



RAPPORT DE LA RÉUNION DE LA COMMISSION DES NORMES BIOLOGIQUES DE L'OIE

Paris, 2–5 février 2016

Une réunion de la Commission des normes biologiques de l'OIE s'est tenue au siège de l'OIE à Paris, du 2 au 5 février 2016. La Docteure Monique Eloit, Directrice générale de l'OIE a accueilli les membres de la Commission, à savoir la Docteure Beverly Schmitt, présidente de la Commission, les Docteurs Franck Berthe et Hualan Chen, vice-présidents, et les Docteurs Peter Daniels, Mehdi El Harrak et Anthony Fooks, membres de la Commission.

La Docteure Eloit a communiqué à la Commission la feuille de route pour la mise en œuvre du sixième plan stratégique 2016–2020. La gestion des quatre Commissions spécialisées de l'OIE était jusqu'à présent assurée par deux services de l'OIE (le service du commerce international et le service scientifique et technique) ; il est proposé de fusionner les quatre secrétariats en un seul service, intitulé service des normes, afin de renforcer les secrétariats et d'améliorer leurs capacités. L'application de ces changements et d'autres évolutions interviendra après la Session générale de mai 2016.

Concernant le point de l'ordre du jour relatif à la vaccination des chiens contre la rage (point 2.4 de l'ordre du jour), la Docteure Eloit a rappelé à la Commission la conférence sur la rage de l'OMS¹/OIE tenue les 10 et 11 décembre 2015 à Genève (Suisse) sur le thème de l'élimination mondiale de la rage humaine transmise par les chiens. À la lumière des conclusions de cette conférence, un deuxième appel d'offres sera lancé par l'OIE pour la mise en place d'une banque de vaccins contre la rage.

La Docteure Eloit a pris note de la révision que la Commission allait entreprendre des lignes directrices destinées aux laboratoires candidats au statut de Laboratoire de référence de l'OIE ainsi que de la procédure de désignation de ces laboratoires (points 3.1 et 3.2 de l'ordre du jour). Elle a souligné l'importance de ce réseau pour l'OIE et pour ses Pays Membres. L'OIE est fortement tributaire de l'avis scientifique et du soutien de ses Laboratoires de référence et des spécialistes des maladies. Il est donc indispensable que les Laboratoires de référence de l'OIE soient dotés de compétences de haut niveau afin de garantir l'excellence scientifique de l'OIE.

Concernant le remplacement de l'étalon international de substitution pour le test à la tuberculine bovine (point 4.1 de l'ordre du jour), la Docteure Eloit a informé la Commission que le siège prenait actuellement contact avec d'éventuels donateurs afin que ce projet puisse démarrer le plus tôt possible.

Enfin, la Docteure Eloit a expliqué que l'OIE et l'OMS avait entrepris une collaboration en matière de contrôle du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (SRMO ou MERS, d'après son sigle anglais) et envisagé la mise au point d'un vaccin destiné aux dromadaires. La Commission sera informée de l'évolution de ce projet.

Le Docteur Brian Evans, adjoint de la Directrice générale et chef du service scientifique et technique de l'OIE a rejoint la réunion lors de la deuxième journée et informé la Commission que le Conseil de l'OIE souhaitait intensifier les interactions entre les quatre Commissions spécialisées. Afin d'améliorer la communication, les présidents des Commissions tiendront des réunions entre les réunions plénières des Commissions et l'ordre du jour de chaque réunion sera distribué aux quatre Commissions. La Commission des normes biologiques devra définir clairement son rôle, ses procédures opérationnelles et son programme d'activités ainsi que le profil de compétences attendu de ses futurs membres.

L'ordre du jour et la liste des participants figurent respectivement aux Annexes 1 et 2 du présent rapport.

¹ OMS : Organisation mondiale de la santé

1. **Réflexion collective : examen approfondi des activités de la Commission, de son modus operandi et de ses procédures opérationnelles**

Deux sujets ont été examinés de manière approfondie par la Commission, à savoir le *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres* (désigné ci-après le *Manuel terrestre*) et les Laboratoires de référence de l'OIE (voir les points 2.1 et 3.1 de l'ordre du jour, respectivement).

2. **Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres**

Pour l'examen de cette question, le Professeur Steven Edwards, consultant rédacteur du *Manuel terrestre* de l'OIE, s'est joint à la Commission.

2.1. **Examen approfondi de la structure et du contenu du *Manuel terrestre***

L'une des responsabilités premières de la Commission des normes biologiques consiste à examiner le *Manuel terrestre* afin d'élaborer des recommandations tant sur les aspects généraux que sur le contenu des différents chapitres, sachant que le *Manuel terrestre* constitue un ouvrage normatif publié par l'OIE dans le cadre de ses compétences en tant qu'organisation de référence reconnue par l'OMC² pour l'élaboration des normes relatives à la santé animale et aux zoonoses.

Après un examen approfondi, la Commission a pris les décisions suivantes concernant le *Manuel terrestre* :

1. Les définitions d'une norme de l'OIE et d'une ligne directrice de l'OIE seront proposées à l'Assemblée lors de la Session générale de mai de cette année ; l'objectif est d'établir une distinction entre les textes adoptés par voie d'une résolution de l'Assemblée et ceux entérinés sans faire l'objet d'une résolution. Étant donné que les lignes directrices contenues dans la partie 3 du *Manuel terrestre* ont toutes été adoptées par voie de résolution, le titre de cette partie 3 sera corrigé en *Recommandations générales* et les lignes directrices qu'elle contient seront requalifiées en chapitres proprement dits.
2. La partie 2 du *Manuel terrestre* porte actuellement le titre suivant : *Maladies listées par l'OIE et autres maladies ayant une importance pour les échanges internationaux*. La mission de l'OIE ne se réduisant pas aux questions liées aux échanges internationaux mais englobant également des thèmes tels que la sécurité sanitaire des aliments, le bien-être animal, les zoonoses et les maladies nouvelles et émergentes, la Commission a recommandé de remplacer « *ayant une importance pour les échanges internationaux* » par « *importantes* ».
3. Les titres des chapitres du *Manuel terrestre* dédiés à des maladies particulières seront maintenus, en ajoutant entre parenthèses le titre du chapitre correspondant à cette maladie dans le *Code sanitaire pour les animaux terrestres* ; par exemple : Chapitre 2.2.2, Loque américaine des abeilles mellifères (Infection des abeilles mellifères à *Paenibacillus larvae*). La Commission du Code et la Commission des normes biologiques se tiendront informées de tout changement introduit dans l'intitulé des chapitres dédiés à des maladies particulières dans le *Code terrestre* et le *Manuel terrestre*, respectivement.
4. Les diagrammes contenus dans certains chapitres du *Code terrestre* relatifs à des maladies spécifiques décrivent l'utilisation des tests de laboratoire pour démontrer le statut à l'égard d'une infection à diverses fins et seront maintenus. Les tests y seront désignés par leur nom générique, par exemple « test sérologique » plutôt qu'« ELISA »³. Cela permettra de recentrer la portée normative du *Manuel terrestre* sur la manière de réaliser les épreuves décrites.
5. Si la proposition de la Commission du Code de supprimer le chapitre 1.3 du *Code terrestre* (Épreuves de diagnostic prescrites ou de substitution pour les maladies listées par l'OIE) était adoptée par l'Assemblée lors de la Session générale de mai prochain, le tableau correspondant ainsi que toutes les références à des épreuves prescrites pour les échanges internationaux seront supprimés du *Manuel terrestre*, c'est-à-dire que la désignation « épreuves prescrite pour les échanges internationaux » sera supprimée et les protocoles des tests précédemment désignés par cette appellation ne seront plus présentés en bleu.

² OMC : Organisation mondiale du commerce

³ ELISA : épreuve immuno-enzymatique

6. Compte tenu de l'importance des tests moléculaires, les Instructions aux auteurs devront mentionner la nécessité d'inclure dans les chapitres dédiés à des maladies particulières les épreuves moléculaires utilisées actuellement, par exemple les méthodes basées sur la PCR⁴ (y compris la PCR en temps réel) et les méthodes d'amplification isotherme, en précisant les séquences d'amorce et les conditions de réaction requises. Le texte indiquera le stade de validation de l'épreuve, conformément aux dispositions du chapitre 1.1.5, Principes et méthodes de la validation des épreuves de diagnostic des maladies infectieuses. S'il y a lieu, en fonction du but assigné à l'épreuve dans le *Manuel terrestre*, il conviendra d'inclure les données de séquençage du génome (parties du génome ou génome entier), ainsi qu'une description de la méthodologie à utiliser.

La Commission a réaffirmé sa décision de dissoudre le Bureau élargi de la Commission précédemment constitué pour examiner les projets de chapitre à proposer à la Commission en vue de leur diffusion ou d'un examen complémentaire, estimant que cette tâche primordiale relevait de ses compétences et responsabilité et qu'elle devait la réaliser elle-même avec le soutien du consultant rédacteur. Des experts extérieurs pourront être invités à se joindre à la Commission lors de réunions futures, si besoin ; la décision sera prise au cas par cas.

2.2. Examen des commentaires reçus des Pays Membres à l'issue du premier cycle de consultations sur les projets de chapitre

La Commission a examiné et approuvé 22 projets de chapitre, dont certains sous réserve d'une clarification de certains points par les experts, en vue de leur distribution aux Pays Membres pour un deuxième cycle de commentaires et de leur présentation pour adoption par l'Assemblée en mai 2016.

Deux nouveaux chapitres figuraient parmi les projets de textes examinés : chapitre 1.1.8, Exigences minimales applicables à la gestion organisationnelle des installations de production de vaccins, et chapitre 1.1.9, Exigences minimales pour la production et le contrôle qualité des vaccins. La Commission a décidé que ces deux chapitres seront placés dans la partie 3 du *Manuel terrestre*, dont le nouvel intitulé est *Recommandations générales* ; les résumés des deux chapitres seront développés et devront se référer au chapitre 1.1.0, Gestion des laboratoires vétérinaires ainsi qu'au chapitre 1.1.6, Principes de fabrication des vaccins vétérinaires ; l'annexe 1.1.9.1, Exigences minimales pour la production et le contrôle qualité des vaccins : production en conditions d'asepsie sera déplacée du chapitre 1.1.9 vers la partie 3 du *Manuel terrestre* en tant que chapitre à part entière. Ces trois chapitres seront précédés d'une note introductive intitulée *Recommandations pour la fabrication de vaccins*, dans le même esprit que la note introduisant les chapitres sur la validation (précédemment lignes directrices).

La Commission a pris note des commentaires relatifs au chapitre 1.1.11, Normes pour le séquençage à haut débit, la bio-informatique et la génomique computationnelle (HTS-BCG), qui seront pris en compte par le Groupe ad hoc lors de sa prochaine révision du chapitre. Ce chapitre a pour but de donner une vue d'ensemble sur le sujet et fera l'objet de révisions régulières à mesure que de nouvelles avancées seront enregistrées sur le sujet. La Commission a approuvé ce chapitre qui sera distribué aux Pays Membres pour un deuxième cycle de commentaires avant d'être présenté à l'Assemblée pour adoption en mai 2016.

S'agissant des sections de chapitre actuellement signalées comme étant « à l'étude » (par exemple la section dédiée aux vaccins du chapitre 2.1.7, Encéphalite japonaise, ou la section dédiée aux techniques de diagnostic du chapitre 2.1.15, Peste bovine), la Commission a décidé que la formulation suivante serait plus appropriée : « Cette section adoptée en ANNÉE fait actuellement l'objet d'une révision ».

Concernant le chapitre 2.1.15, Peste bovine, un Pays Membre a posé la question de savoir s'il était toujours pertinent qu'un chapitre entier du *Manuel terrestre* soit consacré à cette maladie. Estimant qu'il était important de conserver ce chapitre, la Commission a décidé de demander aux experts des Laboratoires de référence de réviser la section du chapitre consacrée aux tests de diagnostic. La Commission a jugé qu'il était important de disposer d'un protocole normalisé pour les tests moléculaires rapides de détection de cet agent pathogène afin de préserver le statut indemne de peste bovine.

2.3. Termes provenant des lignes directrices 3.6.8 sur la validation à inclure dans le Glossaire

Après avoir examiné une liste succincte de termes utilisés dans le projet de chapitre 3.6.8, *Comparabilité des épreuves suite à des changements mineurs introduits dans une méthode de test validée*, la Commission a décidé d'inclure les termes suivants dans le Glossaire :

⁴ PCR : amplification en chaîne par polymérase

Comparabilité : terme à utiliser pour désigner le fait que les caractéristiques de performances présentées par un nouveau test après que celui-ci ait subi des modifications mineures sont aussi élevées que celles d'un test validé, dans des limites statistiques déterminées.

Valeurs Ct : nombre de cycles de PCR nécessaires pour qu'un signal fluorescent dépasse la valeur seuil correspondant à la fin de l'étape de bruit de fond.

Limite de détection (LOD) : La limite de détection désigne la teneur minimale d'analyte dans une matrice donnée dont on estime qu'elle donnerait lieu à un résultat positif dans au moins un pourcentage spécifié de cas ; elle constitue une mesure de la sensibilité analytique.

Receiver operating characteristic (ROC) ou courbes caractéristiques du fonctionnement du récepteur : L'analyse de la courbe ROC est une méthode permettant de déterminer la capacité globale de discrimination d'une épreuve diagnostique en classant les résultats sous forme de valeurs continues ou ordinales sans qu'il soit nécessaire d'établir un seuil limite. La zone située en dessous de la courbe ROC fournit une estimation numérique unique de l'exactitude globale du test, qui peut aller de 0,5 (épreuve inutilisable) à 1 (épreuve parfaite).

Validation : processus permettant de déterminer l'aptitude à l'emploi d'une épreuve lorsque celle-ci a été correctement mise au point, optimisée et normalisée pour un emploi particulier.

Vérification : démonstration que les caractéristiques de performances d'une épreuve validée, c'est-à-dire son exactitude et sa précision, sont comparables lorsque celle-ci est utilisée dans un autre laboratoire.

Ces définitions seront distribuées pour un premier cycle de commentaires dans le cadre du cycle de révision 2016/2017.

2.4. Proposition d'inclure dans le *Manuel terrestre* des dispositions relatives à la vaccination orale des chiens contre la rage

Un fabricant privé a fait parvenir à l'OIE un rapport décrivant un essai d'immunisation des chiens contre la rage par vaccination orale. Le document décrit les caractéristiques du vaccin, en particulier la souche vaccinale utilisée, les résultats des études d'innocuité et d'efficacité ainsi que l'appât et les modalités de distribution envisagés. Le fabricant avait formulé la requête que la Commission envisage d'amender le chapitre sur la rage du *Manuel terrestre* afin d'y inclure le principe de la vaccination canine orale, car les recommandations actuelles du *Manuel terrestre* relatives aux chiens se limitent à la seule vaccination par voie parentérale et la vaccination orale n'y est mentionnée que dans la perspective d'immuniser la faune sauvage.

Le recours à la vaccination orale des chiens contre la rage a déjà été approuvé par l'OIE dans le passé, dans des contextes où elle est appliquée en complément d'autres mesures telles que la vaccination par voie parentérale ou la contraception chimique ou immunologique dans le cadre d'un programme de lutte intégrée contre la rage (voir en particulier les recommandations de la Conférence mondiale sur le contrôle de la rage tenue à Incheon, Séoul, Corée [Rép. de], 7-9 septembre 2011). La Commission a décidé de consulter les experts des Laboratoires de référence de l'OIE avant de se prononcer sur cette question.

Le rapport du fabricant a été également transmis à la Commission du Code afin que celle-ci examine l'opportunité d'inclure cette stratégie de vaccination dans le *Code terrestre*.

2.5. Révision de la section consacrée aux vaccins du chapitre sur la fièvre de la Vallée du Rift

Dans le cadre du projet de mise en place d'une banque régionale de vaccins de l'OIE contre la fièvre de la Vallée du Rift, il a été demandé à la Commission de procéder à la révision de la section relative aux vaccins du chapitre sur cette maladie afin de s'assurer que les dispositions prévues reflètent l'état actuel des connaissances et des technologies en la matière. Dans l'immédiat, la Commission n'a pas jugé nécessaire de recommander l'actualisation de ce chapitre, mais elle en fera la demande si des avancées majeures survenaient à l'avenir dans ce domaine.

2.6. Questions relatives à la séquence d'amorce fournie dans le chapitre sur la peste des petits ruminants

Un lecteur du *Manuel terrestre* a exprimé un doute concernant l'exactitude de la séquence d'amorce retranscrite dans le paragraphe décrivant le protocole RT-PCR du chapitre sur la peste des petits ruminants (PPR). Il semble que le malentendu provienne du fait que la séquence transcrite dans le *Manuel terrestre* est basée sur celle fournie dans l'article d'origine, après modification comme cela est indiqué dans le chapitre, de sorte que la séquence décrite est bien celle actuellement recommandée par le Laboratoire de référence. Un courrier explicatif sera adressé au lecteur.

2.7. Révision du projet de formulaire pour la présentation de nouveaux tests de diagnostic et de leurs données de validation

Lors de la dernière réunion de la Commission, le Docteur François Diaz du siège de l'OIE avait proposé de rédiger un projet de formulaire destiné à accompagner les demandes présentées à la Commission en vue d'inclure de nouveaux tests de diagnostic dans le *Manuel terrestre*. Ce projet de formulaire devait s'inspirer du chapitre 1.1.5, Principes et méthodes de la validation des épreuves de diagnostic des maladies infectieuses, ainsi que du formulaire utilisé dans le cadre de la procédure d'enregistrement des kits de diagnostic. Après avoir examiné le formulaire proposé, la Commission a jugé qu'il constituait une avancée intéressante car il offrait une garantie que l'acceptation de nouveaux tests validés faisait l'objet d'une procédure cohérente. Le projet de formulaire est présenté à l'annexe 3 du présent rapport.

2.8. Dossier de validation d'une méthode d'amplification en chaîne par polymérase couplée à une transcription inverse en temps réel (RT-qPCR) pour la détection de sérogroupes du virus de la peste équine

Lors de sa dernière réunion tenue en septembre 2015, la Commission a été informée des résultats d'une série d'essais comparatifs inter-laboratoires à l'échelle internationale concernant la variabilité des performances de dix protocoles de RT-PCR utilisés dans les principaux laboratoires de diagnostic de la peste équine. Il est ressorti de cette étude qu'une méthode pouvait être recommandée en vue de sa validation, à savoir la « méthode Agüero » ; après examen, la Commission a approuvé ce dossier de validation. Il a été demandé aux experts des Laboratoires de référence de l'OIE de mettre à jour le chapitre du *Manuel terrestre* afin de fournir un protocole plus complet pour ce test, accompagné d'un texte expliquant que celui-ci a été évalué lors d'essais comparatifs inter-laboratoires portant sur plusieurs protocoles de haut niveau.

Suite à cette étude, un dossier de validation a été présenté par le professeur A.J. Guthrie proposant une RT-PCR en temps réel spécifique de groupe pour la détection du virus de la peste équine. Ce test ayant fait l'objet d'une validation de niveau équivalent à celle de la « méthode Agüero », la Commission a accepté d'inclure cette épreuve dans le chapitre du *Manuel terrestre*. Il sera demandé aux experts des Laboratoires de référence de l'OIE de mettre à jour le chapitre du *Manuel terrestre* en intégrant ce protocole. Il a également été décidé d'ajouter dans le chapitre un tableau récapitulatif des méthodes PCR ayant fait l'objet d'une validation, avec les séquences d'amorce, les températures d'anneau et le nombre de cycles d'amplification pour chacune d'elles et indiquant si le test permet une détection spécifique de groupe ou de type. La sensibilité et la spécificité diagnostiques de chaque test devront également être précisées.

2.9. Commentaires de Singapour concernant les maladies équines

Le Délégué de Singapour a adressé un commentaire à l'OIE concernant l'utilisation de l'épreuve de fixation du complément pour le diagnostic de la morve. Le *Manuel terrestre* de l'OIE indique que l'épreuve de fixation du complément constitue un test sérologique exact et fiable pour la détection de la morve. Néanmoins, ce test ne permet pas de différencier *Burkholderia mallei* de *B. pseudomallei* au plan sérologique, ce qui pose un problème dans les pays où la mélioïdose est endémique, les chevaux porteurs d'anticorps dirigés contre *B. pseudomallei* risquant de présenter une réaction positive à l'épreuve de fixation du complément pour la morve. Il est impossible de confirmer de manière concluante le statut sérologique de ces chevaux à l'égard de *B. mallei*, compte tenu de la réactivité croisée des deux bactéries. Le Délégué a demandé que les Laboratoires de référence de l'OIE expliquent les critères d'interprétation des résultats positifs à l'épreuve de fixation du complément lorsque les échantillons soumis en vue d'un diagnostic de confirmation proviennent de pays relevant de cette catégorie. Le Délégué s'est également interrogé sur la pertinence de recommander l'épreuve de fixation du complément comme seule épreuve prescrite pour la morve aux fins d'échanges internationaux. Enfin, le Délégué a proposé que les Laboratoires de référence de l'OIE mettent au point une épreuve suffisamment sensible et spécifique pour discriminer entre ces deux bactéries et qu'un programme d'essais d'aptitude inter-laboratoire soit ensuite organisé pour que les laboratoires participants puissent valider leurs tests et évaluer la fiabilité des résultats obtenus. La Commission consultera les experts des Laboratoires de référence de l'OIE sur cette question.

Le Délégué a également demandé de pouvoir accéder au protocole et aux données scientifiques des essais comparatifs inter-laboratoires réalisés sur les dix protocoles RTT-PCR pour la peste équine (voir le point 5.2.7 du rapport de la Réunion de la Commission des normes biologiques, septembre 2015). La Commission a indiqué que les résultats de cette étude étaient en cours de publication.

3. Centres de référence de l'OIE

3.1. Révision intégrale des procédures d'approbation et de maintien du statut de Centre de référence

La Commission a estimé que les procédures et les critères de désignation et de révocation des Laboratoires de référence de l'OIE devaient être clarifiés. La Commission a examiné plusieurs possibilités pour la désignation de nouveaux laboratoires, notamment l'organisation de visites aux laboratoires candidats, sachant toutefois que cette étape n'est pas envisagée dans les textes fondamentaux.

La Commission a décidé que les nouvelles candidatures au statut de Laboratoire de référence de l'OIE seraient examinées chaque année durant sa réunion d'août/septembre. En outre, la Commission a fixé à 45 jours avant la date de cette réunion d'août/septembre le délai pour recevoir les candidatures au statut de Laboratoire de référence de l'OIE. Ce délai devra être rigoureusement respecté afin de permettre aux membres de la Commission de procéder à une évaluation exhaustive des candidatures avant la réunion. Les candidatures reçues hors délai seront examinées par la Commission lors de la réunion d'août/septembre de l'année suivante.

S'agissant de la révocation des laboratoires, en se basant sur l'arbre de décision élaboré en 2014 pour évaluer les Laboratoires de référence et déterminer la suite à donner en cas de contreperformances avérées (voir l'annexe 4 du rapport de la Réunion de février 2014 de la Commission), la Commission a défini deux points critiques à prendre en compte lors de l'évaluation initiale des performances d'un laboratoire. Ces points critiques sont : i) la non soumission d'un rapport annuel et ii) l'absence de progrès ou d'explications concernant l'objectif d'obtenir l'accréditation du système de gestion de la qualité de son laboratoire d'analyses biologiques selon la norme ISO 17025 ou une norme équivalente. Un Laboratoire de référence de l'OIE dont l'évaluation a révélé la non-conformité par rapport à l'un au moins de ces deux critères pourra être considéré défaillant au regard de son mandat, processus pouvant conduire à son éventuelle révocation.

La Commission a décidé qu'elle réexaminerait intégralement cette question lors de sa réunion de septembre 2016 dans le but de préparer des procédures opérationnelles normalisées pour la désignation des Laboratoires de référence de l'OIE.

Après avoir pris connaissance de l'analyse consacrée aux activités des Centres de référence et des réseaux, la Commission a constaté qu'il serait utile de déterminer si le système actuel répondait aux évolutions des besoins de l'OIE et des Pays Membres et, le cas échéant, s'il le faisait de la manière la plus efficace possible. La Commission a décidé de reporter à sa prochaine réunion l'examen détaillé de ces questions, qui seront inscrites à l'ordre du jour.

3.2. Questions concernant spécifiquement les Centres de référence : lignes directrices pour les laboratoires candidats

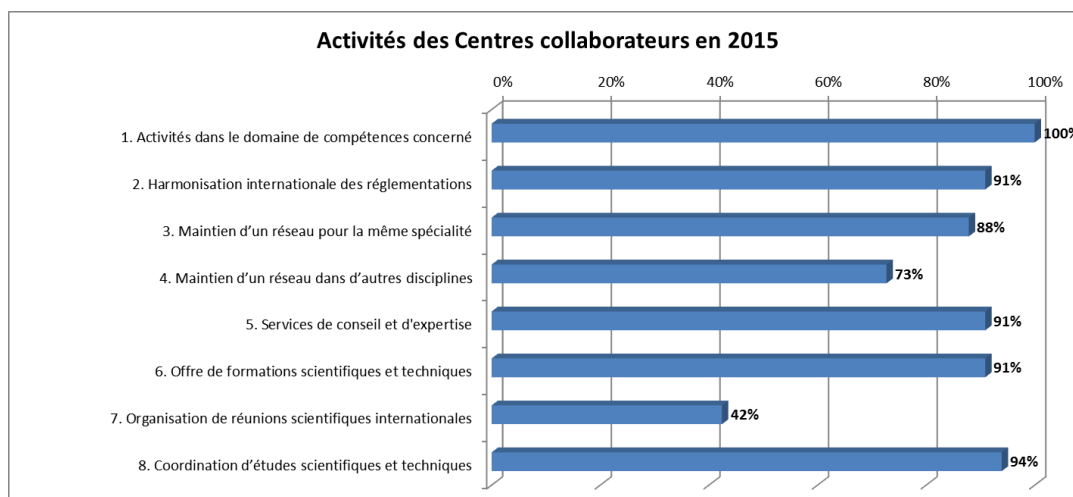
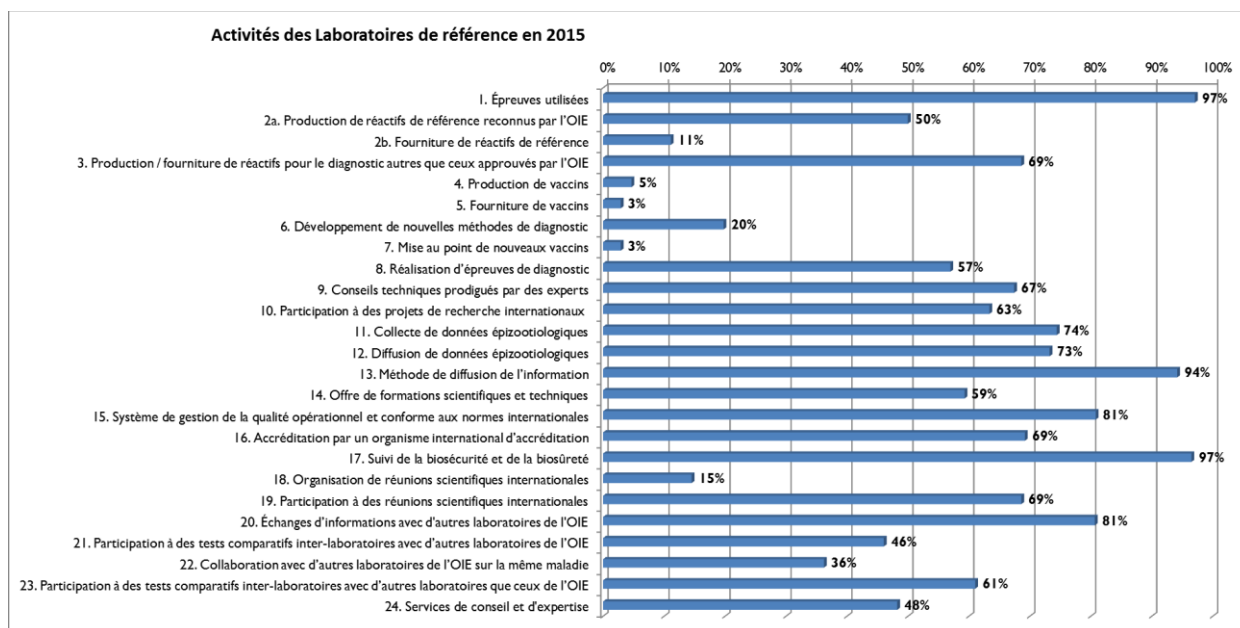
La Commission a été chargée de réexaminer les *Lignes directrices pour les laboratoires candidats au statut de Laboratoire de référence de l'OIE*, dont la dernière actualisation datait de janvier 2015. Elle a procédé à de nouvelles modifications de ces lignes directrices à la lumière du texte actuel du mandat des Laboratoires de référence et des commentaires transmis par le Conseil en février 2015. Un paragraphe a été ajouté, fixant le délai pour présenter les dossiers de candidature à 45 jours avant la date de la réunion d'août/septembre de la Commission. Ce délai donnera à l'OIE le temps nécessaire pour analyser, traduire (si besoin) et traiter les dossiers, et aux membres de la Commission pour procéder à une évaluation complète des candidatures avant la réunion. L'examen des candidatures reçues hors délai sera reporté à la réunion de la Commission d'août/septembre de l'année suivante (voir également le point 3.1 de l'ordre du jour). La Commission a également amendé quelques passages du texte des lignes directrices dans un souci de clarté. Le document sera soumis à l'approbation du Conseil ; une fois approuvé, il sera rendu disponible sur le site Web de l'OIE. Ce document est présenté pour information à l'[annexe 4](#) du présent rapport.

3.3. Rapports annuels d'activités des Centres de référence en 2015

La Docteure Min-Kyung Park du service scientifique et technique de l'OIE s'est jointe à la Commission pour l'examen de ce point de l'ordre du jour. Elle a exposé une analyse fondée sur les rapports annuels soumis par les Centres de référence de l'OIE pour les animaux terrestres. À la date du 31 janvier 2016, l'OIE avait reçu, au total, les rapports annuels 2015 de 172 Laboratoires de référence sur 211 (soit 81,5 %) et de 33 Centres collaborateurs sur 47 (soit 70,2 %).

Les activités correspondant au mandat des Centres de référence de l'OIE pour les animaux terrestres sont résumées dans les diagrammes ci-après.

La Commission a tenu à remercier les Centres de référence pour leur soutien et l'expertise apportée à l'OIE. La Commission a pris note avec satisfaction du nombre accru des réponses attestant l'existence d'un système de gestion de la qualité. Pour ce qui concerne la recommandation approuvée lors de la troisième Conférence mondiale sur les Centres de référence de l'OIE, à savoir « que les Centres de référence de l'OIE obtiennent ou conservent l'accréditation ISO 17025 ou tout autre système équivalent de gestion de la qualité dans les laboratoires de diagnostic » (un délai de trois ans s'achevant fin décembre 2017 avait été accordé pour que les Laboratoires de référence de l'OIE existants se mettent en conformité avec cette norme), la Commission est consciente que ce délai arrive bientôt à son terme et qu'elle doit donc préparer une procédure lui permettant d'assurer le suivi de cette question, en particulier dans les cas où des Laboratoires de référence ne parviendraient pas à réaliser cette mise en conformité dans les délais. La Commission a décidé que ce suivi débiterait en mars 2016 sous la forme d'une consultation électronique de chaque laboratoire individuellement. Une lettre sera adressée aux Laboratoires concernés, rappelant la date limite pour obtenir ou conserver l'accréditation ISO 17025 ou tout autre système équivalent de gestion de la qualité.



3.4. Examen des candidatures au statut de Centre de référence de l'OIE

La Commission a recommandé d'accepter les nouvelles candidatures suivantes au statut de Centre de référence de l'OIE :

Laboratoire de référence de l'OIE pour le syndrome dysgénésique et respiratoire du porc

Veterinary Diagnostic Laboratory, China Animal Disease Control Center, NO.17 Tianguai Street, Biomedical Base, Daxing District, Beijing 102618, CHINE (RÉP. POP DE)
Tél. : (+86-10) 59.19.88.98 ; Fax : (+86-10) 59.19.88.99;
Courriel : zhaixy2010@sina.cn
Expert de référence désigné : Dr Kegong Tian

Laboratoire de référence de l'OIE pour la peste bovine

National Reference Laboratory for Rinderpest, Exotic Disease Research Division, National Institute of Animal Health (NIAH), National Agriculture and Food Research Organization, Josuohoncho 6-20-1, Kodaira, Tokyo, 187-0022, JAPON
Tél. : (+81-42) 321.1441 ; Fax : (+81-42) 325.5122;
Courriel : yoshidak@affrc.go.jp ; Site Web : <http://niah.naro.affrc.go.jp/index.html>
Expert de référence désigné : Dr Kazuo Yoshida.

Laboratoire de référence de l'OIE pour l'influenza aviaire hautement pathogène et la maladie de Newcastle

Laboratório Nacional Agropecuário em Campinas – Lanagro-SP, Unidade de Sanidade Aviária, Rua Raul Ferrari, s/n°, Jardim Santa Marcelina, CEP 13100-105, Campinas, SP, BRÉSIL
Tél./Fax : (+55-19) 32.52.31.74 / 32.52.48.35;
Courriel : avi.lanagrosp@agricultura.gov.br ; site Web : <http://www.agricultura.gov.br>
Experte de référence désignée : Dre Dilmara Reischak.

Deux pays ont présenté des candidatures pour l'établissement d'un Laboratoire de référence de l'OIE, respectivement pour la brucellose (*Brucella abortus*, *B. melitensis*, *B. canis*) et pour la peste porcine classique. Dans les deux cas, il s'agissait de pays où des projets de jumelage avaient été menés à bien pour ces maladies ; toutefois, les institutions ayant participé aux projets de jumelage n'étaient pas celles pour lesquelles les pays soumettaient une candidature. Le règlement intérieur applicable aux Laboratoires de référence de l'OIE limitant leur nombre à un Laboratoire de référence par pays et par maladie, la Commission demandera aux Délégués des pays concernés de confirmer que les laboratoires candidats étaient effectivement ceux que le pays avait choisis pour accueillir un Laboratoire de référence de l'OIE.

Une autre candidature a été présentée en vue de l'établissement d'un Laboratoire de référence de l'OIE pour la bursite infectieuse. La Commission a constaté que le laboratoire candidat venait d'achever la deuxième année d'un projet de jumelage de trois ans. L'examen de cette candidature était donc prématuré. La Commission a invité le pays à représenter sa candidature une fois le projet de jumelage achevé ; la Commission l'étudiera alors à la lumière du rapport final du projet.

Un autre pays a présenté une candidature pour l'établissement d'un Laboratoire de référence de l'OIE pour la brucellose (*Brucella abortus*, *B. melitensis*) faisant suite à l'achèvement d'un projet de jumelage. Le rapport final de ce projet a fait apparaître un certain nombre de problèmes que le laboratoire devait résoudre, par exemple concernant sa capacité de produire les réactifs nécessaires pour les tests de diagnostic. La Commission a jugé qu'il était trop tôt pour approuver cette candidature, mais a invité le laboratoire à présenter un nouveau dossier une fois qu'il aura mis en œuvre et consolidé ses activités post-jumelage.

Enfin, un pays a fourni les informations complémentaires qui lui avaient été demandées afin d'étayer sa candidature pour l'établissement d'un Centre collaborateur de l'OIE pour la gestion des systèmes de qualité dans les laboratoires de diagnostic. La Commission a jugé que les éléments démontrant les capacités durables de leadership de l'institution candidate en matière de système de gestion de la qualité au niveau régional étaient insuffisants. La Commission a recommandé à l'institution candidate de renforcer ses activités, en particulier concernant la fourniture de panels d'aptitude, la réalisation d'essais d'aptitude interlaboratoires pour diverses maladies et les prestations de formations sur toutes les composantes d'un système de gestion de la qualité, y compris la réalisation d'audits et la gestion documentaire. L'institution candidate devra fournir davantage d'éléments démontrant l'étendue de son champ d'expertise ainsi que des rapports précis sur la spécialité choisie. La Commission n'a pas donné son approbation à cette candidature et reste dans l'attente des éléments susmentionnés.

La Commission a pris acte des requêtes formulées par les Centres de référence suivants d'être retirés des listes : Laboratoire de référence de l'OIE pour l'échinococcose/hydatidose au sein de la Rakuno Gakuen University, Japon, suite au départ à la retraite de l'expert désigné ; Laboratoire de référence de l'OIE pour la theilériose au sein de l'Institut de médecine tropicale d'Anvers, Belgique, suite au départ à la retraite de l'expert désigné ; Laboratoire de référence de l'OIE pour la paratuberculose au sein du ministère du Développement économique, du travail, des transports et des ressources, Victoria, Australie, suite au changement d'affectation de l'expert désigné au sein du ministère ; Centre collaborateur de l'OIE pour la recherche et la formation en matière de diagnostic et de systèmes de surveillance des maladies animales, International Epilab, Université technique du Danemark, Copenhague, Danemark, suite au déficit d'activités dans ce domaine.

Ayant également constaté qu'il n'y avait pas de Laboratoire de référence de l'OIE pour les maladies animales suivantes, la Commission a invité les Pays Membres possédant des capacités en la matière de présenter une candidature :

- i) myiase à *Chrysomya bezziana*
- ii) septicémie hémorragique
- iii) maladie du mouton de Nairobi
- iv) cysticerose porcine
- v) bronchite infectieuse aviaire
- vi) laryngotrachéite infectieuse aviaire
- vii) hépatite virale du canard
- viii) typhose aviaire
- ix) pullorose.

3.5. Changements d'experts au sein des Centres de référence de l'OIE

Les Délégués des Pays Membres concernés ont présenté à l'OIE des demandes de désignation pour le remplacement de l'expert des Laboratoires de référence de l'OIE ci-après. La Commission a recommandé d'accepter ces modifications :

Fièvre de la Vallée du Rift et fièvre hémorragique de Crimée-Congo

Le Dr Noël Tordo en remplacement de la Dre Michèle Bouloy à l'Institut Pasteur, Paris, FRANCE.

Échinococcose/hydatidose

Le Dr Hamid Sahibi en remplacement du Prof. Allal Dakkak à l'Institut agronomique et vétérinaire Hassan II, Rabat-Instituts, MAROC.

Péripneumonie contagieuse bovine

Le Dr Massimo Scacchia en remplacement du Dr Attilio Pini à l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e del Molise (IZSAM), Teramo, ITALIE.

Leptospirose

La Dre Marga Goris en remplacement de la Dre Rudy Hartskeerl au Royal Tropical Institute (KIT), Amsterdam, PAYS-BAS.

Chlamydiose aviaire et Avortement enzootique des brebis (chlamydiose ovine)

La Dre Christiane Schnee en remplacement du Dr Konrad Sachse au Friedrich-Loeffler-Institute, Iéna, ALLEMAGNE.

3.6. Examen des candidatures nouvelles et en instance pour des projets de jumelage entre laboratoires

Le Docteur Gounalan Pavade du Service scientifique et technique de l'OIE a fait le point pour la Commission sur le programme OIE de jumelages entre laboratoires. À la date du 4 février 2016, 28 projets avaient été menés à bien et 35 autres étaient en cours de réalisation.

En novembre 2015, l'OIE a réalisé un audit technique et financier de deux projets de jumelage, le premier entre le Royaume-Uni et le Botswana pour l'influenza aviaire et la maladie de Newcastle et le deuxième entre le Canada et la Colombie pour ces mêmes maladies. La Commission a demandé que les rapports finaux de ces audits lui soient transmis afin que ses membres soient informés des performances actuelles des laboratoires candidats.

En décembre 2015, l'OIE a adopté un document décrivant les procédures de gestion applicables au programme OIE de jumelages entre laboratoires, qui comporte une section sur les *règles d'éthique et l'absence de conflits d'intérêts*. Le président de la Commission doit s'assurer que les membres de la Commission ayant des intérêts personnels dans un projet de jumelage entre laboratoires s'abstiennent de participer à la procédure d'examen et d'approbation de ce projet. Si besoin, le président de la Commission pourra consulter la Directrice générale de l'OIE.

Deux propositions de jumelage ont été présentées à la Commission en vue d'un examen technique :

- **France – Koweït** pour les maladies des petits ruminants (PPR et pleuropneumonie contagieuse caprine [PPCC]) : la Commission a approuvé le contenu technique de ce projet, tout en soulignant la nécessité d'inclure dans le programme d'activités des formations sur l'assurance qualité et sur la gestion des risques dans toutes les phases du projet.
- La Commission a examiné une deuxième proposition de projet de jumelage et constaté que l'objectif énoncé ne portait que sur l'étude d'efficacité d'un vaccin utilisant un virus capripox en tant que vecteur recombinant, ce qui ne correspondait pas aux objectifs habituels des programmes de jumelage entre laboratoires, qui visent le renforcement des capacités et des compétences. Par conséquent, la Commission n'a pas approuvé cette proposition, estimant que le projet ne répondait pas aux critères d'un projet de jumelage entre laboratoires.

Trois propositions de jumelage ont été présentées pour un nouvel examen après avoir été révisées à la lumière des commentaires formulés par la Commission lors de sa réunion de septembre 2015.

- **Royaume-Uni/États-Unis – Inde** pour la rage : la Commission a approuvé le contenu du programme technique du projet. À titre d'amélioration, la Commission a proposé que ce programme accorde plus d'importance aux formations sur l'assurance qualité. Il conviendra de développer l'étape 3 du programme d'activités en donnant plus d'informations sur les formations pratiques destinées au laboratoire candidat. La date proposée pour le démarrage du projet (avril 2016) a été confirmée.
- **Italie – Brésil** pour la fièvre catarrhale du mouton : la Commission a examiné les informations complémentaires concernant l'infrastructure, les activités de recherche et les publications du laboratoire brésilien ainsi que les perspectives d'amélioration apportées par le projet de jumelage aux institutions existantes. La Commission a approuvé le contenu technique du projet, tout en proposant de renforcer les aspects recouvrant l'assurance qualité et l'accréditation du système de gestion de la qualité, en cohérence avec le statut visé de Laboratoire de référence de l'OIE.
- Lors de sa dernière réunion, la Commission avait examiné une proposition de jumelage pour la fièvre catarrhale ovine et la fièvre de West Nile présentée par un pays de la région Asie-Pacifique et demandé des éclaircissements sur les motivations de ce projet. La Commission n'a pas été convaincue par les justifications présentées et reste d'avis que la fièvre de West Nile n'est pas une maladie prioritaire dans le pays demandeur. Elle a également constaté que les laboratoires concernés participaient déjà à un projet de jumelage pour les maladies infectieuses émergentes, qui couvrirait de manière satisfaisante les objectifs de cette nouvelle proposition.

La Commission a reçu le programme technique complet de la proposition de jumelage **Italie – Émirats arabes unis** pour les maladies des camélidés, proposition qu'elle avait approuvée en septembre 2015. La Commission a fait observer que toutes les épreuves réalisées dans le cadre de ce projet de jumelage devront être accréditées par un système de gestion de la qualité dès le démarrage du projet.

3.7. Mission dans un laboratoire candidat

Une mission d'experts a été organisée en septembre 2015 afin d'évaluer les infrastructures d'une institution qui avait présenté une candidature au statut de Laboratoire de référence de l'OIE pour l'influenza aviaire et la maladie de Newcastle après avoir mené à bien un projet de jumelage avec l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie de Padoue (Italie).

Le rapport de mission faisait état des améliorations constatées dans cette institution, notamment en termes de capacités diagnostiques. Il comportait un certain nombre de recommandations que la Commission a entérinées. Une fois que ces recommandations auront été mises en œuvre, l'institution sera en mesure de présenter une candidature plus solide. Deux aspects sont particulièrement importants aux yeux de la Commission : la capacité du laboratoire à recevoir des échantillons et l'accréditation de son système de gestion de la qualité selon la norme ISO 17025 ou une norme équivalente.

3.8. Proposition de l’OMS de partager des outils en vue de l’accréditation des systèmes de gestion de la qualité selon la norme ISO 17025

Un Centre collaborateur de l’OMS aux Pays-Bas a élaboré un outil permettant la mise en œuvre graduelle des conditions d’accréditation des systèmes de gestion de la qualité selon la norme ISO 15189 dans les laboratoires de biologie médicale. Cet outil est disponible en ligne pour tous les laboratoires. L’OMS a souhaité savoir si la mise au point éventuelle d’un outil similaire destiné aux laboratoires de diagnostic vétérinaire recherchant l’accréditation selon la norme ISO 17025 serait un projet intéressant pour l’OIE. La Commission a estimé qu’il existait déjà des outils de ce type et que les laboratoires qui avaient besoin d’aide pour obtenir une accréditation selon la norme ISO 17025 avaient plutôt intérêt à s’engager dans un projet de jumelage. Concernant la collaboration avec l’OMS pour la mise au point d’autres outils destinés aux laboratoires, les membres de la Commission examineront les outils élaborés par l’OMS et se prononceront sur cette question lors de la prochaine réunion de la Commission en septembre.

Comme indiqué dans le rapport de la réunion de la Commission de février 2013, la publication de l’OIE intitulée *Norme de qualité et lignes directrices de l’OIE applicables aux laboratoires vétérinaires : maladies infectieuses* a été retirée de la vente et ne doit plus être utilisée dans les programmes d’accréditation.

4. Groupes ad hoc

• Examen des rapports des réunions des Groupes ad hoc soumis à l’approbation de la Commission

4.1. Rapport de la réunion du Groupe ad hoc sur le remplacement de l’étalon international de référence pour le test à la tuberculine bovine, 24–26 novembre 2015

Après avoir reçu des informations complémentaires sur la procédure proposée pour la production d’un étalon international de substitution pour le test à la tuberculine, la Commission a adopté le rapport du Groupe, qui figure à l’annexe 5 du présent rapport.

4.2. Rapport de la réunion du Groupe ad hoc sur le séquençage à haut débit, la bio-informatique et la génomique computationnelle (SHD-BGC), 7–9 décembre 2015

Le Docteur Peter Daniels a fait le point pour la Commission sur les activités de ce Groupe. La Commission a approuvé le projet de création d’une plate-forme de l’OIE pour la collecte et la gestion de séquences génomiques en santé animale et recommandé que l’OIE procède sans tarder à sa mise en œuvre. La Commission a entériné le rapport du Groupe, qui figure à l’annexe 6 du présent rapport.

4.3. Rapport de la Réunion du Groupe ad hoc sur la vaccination, 17–19 novembre 2015

Voir le point 8.1.1 de l’ordre du jour.

5. Standardisation et harmonisation internationales

• Tests de diagnostic

5.1. Registre des kits de diagnostic de l’OIE

5.1.1. Actualisation et examen des demandes

Le Docteur François Diaz du Service scientifique et technique de l’OIE a fait le point pour la Commission sur les demandes présentées à ce jour, conformément à la procédure de l’OIE pour l’enregistrement des kits de diagnostic.

Il a communiqué à la Commission les résultats de l’évaluation de la demande concernant le kit « BIONOTE[®] – Rapid MERS-CoV Ag test kit ». À la lumière du rapport définitif remis par le panel d’experts chargé de l’évaluation, la Commission a émis un avis favorable à l’inscription de ce kit dans le registre de l’OIE, pour l’usage assigné suivant :

« Bionote Rapid MERS-CoV Ag Test Kit » pour la détection qualitative directe de la présence d’antigènes du coronavirus responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) dans des écouvillons nasaux prélevés sur le dromadaire et pour :

- i) La détection de troupeaux infectés par le MERS-CoV (dépistage à l’échelle du troupeau) dont les animaux présentent une infection aiguë avec une forte charge virale, par exemple pendant ou immédiatement après la période de vêlage ;

- ii) En tant qu'épreuve complémentaire, l'estimation de la prévalence de l'infection pour les besoins de l'analyse du risque (par ex., enquêtes, programmes sanitaires à l'échelle des troupeaux et programmes de lutte contre les maladies).

Une fois approuvée par la Directrice générale de l'OIE, la proposition d'enregistrement de ce kit sera présentée à l'Assemblée en vue de son adoption lors de la Session générale de mai 2016.

La Commission a entériné la fiche résumée des données de validation du kit «BIONOTE® – Rapid MERS-CoV Ag test kit» rédigée en collaboration avec le fabricant du kit de diagnostic et des experts de l'équipe d'évaluation ; cette fiche figure à l'annexe 7 du présent rapport.

Conformément à la procédure, les kits inscrits dans le registre doivent être réenregistrés tous les 5 ans. Le Docteur Diaz a informé la Commission de l'échéance prochaine de l'enregistrement d'un des kits de diagnostic (*Mycobacterium bovis* Antibody Test Kit), dont l'inscription datait de 2012, et que le renouvellement de l'enregistrement avait lieu sous l'autorité de la Commission. Conformément au protocole, le fabricant du kit avait été contacté pour savoir s'il désirait maintenir les emplois pour lesquels le kit avait été certifié ou s'il souhaitait ajouter de nouvelles indications. Les experts de l'OIE pour les maladies visées par le kit ont également été interrogés sur la nécessité de réévaluer les indications retenues pour la certification. Sur la base de ces informations, la Commission a décidé de présenter au vote de l'Assemblée en mai 2017, le renouvellement pour 5 ans de l'inscription du kit de diagnostic «*Mycobacterium bovis* Antibody Test Kit» dans le registre de l'OIE, sans modification de l'emploi pour lequel il était validé.

5.2. Programme de normalisation

5.2.1. Le point sur la préparation de lignes directrices applicables aux antigènes de référence

Le Docteur Daniels a commencé à rédiger un projet de lignes directrices pour la préparation et la validation d'antigènes de référence mais la complexité du sujet a nécessité l'appui d'un autre contributeur. Le Docteur Anthony Fooks a été chargé d'assister le Docteur Daniels dans la rédaction de ce document.

5.2.2. Élaboration de lignes directrices pour d'autres réactifs de référence

Consciente de l'intérêt qu'il y aurait à disposer de lignes directrices pour la préparation et la validation des réactifs utilisés dans les tests moléculaires, la Commission a décidé de contacter un expert d'un Laboratoire de référence de l'OIE pour lui demander de contribuer à leur rédaction.

5.2.3. Projet d'établissement d'une Biobanque virtuelle de l'OIE : les prochaines étapes

Depuis sa dernière réunion de septembre 2015, un questionnaire a été adressé aux Centres de référence s'étant précédemment déclarés détenteurs d'une biobanque, afin de recueillir des informations sur les technologies de l'information (TI) utilisées et d'obtenir copie des fiches de données relatives aux ressources biologiques. Les réponses à ce questionnaire ont été analysées par la Docteure Maura Ferrari du Centre collaborateur de l'OIE pour une Biobanque de produits biologiques vétérinaires ; il en ressort que près de 50 % des Centres de référence ne disposent pas d'un système de gestion informatique de leurs ressources biologiques. Une difficulté majeure inhérente à la mise en place d'une Biobanque est la diversité des lois et des pratiques nationales relatives au traitement et au stockage des échantillons biologiques ainsi que des informations spécifiques requises pour accompagner les échantillons. Compte tenu de ces éléments, la Commission a recommandé qu'un groupe ad hoc soit constitué sur le sujet ; elle a proposé les termes de référence suivants pour ce groupe :

- i) définir les catégories de produits biologiques à inclure dans la Biobanque de l'OIE ;
- ii) définir des critères de qualité ;
- iii) définir les métadonnées associées aux produits biologiques inclus dans la biobanque ;
- iv) examiner les diverses solutions TI et déterminer celle qui paraît la plus adaptée ;
- v) proposer un accord-type de transfert de matériel (ATM) ;
- vi) définir les étapes nécessaires pour la création de la base de données de la Biobanque.

La Commission est informée des nombreux projets en cours de réalisation, en particulier le projet EVAg⁵ qui s'achèvera dans quatre ans, ainsi que des nombreux problèmes liés à l'entretien et au fonctionnement durable des Biobanques. Les Laboratoires de référence de l'OIE ayant pour mission de préparer des réactifs de référence, il est naturel que l'OIE attende d'eux qu'ils fournissent des informations sur leurs réactifs pour alimenter la Biobanque de l'OIE. La Commission a estimé que la mise en place d'un ATM présente un intérêt si elle permet d'accélérer le transfert de matériel entre les Laboratoires de référence de l'OIE ; à noter toutefois que certains Pays Membres ne seront peut-être pas en mesure d'y prendre part pour des raisons juridiques.

- **Biosécurité / biosûreté**

5.3. Compte rendu de la réunion du comité technique de l'ISO, 11–13 novembre 2015, Geel, Belgique

Le Docteur Diaz a fait le point pour la Commission sur la réunion de suivi du projet développé conjointement par les comités ISO/TC 212 (Normalisation et lignes directrices dans le domaine des laboratoires d'analyses de biologie médicale et des systèmes de diagnostic *in vitro*) et ISO/TC 34 (Normalisation dans le domaine des produits pour l'alimentation humaine et animale) visant à faire évoluer l'Accord d'atelier du CEN sur la gestion du risque biologique (CWA 15793) en une norme relevant de l'ISO (document ISO 35001) applicable à tous les laboratoires et établissements apparentés qui sont amenés à manipuler, conserver, transporter ou détruire des agents biologiques ou des toxines, y compris les laboratoires vétérinaires.

6. Résolutions présentées lors de la Session générale

6.1. Résolutions préparées pour être présentées en mai 2016

La Commission a pris note des résolutions suivantes, dont l'adoption sera proposée lors de la Session générale de mai 2016 :

- Une résolution proposant l'adoption de 20 projets de chapitres destinés au *Manuel terrestre* et d'une ligne directrice sur la validation ;
- une résolution proposant la désignation de nouveaux Laboratoires de référence de l'OIE ;
- une résolution proposant l'inscription de deux nouveaux kits de diagnostic dans le registre de l'OIE ainsi que le renouvellement de l'enregistrement d'un kit.

7. Conférences, ateliers, réunions

7.1. Le point sur les formations destinées aux points focaux pour les laboratoires vétérinaires

Le Docteur Diaz a informé la Commission que le prochain séminaire régional de premier cycle destiné aux points focaux nationaux pour les laboratoires vétérinaires de la région Asie–Pacifique se tiendra en Corée (Rép. de) en avril 2016. Il a brièvement présenté le contenu provisoire du séminaire. Il a également communiqué les dates des prochains séminaires régionaux prévus en 2016 dans la région Amériques et en Afrique afin qu'un membre de la Commission puisse y participer en qualité de représentant de la Commission et d'orateur sur les sujets pertinents.

7.2. Réunion COMPARE

Le Docteur Franck Berthe et la Docteure Elisabeth Erlacher-Vindel ont rapidement présenté l'initiative COMPARE⁶ aux membres de la Commission. COMPARE est un projet lancé en 2014 sur financement de l'Union européenne pour promouvoir l'utilisation des technologies de pointe comme le SHD-BGC pour détecter les maladies émergentes et les maladies d'origine alimentaire. L'OIE et l'EFSA⁷ prennent part aux réunions des groupes consultatifs de ce projet. COMPARE est une plate-forme souple d'échanges d'informations en lien avec l'initiative GMI⁸ (voir le point 7.3 de l'ordre du jour). La Docteure Erlacher-Vindel fera le point de l'évolution de ce projet lors de la prochaine réunion de la Commission en septembre.

⁵ EVAg : European Virus Archive goes Global

⁶ COMPARE : Collaborative Management Platform for detection and Analyses of (Re-) emerging and foodborne outbreaks in Europe [Plateforme de gestion collaborative pour la détection et l'analyse des foyers de maladies émergentes et ré-émergentes et des maladies d'origine alimentaire en Europe]

⁷ EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

⁸ GMI : Global Microbial Identifier [Plateforme mondiale pour l'identification microbienne]

7.3. Neuvième Réunion GMI, GMI9, 23-25 mai 2016, siège de la FAO⁹, Rome, Italie

L'initiative GMI est principalement axée sur la sécurité sanitaire des aliments ; elle comporte aussi des activités intéressant la santé animale et l'OIE est membre de son comité directeur. La Commission sera représentée par un de ses membres lors de la réunion de mai 2016.

7.4. Le point sur la 8^e réunion du Comité consultatif mixte FAO/OIE sur la peste bovine, siège de l'OIE, 4-5 novembre 2015

La Docteure Beverly Schmitt a fait le point pour la Commission sur cette réunion.

Lors de la Session générale de 2015, l'Assemblée de l'OIE avait adopté une résolution relative aux établissements habilités à détenir des produits contenant le virus de la peste bovine. Depuis cette date les pays ont été encouragés à remettre les isolats du virus en leur possession à l'un de ces établissements en vue de leur séquençage et destruction et des avancées significatives ont été constatées.

La nécessité de disposer d'épreuves moléculaires rapides basées sur des souches de contrôle non infectieuses a été examinée par le Comité consultatif mixte. Le secrétariat sur la peste bovine procède actuellement à l'examen des propositions présentées par les établissements habilités à détenir le virus de la peste bovine.

Pour ce qui concerne le projet d'élaboration d'un plan d'urgence international, la FAO procède actuellement à la définition de ses principales composantes, notamment les épreuves de diagnostic et les stocks de vaccin.

8. Relations avec les autres Commissions

8.1. Questions transversales intéressant les Commissions spécialisées

Pour l'examen de ce point de l'ordre du jour, le Docteur Étienne Bonbon, président de la Commission des normes sanitaires pour les animaux terrestres (Commission du Code) s'est joint aux participants. Le Docteur Bonbon a fait le point sur les travaux de la Commission du Code relatifs aux chapitres actuels et à venir du *Code terrestre* pour lesquels la contribution de la Commission des normes biologiques était ou sera sollicitée.

8.1.1. Projet de chapitre sur la vaccination destiné au *Code terrestre* : structure du chapitre proposée par le Groupe ad hoc

Le Docteur Franck Berthe a présenté les conclusions de la première réunion du Groupe ad hoc sur la vaccination ainsi que le plan proposé pour ce chapitre. La Commission a formulé quelques commentaires techniques et décidé de réviser le projet de chapitre lors de sa prochaine réunion.

La Commission a également commenté les définitions proposées pour ce chapitre. La cohérence de ces définitions par rapport au contenu du chapitre du *Manuel terrestre* sur les banques de vaccins sera vérifiée. Une fois adoptées, ces définitions seront incluses dans le glossaire du *Manuel terrestre*.

Enfin, la Commission a amendé le projet de chapitre sur les banques de vaccins à la lumière des commentaires formulés dans le rapport du Groupe ad hoc (voir également le point 2.2 de l'ordre du jour).

8.2. Commission scientifique pour les maladies animales (Commission scientifique)

Questions posées par la Commission scientifique à la Commission des normes biologiques

8.2.1. Proposition de mise à jour du chapitre du *Manuel terrestre* sur la dermatose nodulaire contagieuse

La Commission scientifique a transmis la requête présentée par un groupe ad hoc visant à mettre à jour le chapitre du *Manuel terrestre* sur la dermatose nodulaire contagieuse en cohérence avec le projet de révision du chapitre du *Code terrestre*. Le chapitre du *Manuel terrestre* a déjà été actualisé et se trouve actuellement en phase de révision dans le but de le proposer pour adoption en mai de cette année. La Commission des normes biologiques a proposé que cette actualisation soit

⁹ FAO : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

transmise aux membres du Groupe ad hoc afin que ceux-ci vérifient que leurs propositions d'amendements ont bien été prises en compte. Si d'autres amendements importants se révélaient nécessaires la Commission programmera une nouvelle révision dans le cadre du cycle d'examens 2016/2017.

Suivi depuis la précédente réunion

8.2.2. Faisabilité concrète d'exiger des fabricants de vaccins contre la fièvre aphteuse qu'ils fournissent des sérums destinés à l'étalonnage des tests

Lors de sa dernière réunion de septembre 2015, la Commission des normes biologiques a examiné l'avis rendu par les Laboratoires de référence de l'OIE pour la fièvre aphteuse sur la proposition d'introduire dans le chapitre du *Manuel terrestre* sur cette maladie une disposition exigeant des fabricants de vaccins qu'ils fournissent, à la demande des acheteurs, des sérums post-vaccination produits pendant la phase finale des essais visant à déterminer l'activité des lots de vaccin. Estimant que la disponibilité de ces sérums revêt un intérêt scientifique, la Commission demandera aux Laboratoires de référence de l'OIE de mettre à jour le chapitre du *Manuel terrestre* afin d'inclure cette disposition.

En outre, lors de sa réunion de septembre 2015, la Commission scientifique a proposé que le chapitre spécifie que les Laboratoires de référence de l'OIE pouvaient également produire et distribuer ces sérums, tout en reconnaissant que cette demande entraînait de nouvelles contraintes de financement. La Commission des normes biologiques a souscrit à cette proposition ; en conséquence, il sera demandé aux Laboratoires de référence de l'OIE d'ajouter cette mention lors de la mise à jour du *Manuel terrestre*.

8.2.3. Révision du chapitre du *Manuel terrestre* sur l'encéphalopathie spongiforme bovine afin d'y ajouter une description des tests disponibles permettant de distinguer l'ESB atypique de l'ESB classique

La Commission des normes biologiques s'était prononcée en faveur d'une révision du chapitre du *Manuel terrestre* consacré à l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) afin d'y introduire une description des tests permettant de différencier l'ESB atypique de l'ESB classique. Il a été demandé aux experts des Laboratoires de référence de l'OIE de mettre à jour le chapitre afin de fournir des informations sur ces tests. Le chapitre a été distribué aux Pays Membres pour un premier cycle de commentaires et sera proposé en vue de son adoption en mai 2016.

8.2.4. Le point sur l'élaboration d'un étalon international de substitution pour le test à la tuberculine bovine

Voir le point 4.1 de l'ordre du jour.

8.3. Commission des normes sanitaires pour les animaux terrestres

Questions posées par la Commission du Code à la Commission des normes biologiques

8.3.1. Infection par le virus de la fièvre catarrhale ovine

Les Pays Membres avaient soumis à la Commission du Code un commentaire visant à exclure du chapitre 8.3, *Infection par le virus de la fièvre catarrhale ovine* du *Code terrestre* les « sérotypes non pathogènes » du virus de la fièvre catarrhale ovine (FCO).

La Commission du Code a également reçu des commentaires discordants de la part de Pays Membres concernant l'inclusion ou l'exclusion des souches vaccinales transmises naturellement dans la définition d'un cas de fièvre catarrhale ovine.

La Commission des normes biologiques a décidé de consulter les experts du Groupe ad hoc afin de savoir s'il existe des souches du virus de la FCO considérées comme étant non pathogènes et si l'exclusion des souches vaccinales de la définition d'un cas d'infection par le virus de la FCO se justifie au plan scientifique.

8.3.2. Infection par le complexe *Mycobacterium tuberculosis* (projet de nouveau chapitre 8.X)

Concernant le projet de chapitre sur l'infection par le complexe *Mycobacterium tuberculosis*, la Commission du Code a transmis des commentaires de Pays Membres sur la justification d'inscrire comme étant « à l'étude », l'inclusion des camélidés du Nouveau Monde parmi les espèces sensibles dans la définition d'un cas. La Commission des normes biologiques a décidé de consulter les experts des Laboratoires de référence de l'OIE ainsi que du Groupe ad hoc chargé des maladies des camélidés.

Suivi depuis la précédente réunion

8.3.3. Divergences entre le *Code terrestre* et le *Manuel terrestre* concernant la collecte et le traitement de semence de bovins, de petits ruminants et de verrats

Suite au commentaire reçu d'un Pays Membre signalant l'existence de divergences entre le *Code terrestre* et le *Manuel terrestre* concernant la collecte et le traitement de semence de bovins, de petits ruminants et de verrats, le consultant rédacteur du *Manuel terrestre* a examiné les chapitres et rédigé un rapport. Ce rapport a été entériné et soumis à la considération de la Commission du Code.

8.3.4. Définitions respectives d'une norme de l'OIE et d'une ligne directrice de l'OIE

Voir le point 2.1.1 de l'ordre du jour.

8.3.5. Le point sur la mise à jour du chapitre du *Manuel terrestre* relatif à l'encéphalopathie spongiforme bovine

Voir le point 8.2.3 de l'ordre du jour.

8.3.6. Désignation des maladies

Voir le point 2.1.3 de l'ordre du jour.

8.3.7. Coordination du programme d'activités de la Commission du Code et de la Commission des normes biologiques

Pour les prochaines réunions, le Docteur Bonbon a décidé que la Commission des normes biologiques serait informée des chapitres du *Code terrestre* dont la révision avait été programmée par l'Assemblée, ainsi que d'autres questions prioritaires.

À l'avenir les deux Commissions se transmettront mutuellement l'ordre du jour de leurs réunions respectives ainsi que toute autre information importante.

9. Informations diverses pertinentes

9.1. Le point sur le réseau OFFLU¹⁰

Le Docteur Peter Daniels a fait le point pour la Commission sur la situation du réseau OFFLU. Les activités habituelles du réseau se sont poursuivies durant la période considérée, notamment la participation d'OFFLU aux réunions sur la composition des vaccins de l'OMS et aux réunions des activités techniques relatives à la grippe porcine et à l'influenza chez les animaux sauvages, respectivement.

Il a été constaté qu'en dépit de l'engagement pris par le secteur de la santé animale de notifier à l'OMS par le biais d'OFFLU les cas enregistrés de transmission de virus influenza zoonotiques aux populations d'animaux d'élevage, en réalité très peu d'isolats et de séquences génétiques associées sont effectivement notifiés par le secteur de la santé animale à celui de la santé publique. Les données communiquées par le secteur de la santé animale en appui des activités de préparation à une pandémie paraissent bien insuffisantes au regard de la situation des influenzas animales. Le réseau OFFLU entend continuer à promouvoir les échanges de données et d'isolats entre ses membres et sollicitera officiellement le soutien de ses organisations mères, à savoir la FAO et l'OIE, pour faire avancer cette question.

¹⁰ OFFLU : Réseau OIE/FAO d'expertise sur l'influenza animale

9.2. État d'avancement de la mise en place d'un projet de réseau scientifique régional d'activités pilotes dédié à la péripneumonie contagieuse bovine

La Commission a pris note de cette activité.

9.3. Conférence sous-régionale du GF-TADs (Plan-cadre mondial FAO/OIE pour la lutte progressive contre les maladies animales transfrontalières) sur les maladies des camélidés, Abu Dhabi, Émirats arabes unis, 14–16 février 2016

Le Docteur Mehdi El Harrak a informé la Commission de la tenue de cette conférence. Organisée par la Représentation régionale de l'OIE pour le Moyen-Orient, la conférence réunira le réseau d'experts des maladies des camélidés afin d'élaborer un plan régional de lutte contre ces maladies ; le Docteur El Harrak y fera un exposé sur les activités du Groupe ad hoc de l'OIE sur les maladies des camélidés. La désignation dans les trois années à venir d'un Centre collaborateur de l'OIE pour le diagnostic et le contrôle des maladies des camélidés a été envisagée.

9.4. Le point sur le coronavirus responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)

Le Docteur Gounalan Pavade a fait le point pour la Commission sur les activités récentes de l'OIE relatives au MERS-CoV.

En décembre 2015, l'OIE a participé à une réunion consultative organisée par l'OMS pour élaborer une feuille de route pour la recherche et le développement produits en matière de lutte contre le MERS-CoV. Un large consensus a été atteint au sein de la communauté scientifique concernant la démonstration scientifique récente du rôle des dromadaires en tant que principal réservoir animal du virus. Les recommandations formulées par le Groupe ad hoc de l'OIE sur le MERS-CoV concernant les études à réaliser chez les animaux ont été diffusées. Un certain nombre de tests de diagnostic sont disponibles pour le dépistage du MERS-CoV chez les animaux, qu'il est impératif de valider. Le recours au virus de la vaccine Ankara (qui confère également une protection contre la variole cameline) dans des essais de vaccination réalisés chez des camélidés a eu pour résultat de prévenir l'excrétion du MERS-CoV chez les animaux vaccinés ; des études complémentaires d'application sont encore nécessaires.

En janvier 2016, l'OIE a contribué à une mission de haut niveau conduite par l'OMS à Riyad, Arabie saoudite, pour faire le point sur les progrès réalisés par les ministères saoudiens de la Santé et de l'Agriculture en matière de prévention et de contrôle du MERS-CoV. Les deux ministères ont amélioré leur collaboration dans les enquêtes sur les suspicions de cas humains d'origine cameline. Le ministère de l'Agriculture a communiqué les éléments obtenus lors des premières phases d'une surveillance ciblée couvrant plusieurs élevages de chameaux. Les experts ont recommandé de renforcer la collaboration dans les enquêtes sur les cas et les projets de recherche à l'interface humains–animaux, et d'améliorer les capacités diagnostiques des laboratoires vétérinaires.

En janvier 2016, l'OIE a participé à une réunion organisée par la FAO sur le thème : *Comprendre le MERS-CoV à l'interface animaux–humains*. La FAO a lancé un programme de terrain en collaboration avec diverses institutions afin de mieux comprendre la dynamique de la maladie à l'interface entre les hommes et les camélidés en Afrique et au Moyen-Orient. La possibilité de créer un réseau scientifique MERS-CoV sur le modèle du réseau OFFLU a été envisagée et sera examinée plus en détail. La communauté vétérinaire attend la définition actualisée d'un cas afin que les notifications à l'OIE des cas d'infection par le MERS-CoV chez les chameaux reposent sur les dernières découvertes scientifiques.

La Commission a examiné la nécessité de convoquer un groupe ad hoc et décidé que cela ne s'imposait pas pour l'instant.

9.5. Le point sur Ébola

Le Docteur Mariano Ramos a fait le point pour la Commission sur la réunion technique de la FAO intitulée « Comprendre le virus Ébola à l'interface animaux–humains » tenue au siège de la FAO à Rome, Italie, les 19 et 20 janvier 2016. L'un des objectifs de cette réunion était de contribuer à élucider la dynamique de la maladie à l'interface entre les animaux et les humains grâce à l'échange d'informations sur les projets de recherche et les études en cours sur le rôle du bétail et de la faune sauvage dans l'épidémiologie de la maladie d'Ébola. Les participants ont également fait le point sur les lacunes de nos connaissances en matière de dynamique de la maladie à l'interface humains–animaux d'élevage–faune sauvage.

La nécessité de convoquer un groupe *ad hoc* pour examiner les épreuves diagnostiques utilisables chez les animaux a été envisagée mais la Commission a décidé de ne pas y donner suite pour l'instant.

10. Questions diverses

10.1. Programme de travail

Le programme de travail réactualisé a été adopté et figure à l'annexe 8 du présent rapport.

10.2. Dates de la prochaine réunion de la Commission des normes biologiques

La Commission a proposé de tenir sa prochaine réunion aux dates suivantes : 30 août –2 septembre 2016.

11. Adoption du rapport

La Commission a adopté le rapport.

.../Annexes

RÉUNION DE LA COMMISSION DES NORMES BIOLOGIQUES DE L'OIE

Paris, 2–5 février 2016

Ordre du jour

1. **Réflexion collective : examen approfondi des activités de la Commission, de son modus operandi et de ses procédures opérationnelles**
2. ***Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres***
 - 2.1. Examen approfondi de la structure et du contenu du *Manuel terrestre*
 - 2.2. Examen des commentaires reçus des Pays Membres à l'issue du premier cycle de consultations sur les projets de chapitre
 - 2.3. Termes provenant des lignes directrices 3.6.8 sur la validation à inclure dans le Glossaire
 - 2.4. Proposition d'inclure dans le *Manuel terrestre* des dispositions relatives à la vaccination orale des chiens contre la rage
 - 2.5. Révision de la section du chapitre sur la fièvre de la Vallée du Rift consacrée aux vaccins
 - 2.6. Questions relatives à la séquence d'amorce fournie dans le chapitre sur la peste des petits ruminants
 - 2.7. Révision du projet de formulaire pour la présentation de nouveaux tests de diagnostic et de leurs données de validation
 - 2.8. Dossier de validation d'une méthode d'amplification en chaîne par polymérase couplée à une transcription inverse en temps réel (RT-qPCR) pour la détection de sérogroupes du virus de la peste équine
 - 2.9. Commentaires de Singapour concernant les maladies équines
3. **Centres de référence de l'OIE**
 - 3.1. Révision intégrale des procédures d'approbation et de maintien du statut de Centre de référence
 - 3.2. Questions concernant spécifiquement les Centres de référence : lignes directrices pour les laboratoires candidats
 - 3.3. Rapports annuels d'activités des Centres de référence en 2015
 - 3.4. Candidatures au statut de Centre de référence de l'OIE
 - 3.5. Changements d'experts au sein des Centres de référence de l'OIE
 - 3.6. Examen des candidatures nouvelles et en instance pour des projets de jumelage entre laboratoires
 - 3.7. Mission dans un laboratoire candidat à Vladimir, Russie
 - 3.8. Proposition de l'OMS de partager des outils en vue de l'accréditation des systèmes de gestion de la qualité selon la norme ISO 17025
4. **Groupes ad hoc**

Examen des rapports des réunions des Groupes ad hoc soumis à l'approbation de la Commission

 - 4.1. Rapport de la réunion du Groupe ad hoc sur le remplacement de l'étalon international de référence pour le test à la tuberculine bovine, 24–26 novembre 2015
 - 4.2. Rapport de la réunion du Groupe ad hoc sur le séquençage à haut débit, la bio-informatique et la génomique computationnelle (SHD-BGC), 7–9 décembre 2013
 - 4.3. Rapport de la Réunion du Groupe ad hoc sur la vaccination, 17–19 novembre 2015
5. **Standardisation et harmonisation internationales**
 - **Tests de diagnostic**
 - 5.1. Registre des kits de diagnostic de l'OIE
 - 5.1.1. Actualisation et examen des demandes
 - 5.2. Programme de normalisation
 - 5.2.1. Le point sur la préparation de lignes directrices applicables aux antigènes de référence
 - 5.2.2. Élaboration de lignes directrices pour d'autres réactifs de référence
 - 5.2.3. Projet d'établissement d'une Biobanque virtuelle de l'OIE : les prochaines étapes
 - **Biosécurité / biosûreté**
 - 5.3. Compte rendu de la réunion du comité technique de l'ISO, 11–13 novembre 2015, Geel, Belgique

6. Résolutions présentées lors de la Session générale

- 6.1. Résolutions préparées pour être présentées en mai 2016

7. Conférences, ateliers, réunions

- 7.1. Le point sur les formations destinées aux points focaux pour les laboratoires vétérinaires
7.2. Réunion COMPARE
7.3. Réunion GMI (Global Microbial Identifier), GMI9, 23-25 mai 2016, siège de la FAO, Rome, Italie
7.4. Le point sur la 8e réunion du Comité consultatif mixte sur la peste bovine, siège de l'OIE, 4-5 novembre 2015

8. Relations avec les autres Commissions

- 8.1. Questions transversales intéressant les Commissions spécialisées
- 8.1.1. Projet de chapitre sur la vaccination destiné au Code terrestre : structure du chapitre proposée par le Groupe ad hoc
- 8.2. Commission scientifique pour les maladies animales
- 8.2.1. Proposition de mise à jour du chapitre du *Manuel terrestre* sur la dermatose nodulaire contagieuse
Suivi depuis la précédente réunion
- 8.2.2. Faisabilité concrète d'exiger des fabricants de vaccins contre la fièvre aphteuse qu'ils fournissent des sérums destinés à l'étalonnage des tests
- 8.2.3. Révision du chapitre du *Manuel terrestre* sur l'encéphalopathie spongiforme bovine afin d'y ajouter une description des tests disponibles permettant de distinguer l'ESB atypique de l'ESB classique
- 8.2.4. Le point sur l'élaboration d'un étalon international de substitution pour le test à la tuberculine bovine
- 8.3. Commission des normes sanitaires pour les animaux terrestres : Réunion avec le Président
- 8.3.1. Infection par le virus de la fièvre catarrhale ovine
- 8.3.2. Infection par le complexe *Mycobacterium tuberculosis* (projet de nouveau chapitre 8.X)
Suivi depuis la précédente réunion
- 8.3.3. Divergences entre le *Code terrestre* et le *Manuel terrestre* concernant la collecte et le traitement de semence de bovins, de petits ruminants et de verrats
- 8.3.4. Définitions respectives d'une norme de l'OIE et d'une ligne directrice de l'OIE
- 8.3.5. Le point sur la mise à jour du chapitre du *Manuel terrestre* relatif à l'encéphalopathie spongiforme bovine
- 8.3.6. Désignation des maladies
- 8.3.7. Coordination du programme d'activités de la Commission du Code et de la Commission des normes biologiques

9. Informations diverses pertinentes

- 9.1. Le point sur le réseau OFFLU
- 9.2. État d'avancement de la mise en place d'un projet de réseau scientifique régional d'activités pilotes dédié à la péripneumonie contagieuse bovine
- 9.3. Conférence sous-régionale du GF-TADs (Plan-cadre mondial FAO/OIE pour la lutte progressive contre les maladies animales transfrontalières) sur les maladies des camélidés, Abu Dhabi, Émirats arabes unis, 14-16 février 2016
- 9.4. Le point sur le coronavirus responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)
- 9.5. Le point sur Ebola

10. Questions diverses

- 10.1. Programme de travail
- 10.2. Dates de la prochaine réunion de la Commission des normes biologiques : 30 août -2 septembre 2016

11. Adoption du rapport

RÉUNION DE LA COMMISSION DES NORMES BIOLOGIQUES DE L'OIE

Paris, 2–5 février 2016

Liste des participants

MEMBRES

Dre Beverly Schmitt*(Présidente)*National Veterinary Services
Laboratories, Diagnostic Virology
Laboratory, P.O. Box 844, Ames,
IA 50010

ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Tél. : (1-515) 337.75.32

Fax : (1-515) 337.73.48

beverly.j.schmitt@aphis.usda.gov**Dr Peter Daniels***(Membre)*25 Hermitage Road,
Geelong, Victoria 3220

AUSTRALIE

Tél. : (61) 419.10.32.62

danielspeter19@gmail.com**Dr Franck Berthe***(Vice-Président)*European Food Safety Authority, Head of
the Animal and Plant Health Unit, Via
Carlo Magno 1, Parma

ITALIE

Tél. : (39-0521) 036 870

Fax : (39-0521) 036 8770

Franck.Berthe@efsa.europa.eu**Dr Mehdi El Harrak***(Membre)*R&D Director, MCI Santé Animale,
BP278 ZI SO, 28810 Mohammedia

MAROC

Tél. : +212- 662 88.33.78

elharrak_m@hotmail.com**Dre Hualan Chen***(Vice-Présidente)*National Avian Influenza Reference
Laboratory, Animal Influenza Laboratory
of the Ministry of Agriculture, Harbin
Veterinary Research Institute, CAAS

427 Maduan Street, Harbin 150001

CHINE (RÉP. POP. DE)

Tél. : (86-451) 8593.5079

Fax : (86-451) 8273.3132

hlchen1@yahoo.com**Dr Anthony Fooks***(Membre)*Virology Department, Animal and Plant
Health Agency, New Haw, Addlestone
Surrey KT15 3NB

ROYAUME-UNI

Tél. : (44-1932) 35.78.40

Fax : (44-1932) 35.72.39

tony.fooks@apha.gsi.gov.uk

CONSULTANT RÉDACTEUR DU MANUEL TERRESTRE

Prof. Steven Edwards

c/o OIE 12, rue de Prony,

75017 Paris, FRANCE

Tél. : (33-1) 44.15.18.88

Fax : (33-1) 42.67.09.87

steve-oie@cabanas.waitrose.com

SIÈGE DE L'OIE

Dre Monique Eloit

Directrice générale, OIE

12, rue de Prony

75017 Paris, FRANCE

Tél. : (33-1) 44.15.18.88

Fax : (33-1) 42.67.09.87

m.eloit@oie.int**Dr Brian Evans**

Directeur général adjoint et Chef du

Service scientifique et technique

b.evans@oie.int**Dre Elisabeth Erlacher-Vindel**

Adjointe du Chef du Service scientifique

et technique

e.erlacher-vindel@oie.int**Dre Tomoko Ishibashi**

Chargée de mission, Service du

commerce international

t.ishibashi@oie.int**Mme Sara Linnane**

Rédactrice scientifique, Service

scientifique et technique

s.linnane@oie.int**Dr François Diaz**

Chargé de mission, Service scientifique

et technique

f.diaz@oie.int**Dr Gounalan Pavade**

Coordinateur OFFLU, Service

scientifique et technique

g.pavade@oie.int**Dre Min Kyung Park**

Chargée de mission, Service scientifique

et technique

m.park@oie.int**Dre Susanne Munstermann**

Chargée de projet, Service scientifique et

technique

s.munstermann@oie.int

**FORMULAIRE DE SOUMISSION D'UNE NOUVELLE METHODE D'ÉPREUVE
POUR LE MANUEL DES TESTS DE DIAGNOSTIC ET DES VACCINS
POUR LES ANIMAUX TERRESTRES DE L'OIE**

Il convient de lire le chapitre 1.1.5 *Principes de la validation des épreuves de diagnostic des maladies infectieuses* du *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres* de l'OIE (disponible sur le site Web de l'OIE à l'adresse suivante : <http://www.oie.int/en/international-standard-setting/terrestrial-manual/access-online/>). Il traite des principes de la validation, ce qui peut s'avérer très utile pour remplir ce formulaire. Des indications supplémentaires sont fournies dans la série de *Lignes directrices sur la validation* se trouvant dans la Partie 3 du *Manuel terrestre*.

L'épreuve doit être suffisamment détaillée pour permettre à un laboratoire de la reproduire et la valider en vue d'une utilisation locale. Il convient donc de décrire la procédure étape par étape.

Toutes les descriptions d'épreuve doivent comprendre (le cas échéant) :

- Le type de méthode utilisée pour l'épreuve
- Le ou les objectifs visés (la méthode appliquée pour l'épreuve de diagnostic doit être définie en termes d'objectif, d'espèce animale cible, d'agent(s) pathogène(s) cible(s) et d'échantillon(s) cible(s))

Les objectifs les plus courants sont :

1. L'obtention d'une population exempte d'infection (animaux non vaccinés)
 2. L'obtention d'un animal exempt d'infection avant tout déplacement
 3. Une contribution aux politiques d'éradication
 4. La confirmation des cas cliniques
 5. L'obtention de la prévalence de l'infection – la surveillance
 6. L'obtention du statut immunitaire d'un animal ou d'une population après la vaccination
- Les précautions particulières exigées pour l'échantillonnage
 - Le protocole, notamment : la préparation d'antisérums, d'antigènes, d'amorces, etc. / la disponibilité d'étalons internationaux / le temps/la température d'incubation / le matériel, les réactifs et les fournitures indispensables / le pH et la molarité des tampons / les unités d'activité biologique / les techniques de lavage
 - L'interprétation des résultats
 - Il est possible d'utiliser des tests « DIVA » afin de différencier les animaux vaccinés des animaux infectés. Ces tests relèvent généralement de l'un au moins des objectifs susmentionnés. Leurs caractéristiques de performance doivent s'aligner sur le vaccin concerné qui doit être décrit dans la section C du chapitre correspondant du *Manuel*.

Toute nouvelle procédure d'épreuve proposée en vue de son inclusion dans le chapitre doit s'accompagner d'un résumé de ses caractéristiques de performance (voir ci-dessous le modèle à suivre afin de décrire les caractéristiques de performance). Tous les réactifs doivent être décrits en utilisant des noms génériques scientifiquement corrects. Les noms commerciaux des réactifs, des kits de diagnostic ou des vaccins sont proscrits.

Vous trouverez des exemples de description des méthodes d'épreuves de diagnostic dans la partie B des chapitres consacrés aux maladies du *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres* (<http://www.oie.int/en/international-standard-setting/terrestrial-manual/access-online/>)

MODÈLE À SUIVRE AFIN DE DÉCRIRE LES CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE

1. Caractéristiques analytiques

1.1. Sensibilité analytique

Le seuil de détection (SD) désigne une mesure de la sensibilité analytique d'une épreuve. Le SD correspond à la quantité estimée d'analyte dans une matrice donnée qui produirait un résultat positif selon un pourcentage minimal donné.

1.2. Spécificité analytique

La spécificité analytique désigne la capacité de l'épreuve à distinguer l'analyte cible (ex. anticorps, organisme ou séquence génomique) d'analytes non-cibles, y compris les composants de la matrice.

1.3. Répétabilité

La répétabilité désigne le degré de convergence entre les résultats des répliques d'un échantillon obtenus lors de l'application d'une méthode d'épreuve identique dans un laboratoire donné et ce, tant au cours d'une application qu'entre plusieurs applications. La répétabilité est estimée en évaluant les variations observées entre les résultats des répliques.

2. Caractéristiques diagnostiques

2.1. Détermination des valeurs seuils (le cas échéant)

2.2. Sensibilité diagnostique

Elle désigne le pourcentage d'animaux de référence infectés ayant donné des résultats positifs lors de l'épreuve. Le nombre d'animaux de référence positifs, utilisés pour calculer la sensibilité diagnostique, doit être indiqué.

2.3. Spécificité diagnostique

Elle désigne le pourcentage d'animaux de référence non infectés ayant donné des résultats négatifs lors de l'épreuve. Le nombre d'animaux de référence négatifs, utilisés pour calculer la spécificité diagnostique, doit être indiqué.

3. Reproductibilité

La reproductibilité désigne la capacité d'une méthode d'épreuve à fournir des résultats cohérents, telle que déterminée au cours de l'estimation de la précision, lorsqu'elle est appliquée aux aliquotes des mêmes échantillons analysés dans différents laboratoires, situés de préférence dans des régions ou des pays distincts utilisant la même épreuve (protocole, réactifs et témoins).

S'il n'est pas possible de conduire une étude exhaustive de la reproductibilité, il convient toutefois de fournir au moins des estimations préliminaires de la reproductibilité de l'épreuve candidate en utilisant le panel sélectionné d'échantillons bien caractérisés afin de renforcer le statut d'acceptation provisoire de l'épreuve. La méthode de l'épreuve candidate est ensuite dupliquée en laboratoire dans au moins deux instituts différents, et le panel d'échantillons est évalué à l'aide de l'épreuve candidate dans chacun de ces laboratoires, en utilisant le même protocole, les mêmes réactifs que ceux spécifiés dans le protocole, et un matériel comparable. C'est une version simplifiée de l'étude de reproductibilité au stade 3 de la validation de l'épreuve.

Double-soulignement: BSC Janvier 2015 • Surlignage gris : Council Février 2015 • Surlignage jaune : BSC Février 2016

Recommandations pour les candidats à la désignation comme Laboratoire de référence de l'OIE

Veillez garder à l'esprit que les Laboratoires de référence de l'OIE doivent apporter des éléments de preuve de leur leadership scientifique et de leur capacité à remplir leur mandat : tous les candidats doivent idéalement être des laboratoires de référence nationaux et prouver qu'ils sont l'établissement de référence pour la maladie dans la région concernée ; ils doivent être en mesure de recevoir des échantillons provenant d'autres pays afin d'être soumis à des épreuves de diagnostic ; ils ne doivent prouver leur capacité et leur volonté à pas uniquement non seulement à participer aux contrôles des compétences mais également à en organiser ; ils doivent être en mesure d'offrir des services de diagnostic de confirmation, des matériaux de référence, des formations, etc., et ce, à l'échelle internationale ; et l'expert désigné doit avoir récemment publié de nombreux d'articles dans des revues à comité de lecture.

Les candidatures doivent être soumises 45 jours avant la date prévue pour la réunion en août/septembre de la Commission concernée (Commission des normes biologiques et Commission des normes sanitaires pour les animaux aquatiques en ce qui concerne les Laboratoires de référence de l'OIE pour les maladies des animaux terrestres et aquatiques, respectivement). Cette période de 45 jours laisse suffisamment de temps à l'OIE pour sélectionner, traduire en anglais, le cas échéant, et traiter les dossiers qui seront évalués par la Commission. Les échéances doivent être respectées afin de permettre une évaluation exhaustive des dossiers par les membres de la Commission avant sa réunion. Les candidatures reçues après l'échéance seront examinées lors de la prochaine réunion en août/septembre de la Commission, après la Session générale en mai.

Les demandes doivent être présentées conformément aux dispositions de l'article 1 du Règlement intérieur et doivent contenir les informations suivantes :

1. Nom de l'expert (curriculum vitae utilisant ce modèle insérer un simple curriculum vitae ainsi que tout élément d'information susceptible de démontrer la reconnaissance internationale de ses compétences : publications dans des revues à comité de lecture, prix et récompenses, appartenance à des conseils universitaires de haut niveau, par exemple).
2. Nom et adresse du laboratoire (numéros de téléphone et adresse électronique [numéros de télécopie ou site Internet, le cas échéant]).
3. Nom du responsable du laboratoire (Chef de laboratoire).
4. Montrer que des Dispositions légales et budgétaires pertinentes destinées à garantir la pérennité et le bon fonctionnement du laboratoire sont en place.
5. Fournir des Éléments justificatifs (certificats) de l'octroi de l'accréditation ISO 17025 ou de tout autre système équivalent de gestion de la qualité dans les laboratoires de diagnostic.
6. Détailler l'Expérience nationale et internationale dans les épreuves de diagnostic pour la maladie en conformité avec les normes de l'OIE (indiquer le nombre approximatif d'épreuves réalisées annuellement pour chaque technique).
7. Fournir un complément d'information sur les Compétences additionnelles en matière de techniques de diagnostic (techniques de caractérisation de l'agent de la maladie, techniques moléculaires, techniques d'anticorps monoclonaux, etc.), d'épidémiologie et de lutte contre la maladie.
8. Détailler l'Expérience dans la normalisation et la validation des épreuves de diagnostic.
9. Montrer la Capacité de production de réactifs (indiquer le détail des stocks actuels de réactifs pour la maladie).
10. Montrer la Capacité de réception et d'expédition internationale des prélèvements en temps voulu conformément aux spécifications en matière de transport et d'emballage des matériaux biologiques exposées dans le Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres de l'OIE, ainsi que dans le Code sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE et le Code sanitaire pour les animaux aquatiques de l'OIE.
11. Donner des Garanties visant le respect par le personnel du caractère confidentiel de certains sujets, résultats ou communications.

12. Fournir une liste des Projets en cours et réalisés de recherches et de mise au point de méthodes appliquées à la maladie, y compris une liste des publications sur la question.
13. Fournir une liste Organisation et participation régulières à des contrôles de compétences interlaboratoires que le laboratoire organise et auxquels il participe régulièrement.
14. Fournir une liste de sa Collaboration avec d'autres laboratoires, centres ou organisations.
15. Détailler la Formation et l'expérience en matière de consultation pour la maladie dans les 2 dernières années (cours proposés, nombre de personnes formées, exemples de consultations internationales).
16. Fournir une liste Organisation et participation à des réunions scientifiques que le laboratoire a organisées et auxquelles il a participé.
17. Fournir une liste de ses Contributions à l'élaboration ou à la révision de documents de référence (chapitres pour le *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres de l'OIE*, *des tests de diagnostic pour les animaux aquatiques de l'OIE*, fiches techniques, etc.).

La demande sera traitée par l'OIE conformément aux dispositions des articles 2, 3 et 4 du Règlement intérieur.

Un bref résumé des activités présentant un intérêt pour la désignation en qualité de Laboratoire de référence de l'OIE (pas plus d'une page) doit être inclus.

Les demandes ne doivent pas dépasser les 15–20 pages, avoir un format A4, un simple interligne et utiliser la police Times New Roman de taille 10 pt. Les annexes concernées (curriculum vitae de l'expert de référence proposé, certificats d'accréditation) peuvent être joints au document principal. Le document principal doit être rédigé dans l'une des langues officielles de l'OIE (anglais, français ou espagnol).

**RAPPORT DE LA RÉUNION DU GROUPE AD HOC
SUR LE REMPLACEMENT DE LA TUBERCULINE BOVINE DE RÉFÉRENCE INTERNATIONALE
Paris, 24–26 novembre 2015**

Le Groupe ad hoc sur le remplacement de la tuberculine bovine de référence internationale (ci-après désigné le « Groupe ») s'est réuni au Siège de l'OIE du 24 au 26 novembre 2015.

L'ordre du jour et la liste des participants figurent respectivement aux annexes I et II.

1. Ouverture de la réunion

Le Docteur Brian Evans, Directeur général adjoint et Chef du Service scientifique et technique de l'OIE, a accueilli les participants de la réunion au nom du Docteur Bernard Vallat, Directeur général de l'OIE, et de la Docteure Monique Eloit, future Directrice générale qui entamera son quinquennat en janvier 2016. Le Docteur Evans a rappelé au Groupe que l'OIE est l'organisation responsable de l'élaboration de normes internationales dans les domaines de la santé et du bien-être des animaux. La Docteure Eloit a ensuite présenté sa vision pour les Pays Membres de l'OIE. Elle compte ainsi poursuivre le renforcement de l'excellence scientifique, de la crédibilité et de l'intégrité de l'Organisation. Puis, le Docteur Evans a rappelé au Groupe l'importance de la tâche qui leur était confiée : une tuberculine de référence internationale constitue un outil essentiel pour les Pays Membres de l'OIE afin de les aider à lutter contre ou éradiquer la tuberculose bovine, une maladie prioritaire tant en santé animale qu'en santé humaine.

2. Désignation du président et du rapporteur

La réunion était présidée par le Docteur Steven Edwards et le Professeur Glyn Hewinson a fait office de rapporteur.

3. Présentations fournissant des informations générales la tuberculine bovine de référence internationale

Le Docteur Mei Mei Ho, MHRA-NIBSC¹, puis le Docteur Douwe Bakker ont présenté au Groupe des informations générales sur la tuberculine bovine de référence internationale (TBRI) et les raisons motivant la demande de cette nouvelle tuberculine de référence.

En 1982, l'OMS² a proposé d'instaurer un TBRI. La première TBRI fut produite en 1983 et donnée par le Central Diergeneeskundig Instituut à Rotterdam (Pays-Bas). Elle fut évaluée pour le compte de l'OMS par le Central Veterinary Laboratory (CVL) à Weybridge (Royaume-Uni), dans le cadre de la coordination d'une étude collaborative internationale, puis adoptée et désignée par l'OMS. À l'époque (1986), le CVL était un Laboratoire de référence de l'OMS pour les réactifs de référence biologiques internationaux. Par la suite, vers 1999, le CVL a renoncé à ce statut. Sa fonction ainsi que toutes les substances de référence, soit près de 2900 ampoules de TBRI, ont alors été transférées au MHRA-NIBSC, qui est le principal Centre collaborateur et Laboratoire international de l'OMS pour les réactifs de référence biologiques internationaux. Les substances de référence ont ensuite été conservées à -20°C et distribuées sur demande par le MHRA-NIBSC. La TBRI est destinée à être utilisée lors de l'étalonnage du contenu des préparations de référence nationales ou de travail en unités internationales (UI).

¹ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency-National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, Hertfordshire EN6 3QG, Royaume-Uni

² Organisation mondiale de la santé

Les préparations TBRI présentent les caractéristiques suivantes : elles sont contenues dans des ampoules de verre clair/neutre, ont été mises au point dans une solution tampon de glucose-phosphate contenant du phénol et ont été lyophilisées et scellées sous vide. Chaque ampoule contient 1,8 mg (écart-type [ET] 0,024 %) de PPD bovine (dérivé protéique purifié) ce qui correspond à 58 500 UI. Les ampoules sont conservées à -20°C dans des installations d'entreposage sûres et thermo-commandées, et expédiées à température ambiante.

Au vu de la baisse des stocks de TBRI, les Docteurs Ho et Bakker ont cité la nécessité de produire une nouvelle tuberculine de référence internationale et précisé que, pour y parvenir, il serait nécessaire de conduire une étude collaborative internationale afin de spécifier la quantité constituant une unité et déterminer la pertinence de la nouvelle tuberculine de référence internationale. Le Docteur Bakker a attiré l'attention sur les écarts notables observés, de par le monde, au niveau de l'activité de la tuberculine (pouvant varier au centuple) qui étayent ainsi la nécessité de disposer d'un TBRI et d'établir des protocoles plus stricts en ce qui concerne les tests d'activité de la tuberculine.

Le Docteur Bakker a exposé dans les grandes lignes les tests d'activité menés chez les cobayes et les tests obligatoires effectués chez les bovins afin d'étalonner un nouveau TBRI de substitution. Compte tenu du nombre restreint de laboratoires capables d'exécuter des tests d'activité sur des cobayes en utilisant l'AN5 vivant, il est impératif de valider et d'adopter ultérieurement l'emploi de *Mycobacterium bovis* AN5 tué par la chaleur, à la place de *M. bovis* AN5 vivant, pour sensibiliser les cobayes aux fins du test d'activité de la tuberculine. Les avantages qui en découleraient se traduiraient par une reproductibilité accrue, une plus grande sécurité et un coût plus intéressant. Le Docteur Bakker a également signalé l'effet gauche-droite observé chez les cobayes dont la réponse ne présente pas de symétrie bilatérale. Dès lors, il est essentiel de choisir un carré latin pour les sites d'inoculation dans le cadre des tests d'activité. La Docteure Carmen Casal a indiqué que chez les bovins la réponse à la tuberculine varie en fonction de l'emplacement de l'injection dans l'encolure et que, par conséquent, il est capital de concevoir des tests d'activité de type carré latin. De surcroît, la Docteure Casal a présenté certaines différences entre les protocoles actuellement utilisés pour valider l'activité biologique de la PPD bovine et certaines divergences quant à l'interprétation des épreuves.

En guise de conclusion, le Docteur Bakker a attiré l'attention du Groupe sur les sources des variations observées à l'issue des épreuves d'activité biologique menés chez les cobayes et les bovins afin de concevoir au mieux les tests d'activité pour le nouveau TBRI de substitution. Il a insisté sur le fait que toutes les souches de *M. bovis* AN5 utilisées par les fabricants n'étaient pas identiques.

4. Présentations sur l'état actuel de la tuberculine bovine de référence internationale

Les Docteurs Ho et Bakker ont fourni des informations générales sur la situation actuelle concernant la TBRI existante, âgé de près de 30 ans aujourd'hui. Les stocks diminuent et, ces dernières années, la qualité de certaines ampoules est devenue préoccupante. Le contenu des ampoules concernées n'est plus complètement soluble dans l'eau, certaines peuvent contenir des nanoparticules, d'autres peuvent avoir fui et d'autres encore sont manifestement en mauvais état en raison d'une hausse de leur teneur en humidité. Après un contrôle visuel, il ne reste plus environ que 1000 ampoules utilisables. Au cours des 2 dernières années, 200 ampoules par an ont été demandées. À ce rythme, le stock actuel ne durera que 4 à 5 ans.

5. Évaluation de la situation actuelle concernant la disponibilité de la tuberculine bovine de référence internationale

Le Groupe a discuté de la disponibilité actuelle de la TBRI.

Le Groupe a indiqué que, dans un proche avenir, le test cutané à la tuberculine servira de test de première ligne pour lutter contre la tuberculose bovine et sera exigé en tant que tel. Il a également insisté sur le fait que, bien que l'exécution du test de libération de l'interféron gamma (IGRA) soit recommandée en complément du test cutané, l'IGRA repose aussi sur l'emploi de la tuberculine bovine. Ainsi, en l'absence d'une tuberculine de référence internationale adéquate, l'avenir du diagnostic et de la maîtrise de la tuberculose bovine se trouve sérieusement menacé.

Le Groupe a discuté du délai nécessaire pour produire une nouvelle TBRI de substitution et a noté qu'il fallait commencer immédiatement à travailler sur la production d'un substitut afin de prévenir l'épuisement de la TBRI actuelle. Le Groupe a recommandé, qu'entre temps, la TBRI actuelle soit utilisée avec parcimonie en tant que préparation de référence primaire. Il faudrait également encourager les fabricants à produire leurs propres réactifs de référence internes étalonnés par rapport à la TBRI.

En 1986, l'OIE n'avait pas encore développé le concept de Laboratoires de référence, encore moins désigné de substances de référence. C'est donc l'OMS qui comblait ce vide en établissant certaines substances de référence vétérinaires, dont certaines continuent à être gérées par cette dernière. Avec le renforcement de l'OIE ces dernières années et une attention accrue portée par l'OMS sur les maladies humaines (y compris les questions afférentes au concept « Une seule santé »), le Groupe a estimé qu'il semblait approprié que toute nouvelle tuberculine bovine de référence internationale soit évaluée et étalonnée dans le cadre d'une étude internationale collaborative approuvée et conduite par l'OIE sous la direction d'un groupe d'experts qui pourrait se composer des membres du présent Groupe ad hoc. Cette approche a été soutenue par le représentant de l'OMS, le Docteur David Wood.

Le Groupe a convenu de la nécessité de produire un nouvel étalon et de mettre à disposition un nombre suffisant de récipients finaux remplis afin de répondre à la demande estimée, de préférence pour les 20 prochaines années, ce qui correspond à peu près à 5 000 ampoules. Chaque ampoule doit contenir 2 mg de protéines supérieures ou égales à 30 000 UI/mg. La substance en vrac doit être produite à partir de *M. bovis* AN5 en utilisant des procédures approuvées par l'OIE.

Le Groupe a recommandé la production et l'utilisation série normalisée d'agents de sensibilisation et de protocoles définis pour les tests d'activité aux fins de l'étude collaborative internationale.

De plus, il conviendrait d'employer un programme standard pour l'analyse des essais en parallèle et que le groupe d'experts responsable de l'étude sélectionne le programme à utiliser après avoir effectué une évaluation comparative des progiciels disponibles.

Le Groupe a élaboré, ci-dessous, un calendrier provisoire pour la production d'une nouvelle TBRI :

- Approbation, par la Commission des normes biologiques de l'OIE, de la proposition consistant à créer une nouvelle TBRI de substitution – Février 2016.
- Définir les critères de sélection pour la substance en vrac – Février 2016.
- L'OIE adresse aux fabricants une lettre sollicitant la substance en vrac et présentant des données techniques et l'OIE écrit également aux Laboratoires de référence responsables des tests préliminaires – Mars 2016.
- Définir le protocole des tests d'ici septembre 2016.
- La substance en vrac est sélectionnée et fournie à MHRA-NIBSC – Septembre 2016.
- Appel à participants pour l'Étude collaborative internationale – Septembre 2016.
- Remplissage d'essai des ampoules - Janvier 2017.
- Validation de la préparation du remplissage d'essai par deux Laboratoires de référence – Septembre 2017.
- Remplissage définitif de près de 5 000 ampoules – Décembre 2017.
- Préparer des doses d'immunisation de référence – *M. bovis* de souche AN5 tué par la chaleur et *M. bovis* de souche AN5 vivant pour les cobayes – Décembre 2017.
- Étude collaborative internationale – 2018.
- Soumission du rapport écrit à la Commission des normes biologiques de l'OIE en janvier 2019 et adoption par l'Assemblée mondiale – Mai 2019.
- Article soumis à un comité de lecture sur la caractérisation du nouveau TBRI de substitution.

6. Développement d'un protocole pour l'évaluation et l'adoption d'une nouvelle tuberculine bovine de référence internationale

Le Groupe a développé un protocole pour l'évaluation et l'adoption d'un nouveau TBRI de substitution (voir [annexe III](#)).

7. Élaboration d'orientations et discussions afin de déterminer qui pourrait se charger de la tâche et comment financer ce projet

Le Groupe a pris acte d'un autre problème. En raison de la nature du réactif de référence internationale proposé, il sera nécessaire de mener des études animales chez les bovins et les cobayes. Celles-ci seront onéreuses et longues. Il conviendrait également de prendre en compte les questions éthiques soulevées par les 3Rs (remplacement, réduction, raffinement). Le niveau de financement habituellement disponible pour le fonctionnement d'un

Laboratoire de référence est insuffisant pour ce projet. L'OIE doit donc se pencher sur le financement d'un tel projet tout en ne perdant pas de vue la grande importance de la tuberculose bovine pour la santé animale et la santé humaine de par le monde ainsi que la sérieuse menace posée par l'absence potentielle de TBRI, comme susmentionné au paragraphe 5. Deux des Laboratoires de référence de l'OIE se trouvent en Europe et un aux Amériques. Il est capital que les autres régions participent aussi à ce projet. Il faut, en outre, garder à l'esprit que la tuberculine (le produit de travail et non le réactif de référence internationale) doit avoir reçu une homologation/une autorisation de mise sur le marché dans les pays où elle est utilisée. Le réactif de référence internationale doit donc être conçu en prenant en considération les exigences édictées par les organismes réglementaires.

8. Questions diverses

8.1. Substitut à la tuberculine obtenu avec d'autres antigènes spécifiques de *Mycobacterium bovis* et stratégie DIVA (détection de l'infection chez les animaux vaccinés)

Des informations ont été soumises concernant une nouvelle approche qui permettrait de diagnostiquer la tuberculose bovine à l'aide de certains antigènes de *M. bovis*. Le Groupe a estimé que ces nouvelles étaient prometteuses pour l'avenir mais que ce mélange d'antigènes ne répondait pas aux besoins énoncés concernant la tuberculine. Il conviendrait donc de considérer ces nouveaux éléments comme une nouvelle approche en matière de diagnostic. Si celle-ci vise à remplacer le test à la tuberculine actuellement utilisé, elle devra alors être validée à cette fin conformément à la procédure de validation de l'OIE. Si cette approche est destinée à être utilisée comme un test DIVA, elle devra alors obtenir une validation distincte à cette fin.

9. Conclusions

9.1. Principales recommandations

Le Groupe a recommandé que :

1. Une nouvelle TBRI de substitution soit évaluée et étalonnée dans le cadre d'une étude collaborative internationale, puis entérinée par la Commission des normes biologiques de l'OIE.
2. La TBRI actuelle soit utilisée avec parcimonie en qualité de préparation de référence primaire. Les fabricants doivent être encouragés à produire leurs propres réactifs de référence internes étalonnés par rapport à la TBRI.
3. Les membres du présent Groupe ad hoc supervisent la mise en oeuvre de cette étude.
4. Une série normalisée d'agents de sensibilisation et des protocoles pour les tests d'activité biologique soient produits et utilisés aux fins de l'étude collaborative internationale.

9.2. Autres recommandations du Groupe

Le Groupe a recommandé : la révision de la section du *Manuel terrestre* de l'OIE portant sur la production de tuberculine et les tests d'activité biologique de manière à la rendre plus contraignante et réduire ainsi les variations constatées au niveau de la qualité de la tuberculine PPD ; ainsi que l'actualisation du chapitre à l'aide du modèle actuellement proposé par l'OIE. Le projet de révision des textes doit être achevé d'ici septembre 2016. Le Groupe a également recommandé que cette tâche soit confiée aux experts des Laboratoires de référence de l'OIE et aux membres de ce Groupe ad hoc.

La révision du chapitre du *Manuel terrestre* doit prendre en compte les autres normes nationales et internationales existantes écrites.

Le Groupe a recommandé que l'OIE informe la Pharmacopée européenne de la proposition de créer une nouvelle TBRI de substitution, ainsi que de son intention de réviser le *Manuel terrestre*, et d'inviter cette dernière à coordonner la révision de ses textes avec le chapitre de l'OIE mis à jour.

La souche de AN5 utilisée à des fins de production de tuberculine et de sensibilisation dans le cadre des tests d'activité biologique doit pouvoir être tracée jusqu'à sa source originale. Le Groupe a recommandé que le Laboratoire de référence de l'Union européenne pour la tuberculose bovine (EURL) détienne des stocks de source primaire d'AN5 et que cette souche soit séquencée.

Le Groupe a recommandé de se pencher sur la situation actuelle de la tuberculine aviaire de référence internationale et sur les futures exigences en la matière.

Le Groupe a recommandé d'encourager la conduite d'études en vue de remplacer l'utilisation d'épreuves *in vitro* avec des animaux vivants lors de la future création d'autres étalons pour la tuberculine.

Le Groupe a également recommandé d'encourager l'EURL à déposer sa candidature au statut de Laboratoire de référence de l'OIE.

En guise de conclusion, le Groupe a recommandé que le MHRA-NIBSC continue à détenir et distribuer la nouvelle TBRI de substitution une fois créé.

10. Finalisation et adoption du projet de rapport

Le Groupe ad hoc a finalisé et adopté le projet de rapport.

.../Annexes

Annexe I

**GROUPE AD HOC SUR LE REMPLACEMENT DE LA
TUBERCULINE BOVINE DE RÉFÉRENCE INTERNATIONALE
Paris, 24–26 novembre 2015**

Ordre du jour

1. Ouverture de la réunion
 2. Désignation du président et du rapporteur
 3. Présentations fournissant des informations générales la tuberculine bovine de référence internationale
 4. Présentations sur l'état actuel de la tuberculine bovine de référence internationale
 5. Évaluation de la situation actuelle concernant la disponibilité de la tuberculine bovine de référence internationale
 6. Développement d'un protocole pour l'évaluation et l'adoption d'une nouvelle tuberculine bovine de référence internationale
 7. Élaboration d'orientations et discussions afin de déterminer qui pourrait se charger de la tâche et comment financer ce projet
 8. Questions diverses
 9. Conclusions
 10. Finalisation et adoption du projet de rapport
-

**GROUPE AD HOC SUR LE REMPLACEMENT DE LA
TUBERCULINE BOVINE DE RÉFÉRENCE INTERNATIONALE**

Paris, 24–26 novembre 2015

Liste des participants

MEMBRES

Dr Steven Edwards

(Président)

c/o OIE 12 rue de Prony

75017 Paris, FRANCE

Tél. : (+33-[0]1) 44.15.18.88

Fax : (+33-[0]1) 42.67.09.87

steve-oie@cabanas.waitrose.com

Dre María Laura Boschioli-Cara

Anses, Unité Zoonoses Bactériennes

Laboratoire de santé animale

23 avenue du Général de Gaulle

94706 Maisons-Alfort Cedex

FRANCE

Tél. : (+33-[0]1) 49 77 13 00

Fa : (+33-[0]1) 49 77 13 44

Maria-laura.boschioli@anses.fr

Prof. Glyn Hewinson

Animal and Plant Health Agency

New Haw, Addlestone

Surrey KT15 3NB

Weybridge

ROYAUME-UNI

Tél. : (+44-1932) 34.11.11

Fax : (+44-1932) 34.70.46

glyn.hewinson@apha.gsi.gov.uk

Dr Bernardo Alonso

Gerencia de Laboratorios (GELAB) del
Servicio Nacional de Sanidad y

Calidad, Agroalimentaria (SENASA)

Avda A. Fleming 1653, 1640 Martínez

Pcia de Buenos Aires, ARGENTINE

Tél. : (+54-11) 48.36.19.92 / 11.73

Fax : (+54-11) 48.36.19.92

balonso@senasa.gov.ar

Dr Mei Mei Ho

Principal Scientist,

Bacteriology Division, MHRA-

NIBSC,

Blanche Lane, South Mimms,

Potters Bar, Herts., EN6 3QG,

ROYAUME-UNI

Mei.Ho@nibsc.org

Dr David Wood

Coordinateur, Technologies Standards

and Norms (TSN) Team, Essential

Medicines and Health Products (EMP)

Department, Health Systems and

Innovation (HIS) Cluster, Organisation

mondiale de la santé, Avenue Appia 20,

1211 Genève 27, SUISSE

woodd@who.int

Dr Douwe Bakker

Formerly Central Veterinary Institute

Wageningen

PAYS-BAS

douwe.bakker@kpnmail.nl

Mme Carmen Casal

European Union Reference Laboratory

for Bovine Tuberculosis, VISAVET

Health Surveillance Centre,

Universidad Complutense Madrid,

Avda. Puerta de Hierro s/n, 28040

Madrid, ESPAGNE

carmen_casal@visavet.ucm.es

Dr Randal Capsel

*(a participé par consultation
téléphonie)*

National Veterinary Services

Laboratories, USDA, APHIS,

Veterinary Services, P.O. Box 844

Ames, Iowa 50010,

ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Randy.T.Capsel@aphis.usda.gov

REPRÉSENTANT DE LA COMMISSION DES NORMES BIOLOGIQUES

Dr Mehdi El Harrak

(Membre)

R&D Director, MCI Santé Animale,

BP278 ZI SO, 28810 Mohammédia

MAROC

Tel. : +212- 662 88.33.78

elharrak_m@hotmail.com

SIÈGE DE L'OIE

Dr Bernard Vallat

Directeur général

OIE 12 rue de Prony

75017 Paris, FRANCE

Tél. : (33-1) 44.15.18.88

Fax : (33-1) 42.67.09.87

oie@oie.int

Dr Brian Evans

Directeur général adjoint et Chef du

Service scientifique et technique(SST)

b.evans@oie.int

Dr Alain Dehove

Directeur financier

a.dehove@oie.int

Dr François Diaz

Chargé de mission, SST

f.diaz@oie.int

Dre Simona Forcella

Chargée de mission, SST

s.forcella@oie.int

Mme Sara Linnane

Secrétaire de rédaction scientifique,

SST

s.linnane@oie.int

Annexe III

Protocole pour l'évaluation et l'adoption du remplacement de la tuberculine bovine de référence internationale

Le 1^{er} réactif de référence internationale pour le dérivé protéique purifié (PPD) de la tuberculine bovine a été conçu par l'OMS³ en 1986 et est actuellement détenu par le Laboratoire international de l'OMS pour les étalons biologiques, le MHRA-NIBSC⁴, au Royaume-Uni. En raison de la baisse des stocks de la tuberculine bovine de référence internationale, une proposition a été développée afin d'évaluer et étalonner un réactif de référence internationale de substitution. L'objectif visé consiste à produire une nouvelle tuberculine bovine de référence internationale en quantité suffisante afin de pouvoir répondre aux besoins mondiaux pour les 20 prochaines années. Pour y parvenir, il faudra conduire des études sur les animaux et, par conséquent, lever des fonds. Il est convenu que l'OIE doit se poser en chef de file dans l'évaluation et la désignation de ce réactif de référence de substitution. La conduite et la supervision de l'étude devraient être confiées à un groupe d'experts. L'étude sera menée en partenariat avec les Laboratoires de référence de l'OIE pour la tuberculose bovine, d'autres experts renommés et le MHRA-NIBSC (en qualité de détenteur du réactif de référence actuel et pour son expertise dans l'évaluation, la désignation et la conservation des préparations du réactif de référence). Le protocole pour l'étude proposé est présenté ci-après.

1. Production

Les fabricants de tuberculine seront invités à donner une substance candidate en vrac accompagnée de certificats d'analyse indiquant la toxicité, la stérilité, l'effet sensibilisant, la spécificité et l'activité. Deux substances candidates au moins seront sélectionnées en vue d'être analysées et évaluées plus en profondeur à l'aide de méthodes conformes aux processus de production reconnus. La tuberculine sera obtenue à partir de fractions solubles dans l'eau préparées en chauffant à la vapeur lâchée librement, puis en filtrant des cultures de *M. bovis* de souche AN5 élevées dans un milieu synthétique liquide. La fraction active du filtrat, composée essentiellement de protéines, sera isolée par précipitation, lavée et fera l'objet d'une nouvelle dissolution dans une solution tampon de glucose-phosphate dépourvue de conservateur. La préparation stérile finale sera conservée par le MHRA-NIBSC comme substance en vrac en attendant l'étalonnage du nouvel étalon. Un petit nombre d'ampoules test renfermant la préparation lyophilisée, contenant chacune 2 mg de protéines, sera produit en vue d'une première analyse. Les préparations candidates en vrac dont les performances seront satisfaisantes au cours de l'évaluation préliminaire seront ensuite lyophilisées et conditionnées dans des ampoules de 2 mg. Ces ampoules seront utilisées dans le cadre d'une étude collaborative internationale afin de spécifier la quantité constituant une unité et déterminer l'activité des préparations, dont l'une sera sélectionnée en qualité de tuberculine bovine de référence internationale. Elle sera définie en unités internationales après avoir été étalonnée par rapport au réactif de référence actuel.

2. Évaluation préliminaire

L'objectif de l'évaluation préliminaire consiste à valider la procédure de lyophilisation et la pertinence des préparations candidates. Un ou deux Laboratoires de référence renommés pour la tuberculose bovine seront invités à effectuer une évaluation préliminaire chez des cobayes sensibilisés avec le bacille *M. bovis* de souche AN5 inactivé. Ils recevront le réactif de référence actuel ainsi que les préparations pré-lyophilisées et lyophilisées des deux préparations candidates, qui seront évaluées comme suit.

2.1. Activité

Pour chaque préparation candidate, sensibiliser au moins neuf cobayes albinos, pesant chacun de 300 à 500 g, par une injection intramusculaire profonde d'une dose appropriée de *M. bovis* de souche AN5 inactivé par la chaleur en suspension dans une solution tampon et transformé en émulsion avec l'adjuvant incomplet de Freund. Quatre semaines au moins après la sensibilisation des cobayes, raser les flancs des animaux afin de disposer de l'espace nécessaire pour un maximum de quatre points d'injection de chaque côté. Préparer des dilutions de la préparation à examiner et de la préparation de référence en utilisant une solution saline isotonique tamponnée de phosphates (pH entre 6,5 et 7,5) contenant 0,005 g/litre de polysorbate 80. Utiliser au moins trois doses de la préparation de référence et autant de la préparation candidate à examiner. Choisir les doses de sorte que les lésions produites aient un diamètre de 8 à 25 mm. Répartir les dilutions de manière

³ Organisation mondiale de la santé

⁴ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, Hertfordshire EN6 3QG, Royaume-Uni

aléatoire sur les points en utilisant un carré latin. Injecter chaque dose par voie intradermique dans un volume constant de 0,1 ou 0,2 ml. Après 24 à 48 heures, mesurer les diamètres des lésions et calculer le résultat du test, en utilisant les méthodes statistiques habituelles et en se basant sur l'hypothèse que les diamètres des lésions sont directement proportionnels au logarithme de la concentration de tuberculine.

Le test n'est valable que si les limites d'erreur ($p = 0,95$) sont supérieures ou égales à 50 % et inférieures ou égales à 200 % de l'activité estimée, l'activité déclarée de l'étalon étant de 100 %. L'activité estimée est supérieure ou égale à 66 % et inférieure ou égale à 150 % de l'activité déclarée. L'activité déclarée est supérieure ou égale à 30 000 UI/mg.

Les résultats et les données brutes seront soumis au MHRA-NIBSC afin d'être analysés et évalués par le groupe d'experts dirigeant l'étude.

Chaque laboratoire devra se doter de 38 cobayes albinos.⁵

2.2. Spécificité

Les réactifs de référence candidats sont testés contre la tuberculine PPD aviaire de référence par un essai en quatre points chez des cobayes sensibilisés avec *M. avium* (souche D4ER), comprenant deux dilutions à intervalles de 25 de chaque tuberculine. Les quantités de 0,03 mg et 0,0012 mg de tuberculine PPD aviaire testées, correspondant à environ 1500 et 60 UI respectivement, sont choisies car ces doses provoquent des réactions cutanées bien lisibles. Dans l'un des essais, les réactifs de référence candidats sont comparés à la tuberculine bovine de référence internationale actuelle chez huit cobayes en effectuant huit injections par voie intradermique chez chaque animal et en utilisant un carré latin complet équilibré. La lecture des résultats et l'évaluation statistique sont identiques au test d'activité. La réponse à la PPD bovine des cobayes sensibilisés avec *M. avium* doit être inférieure ou égale à 10 % par rapport à leur réponse à la PPD aviaire.

Chaque laboratoire devra se doter de 8 cobayes albinos (soit 16 en tout).

3. Étude collaborative internationale

L'étude sera coordonnée par le MHRA-NIBSC sous la direction du groupe d'experts et la supervision de la Commission des normes biologiques de l'OIE. Un questionnaire sera adressé par le MHRA-NIBSC aux participants potentiels. Il comprendra notamment des questions concernant les tests d'activité qu'ils sont en mesure d'exécuter en utilisant des cobayes ou des bovins, la sensibilisation à *M. bovis* vivant ou inactivé, et, dans le cas des bovins, des réacteurs positifs infectés expérimentalement ou naturels. Il sera également demandé aux participants leur aptitude et leur volonté à effectuer, dans un délai imparti, les épreuves requises en s'appuyant sur un protocole d'étude commun. Les participants seront sélectionnés par le groupe d'experts en fonction de leurs réponses. Le nombre de laboratoires participants ciblé est le suivant : 10 pour travailler avec des cobayes sensibilisés avec *M. bovis* vivant, 10 pour travailler avec des cobayes sensibilisés avec *M. bovis* de souche AN5 tué par la chaleur, 5 pour travailler avec des bovins réacteurs sensibilisés naturellement et 4 avec des bovins sensibilisés après avoir été infectés expérimentalement. Si ces nombres ne sont pas atteints, le groupe d'experts dirigeant l'étude reconsidèrera la conception de l'étude.

3.1 Sensibilisation de cobayes avec *M. bovis* inactivé

Il sera demandé à chaque participant de tester chacune des préparations candidates dans le cadre de trois expérimentations distinctes. Pour chaque préparation candidate, sensibiliser au moins neuf cobayes albinos, pesant chacun entre 300 et 500 g, par une injection intramusculaire profonde d'une dose appropriée de *M. bovis* de souche AN5 inactivé par la chaleur en suspension dans une solution tampon et transformé en émulsion avec l'adjuvant incomplet de Freund. Un stock de référence de AN5 inactivé sera distribué aux participants dans un souci de conformité. Quatre semaines au moins après la sensibilisation des cobayes, raser les flancs des animaux afin de disposer de l'espace nécessaire pour un maximum de quatre points d'injection de chaque côté. Préparer des dilutions de la préparation à examiner et de la préparation de référence en utilisant une solution saline isotonique tamponnée de phosphates (pH entre 6,5 et 7,5) contenant 0,005 g/litre de polysorbate 80. Utiliser au moins trois doses de la préparation de référence et autant de la préparation candidate à examiner. Choisir les doses de sorte que les lésions produites aient un diamètre de 8 à 25 mm. Répartir les dilutions de manière aléatoire sur les points en utilisant un carré latin. Injecter chaque dose par voie intradermique dans un volume constant de 0,1 ou 0,2 ml. Après 24 à 48 heures, mesurer les diamètres des lésions et calculer le résultat du test, en utilisant les méthodes statistiques habituelles et en se basant sur l'hypothèse que les diamètres des lésions sont directement proportionnels au logarithme de la concentration des tuberculines.

⁵ Le nombre d'animaux proposés comprend les animaux de remplacement en cas d'imprévu.

Les résultats et les données brutes seront soumis au MHRA-NIBSC afin d'être analysés et évalués par le groupe d'experts dirigeant l'étude.

Chaque laboratoire devra se doter de 60 cobayes albinos.

3.2 Sensibilisation de cobayes avec *M. bovis* vivant

La procédure à suivre est semblable à celle mentionnée au point précédant à quelques différences près. Au lieu d'utiliser du *M. bovis* de souche AN5 inactivé, l'injection intramusculaire profonde utilise 0,0001 mg de masse humide de *M. bovis* vivant de souche AN5, en suspension dans 0,5 ml d'une solution de 9 g/litre de chlorure de sodium. Il sera demandé à chaque participant de tester chacune des préparations candidates dans le cadre de trois expérimentations distinctes.

Les résultats et les données brutes seront soumis au MHRA-NIBSC afin d'être analysés et évalués par le groupe d'experts dirigeant l'étude.

Chaque laboratoire devra se doter de 60 cobayes albinos.

3.3 Bovins réacteurs

Les bovins doivent provenir de cas décelés sur le terrain et de troupeaux infectés qui ont réagi positivement tant au test cutané à la tuberculine, les lésions produites présentant un diamètre compris entre 3 et 15 mm, qu'au dosage de l'interféron gamma. Ils doivent être maintenus isolés pendant au moins 8 semaines. Les préparations candidates sont testées contre la tuberculine bovine de référence internationale par un essai en quatre points utilisant deux dilutions à un intervalle de 25 de chaque tuberculine. Pour la normalisation, 0,1 et 0,02 mg de tuberculine PPD sont injectés puisque ces volumes correspondent à environ 3250 et 650 UI respectivement. Les préparations candidates sont diluées de telle façon que les mêmes poids de protéine soient appliqués. Le volume d'injection est de 0,1 ml, et la distance entre les sites d'infection au milieu de l'aire cervicale est de 15 à 20 cm. Dans un essai, les préparations candidates sont comparées avec la tuberculine bovine de référence internationale chez dix bovins réacteurs, en appliquant huit injections intradermiques par animal sur les deux côtés de l'encolure, et en employant un carré latin complet équilibré. L'épaisseur de la peau au site de chaque injection est mesurée avec un pied à coulisse en dixième de millimètre, aussi exactement que possible, avant et 72 heures après l'injection.

Les résultats sont statistiquement évalués en utilisant les mêmes méthodes de référence pour les essais en parallèle que celles employées dans les tests d'activité chez les cobayes. Les résultats et les données brutes seront soumis au MHRA-NIBSC afin d'être analysés et évalués par le groupe d'experts dirigeant l'étude.

Il sera demandé à chaque participant de tester chacune des préparations candidates dans le cadre de trois expérimentations distinctes. Il leur faudra, à cet effet, disposer d'au moins 30 bovins réacteurs âgés d'au moins 6 mois.

3.4 Bovins infectés expérimentalement

Il sera demandé aux participants de proposer leur méthode d'infection expérimentale, y compris la dose et la souche de *M. bovis* à utiliser pour effectuer la sensibilisation. Le test à la tuberculine doit être exécuté comme susmentionné, au moins 6 semaines après l'inoculation. Il leur faudra, à cet effet, disposer d'au moins 8 bêtes âgées d'au moins 6 mois.

Les résultats et les données brutes seront soumis au MHRA-NIBSC afin d'être analysés et évalués par le groupe d'experts dirigeant l'étude.

Il sera demandé à chaque participant de tester chacune des préparations candidates dans le cadre de trois expérimentations distinctes. Il leur faudra, à cet effet, disposer d'au moins 24 bovins âgés d'au moins 6 mois.

3.5 Tests de stabilité

Le MHRA-NIBSC préparera des échantillons pour le test de stabilité thermique accélérée. Les ampoules contenant les préparations de remplissage définitives seront incubées à différentes températures (à savoir, -20°C, 4°C, 37°C) pendant un laps de temps plus ou moins long (à savoir, 3, 6, 12, 24 mois). Ces échantillons ne devront être testés qu'une seule fois par un Laboratoire de référence en utilisant des cobayes sensibilisés

avec le bacille de souche AN5 tué par la chaleur. En fonction des progrès observés dans le cadre de l'étude collaborative internationale, il se peut que le test de stabilité effectué pendant le laps de temps le plus long ne soit pas fini lorsque toutes les autres données à l'appui de l'adoption du nouveau réactif de référence seront prêtes. Si tel est le cas, les échantillons ultérieurs pourront être testés après l'adoption (il s'agit là d'un usage courant pour les autres étalons).

L'exécution d'un test de stabilité sur deux préparations candidates, utilisant trois températures et quatre points dans le temps, nécessitera 144 cobayes en tout, pour comparer les échantillons qui ont été soumis à deux températures d'incubation différentes (4°C ou 37°C) avec l'échantillon conservé à -20°C.

4. Rapport de l'étude collaborative internationale

Un projet de rapport sera préparé par le groupe d'experts dirigeant l'étude. Un exemplaire du projet de rapport sera adressé à chaque participant accompagné du code utilisé pour identifier leur propre laboratoire. Les participants doivent confirmer les points suivants :

- i) la bonne interprétation de leurs données dans l'analyse ;
- ii) la substance proposée peut servir de réactif de référence aux fins définies ; et
- iii) la spécification de la quantité constituant une unité est adéquate.

Le rapport final sera soumis à la Commission des normes biologiques de l'OIE.

**GROUPE AD HOC SUR LE SÉQUENÇAGE À HAUT DÉBIT,
LA BIOINFORMATIQUE ET LA GÉNOMIQUE COMPUTATIONNELLE (SHD-BGC)
Paris, 7–9 décembre 2015**

Le Groupe ad hoc de l'OIE sur le séquençage à haut débit, la bioinformatique et la génomique computationnelle (SHD-BGC) s'est réuni pour la troisième fois au Siège de l'OIE du 7 au 9 décembre 2015.

L'ordre du jour et la liste des participants figurent respectivement aux annexes I et II du présent rapport.

1. Ouverture de la réunion

La Docteure Elisabeth Erlacher-Vindel, Adjointe au Chef du Service scientifique et technique, a accueilli les participants au nom du Docteur Bernard Vallat, Directeur général de l'OIE, et de la Docteure Monique Eloit, future Directrice générale qui entamera son quinquennat en janvier 2016. La Docteure Erlacher-Vindel a expliqué que la tâche spécifique confiée au Groupe consistait à développer un plan clair et détaillé sur la manière de mettre en œuvre le projet de plateforme de l'OIE intitulé *Création d'une Plateforme de l'OIE pour la collecte et la gestion des séquences génomiques en santé animale* qui viendra compléter la base de données épidémiologiques au sein de WAHIS¹.

2. Désignation du président et du rapporteur

La réunion était présidée par le Professeur Massimo Palmarini et le Docteur Antonino Caminiti a fait office de rapporteur.

3. Le point sur les actions menées depuis la dernière réunion du Groupe ad hoc

Lors de sa dernière réunion en novembre 2014, le Groupe a convenu qu'il serait intéressant de développer des normes spécifiques pour le SHD-BGC en vue de leur inclusion dans le *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres* (ci-après désigné « *Manuel terrestre* ») de l'OIE et guider ainsi les utilisateurs potentiels de cette technologie pour les besoins de la santé animale. À cette fin, un chapitre introductif intitulé *Normes pour le séquençage à haut débit, la bioinformatique et la génomique computationnelle* a été rédigé et adressé aux Pays Membres de l'OIE en octobre 2015 afin de recevoir une première série de commentaires. Si le chapitre est bien accueilli, il pourrait être proposé pour adoption à l'Assemblée en mai 2016.

En outre, le Groupe avait précédemment contribué au programme du séminaire sur une journée de l'OIE intitulé *Nouvelles technologies de diagnostic et établissement de normes internationales* qui s'est tenu le 17 juin 2015 à Saskatoon (Canada) dans le cadre du Symposium de la WAVLD². Les onze présentations ont mis en exergue une panoplie de nouveaux outils, y compris le SHD-BGC, ainsi que les problèmes et les défis susceptibles de les accompagner. Lorsque ces nouvelles technologies sont associées aux informations épidémiologiques, elles gagnent en robustesse. Les participants ont trouvé le séminaire très enrichissant, utile, opportun et important sur le plan scientifique. Les présentations PowerPoint et les extraits du séminaire de l'OIE sont disponibles sur le site Web de l'OIE à l'adresse suivante : <http://www.oie.int/eng/WAVLD2015/presentations.htm>.

¹ WAHIS : Système mondial d'information sanitaire

² WAVLD : Association mondiale des spécialistes des laboratoires de diagnostic vétérinaire

4. Examen du projet de programme de travail et évaluation de ce qui a été accompli ainsi que des étapes à mettre en place afin d'exécuter le projet de plateforme

Le Groupe a pris note de la recommandation n° 2 de la Résolution n° 33, adoptée par l'Assemblée mondiale de l'OIE en mai 2015, qui stipule que : « L'OIE établit une plateforme destinée à recueillir et à gérer les séquences génomiques partielles et complètes (y compris l'attribution du génotype) en vue d'intégrer les données relatives aux séquences génomiques dans le système WAHIS (World Animal Health Information System) de l'OIE avec le soutien collectif des Centres de référence de l'OIE et l'implication de tous les Pays Membres de l'OIE. »

Conformément à cette recommandation, le Groupe a proposé que le modèle initial pour la plateforme de l'OIE repose sur la création d'un système centralisé et non décentralisé.

L'inclusion dans WAHIS de la base de données de l'OIE sur le séquençage vise à mettre à disposition, de manière permanente et officielle, des informations sur les séquences génétiques (de préférence sur les séquences de génome entier) des agents pathogènes et infectieux qui ont été rapportés dans WAHIS par les Pays Membres, que ce soit dans le cadre de rapports de notification immédiate ou de rapports semestriels. (NB : l'objectif de cette base de données NE consiste PAS à offrir des renseignements exhaustifs et complets sur les séquences des agents infectieux détectés dans les populations animales, mais plutôt à fournir des informations sur les agents pathogènes et infectieux impliqués dans les événements de santé animale rapportés par les Pays Membres.)

Le Groupe a proposé que l'OIE se concentre prioritairement sur la création de cette plateforme génomique qu'elle gèrera par la suite. La mise sur pied de bases de données institutionnelles connexes ainsi que de bases de données plus vastes sur les agents pathogènes associées à la plateforme constitue également un objectif souhaitable qui sera poursuivi à une étape ultérieure une fois la plateforme établie. Ceci nécessitera la pleine participation des Centres de référence de l'OIE et des autres communautés d'experts.

La création de modules accompagnés d'outils d'analyse sera également utile mais non indispensable au stade initial du projet. Il conviendrait, toutefois, d'envisager de développer des modules à la fois pour faciliter le téléchargement en amont de séquences organisées au niveau local, dans le cadre de ce projet, et contribuer à la mise en œuvre du projet lorsqu'il en sera à ce stade.

Cette approche répond au mieux aux dispositions de la Résolution n° 33 et permettra également d'aboutir à un projet réalisable et ciblé.

5. Évaluation du projet pilote et présentation détaillée des étapes nécessaires à son exécution

Le Groupe s'est appuyé sur les termes de référence pour fixer les deux objectifs du projet de plateforme de l'OIE :

1. Création d'une plateforme génomique des agents pathogènes
 - a) Affiner la vision pour la plateforme ;
 - b) Proposer les étapes suivantes pour sa mise en œuvre.
2. Définition des normes à suivre en ce qui concerne les données relatives aux séquences qui seront téléchargées vers la plateforme.

Le Groupe a convenu que la principale tâche de la présente réunion consisterait à réviser l'esquisse du projet pilote. Ce document (voir [annexe III](#)) présente en détail les objectifs, la stratégie et l'architecture de la plateforme de l'OIE. La seconde tâche consisterait à formuler, d'un commun accord, des remarques sur le projet de chapitre à inclure dans le *Manuel terrestre*. Ces commentaires, ainsi que ceux soumis par les Pays Membres de l'OIE, seront examinés par la Commission des normes biologiques de l'OIE.

Les recommandations pratiques quant à la création de la plateforme génomique sont les suivantes :

1. La désignation d'un Responsable de projet à temps plein qui travaillera dans le cadre de la prochaine version de WAHIS. Sa tâche consistera à définir les spécifications techniques de la plateforme génomique, y compris la connectivité du système dans un premier temps. Le Responsable de projet doit être basé au Siège de l'OIE afin de collaborer étroitement avec le Service de l'administration, de la logistique et des publications, le Service d'information et d'analyse de la santé animale mondiale et le Service scientifique et technique.

2. Le Groupe ad hoc pourrait offrir ses conseils et son appui au Responsable de projet et se réunir régulièrement afin de suivre la mise en œuvre du projet. Ceci permettrait de renforcer les liens avec la Commission des normes biologiques et de faire preuve de transparence à l'égard des Pays Membres.
3. Une fois les spécifications techniques du projet finalisées, il conviendrait de lancer un appel d'offres dans le cadre du projet WAHIS.

Les membres du Groupe ont discuté du projet de chapitre du *Manuel terrestre* et ont aidé à identifier les étapes du processus qui n'étaient pas pleinement couvertes par le libellé. Le Groupe a formulé des recommandations en conséquence, qui seront examinées lors de la révision globale du chapitre. Parmi celles-ci figuraient la nécessité d'identifier clairement la finalité de l'application de cette technologie, les spécimens considérés comme appropriés à cette fin et les préparations correspondantes des échantillons qui seront analysés, ainsi que la préparation et le contrôle qualité des données sur les séquences. Une version consolidée du chapitre sera transmise à la Commission des normes biologiques afin qu'elle l'examine de concert avec les commentaires des Pays Membres.

6. Questions diverses

Aucunes

7. Finalisation et adoption du projet de rapport

Le Groupe ad hoc a finalisé et adopté le projet de rapport.

.../Annexes

Annexe I

**GROUPE AD HOC SUR LE SÉQUENÇAGE À HAUT DÉBIT,
LA BIOINFORMATIQUE ET LA GÉNOMIQUE COMPUTATIONNELLE (SHD-BGC)
Paris, 7–9 Décembre 2015**

Ordre du jour

1. Ouverture de la réunion
 2. Désignation du président et du rapporteur
 3. Le point sur les actions menées depuis la dernière réunion du Groupe ad hoc
 4. Examen du projet de programme de travail et évaluation de ce qui a été accompli ainsi que des étapes à mettre en place afin d'exécuter le projet de plateforme
 5. Évaluation du projet pilote et présentation détaillée des étapes nécessaires à son exécution
 6. Questions diverses
 7. Finalisation et adoption du projet de rapport
-

**GROUPE AD HOC SUR LE SÉQUENÇAGE À HAUT DÉBIT,
LA BIOINFORMATIQUE ET LA GÉNOMIQUE COMPUTATIONNELLE (SHD-BGC)
Paris, 7–9 Décembre 2015**

Liste des participants

MEMBRES

Professeur Massimo Palmarini
(Président)
Director, MRC - University of Glasgow
Centre for Virus Research and
Professor of Virology, Institute of
Infection, Immunity and Inflammation,
College of Medical, Veterinary and Life
Sciences, University of Glasgow,
464 Bearsden Road, Glasgow G61
1QH, Scotland, ROYAUME-UNI
Tél. : (+44-141) 330.2541 (or 4645)
massimo.palmarini@glasgow.ac.uk

Docteur Fredrik Granberg
Swedish University of Agricultural
Sciences, Department of Biomedical
Sciences and Veterinary Public Health
P.O. Box 7036, 750 07 Uppsala
SUÈDE
Tel: (+46-18) 67.41.35
Fax: (+46-18) 30.91.62
fredrik.granberg@slu.se

Docteur James Watson
Research Director - Diagnosis,
Surveillance and Response (Acting)
Veterinary Investigation Leader
Australian Animal Health Laboratory
CSIRO, Private Bag 24 Geelong
Victoria 3220
AUSTRALIE
james.watson@csiro.au

Docteur Gary Van Domselaar
Chief Bioinformatics, National
Microbiology Laboratory, Public
Health Agency of Canada, Canadian
Science Centre for Human and Animal
Health, Winnipeg R3E 3R2, CANADA
Gary.VanDomselaar@phac-aspc.gc.ca

Docteur Antonino Caminiti
Istituto Zooprofilattico Sperimentale
della Lombardia e Dell'Emilia
Romagna (IZSLER), Via Antonio
Bianchi, 7/9, 25124 Brescia BS,
ITALIE
antonino.caminiti@izsler.it

**REPRÉSENTANT DE LA
COMMISSION DES NORMES
BIOLOGIQUES DE L'OIE**

AUTRES PARTICIPANTS

Docteur Peter Daniels
25 Hermitage Road
Geelong, Victoria3220
AUSTRALIE
danielspeter19@gmail.com

Professeur Jean-Louis Romette
(Invité excusé)
Emergence des pathologies virales
(EPV), UMR 190 Aix-Marseille
Université-IRD, Coordinateur de
European Virus Archive goes Global
(EVAg), AMU-POLYTECH Marseille,
Case 925, 163 Avenue de Luminy
13288 Marseille Cedex09, FRANCE
jean-louis.romette@univ-amu.fr

Docteur Anthony Fooks
(Invité excusé)
Rabies and Wildlife Zoonoses Group
Virology Department, Animal and Plant
Health Agency, New Haw, Addlestone
Surrey KT15 3NB, ROYAUME-UNI
Tél. : (44-1932) 35.78.40
Fax : (44-1932) 35.72.39
tony.fooks@apha.gsi.gov.uk

SIÈGE DE L'OIE

Docteur Bernard Vallat
Directeur général
OIE 12 rue de Prony
75017 Paris, FRANCE
Tél. : (33-1) 44.15.18.88
Fax : (33-1) 42.67.09.87
oie@oie.int

Docteur Neo Joel Mapitse
Adjoint au Chef du Service
d'information et d'analyse de la santé
animale mondiale
n.mapitse@oie.int

Docteure Adeline Bichet
Chef de projet informatique, Service de
l'administration, de la logistique et des
publications
a.bichet@oie.int

Docteure Elisabeth Erlacher-Vindel
Adjointe au Chef du Service
scientifique et technique de l'OIE
(SST)
e.erlacher-vindel@oie.int

Docteure Lina Awada
Vétérinaire épidémiologiste, Service
d'information et d'analyse de la santé
animale mondiale; l.awada@oie.int

Docteure Maria Szabo
Chargée de mission, SST
m.szabo@oie.int

Mme Sara Linnane
Secrétaire de rédaction scientifique,
SST
s.linnane@oie.int

Annexe III

**GROUPE AD HOC SUR LE SÉQUENÇAGE À HAUT DÉBIT,
LA BIOINFORMATIQUE ET LA GÉNOMIQUE COMPUTATIONNELLE (SHD-BGC)**

Paris, 7–9 Décembre 2015

Termes de référence

1. Examiner le projet de programme de travail et évaluer ce qui a été accompli ainsi que les étapes à mettre en place afin d'exécuter le projet de plateforme
 2. Évaluer le projet pilote et présenter en détail les étapes nécessaires à son exécution
-

PLATEFORME GÉNOMIQUE DES AGENTS PATHOGÈNES DE L'OIE

CRÉATION D'UNE PLATEFORME DE L'OIE POUR LA COLLECTE ET LE GESTION DES SÉQUENCES GÉNOMIQUES EN SANTÉ ANIMALE

1. INTRODUCTION

L'utilisation du séquençage à haut débit (SHD), de la bioinformatique, de la génomique computationnelle (BGC) et de la métagénomique dans le domaine vétérinaire est en pleine croissance. Les données sur les séquences jouent donc un rôle accru dans le diagnostic et la gestion des infections microbiennes, dans la caractérisation des agents infectieux et la traçabilité de leur dissémination dans le temps.

La dépendance croissante observée à l'égard de la génération et de l'utilisation de données sur les séquences, ainsi que la tendance concomitante sans cesse accrue aux systèmes mondiaux d'information ouverts auront des répercussions considérables pour les laboratoires vétérinaires, y compris en ce qui concerne la notification et la gestion traditionnelles des maladies infectieuses et des maladies d'origine alimentaire.

L'OIE joue un rôle central et de chef de file dans la gestion, l'interprétation et l'utilisation des informations de santé animale. Elle élabore aussi des normes pour la génération de données au cours d'enquêtes menées sur des infections animales observées au niveau de l'exploitation et à tout instant le long de la « chaîne de valeur » reliant les animaux aux consommateurs.

L'OIE estime que les séquences génomiques des agents pathogènes et les données connexes issues de l'analyse des séquences sont indispensables et doivent faire partie intégrantes de la notification des cas et des foyers de maladies à l'échelle internationale. Il conviendrait donc d'introduire et d'utiliser les nouveaux outils technologiques, y compris le SHD-BGC et la métagénomique, dans le cadre des pratiques reconnues en matière de diagnostic et de contrôle des maladies animales, y compris dans les systèmes d'assurance qualité des laboratoires.

Les données sur les séquences, en particulier celles se référant au génome entier des agents pathogènes, s'avèrent très pertinentes tant dans le contexte épidémiologique que dans l'amélioration de la compréhension de la pathogenèse des maladies et des réponses de l'hôte. Il est dès lors possible d'envisager que les bases de données sur les séquences des principaux agents pathogènes vétérinaires joueront un rôle croissant dans la santé animale, surtout si elles sont enrichies par les métadonnées connexes.

Les stratégies, politiques et pratiques relatives à l'analyse et la gestion des séquences génomiques et des métadonnées connexes figurent, par conséquent, en priorité dans le programme de l'OIE. L'objectif premier consiste à développer une approche globale et une base de données en *libre accès* au sein du Système mondial d'information sanitaire (WAHIS) de l'OIE afin de recueillir, stocker et partager des informations sur les séquences ayant trait aux événements zoonosaires et leur maîtrise. Il faudra, en outre, développer des normes pour la génération, le stockage, la gestion et l'interprétation des séquences et des données épidémiologiques qui leur sont associées.

L'OIE compte exploiter pleinement les compétences et l'expertise de son réseau international de Centres de référence lors de l'élaboration de politiques et de pratiques pour la gestion et l'utilisation des données sur les séquences. L'OIE développe à cette fin des normes pour la gestion du SHD-BGC à inclure dans le *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres (Manuel terrestre)* de l'OIE. À l'avenir, les données sur les séquences seront intégrées dans WAHIS et le réseau de Centres de référence de l'OIE jouera un rôle clé dans ce projet.

2. DÉFINITION DE LA STRATÉGIE DE L'OIE

La stratégie de l'OIE consiste à mettre à disposition de manière permanente et officielle des informations sur les séquences génétiques (de préférence sur les séquences de génome entier) des agents pathogènes qui ont été rapportés à l'OIE par les Pays Membres (que ce soit dans le cadre de rapports de notification immédiate ou de rapports semestriels). L'OIE ne prévoit pas de fournir une base de données complète sur les séquences des agents infectieux dans les populations animales. Elle vise plutôt d'offrir des renseignements sur les agents pathogènes et infectieux impliqués dans les événements zoonosaires rapportés à l'OIE par les Pays Membres.

Il conviendrait de stocker les informations sur les séquences dans WAHIS, qui serait alors constitué de deux composantes : (i) la base de données épidémiologiques ; et (ii) la plateforme génomique des agents pathogènes de l'OIE (ci-après désignée « Plateforme de l'OIE »). Chaque séquence sera systématiquement reliée aux informations épidémiologiques correspondantes dans WAHIS.

Il conviendrait d'inclure dans la stratégie globale un processus consistant à définir des normes pour la production, l'assemblage et le stockage des séquences génomiques appelées à être intégrées dans le *Manuel terrestre* de l'OIE et le *Manuel des tests de diagnostic pour les animaux aquatiques* (ci-après désigné « *Manuel aquatique* »).

3. PRÉSENTATION DE LA PLATEFORME DE L'OIE

La plateforme de l'OIE offrira un système centralisé ouvert et transparent dans lequel les Laboratoires de référence de l'OIE ou les laboratoires de référence nationaux généreront et fourniront des informations sur les séquences génétiques (modèle en étoile) sous la responsabilité du Délégué de l'OIE (Figure 1).

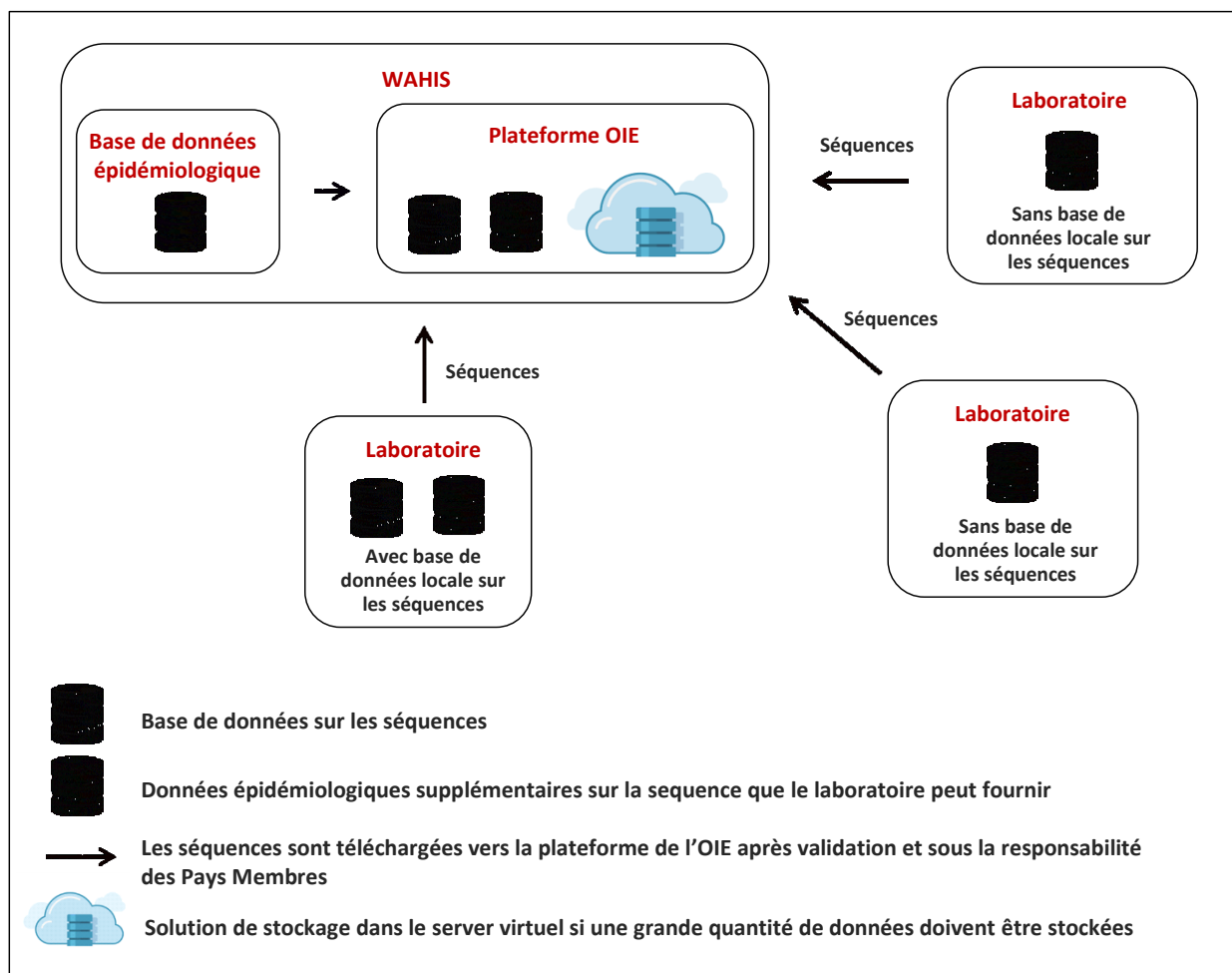


Figure 1. Présentation de la plateforme de l'OIE

Selon ce modèle, les laboratoires peuvent ou non héberger des bases de données locales et peuvent ou non disposer de l'infrastructure nécessaire pour télécharger les séquences vers la plateforme de l'OIE. Par conséquent, l'OIE fournira des interfaces Web pour télécharger des séquences vers la plateforme de l'OIE, qui se veut souple et permet de soumettre les séquences de plusieurs manières différentes.

WAHIS établira un lien entre les données épidémiologiques et les séquences pathogènes correspondantes. Toutefois, sur un plan structurel, la base de données épidémiologiques et la plateforme de l'OIE seront séparées afin d'accroître la souplesse de l'ensemble du système.

La soumission des séquences sur la plateforme de l'OIE reviendra aux Pays Membres.

Conformément à l'objectif de l'OIE qui consiste à garantir la transparence de la situation zoonositaire mondiale et le libre accès des données stockées dans WAHIS, les données sur les séquences stockées dans la plateforme de l'OIE devront être tout aussi accessibles.

L'adoption de ce modèle pour la plateforme de l'OIE n'exclut pas :

- i) la création de bases de données locales distinctes ou de bases de données sur les agents pathogènes gérées par les Centres de référence de l'OIE. En effet, l'OIE encourage ses Centres de référence à prendre part à des activités de développement de réseau, qui couvriraient également de telles bases de données ;
- ii) la possibilité que la plateforme de l'OIE puisse, à l'avenir, fournir des services de différentes natures (par ex. des modules pour l'analyse des données fournies par les Centres de référence de l'OIE ou des liens vers d'autres ressources du réseau de l'OIE).

La conception du système doit être stable et robuste mais également adaptable à l'évolution des méthodologies et des technologies.

4. ARCHITECTURE DE LA PLATEFORME DE L'OIE

La structure de la plateforme de l'OIE (Figure 2) sera constituée des composantes suivantes :

- i) une base de données sur les séquences génomiques liée à la composante épidémiologique de WAHIS, mais distincte de cette dernière sur le plan structurel ;
- ii) un module d'interface pour télécharger en amont les données sur les séquences ;
- iii) un module de connexion pour établir un lien entre les séquences génomiques et les données épidémiologiques correspondantes stockées dans WAHIS ;
- iv) un module d'administration pour la gestion des données, la restriction d'accès aux utilisateurs et le flux de données.

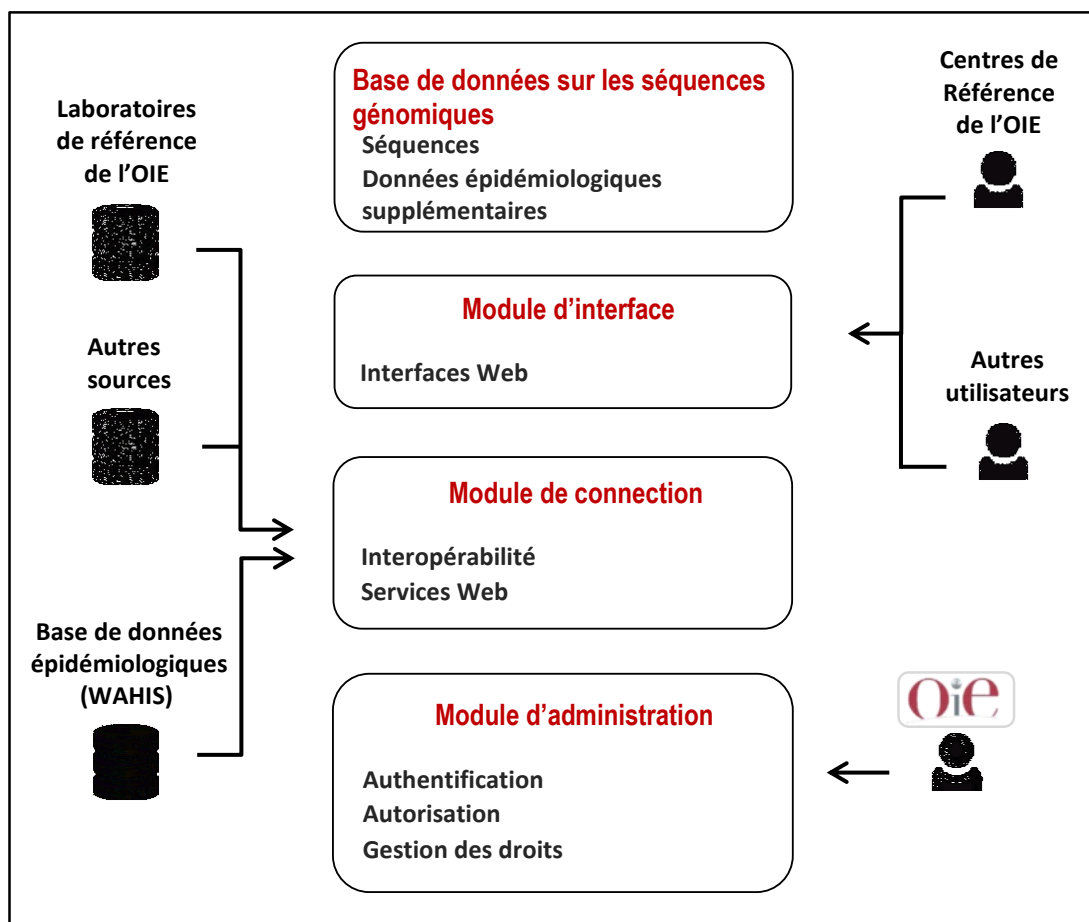


Figure 2. Architecture de la plateforme de l'OIE.

5. COMPOSANTES

5.1. Base de données sur les séquences génomiques

La base de données génomiques est la principale composante de la plateforme de l'OIE. Elle permettra de stocker, répertorier, chercher et mettre à disposition les séquences génomiques.

La base de données doit étayer la série, à la fois complexe et évolutive, de données associées aux séquences et aux informations sur les séquences. Les dossiers sur les séquences sont stockés sous un format de dossier plat.

Pour chaque séquence génomique, la base de données recueillera et stockera des métadonnées sur la technologie et la méthodologie utilisées pour générer les données sur les séquences, et sur toute donnée épidémiologique supplémentaire que le laboratoire soumettant les données décide de fournir.

Les données doivent être recueillies et stockées conformément aux normes édictées dans le chapitre 1.1.11 du *Manuel terrestre* intitulé *Normes pour le séquençage à haut débit, la bioinformatique et la génomique computationnelle*.

5.2. Module d'interface

Le module d'interface permettra au laboratoire de télécharger en amont les données sur les séquences. Les deux conditions préalables au téléchargement d'une séquence vers la plateforme sont i) la création d'un lien entre la plateforme et WAHIS, et ii) le respect des normes fixées par l'OIE.

5.3. Module de connexion

Le module de connexion est un module d'interopérabilité qui garantit la connectivité entre la base de données sur les séquences génomiques et les données épidémiologiques stockées dans WAHIS.

5.4. Module d'administration

À l'instar de la composante épidémiologique de WAHIS, la plateforme de l'OIE recueillera et stockera des informations potentiellement sensibles. Ceci représente un véritable défi en matière de sécurité pour la plateforme de l'OIE. C'est pour cette raison qu'il est important de mettre en œuvre un module d'administration et des normes adéquates pour la gestion des données à différents niveaux ainsi que pour différentes activités, telles que le téléchargement en amont des séquences génomiques et l'accès à ces séquences.

Ce module permettra de garantir le respect des exigences en matière de qualité édictées dans le chapitre 1.1.11 du *Manuel terrestre* en ce qui concerne le téléchargement en amont des séquences, de gérer la visibilité et l'accès des données, et de tracer les informations sur l'utilisation des données. L'OIE doit se pencher sur les problèmes soulevés par les droits de propriété intellectuelle. Il convient également de définir une politique commune en la matière.

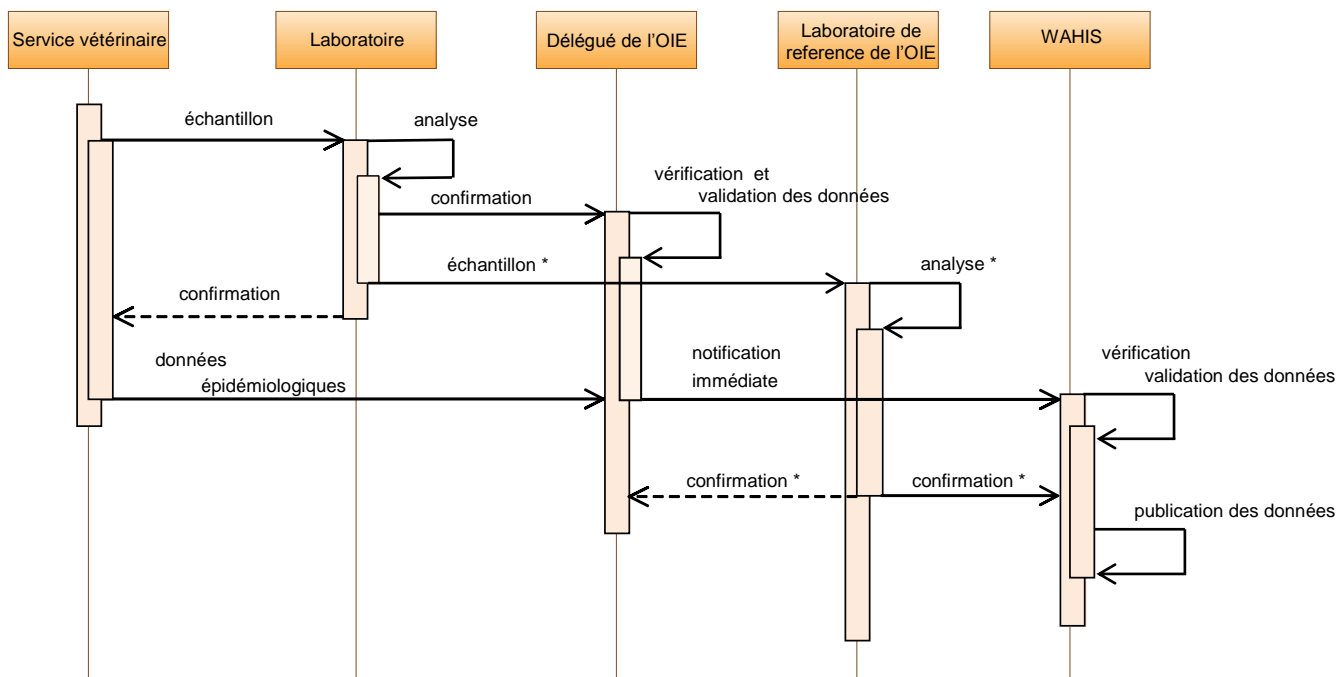
La quantité d'informations sur les séquences étant amenée à croître dans le temps, la plateforme de l'OIE se doit d'être souple.

6. FLUX DES DONNÉES

L'OIE requiert de ses Pays Membres qu'ils lui notifient tout événement revêtant une importance épidémiologique (notifications immédiates et suivies) et transmettent des rapports périodiques sur la présence ou l'absence de maladies listées par l'OIE (rapports semestriels). Les communications officielles entre les Pays Membres et l'OIE sont soumises à des procédures strictes, et la publication de données suit une série d'étapes avant que l'information ne puisse être rendue publique.

La figure 3 montre le flux actuel des données lors d'une notification immédiate.

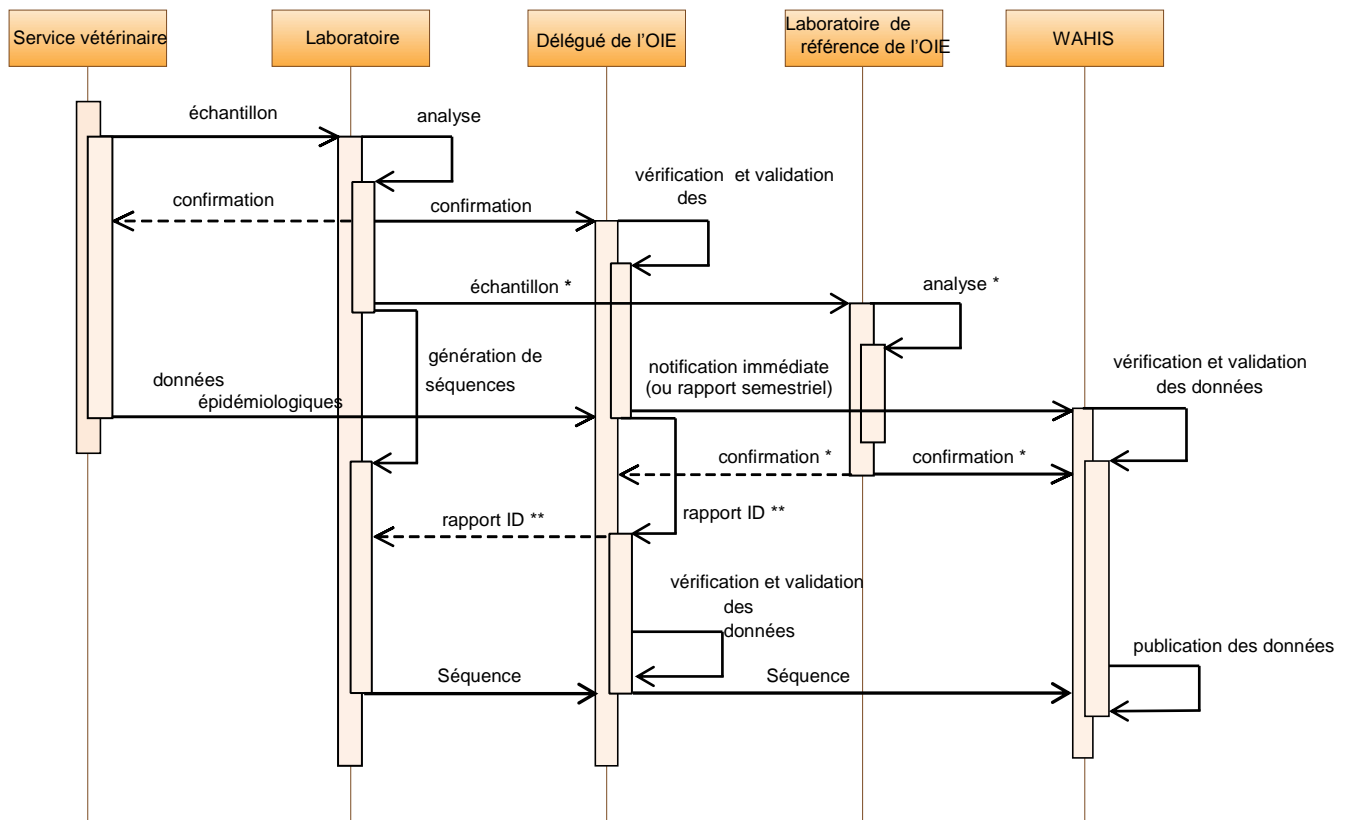
À la suite d'une notification immédiate, il sera demandé aux Pays Membres de l'OIE de télécharger vers la plateforme les séquences des agents pathogène isolés dans le foyer (ou le groupe de foyers) rapporté dans la notification. L'obligation de fournir des informations sur les séquences ne doit pas retarder la notification immédiate initiale.



* La confirmation d'un Laboratoire de référence de l'OIE n'est pas toujours requise

Figure 3. Flux actuel des données lors d'une notification immédiate à l'OIE.

La figure 4 indique le flux possible des données lors du téléchargement en amont des séquences à la suite d'une notification immédiate ou dans le cadre d'un rapport semestriel. Les informations sur les séquences doivent être transmises par le biais de la plateforme de l'OIE et liées aux données épidémiologiques correspondantes dans WAHIS (dans le diagramme, l'encadré WAHIS comprend la nouvelle plateforme de l'OIE).



* La confirmation d'un Laboratoire de référence de l'OIE n'est pas toujours requise

** Ou tout autre moyen d'établir un lien entre la séquence et les données épidémiologiques correspondantes stockées dans WAHIS

Figure 4. Flux de données suggéré dans le système proposé pour le téléchargement de séquences génomiques d'agents pathogènes à la suite d'une notification immédiate (ou dans le cadre d'un rapport semestriel)

Procédure OIE pour l'enregistrement des kits de diagnostic Fiche résumé

Name of the diagnostic kit: BIONOTE® Rapid MERS-CoV Ag Test Kit
Manufacturer: BioNote, Inc.
OIE Approval number: xxxxxx
Date of Registration: xxxxxx

Disease: Middle East Respiratory Syndrome

Pathogen Agent: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)

Type of Assay: Immunochromatographic assay

Purpose of Assay: Certified by the OIE fit for the qualitative detection of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus antigens from nasal swabs in dromedary camels for the following purposes:

- Detection of MERS CoV infected herds (herd test) with acutely infected animals with high virus loads;
- When used as a supplemental test, to estimate prevalence of infection to facilitate risk analysis s, e.g. surveys, herd health schemes and disease control programs

Species and Specimen: Nasal swabs in dromedary camels

1. Information on the kit

Please refer to the kit insert available on the OIE Registry web page or contact manufacturer at:

Website link: www.bionote.co.kr

Email address: bionote@bionote.co.kr

2. Summary of validation studies

Analytical characteristics

Analytical sensitivity

BIONOTE® Rapid MERS-CoV Ag Test Kit detected up to 3.125 ng/ml of recombinant nucleocapsid antigen of MERS CoV.

Analytical specificity

Other coronaviruses such as bovine corona virus (vaccine and field strain), canine corona virus and feline corona virus did not react with this kit.

Repeatability data

Within run variation was assessed using quadruplicates of 5 inhouse samples (one strong, one medium, one weak and two negative samples) in four runs by one operator. Between run variation was assessed using triplicates of 5 inhouse samples in 30 runs by 3 operators on separate days. Batch-to-batch variation was assessed using 5 inhouse samples by 1 operator on one day. CV values were all below 5%.

Diagnostic Characteristics**Threshold determination**

BIONOTE® Rapid MERS-CoV Ag Test Kit is a qualitative test. The presence of the purple line on both the control (C) and test (T) position is considered to be the threshold determination. The test sample is positive when two lines (C line and T line both) appear and negative when only the C line appears. Lines consist of immuneo-reaction of the gold conjugate and target analytes. Gold conjugate consist of colloidal gold and MERS CoV antibody. The threshold is determined by the analytical sensitivity as 10^5 TCID₅₀ (50% Tissue Culture Infective Dose).

Diagnostic sensitivity (DSn) and specificity (DSp) estimates

Test method under evaluation		Target Species
Diagnostic sensitivity	N	(66)
	DSn	(93.9%)
	CI	(85.20-98.32%)
Diagnostic specificity	N	(523)
	DSp	(99.6%)
	CI	(98.63-99.95%)

Comparative performance

Summary		UpE and Orf1A rRT-PCR		Total
		POS	NEG	
BIONOTE Rapid MERS-CoV Ag Test Kit	POS	62	2	64
	NEG	4	521	525
Total		66	523	589

Reproducibility

The scope of this interlaboratory comparison was to determine the proficiency of the Real-Time PCR and the BIONOTE® Rapid MERS-CoV Ag Test Kit (BRM Kit) to detect MERS-CoV in real nasal swab samples collected in transport media in three participating laboratories.

[Test Date]: October 2015

[Test site]

Three laboratories participated in the International Inter-laboratory Comparison on the BIONOTE Rapid MERS CoV Ag Test Kit . (Participants also tested samples by Real Time PCR and results are shown for information only.)

1. Abu Dhabi Food Control Authority (ADFCA)

Location: United Arab Emirates

Status: Abu Dhabi

Level of expertise : highly trained technician

Accreditation status : ISO 17025

2. King Faisal University Laboratory (KFU)

Location: Kingdom of Saudi Arabia

Status: Al-Hasa

Level of expertise : highly trained technician

Accreditation status : ISO 17025

3. Molecular Biology & Genetics laboratories (MBG)

Location: United Arab Emirates

Status: Dubai

Level of expertise : highly trained technician

Accreditation status : ISO 17025

[Materials]**Test panel information**

The panel consisted of 6 positive and 4 negative samples. Samples were prepared from samples with known history. Samples were aliquoted in portions of 300µl and stored in 2ml vials. Test samples were prepared from nasal swabs from MERS positive and negative camels.

Shipping conditions

The samples were dispatched to the participants on the month of October 2015. Each participant received one box containing the test materials (Ten 2ml vials containing 300µl of each sample).

Samples were frozen and shipped with dry ice to the laboratories.

[Result]**BIONOTE® Rapid MERS-CoV Ag Test Kit**

Samples were analyzed by each lab using BRM Kit and Real-Time PCR. BRM Kit results of three participants are illustrated in table 1 below.

Table 1. BRM Kit results of three participants

Sample No.	Targeted results (original)	KFU, Saudi Arabia	MBG LAB	VLD-ADFCA
1	Positive	Positive	Positive	Positive
2	Positive	Positive	Positive	Positive
3	Negative	Negative	Negative	Negative
4	Positive	Positive	Weak Positive	Positive
5	Positive	Positive	Weak Positive	Positive
6	Negative	Negative	Negative	Negative
7	Positive	Positive	Positive	Positive
8	Negative	Negative	Negative	Negative
9	Negative	Negative	Negative	Negative
10	Positive	Positive	Positive	Positive

Real-Time PCR test

Samples were also analyzed by the 3 participants using real time PCR. ADFCA (Abu Dhabi, UAE) real-time PCR results are based on UPE and Roche MERS-CoV qPCR kit in which the Orf 1a gene is targeted. KFU, (Saudi Arabia) real-time PCR results are based on UPE and CDC MERS-Co V qPCR kit in which the N2 gene is targeted. MBG, (Dubai, UAE) real-time PCR results are based on 2nd Derivative Max Analysis. Qualitative and quantitative Real-Time PCR results of each participant are given in table 2 below.

Table 2. Real-Time PCR result

Sample No.	KFU, Saudi Arabia			MBG LAB		VLD-ADFCA		
	Real-Time PCR-Result	CT Value UPE	CT Value N2	Real-Time PCR-Result	2nd Derivative Max Analysis	PCR-Result	CT Value UPE	CT Value ORF1a
1	Positive	21.33	16.65	Positive	19.59	Positive	23.65	24.1
2	Positive	16.01	15.97	Positive	19.61	Positive	23.34	23.84
3	Negative	No Ct	No Ct	Uncertain**	>35	Negative	No Ct	No Ct
4	Positive	19.95	18.16	Positive	21.2	Positive	24.8	24.68
5	Positive	25.9	19.03	Positive	21.15	Positive	24.89	24.51
6	Negative	No Ct	No Ct	Uncertain**	>35	Negative	No Ct	No Ct
7	Positive	20.06	19.86	Positive	19.22	Positive	23.16	23.26
8	Negative	No Ct	No Ct	Uncertain**	>35	Negative	No Ct	No Ct
9	Negative	No Ct	39.95*	Uncertain**	>35	Negative	No Ct	No Ct
10	Positive	22.16	18.95	Positive	20.84	Positive	24	23.87

* Sample 9 gave an inconclusive Ct value of 39.95 in N2 qPCR, but no Ct in upE and therefore, it was considered as negative by KFU.

** For MGB lab the Ct value cut off is 35; any amplification beyond 35 is reported as inconclusive

Application

Laboratory in which the kit is in current use.

Laboratory name: Veterinary Laboratories Division, Abu Dhabi Food Control Authority

Location: Abu Dhabi

Status: National Laboratory

Accreditation status: ISO 17025 accredited

Purpose of test: Screening (see also the purpose of assay)

Status of test: Supplementary

References

Song D, Ha G, Serhan W, Eltahir Y, Yusof M, Hashem F, Elsayed E, Marzoug B, Abdelazim A, Al Muhairi S. 2015. Development and validation of a rapid immunochromatographic assay for detection of Middle East respiratory syndrome coronavirus antigen in dromedary camels. *J. Clin. Microbiol.*, **53**:1178 –1182. doi:10.1128/JCM.03096-14.

Acknowledgement

Most of the validation studies were organised and performed by the Veterinary Laboratories Division of Abu Dhabi Food Control Authority (ADFCA), United Arab Emirates. BioNote thanks Dr. Salama, the director of Veterinary Laboratories Division, Animal Wealth Sector, ADFCA, UAE for continuous support for this work.

Programme de travail de la Commission des normes biologiques : à compter de février 2016

<i>Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres</i>
Diffuser aux Pays Membres les chapitres entérinés par la Commission afin de recueillir une seconde série de commentaires
Relancer les auteurs des chapitres sélectionnés en vue de leur adoption en 2017 et qui n'ont pas encore été reçus
Démarrer le processus de rédaction des chapitres sélectionnés en vue de leur adoption en 2017 ou 2018
Modifier les titres des Parties 2 et 3
Examiner et mettre à jour, le cas échéant, les titres des chapitres dédiés aux maladies
Examiner les lignes directrices (désormais des chapitres) se trouvant dans la Partie 3 et identifier celles qui doivent être déplacées vers la Partie 1
Activités
Laboratoires : recommandations pour les candidats, procédures officielles normalisées concernant la désignation comme Centre de référence ou le maintien dudit statut ; critères d'évaluation pour les visites effectuées sur place
Lignes directrices sur la préparation et la validation de réactifs pour les tests moléculaires
Lignes directrices sur la préparation et la validation des antigènes de référence
Projet consistant à développer un étalon international de substitution pour le test à la tuberculine bovine
Plateforme de l'OIE pour la collecte et la gestion de séquences génomiques en santé animale
Groupes ad hoc
Banque biologique virtuelle de l'OIE
Séquençage à haut débit, bio-informatique et génomique computationnelle (SHD-BGC)
Réunions
WAVLD, juin 2017, Serronto, Italie

© **Organisation mondiale pour la santé animale (OIE), 2016**

Le présent document a été préparé par des spécialistes réunis par l'OIE. En attendant son adoption par l'Assemblée mondiale des Délégués de l'OIE, les points de vue qui y sont exprimés traduisent exclusivement l'opinion de ces spécialistes.

Toutes les publications de l'OIE sont protégées par la législation sur le droit d'auteur. Des extraits peuvent être copiés, reproduits, traduits, adaptés ou publiés dans des revues, documents, ouvrages, moyens de communication électronique media et tout autre support destiné au public à des fins d'information, pédagogiques ou commerciales, à condition que l'OIE ait préalablement donné son accord écrit.

Les appellations et dénominations employées et la présentation du matériel utilisé dans ce rapport n'impliquent aucunement l'expression d'une opinion, quelle qu'elle soit de la part de l'OIE concernant le statut juridique de tout pays, territoire, ville ou zone relevant de son autorité, ni concernant la délimitation de ses frontières ou de ses limites.

La responsabilité des opinions exprimées dans les articles signés incombe exclusivement à leurs auteurs. Le fait de citer des entreprises ou des produits de marque, qu'ils aient ou pas reçu un brevet, n'implique pas qu'ils ont été approuvés ou recommandés par l'OIE préférentiellement à d'autres de nature similaire qui ne sont pas mentionnés.