



**WHO/EMC/ZOO/97.3
WHO/BLG/97.2**

**Rapport d'une consultation OMS sur les produits médicaux
et autres en relation avec les encéphalopathies
spongiformes transmissibles humaines et animales.
Avec la participation de l'Office International des Epizooties
(OIE).
Genève, Suisse, du 24 au 26 mars 1997**

Organisation mondiale de la Santé
Division des Maladies émergentes et autres Maladies
transmissibles – Surveillance et Lutte

Ce document a été téléchargé du site Web OMS/EMC. Les pages de
couverture et les listes des participants ne sont pas incluses. Voir
<http://www.who.int/emc> pour de plus amples informations

© **Organisation mondiale de la Santé**

Ce document n' est pas une publication officielle de l' Organisation mondiale de la Santé (OMS), et tous les droits sont réservés par l' Organisation. Il peut être néanmoins commenté, résumé, reproduit ou traduit sans restriction, en partie ou en totalité, mais pas pour la vente ni à des fins commerciales.

La mention de firmes ou de produits commerciaux n' implique pas que ces firmes ou ces produits sont agréés ou recommandés par l' OMS de préférence à des autres. Les opinions dans les documents par des auteurs cités nommément n' engagent que lesdits auteurs.

	Page
REMARQUES PRÉLIMINAIRES	1
1. INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LES ENCÉPHALOPATHIES SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES (EST)	2
1.1 Epidémiologie et manifestations cliniques de la maladie de Creutzfeldt- Jakob (MCJ)	2
1.2 L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)	3
1.3 Nature de l'agent causal	4
1.4 Nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (V-MCJ)	4
2. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE LA CONSULTATION	5
2.1 Mesures pour minimiser les risques de contamination pour l'homme à partir de produits ou de dispositifs médicaux dérivant de matériel bovin	5
2.1.1 Sélection des matières premières d'origine bovine	6
2.1.2 Type de matériel bovin	6
2.1.3 Conditions de recueil du matériel	7
2.1.4 Procédés capables de réduire ou d'éliminer l'infectiosité	8
2.1.5 Quantité de matériel bovin	8
2.1.6 Voie d'administration	8
2.1.7 Commentaires	8
2.2 Mesures pour minimiser les risques de contamination pour l'homme avec du matériel d'origine humaine	9
2.2.1 Risque de transmission de la MCJ par des instruments contaminés, par les hormones hypophysaires et par la dure-mère	9
2.2.2 Risque de transmission de la MCJ par le sang et les produits dérivés	9
2.3 Comment minimiser les risques liés aux produits alimentaires provenant de ruminants	11
2.3.1 Innocuité du lait	11
2.3.2 Risque de survenue de l'ESB chez le mouton	12
2.3.3 La gélatine dans la chaîne alimentaire	12
ANNEXE 1: Catégories d'infectiosité pour les tissus bovins et les liquides organiques ..	13
ANNEXE 2: Références	14
ANNEXE 3: Liste des participants	15

REMARQUES PRÉLIMINAIRES

Le 20 mars 1996, les autorités sanitaires nationales du Royaume-Uni ont notifié la survenue de 10 cas humains d'une nouvelle forme de maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) qui n'avait jamais été signalée auparavant. Bien que la preuve scientifique du lien n'ait pu être établie à l'époque, l'hypothèse fut avancée que ces cas pouvaient être associés à une exposition à l'agent causal de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)¹. Les consommateurs réagirent à cette annonce par une profonde inquiétude, à la suite de quoi se produisirent une grande perte de confiance et une grosse perturbation du commerce des bovins et des produits dérivés originaires du Royaume-Uni et des autres pays où l'ESB a été signalée. Ces événements suscitérent de nombreuses questions urgentes sur l'innocuité des produits dérivés des animaux et des sous-produits pénétrant dans la chaîne alimentaire ou utilisés en médecine.

Depuis 1991, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a organisé cinq consultations scientifiques sur les questions de santé publique relatives aux encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) humaines et animales, afin d'évaluer les informations les plus actuelles à la date de chaque consultation. La question des produits médicaux renfermant des tissus bovins a été abordée en détail en 1991², tandis que les consultations ultérieures de 1993³, 1995⁴ et 1996⁵⁻⁶ ont principalement traité des produits entrant dans la chaîne alimentaire de l'homme, notamment la viande, le lait, la gélatine et le suif.

Afin de remettre à jour les mesures préventives proposées en 1991 pour minimiser les risques associés à l'utilisation de produits et de dispositifs médicaux renfermant des composants d'origine bovine, l'OMS a organisé une réunion d'experts internationaux à Genève, du 24 au 26 mars 1997 dans le but d'examiner les dernières connaissances sur la nature moléculaire de l'agent, les méthodes pour le détecter ainsi que la maladie, et les derniers développements intervenus dans l'élimination et l'inactivation de l'infectiosité des EST.

Le Dr H. Nakajima, Directeur général de l'OMS, a ouvert la consultation. Il a rappelé qu'au moment de cette réunion, 15 cas certains de nouvelle variante de la MCJ (V-MCJ) avait été notifiés à l'Organisation par le Royaume-Uni et un par la France, et que les données récemment publiées appuyaient encore davantage l'hypothèse selon laquelle ces cas résulteraient d'une exposition de l'homme à l'agent de l'ESB. Il a noté que les techniques de modélisation ont été utilisées pour évaluer les données épidémiologiques, mais que les informations actuellement disponibles étaient insuffisantes pour faire la moindre prévision valable sur le nombre de cas de V-MCJ à l'avenir. Le Dr Nakajima a indiqué que la consultation avait pour objectif d'évaluer les risques potentiels associés aux produits et aux dispositifs médicaux renfermant du matériel d'origine bovine ou humaine. Bien que la consultation ait axé ses travaux principalement sur les produits médicaux en relation avec les EST animales et humaines, elle a aussi envisagé une mise à jour des mesures visant à minimiser les risques relatifs aux produits alimentaires provenant de ruminants.

Le Dr C. Masters (Australie), le Dr J. Löwer (Allemagne) et le Dr. R. Rohwer (Etats-Unis d'Amérique) présidaient la consultation et le Dr M. Pocchiari (Italie) et le Dr. B. Hörnlimann (Suisse) ont été nommés rapporteurs. La liste des participants se trouve à l'annexe 3.

1. INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LES ENCÉPHALOPATHIES SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES (EST)^a

1.1 Epidémiologie et manifestations cliniques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ)

La MCJ est une pathologie rare et mortelle entraînant une dégénérescence du système nerveux chez l'homme. Comme dans le cas des autres EST, on peut la transmettre expérimentalement à des animaux et l'on observe des modifications spongiformes caractéristiques en neuropathologie. Les études épidémiologiques indiquent qu'elle survient dans le monde avec une incidence relativement constante d'environ un cas par million et par an. La MCJ revêt une forme sporadique pour environ 85 % des cas, une forme héréditaire pour 10 à 15 % des cas et, pour les cas restant, elle est d'origine iatrogène.

La cause de la MCJ sporadique reste inconnue malgré des études poussées et, en particulier, aucun lien causal n'a pu être mis en évidence avec la tremblante, une EST survenant naturellement chez les moutons et les chèvres. Cette pathologie se déclare habituellement chez des sujets entre 50 et 75 ans, l'âge moyen de la mort se situant vers 65 ans. Typiquement, le malade développe une démence d'évolution rapide associée à des troubles neurologiques multifocaux, de l'ataxie et une myoclonie. L'électroencéphalogramme (EEG) présente un tracé caractéristique (complexes périodiques triphasiques généralisés de fréquence 1 à 2 Hz) dans la majorité des cas, mais les autres tests habituels de laboratoire et l'imagerie cérébrale sont normaux ou ne montrent pas d'anomalies spécifiques. On prétend qu'une épreuve, décrite récemment et détectant la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalo-rachidien, a une grande sensibilité et une grande spécificité, mais elle n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation à grande échelle. Aucun traitement n'a prouvé de manière convaincante qu'il ralentissait l'évolution de la maladie et la mort survient pour 90 % des cas dans l'année qui suit le début des troubles. Bien que, avec un état clinique évocateur, on considère que l'obtention d'un EEG caractéristique pose le diagnostic, la confirmation de la MCJ repose sur l'examen neuropathologique. La forme familiale de la maladie, également transmissible expérimentalement, est héréditaire sous la forme d'un caractère autosomique dominant associé à une anomalie sur le gène de la prion-protéine (PrP). Le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) et l'insomnie fatale familiale (IFF) sont des troubles neurodégénératifs similaires, également héréditaires.

La MCJ iatrogène est apparue après l'administration d'hormones de croissance hypophysaires (94 cas) ou de gonadotrophine (4 cas) contaminées d'origine humaine, à la suite de greffes de dure-mère (69 cas) ou de cornée (3 cas), ou encore après l'utilisation d'instruments neurochirurgicaux (4 cas) ou d'électrodes pour repérage stéréotaxique (2 cas)^b. Le problème posé par l'hormone de croissance pituitaire d'origine humaine et la disponibilité des produits de remplacement recombinés ont conduit à cesser d'utiliser du matériel d'origine hypophysaire

^a Cette section a été préparée par le Secrétariat de l'OMS en collaboration étroite avec les présidents et les rapporteurs de la consultation.

^b Tous ces chiffres ont été gracieusement fournis par le Dr Paul Brown (mai 1997).

pratiquement dans le monde entier. Le nombre croissant de cas de MCJ iatrogène associés aux greffes de dure-mère suscite des inquiétudes similaires, notamment en neurochirurgie. La dure-mère est la membrane collagène épaisse formant la gaine extérieure qui entoure l'encéphale et la moelle épinière et on considère donc qu'il s'agit là de matériel impliquant un risque élevé en ce qui concerne la MCJ. On a utilisé en chirurgie les homogreffes de matériel dural provenant de cadavres humains depuis la fin des années 1950, notamment pour des pathologies relevant de la neurochirurgie, comme les traumatismes crâniens, les tumeurs crâniennes ou médullaires, et la réparation des malformations congénitales. On y a également eu recours en chirurgie générale et pédiatrique pour réparer les défauts importants de la paroi abdominale et dans les interventions maxillo-faciales. C'est en 1987 qu'a été notifié le premier cas de MCJ associé à l'homogreffe de matériel dural d'origine cadavérique au cours d'une intervention neurochirurgicale et il a été suivi de 68 autres cas connus. Néanmoins, l'introduction à la fin des années 1980 d'un procédé de décontamination, faisant appel au traitement pendant une heure par de l'hydroxyde de sodium 1 N et à une sélection rigoureuse des donneurs, devrait avoir réduit le risque de transmission par les greffes de dure-mère.

Le phénotype clinique et la durée d'incubation de la maladie iatrogène est fonction de la voie d'inoculation de l'agent : les contaminations centrales donnent une évolution de la maladie semblable à celle de la MCJ sporadique, environ 18 mois après l'exposition, tandis qu'on associe à l'inoculation périphérique un syndrome cérébelleux évolutif apparaissant après une incubation d'environ 12 ans en moyenne. Le Kuru, une EST humaine dont on pense qu'elle se transmet par le cannibalisme rituel, présente les mêmes manifestations cliniques que la MCJ iatrogène après inoculation périphérique et on sait que sa durée d'incubation varie de 4,5 à 35 ans.

1.2 L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)

L'ESB a été notifiée pour la première fois dans le bétail britannique en novembre 1986. Les données actuelles indiquent que la maladie a eu pour origine l'utilisation de suppléments alimentaires renfermant des farines de viande et d'os contaminées par l'agent d'une EST. La rigueur du traitement des carcasses, permettant de convertir le matériel animal en farines de viande et d'os et en suif, a été modifiée au début des années 1980 ; la diminution de l'utilisation des solvants organiques et l'adoption de températures plus basses pourraient alors avoir eu pour conséquence d'augmenter la survie de l'agent infectieux. Les autorités britanniques ont fait de l'ESB une maladie à déclaration obligatoire en juin 1988 et, peu après, elles ont introduit l'interdiction légale de nourrir les ruminants avec des protéines provenant d'autres ruminants. En 1989 est passée l'interdiction d'utiliser certains abats ou issues (5^e quartier) pour la consommation humaine. On a démontré l'infectiosité de l'ESB dans le cerveau, la moelle épinière et la rétine des bovins naturellement touchés par la maladie, ainsi que dans la partie distale de l'iléon pour les animaux contaminés expérimentalement. Néanmoins, une grande variété de tissus bovins provenant de cas cliniques d'ESB n'ont pas montré d'infectiosité détectable lors des essais sur la souris : il s'agit des muscles, du lait et de toute une série de tissus lymphoréticulaires. Bien que ces résultats soient rassurants, on ne connaît pas bien la diminution de la transmissibilité à la souris attribuable à la "barrière d'espèce" entre bovins et muridés et elle pourrait différer de celle existant entre bovins et humains. L'incidence de l'ESB a continué de diminuer rapidement depuis 1992, presque certainement faisant suite aux dispositions légales. Bien que les modalités de l'épidémie restent cohérentes avec l'hypothèse selon laquelle

l'infection a pour origine la nourriture contaminée dans une vaste majorité des cas, il reste possible que d'autres voies de transmission puissent intervenir rarement, notamment la transmission de la mère au veau. On pense également que l'agent de l'ESB est responsable de la survenue de nouvelles encéphalopathies spongiformes chez les chats domestiques et les animaux en captivité, surtout au Royaume-Uni. Récemment, on a transmis expérimentalement l'ESB au mouton par voie orale, mais rien n'indique que cette transmission se produise naturellement. Néanmoins, les inquiétudes suscitées par cette possibilité ont conduit à interdire l'utilisation des cerveaux et des moelles épinières de certains ovins pour la consommation humaine au Royaume-Uni et en France. Fin 1996, on avait notifié au Royaume-Uni plus de 168 000 cas confirmés d'ESB. Des nombres restreints de cas ont été également notifiés dans les troupeaux indigènes en Suisse, en République d'Irlande, en France, au Portugal et aux Pays-Bas. Un petit nombre de cas a été également signalé en Allemagne, en Italie, à Oman, au Canada, au Danemark et dans les Iles Falkland, mais seulement chez des animaux importés du Royaume-Uni (cas rapportés par l'Office international des Epizooties).

1.3 Nature de l'agent causal

La nature de l'agent transmissible de l'EST est encore beaucoup débattue. De nombreux chercheurs croient qu'il se compose entièrement d'une isoforme autorépliquable d'une protéine normale de la membrane cellulaire : il s'agit de la théorie du "tout protéique", ou "théorie du prion". D'autres croient qu'il se rapproche des virus et renferme de l'acide nucléique. L'identification de "souches" multiples de l'agent, avec des périodes d'incubation et une répartition de la neuropathologie caractéristiques lors de la transmission à la souris, vient appuyer fortement cette deuxième théorie. Néanmoins, les données s'accumulent pour étayer l'hypothèse du prion, y compris la copurification du PrP avec l'infectiosité et le développement d'une dégénération spontanée du système nerveux central, impossible à distinguer de la tremblante murine expérimentale, chez des souris transgéniques après introduction de la mutation ponctuelle sur le codon 101 du gène PrP (correspondant chez la souris à la mutation liée au GSS sur le codon 102). Il est clair que l'agent, quelque soit sa nature exacte, possède un degré élevé de résistance aux procédés conventionnels d'inactivation, comme les radiations ultraviolettes et ionisantes, les températures extrêmes, l'éthanol, le formaldéhyde et les modalités standardisées d'autoclavage.

1.4 Nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (V-MCJ)

En mars 1996, dix cas de nouvelle variante de la MCJ avaient été notifiés au Royaume-Uni. Ces malades, inhabituellement jeunes, présentaient un phénotype clinicopathologique apparemment nouveau et distinct, et l'on en a conclu que leur maladie s'associait vraisemblablement à l'exposition à l'agent de l'ESB, avec une incubation probable allant de 5 à 10 ans. En avril 1996, la mort récente d'un jeune homme à la suite de la V-MCJ a été signalée en France et, en mars 1997, on avait identifié au Royaume-Uni cinq nouveaux cas certains et un autre cas probable. L'hypothèse d'un lien causal avec l'ESB est étayée par la présence de manifestations pathologiques semblables à la V-MCJ chez des macaques chez qui on a inoculé l'ESB, et par la démonstration que cette variante s'associe à un marqueur moléculaire qui la distingue de toutes les autres formes de MCJ et qui ressemble à celui observé pour l'ESB et l'ESB transmise à de nombreuses autres espèces. En outre, la surveillance intensive de la MCJ

mise en place dans 5 pays européens en situation de faible risque d'exposition à l'agent de l'ESB, n'a pas réussi à identifier de cas supplémentaires de V-MCJ. Il n'y a toujours pas de preuve de l'existence d'un lien entre les deux maladies et l'on ne peut faire que des suppositions sur les voies potentielles de transmission pour tous les cas identifiés à ce jour. Toutefois, les analyses ne permettent pas de penser que des produits médicaux ou une exposition professionnelle soient des sources probables de contamination pour la majorité de ces cas. La preuve d'un lien entre l'ESB et la V-MCJ pourrait dépendre des résultats des études qui se déroulent sur la transmission et cherchent à établir le degré de similarité des souches pour les agents, et de la poursuite de la surveillance épidémiologique au Royaume-Uni, en Europe et dans le reste du monde.

La dernière décennie a vu un accroissement considérable des connaissances sur les EST humaines et animales. Néanmoins, les grandes inquiétudes suscitées par l'association possible de la V-MCJ et de l'ESB démontrent l'importance primordiale de poursuivre intensivement les recherches dans ce domaine. Nous devons primo comprendre plus clairement la nature exacte de l'agent causal, secundo trouver de nouveaux tests de diagnostic utiles durant la phase clinique et tertio envisager la possibilité d'interventions thérapeutiques.

2. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE LA CONSULTATION

2.1 Mesures pour minimiser les risques de contamination pour l'homme à partir de produits ou de dispositifs médicaux dérivant de matériel bovin.

Sur la base des connaissances scientifiques actuelles sur les agents provoquant l'ESB et les autres EST animales, le groupe a souligné que, dans une situation idéale, il conviendrait d'éviter d'utiliser du matériel bovin pour la fabrication des produits médicaux, ainsi que des matières provenant d'autres espèces animales dans lesquelles des EST surviennent naturellement. Cela peut ne pas être réalisable en pratique et, dans ce cas, une sélection soigneuse des matières premières constitue le meilleur moyen de garantir une innocuité maximale pour les principes actifs, les excipients et les réactifs. Il faut donc que les fabricants de produits médicaux, qui désirent se procurer des matières premières d'origine bovine, prennent en considération le statut épidémiologique de l'ESB dans les pays et les troupeaux. Selon les informations disponibles sur la source et le type de matériel utilisé, des mesures complémentaires peuvent être requises pour réduire davantage le risque potentiel de contamination: contrôle du recueil du matériel bovin et introduction de procédés d'inactivation ou d'élimination des contaminations éventuelles par l'ESB. La quantité de matière administrée et la voie d'administration sont d'autres facteurs à prendre en compte, de même que le rapport entre le risque et le bénéfice apportés par le produit médical en question.

2.1.1 Sélection des matières premières d'origine bovine

La sélection soigneuse des matières premières constitue le critère le plus important en ce qui concerne l'innocuité des produits médicaux. Les activités des services vétérinaires doivent être conçues dans le but de lutter contre la maladie dans le bétail, d'évaluer ces actions de lutte dans les pays où l'affection est présente et, dans les pays où elle est absente, d'éviter la survenue de la maladie et de mettre en place des systèmes appropriés de surveillance pour un dépistage

précoce. L'Office international des Epizooties a publié des directives détaillées sur ces différents aspects (Chapitre 3.2.13 sur l'encéphalopathie spongiforme bovine du code de l'OIE). Le groupe a fortement recommandé la consultation des documents de l'OIE en vigueur actuellement.

Les participants à la consultation ont été d'accord pour dire que les sources les plus satisfaisantes pour ces matières premières sont les pays qui n'ont pas notifié de cas indigènes d'ESB, qui ont un système de notification obligatoire de l'ESB, qui exigent la vérification obligatoire des cas suspects au niveau de la clinique et du laboratoire et qui ont un programme de surveillance. Il convient également de s'assurer qu'il n'existe pas de risque d'ESB à cause de l'importation soit de bétail, soit de la progéniture de vaches atteintes, à partir de pays ayant une forte incidence de l'ESB. De surcroît, il faut garantir que soient absentes de l'alimentation du bétail les farines de viande et d'os renfermant des protéines de ruminants en provenance de pays avec une incidence forte ou faible de l'ESB (selon la classification de l'OIE).

Les matières premières peuvent également avoir pour origine des pays où un faible nombre de cas sont survenus si, outre les facteurs décrits aux paragraphes précédents, toutes les carcasses des animaux atteints sont détruites, si la progéniture des vaches affectées n'est pas utilisée et s'il est interdit d'alimenter les ruminants avec des protéines dérivant d'autres ruminants (à l'exception du lait). Certains pays ont interdit d'utiliser toute protéine provenant d'un mammifère quelqu'il soit pour l'alimentation des ruminants en raison de la difficulté à identifier l'animal à l'origine de ces protéines.

En général, il n'est pas acceptable d'employer des matières premières en provenance de pays connaissant une forte incidence de l'ESB. Néanmoins, même dans ces pays, on peut accepter de collecter du matériel pour des produits spécifiques dans des troupeaux bien surveillés ayant les caractéristiques suivantes : il est prouvé qu'ils n'ont jamais connu de cas d'ESB, ils n'ont jamais été nourris avec des protéines de mammifères (autre que du lait), leur lignage est complètement documenté et le matériel génétique nouveau qui y a été introduit provient uniquement de troupeaux ayant le même statut exempt d'ESB.

2.1.2 Type de matériel bovin

Bien que l'on sache désormais que la distribution de l'infectiosité détectable de l'ESB chez les bovins atteints semble bien plus restreinte que celle découverte chez les moutons touchés par la tremblante naturelle, il est prudent pour le moment de conserver la classification des tissus et des liquides organiques présentée dans le tableau de l'annexe 1 lors de la sélection des matières premières. Comme ce tableau le montre, les titres infectieux maximums pour les tissus de moutons et de chèvres du Suffolk, mesurés par voie intracérébrale chez la souris⁸⁻⁹ au stade clinique de la tremblante naturelle, ont été classés sur la base des titres infectieux relatifs et, selon un ordre décroissant, en quatre catégories : de la catégorie I (infectiosité élevée) à la catégorie IV (infectiosité non détectable dans les limites de l'essai biologique faisant appel à des injections intracérébrales chez la souris).

Pour des raisons pratiques, d'autres considérations doivent intervenir dans la classification des tissus bovins selon le risque potentiel qu'ils représentent. Par exemple, tous les intestins, du duodénum au rectum, doivent figurer dans la catégorie II, même si les tissus ovins

correspondants (iléon, côlon proximal, côlon distal) ont donné des titres différents pour la tremblante. Comme l'on a découvert que l'infectiosité de la tremblante était plus grande dans les glandes surrénales de la chèvre que du mouton, celles-ci ont été mises dans la catégorie II.

Sauf cas exceptionnel réfléchi, on ne doit pas utiliser, pour la fabrication de produits médicaux, des lignées cellulaires connues pour leur aptitude à concentrer ou à amplifier les agents des EST.

Les informations actuellement disponibles indiquent que, moyennant la garantie d'un recueil et/ou d'un traitement adaptés, il est improbable que certains dérivés de matériel figurant dans la catégorie IV présentent des risques de contamination. Il s'agit par exemple du lactose, de la caséine, des alcools de laine ou de la lanoline.

Le groupe a conclu que les matières premières utilisées pour la production de la gélatine devaient provenir de matériel sûr. En outre, il convient de faire appel à un procédé de fabrication mettant en œuvre des conditions de production dont on a démontré qu'elles enlevaient ou inactivaient de manière importante l'infectiosité des EST dans les tissus d'origine. Si c'est le cas, on considère que la gélatine est sûre pour tous les usages.

2.1.3 Conditions de recueil du matériel

Il est reconnu que les risques potentiels dépendront des circonstances dans lesquelles les tissus sont prélevés. Par exemple, la contamination de 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.

Les liquides organiques devront être recueillis avec un minimum de lésions tissulaires, et il faudra en retirer les éléments cellulaires. Le sang fœtal (catégorie IV) doit être recueilli en évitant toute contamination par des tissus de la mère ou du fœtus comme le placenta ou les liquides amniotique et allantoïdien.

Lorsqu'on ne peut pas raisonnablement exclure une contamination d'une matière première avec un tissu appartenant à une catégorie de risque plus élevée, on tiendra compte du risque le plus élevé lors des évaluations. Par exemple, on considérera que le matériel osseux provenant du crâne ou des vertèbres (à l'exception des vertèbres de la queue) présente un risque plus grand par rapport aux autres os parce qu'il est improbable que le cerveau et la moelle épinière en soient totalement éliminés. Il est possible de réduire le risque impliqué par les tissus du système nerveux central restés attachés au crâne et aux vertèbres en excluant ces os des matières premières.

2.1.4 Procédés capables de réduire ou d'éliminer l'infectiosité

Les procédés qui enlèvent ou inactivent l'infectiosité et en particulier les associations de ces procédés complètent la sécurité donnée par le tri à la source. Les producteurs devraient envisager de les inclure dans leurs modes de fabrication. Il convient de valider les procédés de production dont on prétend qu'ils contribuent d'une manière significative à l'innocuité du

produit.

Le groupe a conclu que les matières premières utilisées pour la production des suifs devaient avoir pour origine un matériel sûr. On considère qu'il est improbable que les substances dérivées du suif (comme les triglycérides, le glycérol, les esters de sorbitanne, etc.) soient contaminées, car elles ont fait l'objet de procédés d'extraction et de purification extrêmement rigoureux.

2.1.5 Quantité de matériel bovin

Lors de l'évaluation du risque potentiel d'infection par l'agent de l'ESB pour l'homme, il est logique de considérer la quantité de matériel bovin de quelque nature qu'il soit dans la dose administrée. Les expositions multiples augmentent la possibilité d'infection. Il faut accorder une attention particulière aux implants et aux dispositifs médicaux pour lesquels le "temps d'exposition" peut devenir très long.

2.1.6 Voie d'administration

La voie d'administration exerce une influence considérable sur le risque hypothétique de transmission de l'ESB à l'homme par l'intermédiaire des produits médicaux. Les études sur la tremblante expérimentale chez la souris montrent que l'injection directe dans le SNC constitue la voie de contamination la plus efficace. Pour les voies ne faisant pas appel au système nerveux, la voie intraveineuse est la plus efficace (bien qu'elle le soit moins que la voie intracérébrale), suivie des voies intrapéritonéale, puis intramusculaire ou sous-cutanée. La voie orale est moins efficace que les voies parentérales.

2.1.7 Commentaires

Il convient de considérer au cas par cas les risques potentiels associés aux produits médicaux lors de leur administration à l'homme, en prenant compte des facteurs déjà cités et des bénéfices escomptés pour les patients.

Ces recommandations s'appliquent à tous les produits médicaux pour lesquels des principes actifs, des excipients ou des réactifs dérivés de tissus bovins sont utilisés au cours de la production. Bien que ces recommandations aient particulièrement trait aux matières d'origine bovine, les mêmes principes devraient également s'appliquer au matériel utilisé pour la fabrication des produits médicaux obtenus à partir des moutons, des chèvres et des autres espèces naturellement atteintes par des EST.

Ces mesures devraient également être appliquées par les fabricants de produits cosmétiques.

2.2 Mesures pour minimiser les risques de contamination pour l'homme avec du matériel d'origine humaine

La transmission des EST est la plus efficace lorsqu'il n'y a pas de barrière d'espèce, lorsque le matériel est déposé directement dans le cerveau, lorsque le matériel en question appartient au cerveau, à la moelle épinière ou à des tissus apparentés et contient potentiellement des titres infectieux élevés.

2.2.1 Risque de transmission de la MCJ par des instruments contaminés, par les hormones hypophysaires et par la dure-mère

La MCJ a été transmise en neurochirurgie par des instruments contaminés. Le Groupe a fortement recommandé que les instruments servant à des opérations en neurochirurgie ou à des interventions de nature invasive en ophtalmologie sur des malades atteints de MCJ soient jetés. Si on doit les réutiliser, il faut alors les faire tremper dans de l'hydroxyde de sodium (NaOH) 1 N pendant une heure, puis les nettoyer et les passer à l'autoclave à 134 °C pendant une heure.

Les hormones purifiées obtenues à partir d'hypophyses humaines (hormone de croissance et gonadotrophine) ont transmis la MCJ. Ces hormones ne doivent donc pas avoir pour origine des hypophyses humaines.

Comme plus de 50 cas de MCJ ont eu pour origine des greffons de dure-mère prélevés sur des cadavres, le groupe recommande fortement de ne plus utiliser ce tissu, notamment en neurochirurgie, sauf s'il n'existe aucune autre possibilité. Si l'on doit avoir recours à la dure-mère, on ne devra envisager que du matériel qui provient d'un donneur unique (et non pas d'un lot), les donneurs étant soigneusement criblés et un matériel qui aura fait l'objet d'un traitement validé d'inactivation.

On sait qu'à trois occasions la MCJ a été transmise par des greffes de cornée. Comme il n'existe pas d'autre possibilité que celle de greffer des cornées, les donneurs devront être soigneusement sélectionnés et tout le matériel de prélèvement devra être nettoyé et désinfecté efficacement.

2.2.2 Risque de transmission de la MCJ par le sang et les produits dérivés

Bien qu'il n'y ait pas de cas prouvé ou même probable de transmission de la MCJ par le sang, les composants du sang ou les dérivés du plasma, la prise de conscience de cette possibilité a suscité des inquiétudes. Les études de laboratoire ont cherché à déterminer si l'agent infectieux pouvait être présent dans le sang ou les produits dérivés chez les individus malades. Les études épidémiologiques ont, quant à elles, cherché à établir si, oui ou non, cette transmission s'est effectivement produite.

Au cours des 20 dernières années, différents laboratoires ont essayé de nombreuses fois de détecter l'agent infectieux dans le sang d'animaux contaminés expérimentalement. Bien que certains résultats aient été négatifs, plusieurs laboratoires ont signalé la présence irrégulière de faibles titres infectieux dans le sang et notamment dans la couche leucocytaire à la fois pendant

la phase d'incubation préclinique et au stade clinique de la maladie. Une expérience récente a montré un faible niveau d'infectiosité dans le plasma et le cryoprécipité obtenus chez des souris contaminées expérimentalement par la MCJ. Quelques essais ont été également entrepris pour détecter l'agent infectieux dans le sang d'êtres humains atteints par cette maladie et on l'a signalé quatre fois (une fois dans le sérum et trois fois dans la couche leucocytaire). Il est important de souligner que la présence de l'agent infectieux dans le sang soit des animaux contaminés expérimentalement, soit des êtres humains infectés naturellement, n'a été démontrée au laboratoire que par la transmission de la maladie à des rongeurs par injection intracérébrale uniquement, et que la transmission n'a pas réussi lors de la seule expérience ayant fait appel à la voie intraveineuse (unités de sang provenant de trois malades atteints de MCJ et transfusées à trois chimpanzés).

Dans l'ensemble, ces données indiquent que les composants du sang de malades atteints de MCJ pourraient contenir de faibles niveaux d'infectiosité. On considère toutefois qu'il est difficile d'extrapoler les données expérimentales à la situation dans un environnement médical. De plus, les études épidémiologiques n'ont pas encore identifié un seul cas pour lequel la maladie a été effectivement transmise par le sang.

Les études cas-témoins publiées n'ont pas trouvé d'élévation du risque de MCJ à la suite des transfusions. Toutefois, on n'a pas réalisé d'études cas-témoins conçues spécifiquement pour évaluer ce risque. Il est rassurant de constater que chez les hémophiles, groupe très exposé à certains produits sanguins, aucun cas de MCJ n'a jamais été signalé à ce jour, mais la surveillance de cette population doit se poursuivre. On a entrepris récemment des études de cohorte portant sur les receveurs de produits provenant du sang de donneurs chez qui on a ensuite diagnostiqué la MCJ. Aucun cas n'a été signalé, mais on ne dispose pas encore de données significatives sur le plan statistique. Alors que les études épidémiologiques publiées donnent une certaine assurance que la transmission de la MCJ ne s'est pas produite par l'intermédiaire du sang, elles sont de portée limitée et il est essentiel d'améliorer la surveillance de cette pathologie.

L'apparition récente de la V-MCJ justifie de faire ici une remarque spéciale. La plupart des études de laboratoire ou d'épidémiologie sur l'infectiosité du sang et la transmissibilité de la maladie ont été réalisées pour la forme sporadique de la MCJ ; les observations cliniques et neuropathologiques indiquent cependant que la V-MCJ pourraient avoir des caractéristiques biologiques distinctes. De nouvelles études sur les cas de cette nouvelle variante sont nécessaires pour déterminer si la distribution tissulaire de son infectiosité diffère de celle de la MCJ classique et, en particulier, si l'agent infectieux est plus fréquemment présent dans le sang ou en plus grandes quantités que dans celui des malades atteints par d'autres formes de MCJ.

Sur la base des connaissances scientifiques actuelles, les groupes énumérés ci-dessous et que l'on a identifiés comme ayant un risque accru de développer une EST, devraient être exclus de manière permanente du don de sang. En plus des critères habituels de sélection des donneurs reconnus internationalement, qui filtrent déjà effectivement les personnes souffrant de MCJ, de GSS d'IFF ou de démence, il convient d'exclure des dons de sang les donneurs suivants :

- C personnes traitées avec des extraits obtenus à partir d'hypophyses humaines (hormone de croissance et gonadotrophine)

- C personnes ayant des antécédents familiaux de MCJ, de GSS ou d'IFF
- C personnes ayant reçu une greffe de dure-mère humaine.

L'identification des personnes atteintes de MCJ qui ont donné du sang avant le développement des symptômes cliniques est inévitable. Les pays ont élaboré des directives adaptées pour la gestion des produits dérivés du plasma provenant des pools concernés. Le groupe reconnaît les différentes positions appliquées actuellement par les autorités de réglementation dans les différents pays. Les lots de dérivés du plasma retirés dans un pays ne doivent pas être exportés dans un autre.

2.3 Comment minimiser les risques liés aux produits alimentaires provenant de ruminants

Le groupe a recommandé que tous les pays procèdent à une évaluation du risque lié à l'ESB et qu'ils élaborent une stratégie de gestion des risques en prenant en compte :

- la nécessité de réduire de manière importante ou d'éliminer l'infectiosité liée aux EST dans les aliments pour ruminants,
- l'efficacité des méthodes de traitement des carcasses,
- les difficultés inhérentes à la lutte contre les dangers liés aux tissus d'origine bovine,
- la nécessité d'une surveillance efficace de la maladie. Si cela a pour résultat la mise en place de lois destinées à la protection de la santé humaine et/ou animale, le groupe a souligné la nécessité que ces lois soient appliquées avec vigueur et que les autorités fassent la démonstration de cette application.

Le groupe a recommandé d'harmoniser au niveau mondial la surveillance des EST en mettant l'accent sur la MCJ et l'ESB. Il a préconisé en outre de nouvelles investigations sur la transmission de l'ESB au sein des espèces, c'est-à-dire entre bovins par exemple.

2.3.1 Innocuité du lait

La consultation OMS des 2 et 3 avril 1996 a conclu que le lait et les produits dérivés étaient sans danger. Cette affirmation a reposé sur les résultats négatifs des essais visant à transmettre l'agent à des souris, par l'intermédiaire du lait provenant de vaches présentant des symptômes cliniques de l'ESB, soit en le leur inoculant par voie intracérébrale, soit en le leur donnant à consommer.

Des données plus récentes provenant d'une étude sur un troupeau de veaux élevés à la mamelle au Royaume-Uni étayaient davantage les conclusions sur l'innocuité du lait. Jusqu'à maintenant, aucun cas d'ESB n'est survenu pour 132 veaux nés de vaches infectées par l'ESB (l'âge minimal était de 20 mois en août 1996).

La consultation actuelle partage l'avis que le lait est sans danger. Il faudra étudier plus

avant les risques associés à la maternité, y compris le rôle éventuel du colostrum.

2.3.2 Risque de survenue de l'ESB chez le mouton

Une petite quantité de cervelle infectée par l'ESB permet de contaminer expérimentalement les moutons par voie parentérale ou orale. Contrairement à l'ESB expérimentale chez les bovins, pour lesquels l'infectiosité détectable se limite au SNC, à la rétine et à l'iléon distal, on a détecté l'infectiosité également dans la rate des moutons infectés par l'ESB et (lorsque d'autres tissus auront été testés) elle pourrait avoir une distribution tissulaire encore plus étendue, similaire à celle de la tremblante. On n'a pas pour l'instant de preuve que l'ESB se soit établie dans les populations ovines, mais on a observé que l'ESB transmise expérimentalement chez le mouton avait en gros des manifestations cliniques similaires à celles de la tremblante. Certains ont donc exprimé leurs inquiétudes sur le fait que, si l'ESB survenait chez des moutons à la ferme, elle pourrait être confondue avec la tremblante à l'examen clinique.

Depuis 1996 certains pays ont passé des lois pour inclure certains tissus de moutons et de chèvres, susceptibles de contenir des titres infectieux élevés pour l'ESB, dans la liste des tissus à exclure des chaînes alimentaires humaines et animales.

Il convient d'évaluer le risque d'ESB chez les chèvres et les moutons dans les pays où ces animaux pourraient avoir été exposés à des protéines de ruminant potentiellement contaminées par l'agent, et des mesures législatives devront être prises le moment opportun.

2.3.3 La gélatine dans la chaîne alimentaire

Veillez vous référer aux derniers paragraphes des sections 2.1.2 et 2.1.3.

ANNEXE 1

CATÉGORIES D'INFECTIOSITÉ POUR LES TISSUS BOVINS ET LES LIQUIDES ORGANIQUES

(Basé sur l'infectiosité relative de la tremblante pour les tissus et les liquides organiques provenant de moutons et de chèvres du Suffolk naturellement infectés et présentant une tremblante clinique)

- CATÉGORIE I
Infectiosité élevée
Cerveau, moelle épinière, (œil)*
- CATÉGORIE II
Infectiosité moyenne
Rate, amygdales, ganglions lymphatiques, iléon, côlon proximal, liquide céphalo-rachidien, hypophyse, glandes surrénales (dure-mère, épiphyse, placenta, côlon distal)
- CATÉGORIE III
Infectiosité faible
Nerfs périphériques, muqueuse nasale, thymus, moelle osseuse, foie, poumon, pancréas
- CATÉGORIE IV
Infectiosité indétectable
Muscles du squelette, cœur, glandes mammaires, lait, caillot sanguin, sérum, fèces, reins, thyroïde, glandes salivaires, ovaires, utérus, testicules, vésicules séminales, tissu fœtal, (colostrum, bile, os, cartilages, tissu conjonctif, cheveux, peau, urine).

* Les études de référence (8, 9) n'ont pas dosé les tissus entre parenthèses, mais l'infectiosité relative est indiquée par d'autres données sur les encéphalopathies spongiformes.

RÉFÉRENCES

- ¹ Will R G, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996 ; 347 : 921-5
- ² Public health issues related to animal and human spongiform encephalopathies: Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé* (1992) 70(2): 183-90
- ³ Bovine spongiform encephalopathy in the United Kingdom: Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé* (1993) 71(6): 691-4
- ⁴ Report of a WHO consultation on public health issues related to human and animal transmissible spongiform encephalopathies WHO/CDS/VPH/95.145
- ⁵ Rapport d'une consultation OMS sur les problèmes de santé publique liés aux encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines et animales. WHO/EMC/DIS/96.147
- ⁶ Rapport d'une consultation OMS sur les caractéristiques cliniques et neuropathologiques de la nouvelle variante de la MCJ et d'autres encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines et animales. WHO/EMC/ZOO/96.1
- ⁷ Diringer H, Braig HR. Infectivity of unconventional viruses in dura mater. *Lancet* 1989 ; 439-40
- ⁸ Hadlow W.J., Kennedy R.C., Race R.E. (1982) *Journal of Infectious diseases* 146: 657-64
- ⁹ Hadlow W.J., Kennedy R.C., Race R.E., Eklund C.M. (1980) *Veterinary pathology* 17: 187-199