sélection des produits de départ.

Tableau 1

TITRES INFECTIEUX RELATIFS À LA TREMBLANTE DANS LES TISSUS ET LES LIQUIDES ORGANIQUES DE MOUTONS ET DE CHÈVRES NATURELLEMENT INFECTÉS ET PRÉSENTANT UNE TREMBLANTE CLINIQUE (3)

<b>Catégorie I</b> Infectiosité élevée	Cerveau, moelle épinière, (œil).
<b>Catégorie II</b> Infectiosité moyenne	Iléon, ganglions lymphatiques, côlon proximal, rate, amygdale, (dure mère, épiphyse cérébrale, placenta), liquide céphalo-rachidien, hypophyse.
<b>Catégorie III</b> Infectiosité faible	Côlon distal, muqueuse nasale, nerfs périphériques, moelle osseuse, foie, poumons, pancréas, thymus.
<b>Catégorie IV</b> Infectiosité indétectable (4)	Caillot sanguin, fèces, cœur, reins, glandes mammaires, lait, ovaires, salive, glandes salivaires, vésicules séminales, sérum, muscles squelettiques, testicules, thyroïde, utérus, tissu fœtal, (bile, os (5), tissu cartilagineux, tissu conjonctif, poils, peau, urine).

Les catégories contenues dans le tableau n'ont qu'un caractère indicatif et il est important de noter les points suivants :

- la classification des tissus présentés dans le tableau ci-joint se base sur le titrage de l'infectiosité chez la souris par voie intracérébrale. Dans des modèles expérimentaux utilisant des souches adaptées aux animaux de laboratoire, des titres plus élevés et une classification des tissus légèrement différente peuvent être observés. Dans certaines situations, il peut se produire une contamination croisée entre tissus appartenant à des catégories d'infectiosité différentes. Le risque potentiel dépendra des circonstances dans lesquelles les tissus sont prélevés, notamment du contact entre des produits d'un groupe à risque faible avec ceux d'un groupe à risque élevé. Ainsi la contamination croisée entre certains tissus risque d'être accrue si les animaux infectés sont abattus par trépanation ou si le cerveau et/ou la moelle épinière sont débités à la scie. Le risque de contamination croisée sera réduit si les liquides organiques sont recueillis avec un minimum de lésions tissulaires et cellulaires 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 ;
- le risque dû à la contamination croisée dépend de plusieurs facteurs complémentaires tels que :
  - les précautions prises pour éviter toute contamination lors du recueil des tissus ;
  - le niveau de contamination (quantité de tissu contaminant) ;
  - la quantité de matériel utilisé ;
  - le traitement auquel sera soumis le matériel au cours du procédé de fabrication.

Les fabricants doivent présenter une estimation du risque.

### 3.3. Validation du procédé

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

Les études de validation de procédures de suppression/inactivation sont difficiles à interpréter car il est nécessaire de prendre en considération la nature du matériel additionné d'un indicateur biologique et sa pertinence vis-à-vis de la situation naturelle, la conception 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*), après addition d'un indicateur biologique et après traitement.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir parvenir à un accord quant à la méthodologie la plus appropriée concernant les études de validation. Actuellement, les études de validation ne sont donc généralement pas exigées. Cependant, si la conception des procédés permettant de retirer ou d'inactiver les agents des EST est revendiquée, cette revendication devra être justifiée par des études de validation appropriées. Les études de validation sont spécifiques au procédé.

Au-delà des restrictions particulières qui s'appliquent aux études de validation sur les EST et à leur interprétation, l'obstacle principal est l'identification des étapes qui supprimeront ou inactiveront efficacement les agents des EST au cours de la fabrication des produits biologiques. Les fabricants sont incités à poursuivre leurs enquêtes sur les méthodes de suppression ou d'inactivation afin d'identifier les étapes/procédés qui favoriseraient la suppression ou l'inactivation des agents infectieux des EST.

Dans tous les cas, un procédé de production doit être élaboré si possible en prenant en compte les informations disponibles sur les méthodes présumées efficaces dans la suppression ou l'inactivation des agents infectieux des EST.

Certaines procédures de production peuvent contribuer considérablement à la réduction du risque de contamination par une EST, par exemple, les procédures utilisées dans la fabrication de suif et de ses dérivés (voir ci-dessous).

#### 3.4. Age des animaux

Étant donné que l'infectiosité des EST s'accumule sur une période d'incubation de plusieurs années, il peut être plus prudent de s'approvisionner en animaux jeunes.

#### 3.5. Produits spécifiques

Il est peu probable que le lait et ses dérivés puissent présenter un risque de contamination.

Il est peu probable que certains matériels et leurs dérivés, tels que les poils et la laine utilisés dans la fabrication d'alcools de laine et de lanoline présentent un risque de contamination si les garanties d'un recueil et d'un traitement appropriés ont été fournies.

Les dérivés du suif comme le glycérol et les acides gras qui sont fabriqués à partir de suif par des procédés rigoureux ont fait l'objet de considérations spécifiques et il est peu probable qu'ils soient infectieux. Des exemples de procédés rigoureux sont :

- la transestérification ou l'hydrolyse, sous pression, à une température d'au moins 200 °C et pendant vingt minutes au moins (pour la production de glycérol, d'acides gras et d'ester d'acides gras) ;
- la saponification avec une solution de Na OH 12 M (pour la fabrication de glycérol ou de savon) ;
- la production en lot : à une température d'au moins 95 °C et pendant trois heures au moins ;
- la production en continu : sous une pression de 2 bars (2 000 hPa) à une température d'au moins 140 °C et pendant huit minutes au moins, ou l'équivalent.

Pour la fabrication de la gélatine, le risque résultant des tissus nerveux centraux attachés aux crânes ou aux vertèbres peut être réduit en supprimant ces os des matériels source. De plus, les paramètres suivants contribueront à la sécurité du produit :

Pour la gélatine produite à partir d'os de bovins (6), l'ensemble de paramètres suivants contribuera à l'innocuité du produit :

- l'origine géographique des animaux ;
- les crânes et les moelles épinières présents dans la matière première (7) doivent être éliminés ;
- il est également recommandé d'exclure les vertèbres, en fonction de l'origine géographique des animaux ;
- la méthode de fabrication actuellement préférée est l'hydrolyse alcaline.

Les fabricants doivent présenter une évaluation du risque.

Des systèmes tels que la certification ISO 9000 et l'HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point) doivent être mis en application pour la surveillance du procédé de production et de la délimitation des lots (définition du lot, séparation des lots, nettoyage entre les lots...).

Des procédures doivent être mises en place pour assurer la traçabilité des matières premières et l'audit des fournisseurs.

Pour la gélatine produite à partir de peaux de bovins, toute contamination croisée avec des matériels potentiellement infectieux doit être évitée.

#### Conclusion

L'estimation du risque associé à l'EST nécessite une prise en considération minutieuse de tous les paramètres cités et l'option

prioritaire doit être d'éviter d'utiliser des matériels dérivés d'animaux dont la susceptibilité aux EST est établie (autrement que par épreuve expérimentale) dans les produits fabriqués par l'industrie pharmaceutique. L'acceptabilité d'un médicament contenant de tels matériels ou pouvant, suite à sa fabrication, en contenir dépendra d'un certain nombre de facteurs, parmi lesquels :

- les documents et les enregistrements attestant de l'origine des animaux ;
- la nature du tissu animal utilisé lors de la fabrication ;
- le(s) procédé(s) de production ;
- la voie d'administration ;
- la quantité de tissu utilisée dans les médicaments ;
- la posologie thérapeutique maximale (dose journalière et durée de traitement) ;
- l'utilisation prévue du produit.

Les fabricants de l'industrie pharmaceutique et les producteurs de produits d'origine animale sont responsables de la sélection et de la justification de mesures adéquates. L'état de la science et des technologies doit être pris en considération.

En dépit de cette ligne directrice, il est à souligner que les risques potentiels associés à un médicament donné devront être considérés individuellement à la lumière de circonstances spécifiques et des connaissances actuelles. Ces indications doivent également être utilisées lors de l'évaluation du rapport risque/bénéfice de produits individuels.

#### ANNEXE

##### EXIGENCES PERMETTANT LE RECUEIL À PARTIR DE TROUPEAUX SOUMIS À UN ENCADREMENT ADÉQUAT DES MATÉRIELS DESTINÉS À LA FABRICATION DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Le principe scientifique derrière le concept de troupeaux soumis à un encadrement adéquat est un principe intéressant. Sa mise en œuvre et son suivi requièrent une réflexion approfondie.

Les troupeaux dont l'élevage est soumis à un encadrement adéquat sont définis comme :

- n'ayant jamais présenté de cas d'ESB ;
- n'ayant jamais été nourris de protéines issues de mammifères (décision 94/381/CE de la Commission du 27 juin 1994 modifiée) ;
- présentant des antécédents d'élevage entièrement documentés ;
- ayant fait l'objet d'introduction de matériel génétique nouveau provenant uniquement de troupeaux exempts d'ESB.

Les garanties supplémentaires fournies par des troupeaux soumis à un encadrement adéquat pourraient être obtenus par :

- un système de qualification et de contrôle des troupeaux mis en place à la fois par le demandeur et par les autorités de contrôle du (des) pays concerné(s) ;
- la mise en œuvre d'inspections et de contrôles performants et adaptés à la taille du troupeau et la quantité de matériel qui doit être collecté ;
- la précision des certificats correspondants. »

(1) Décision de la Commission 2000/418/CE, JOCE n° L 158, page 76, 30 juin 2000, modifiée par la décision de la Commission 2001/2/CE, JOCE n° L 1, p. 21, 4 janvier 2001.

(2) Décision de la Commission 96/239/CE du 27 mars 1996 sur les mesures d'urgence de protection contre l'ESB.

(3) Les études de référence n'ont pas dosé les tissus entre parenthèses, mais l'infectiosité relative est indiquée par d'autres données sur les encéphalopathies spongiformes. Les tissus non mentionnés peuvent être classés par analogie avec ceux qui le sont, en se basant sur leur composition.

(4) Aucune infectiosité transmise chez des rongeurs suite à l'inoculation intracérébrale du matériel (jusqu'à 5 mg).

(5) En particulier pour le crâne et les vertèbres, voir 3.2, deuxième alinéa, concernant la contamination croisée.

(6) La distribution future des ESB/EST ne peut être prévue. Le crâne et la moelle épinière doivent donc être retirés des matières premières de la gélatine dérivée d'os de bovins quelle que soit l'origine géographique des animaux utilisés.

(7) Sont ici considérés comme matière première les os avant dégraissage.