

72 SG/12/CS2 B

Original : anglais
janvier 2004**RAPPORT DE LA RÉUNION DE LA COMMISSION DES NORMES BIOLOGIQUES****Paris, 28–30 janvier 2004**

La Commission des normes biologiques de l'OIE s'est réunie au siège de l'OIE du 28 au 30 janvier 2004. Le Directeur général de l'OIE, le Docteur Bernard Vallat, a souhaité la bienvenue aux membres de la Commission, le Professeur Steven Edwards, Président, le Docteur Beverly Schmitt, Vice-Président et le Docteur Anatoly Golovko, Secrétaire général, à l'autre participant, le Docteur Peter Wright, ainsi qu'au Docteur Adama Diallo, représentant le Centre collaborateur de l'OIE pour les méthodes ELISA¹ et les techniques moléculaires appliquées au diagnostic des maladies animales, AIEA², Vienne, Autriche.

Le Docteur Vallat a présenté les activités de la Commission pour 2004, qui consistent notamment à évaluer les actions des Centres collaborateurs et des Laboratoires de référence et à faire progresser la Résolution sur la validation et la certification des épreuves de diagnostic des maladies animales infectieuses. Le Docteur Vallat a mis l'accent sur la proposition de 'jumelage' de certains laboratoires situés dans les régions australes d'Afrique et dans d'autres Pays Membres en développement avec des Laboratoires de référence de l'OIE implantés dans les pays développés.

L'ordre du jour et la liste des participants figurent respectivement dans les Annexes I et II.

1. Laboratoires de Référence et Centres Collaborateurs de l'OIE**1.1. Nouvelles candidatures au statut de Centre Collaborateur et de Laboratoire de Référence:***Centre Collaborateur de l'OIE pour la formation vétérinaire, l'épidémiologie et le bien-être animal*

Le Centre Collaborateur de l'OIE pour l'épidémiologie et l'organisation des Services Vétérinaires dans les pays en développement, Teramo, Italie, a fait la demande pour que ce Centre soit dorénavant connu comme le Centre Collaborateur de l'OIE pour la formation vétérinaire, l'épidémiologie et le bien-être animal. Les nouvelles activités seront incluses dans les attributions du Centre existant. La Commission a accepté cette demande.

Centre Collaborateur de l'OIE pour les maladies nouvelles et émergentes

Compte tenu des garanties fournies par le Délégué de l'Australie, la Commission a accepté d'apporter son soutien à la création d'un Centre collaborateur de l'OIE pour les maladies nouvelles et émergentes au sein du Laboratoire de santé animale australien (AAHL) à Geelong. La Commission reste préoccupée par les difficultés persistantes liées à l'envoi au Centre Collaborateur de prélèvements susceptibles de contenir le virus de la fièvre aphteuse.

1 ELISA : méthode de dosage immuno-enzymatique

2 AIEA : Agence internationale de l'énergie atomique

La Commission recommande l'acceptation des candidatures suivantes au statut de Laboratoire de référence de l'OIE :

Laboratoire de référence de l'OIE pour l'application des méthodes d'amplification en chaîne par polymérase (PCR)³ pour le diagnostic des maladies virales en médecine vétérinaire

National Veterinary Institute, 751 89 Uppsala, SUÈDE.
Tél : (+46.18) 67.18.67; Fax : (+46.18) 67.46.69; E-mail : sandor.belak@sva.se
Expert de référence désigné : Professeur Sándor Belak.

Brucellose

Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA) et Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), Av. Alexander Fleming 1653, 1640 Martínez, Pcia. de Buenos Aires, ARGENTINE
(Un statut conjoint est appliqué – l'expert désigné adressera à l'OIE un rapport annuel commun rendant compte des activités menées dans les laboratoires SENASA et INTA).
Tél : (54.11) 48.36.19.92; Fax : (54.11) 48.36.19.92; Email : ananicola@infovia.com.ar
Expert de référence désigné : Docteur A.M. Nicola

1.2. Mise à jour de la liste des Laboratoires de référence

L'OIE a été informé des changements d'expert qui sont intervenus dans les Laboratoires de référence de l'OIE. La Commission recommande d'accepter ces nouveaux experts.

Péripneumonie contagieuse bovine

Le Docteur F. Poumarat en remplacement du Docteur J.L. Martel à l'AFSSA⁴ Lyon, France.

Influenza aviaire hautement pathogène et maladie de Newcastle

Le Docteur Paul W. Selleck en remplacement du Docteur Tony Della-Porta à l'AAHL, Geelong, Australie.

Brucellose

Madame Judith Stack en remplacement du Docteur Alastair MacMillan à l'Agence des laboratoires vétérinaires (VLA), Weybridge, Royaume-Uni.

Encéphalopathie spongiforme bovine et tremblante

Le Docteur Danny Matthews en remplacement du Docteur Martin Jeffrey au VLA, Weybridge, Royaume-Uni.

Encéphalopathie spongiforme bovine et tremblante

Le Professeur A. Zurbriggen en remplacement du Professeur M. Vandeveldé à l'Institut de neurologie animale de l'Université de Berne, Suisse.

Faisant suite au dernier rapport, le Délégué de la France a confirmé que l'expert de référence désigné dans le nouveau Laboratoire de référence proposé pour la trypanosomose au CIRAD-EMVT⁵, Montpellier, serait le Docteur Marc Desquesnes.

La Commission a donné une suite favorable à la demande de l'Institut fédéral pour l'évaluation des risques, Berlin, Allemagne, d'être exclu de la liste des Laboratoires de référence pour la brucellose.

1.3. Rapport annuel des Laboratoires de référence pour 2003

Les rapports de 117 Laboratoires de référence sur 123 et des 11 Centres collaborateurs pour les animaux terrestres sont parvenus à la Commission. Celle-ci a de nouveau souligné la diversité impressionnante des activités des Laboratoires de référence menées à l'appui des objectifs de l'OIE, ainsi que le soutien constant apporté par les experts. L'ensemble complet des rapports sera transmis aux Pays Membres ainsi qu'à tous les

3 PCR : polymerase chain reaction

4 AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

5 CIRAD-EMVT : Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement - Département d'élevage et de médecine vétérinaire

Laboratoires de références et Centres collaborateurs. Les activités internationales liées aux travaux de l'OIE sont récapitulées ci-après :

Laboratoires de référence

Activités générales	Pourcentages de Laboratoires de référence impliqués dans ces activités
1a) Tests de diagnostic	97 %
1b) Identification des agents pathogènes	80 %
2 Production, contrôle et distribution de réactifs	77 %
3 Recherche	81 %
Activités spécifiques de l'OIE	
1 Harmonisation internationale/standardisation des méthodes	41 %
2 Préparation et fourniture de réactifs de référence internationaux	40 %
3 Recueil, analyse et diffusion de données épizootiques	36 %
4 Mise à disposition de consultants	58 %
5 Formation scientifique et technique	52 %
6 Organisation de réunions scientifiques internationales	14 %
7 Participation à des études scientifiques coopératives internationales	56 %
8 Présentations et publications	70 %

Centres collaborateurs

Activités générales	Taux de participation des Centres collaborateurs
1 Centre de recherche, d'expertise, de standardisation et de diffusion des techniques relevant de leurs compétences	90 %
2 Harmonisation internationale des réglementations	70 %
3 Mise à disposition de consultants	30 %
Activités spécifiques de l'OIE	
1 Formation scientifique et technique	100 %
2 Organisation de réunions scientifiques internationales	40 %
3 Coordination d'études scientifiques et techniques	70 %
4 Publications/diffusion des informations	70 %

2. Standardisation internationale des tests de diagnostic et des vaccins

2.1. Programmes de standardisation de l'OIE pour les tests de diagnostic

MALADIES DE LA LISTE A

Influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) – Coordinateur : Docteur B. Panigrahy, Laboratoires des services vétérinaires nationaux d'Ames (États-Unis d'Amérique)

Les laboratoires de référence de l'OIE pour l'IAHP ont lancé conjointement un programme visant à mettre au point des sérums standard internationaux destinés à l'immunodiffusion en gélose (AGID⁶) pour le diagnostic de cette maladie et à convenir d'un protocole harmonisé.

MALADIES DE LA LISTE B

Brucellose porcine – Coordinateur : Docteur K. Nielsen, Agence canadienne d'inspection alimentaire, Nepean, Canada

Le Docteur Nielsen a adressé des données préliminaires relatives aux sérums de référence susceptibles d'être utilisés pour la détection de la brucellose porcine.

6 AGID : agar gel immunodiffusion

Élaboration de normes internationales prescrites pour le diagnostic de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)

La Commission a noté que l'élaboration de normes internationales de l'OIE prescrites pour le diagnostic de l'ESB était une entreprise difficile mais importante. Le Laboratoire de référence de l'OIE du Royaume-Uni a proposé d'évaluer de nouvelles techniques utilisant les collections de tissus existantes.

3. Liste des épreuves prescrites et des épreuves de substitution

3.1. Méthode ELISA indirecte pour le diagnostic de la peste bovine

La Commission a reçu de nouveaux documents de consultation relatifs aux performances analytiques et diagnostiques de la méthode ELISA indirecte (I-ELISA) pour la détection des anticorps bovins dirigés contre le virus de la peste bovine. Cette épreuve utilise comme antigène une protéine N recombinante. Outre les informations fournies par les concepteurs de l'épreuve, d'autres documents ont été adressés par la Division conjointe FAO⁷/AIEA de l'AIEA dans lesquels les performances diagnostiques de plusieurs méthodes ELISA ont été comparées de façon indépendante chez des groupes bien définis d'animaux de référence en Afrique.

Il a été constaté à partir des ensembles de données combinées que toutes les méthodes ELISA permettent de détecter les anticorps bovins dirigés contre les virus de la peste bovine de lignées I et II, ainsi que contre le virus vaccinal produit en culture tissulaire. Toutefois, il a été noté que l'efficacité de la détection était variable selon les épreuves utilisées et influait sur l'estimation de la sensibilité diagnostique. Dans ces études, la méthode ELISA indirecte a systématiquement présenté un niveau élevé de sensibilité diagnostique.

Il a également été souligné que ces méthodes ELISA pouvaient donner lieu à une réactivité croisée avec le virus de la peste des petits ruminants (PPR) sans égard aux anticorps ciblés (anti-antigènes N ou H du virus). L'ampleur de la réaction croisée était largement fonction des seuils diagnostiques choisis. Avec la méthode ELISA indirecte, la spécificité immunologique du complexe avait également une incidence considérable sur la réactivité croisée détectée. L'effet négatif de cette épreuve sur la spécificité diagnostique était d'autant plus marqué que la gamme des isotypes d'anticorps détectés était large. Il a été démontré que l'estimation de la spécificité diagnostique de la méthode ELISA indirecte utilisant un complexe ayant une spécificité étendue variait fortement en fonction de la population testée.

La Commission estime que la méthode ELISA indirecte peut être utilisée en tant que test de dépistage très sensible. Toutefois, les taux de faux positifs varieront en fonction de la population testée. Il est recommandé de pratiquer un test ayant une spécificité diagnostique élevée pour confirmer les réactions positives à la technique ELISA indirecte.

La Commission recommande que cette épreuve soit mentionnée dans le chapitre consacré à la peste bovine du *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres* (le *Manuel terrestre*).

3.2. Méthode ELISA pour le diagnostic d'arthrite/encéphalite caprine et de maedi-visna (CAE/MV)

Le Laboratoire de référence de l'OIE à l'AFSSA Sophia Antipolis avait adressé un protocole convenu concernant la méthode ELISA pour le diagnostic de CAE/MV, ainsi que l'offre d'une entreprise française se proposant de préparer les sérums de référence. La Commission propose de désigner cette méthode pour le diagnostic de CAE/MV comme épreuve prescrite pour les échanges (les modifications proposées concernant la liste des épreuves prescrites et des épreuves de substitution figurent à l'[Annexe III](#)). Le protocole proposé pour la méthode ELISA est présenté dans l'[Annexe IV](#). Ce texte a été intégré dans le projet de chapitre pour la cinquième édition du *Manuel terrestre*. Si elle est adoptée par le Comité international, la mention 'épreuve prescrite pour les échanges internationaux' sera ajoutée à la version Web du *Manuel terrestre*.

7 FAO : Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture

3.3 Épreuve de polarisation en fluorescence (FPA⁸) pour le dosage des anticorps dirigés contre les *Brucella* en phase lisse chez les ovins et les caprins

L'Institut de recherches vétérinaires de l'Agence canadienne d'inspection des aliments de Nepean, Ontario, avait adressé un dossier de validation à l'appui d'une demande visant à désigner l'épreuve de polarisation en fluorescence comme épreuve prescrite pour le dosage des anticorps dirigés contre les *Brucella* en phase lisse chez les ovins et les caprins. La Commission demandera l'avis des autres experts de l'OIE en la matière.

En 1998, la Commission a désigné l'épreuve de polarisation en fluorescence pour la détection des anticorps présents dans le sérum de bovin dirigés contre *Brucella abortus* comme épreuve de substitution pour le diagnostic de la brucellose bovine et pas comme épreuve prescrite puisqu'à l'époque, le matériel et les réactifs nécessaires à la réalisation de l'épreuve n'étaient pas disponibles à grande échelle. Comme l'épreuve est devenue, depuis 1998, largement accessible, la Commission propose de la désigner comme épreuve prescrite pour le diagnostic de la brucellose bovine (voir Annexe III).

4. Rapport de la Deuxième Réunion du Groupe ad hoc sur les tests de recherche des protéines non structurales pour le diagnostic de la fièvre aphteuse

Le Groupe ad hoc s'était accordé sur le fait que la méthode ELISA indirecte mise au point par le Centre panaméricain pour la fièvre aphteuse, OPS⁹/OMS¹⁰ (PANAFTOSA) soit acceptée comme épreuve de référence totalement validée applicable à des fins de comparaison avec d'autres tests de recherche des protéines non structurales pour le diagnostic de la fièvre aphteuse. La méthode ELISA indirecte, utilisée comme test de dépistage, tout comme la technique d'immunoempreinte (EITB¹¹), qui est employée comme épreuve de confirmation, est actuellement décrite dans le chapitre consacré à la fièvre aphteuse du *Manuel terrestre*. La Commission incite vivement le Groupe ad hoc à poursuivre ses travaux sur le développement de sérums de référence pour les porcs et les ovins et à rassembler des données de validation concernant les tests de recherche des protéines non structurales applicables chez ces espèces. Il a également été souligné qu'il était nécessaire de poursuivre les recherches sur le portage chez les animaux vaccinés. Le rapport de la réunion du Groupe ad hoc est présenté dans l'Annexe V.

5. Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres (mammifères, oiseaux et abeilles) de l'OIE

La Commission a noté que le calendrier de production de la cinquième édition du *Manuel terrestre* est respecté. Il est prévu que la version anglaise sera imprimée à la fin du printemps 2004. Les versions française et espagnole sont en cours de préparation et seront disponibles ultérieurement (été 2004). Une téléconférence a eu lieu entre la Commission et le Docteur James Pearson, consultant/rédacteur.

6. Validation et certification des épreuves de diagnostic

La Commission a pris connaissance du rapport de la Deuxième Réunion des consultants OIE/FAO/AIEA sur 'la validation et la certification par l'OIE des méthodes de diagnostic des maladies animales infectieuses' qui s'est tenue à Vienne, Autriche, du 9 au 12 décembre 2003. Les modalités proposées de validation et d'homologation élaborées conformément à la Résolution N° XXIX, adoptée par le Comité international de l'OIE en mai 2003, seront présentées à ce même Comité en mai 2004 (voir Annexe VI). La Commission demandera au Centre collaborateur de l'OIE pour les méthodes ELISA et les techniques moléculaires appliquées au diagnostic des maladies animales, AIEA, Vienne, Autriche, de réaliser une étude sur les méthodes d'inactivation des sérums.

Des lignes directrices à joindre au modèle de validation et aux procédures opératoires standard internes seront élaborées par l'OIE. La Commission a estimé que les délais proposés pour réaliser les évaluations étaient peut-être trop optimistes. Il convient d'apprécier le temps requis en procédant à des essais pilotes sur un éventail limité de tests.

8 FPA: Fluorescence polarisation assay

9 OPS : Organisation panaméricaine de la santé

10 OMS : Organisation mondiale de la santé

11 EITB: Enzyme-linked immuno-electrotransfer blot

7. Relations avec les autres Commissions et les autres Groupes

- COMMISSION SCIENTIFIQUE POUR LES MALADIES ANIMALES

7.1. Groupe d'experts de l'OIE sur les cas "atypiques" d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)

La Commission a examiné le rapport de la réunion du Groupe d'experts de l'OIE sur les cas « atypiques » d'encéphalopathie spongiforme bovine (voir [Annexe VII](#)) et a insisté sur la nécessité de poursuivre les recherches sur les cas « atypiques » d'ESB. En particulier, il convient d'apporter des éclaircissements sur les procédures les plus appropriées à employer pour définir les caractéristiques des souches d'ESB. Cela s'applique également aux souches de la tremblante du mouton.

- COMMISSION DES NORMES SANITAIRES POUR LES ANIMAUX TERRESTRES

7.2. Suite donnée à la demande concernant la péripneumonie contagieuse bovine et la rage

La Commission a noté que la Commission des normes sanitaires pour les animaux terrestres avait proposé d'apporter des changements à certains articles des chapitres du *Code sanitaire pour les animaux terrestres* consacrés à la péripneumonie contagieuse bovine et à la rage, comme cela avait été demandé lors de la dernière réunion.

8. Questions diverses

8.1. Rapport du Groupe d'experts chargé de la surveillance de la grippe équine

La Commission a reçu de la Docteure J. Mumford (Expert de l'OIE spécialisée dans la grippe équine) un rapport détaillé assorti des recommandations provisoires formulées par le groupe d'experts pour la surveillance de la grippe équine. Les experts ont abouti à la conclusion que les souches H3N8 de l'influenza équine A, tant de la lignée américaine que de la lignée européenne, utilisées pour la préparation du vaccin devaient être mises à jour dans un avenir proche. Toutefois, cette décision doit être étayée par autant d'éléments justificatifs que possible. On dispose à l'heure actuelle de peu de données, notamment concernant l'identité des souches actuellement en circulation sur le continent américain. Il a donc été décidé de recueillir des données supplémentaires au cours des prochaines semaines afin de pouvoir publier en avril une recommandation parfaitement étayée.

Tout autre rapport produit par le groupe sera adressé par courrier à la Commission afin qu'elle mette au point les recommandations à présenter au Comité international.

8.2. Conférences organisées par l'Association internationale de normalisation biologique (IABs)¹²

L'Association internationale de normalisation biologique prévoit de tenir un certain nombre de conférences scientifiques en collaboration avec le Centre collaborateur de l'OIE pour le diagnostic des maladies animales et l'évaluation des vaccins sur le continent américain, Ames, Iowa, États-Unis d'Amérique. La Commission approuve les Conférences proposées et indique son intention de participer activement à leur organisation, à savoir dans le cadre du Comité exécutif ou du Comité de pilotage. En conséquence, outre la participation du Docteur James Pearson en tant que représentant de l'OIE, la Commission propose que le Vice-Président, la Docteure Beverly Schmitt, collabore à l'organisation de la conférence intitulée 'Vaccins marqueurs et tests de diagnostic' qui se tiendra en avril 2005 à Ames. La Commission examinera les programmes et les autres questions connexes au cours de sa réunion de septembre.

8.3. Atelier mixte d'experts OMS/FAO/OIE sur l'utilisation des antimicrobiens en dehors de la médecine humaine et les résistances qui en résultent

La Commission des normes biologiques a analysé le résultat du premier Atelier mixte d'experts OMS/FAO/OIE sur l'utilisation des antimicrobiens en dehors de la médecine humaine et les résistances qui en résultent, qui a eu lieu à Genève, Suisse, du 1^{er} au 5 décembre 2003. La Commission a approuvé le choix des experts proposés par l'OIE pour le deuxième Atelier, qui aura lieu à Oslo, Norvège, du 15 au 18 mars 2004. Le résultat de l'Atelier d'Oslo permettra au Groupe ad hoc de l'OIE sur l'antibiorésistance de continuer de progresser dans ce domaine majeur.

12 IABs: International Association for Biologicals

8.4. Transport des agents pathogènes

Le Docteur James Pearson, consultant/rédacteur du *Manuel terrestre*, a accepté de préparer un document à présenter au Sous-Comité d'experts du transport des marchandises dangereuses des Nations Unies (UNSCETDG) rendant compte de la demande de l'OIE de modification de la liste des matières infectieuses dont l'envoi en tant qu'échantillons de diagnostic (affecté sous le N° ONU 3373) est interdit. Le document sera examiné par l'UNSCETDG en juillet 2004. L'OIE sollicitera également le statut d'observateur lors de cette réunion. Le Docteur Pearson a mis à jour le chapitre consacré aux méthodes de prélèvement de la cinquième édition du *Manuel terrestre* pour rendre compte des réglementations en vigueur concernant l'expédition des échantillons aux laboratoires. Comme ces réglementations changeront dans la nouvelle édition du *Manuel terrestre*, il est conseillé aux lecteurs de consulter le site web pour avoir accès à la version la plus récente.

8.5. Session de formation sur les méthodes de diagnostic des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), VLA Weybridge, novembre 2003

Le Laboratoire de référence de l'OIE pour les EST, au VLA de Weybridge, avait organisé à l'intention des Pays Membres de l'OIE une session de formation sur les méthodes de diagnostic en novembre 2003. La session avait remporté un franc succès et la Commission a constaté la quantité importante de notes de cours distribuée aux participants. Quelques participants ayant rencontré des problèmes liés à l'organisation du voyage, la Commission demande à l'OIE à la fois de faciliter le transport pour de prochaines sessions et de considérer la possibilité de financer le voyage et le séjour des participants venant de pays en développement.

8.6. Quatrième Plan stratégique de l'OIE pour la période 2005–2010

La Commission a pris note du Quatrième Plan stratégique.

8.7. Proposition de l'Association mondiale des spécialistes des laboratoires de diagnostic vétérinaire (WAVLD¹³) de création d'un Comité d'évaluation et d'appréciation des laboratoires de diagnostic

La Commission est favorable à la proposition de la WAVLD de création d'un Comité d'évaluation et d'appréciation des laboratoires de diagnostic sous réserve que toute appréciation ou évaluation soit effectuée par rapport à la totalité de la *Norme de l'OIE relative aux prescriptions techniques et de gestion applicables aux laboratoires réalisant des tests de diagnostic des maladies animales infectieuses* et pas par rapport à un sous-ensemble d'exigences. La Commission encourage l'OIE à poursuivre cette activité puisqu'elle permettra d'améliorer considérablement les prestations des laboratoires de diagnostic vétérinaire partout dans le monde.

8.8. Ouvrage sur la rage en Europe

La Commission avait reçu une demande émanant du Docteur Anthony Fooks, VLA de Weybridge, pour que l'OIE publie un ouvrage intitulé 'Rabies in Europe and the Mediterranean Basin' ('La rage en Europe et dans le bassin méditerranéen') qui avait été édité et préparé par le Docteur Fooks et son prédécesseur, le Docteur Arthur King. La Commission a examiné la table des matières et recommande que l'OIE finance sa publication. Un exemplaire de l'ouvrage pourrait être fourni à chaque participant de la Conférence européenne sur la rage, qui se tiendra à Kiev, Ukraine, en décembre 2004 sous l'égide conjointe de l'OIE, de l'OMS, de l'Union européenne et de l'AFSSA.

8.9. Groupe consultatif international sur la biosécurité vétérinaire

La Commission a examiné une proposition du Groupe consultatif international sur la biosécurité vétérinaire visant à préparer un manuel sur la biosécurité vétérinaire sous l'égide de l'OIE et de la FAO. La Commission a approuvé l'idée de mettre au point ce document. La définition de normes de biosécurité pour les laboratoires de médecine vétérinaire répond à un véritable besoin. La Commission propose que le Directeur général de l'OIE réunisse un Groupe ad hoc d'experts dans ce domaine pour traiter cette question et contribuer à la rédaction du manuel. Le projet de manuel doit être soumis à l'examen de la Commission avant adoption.

13 WAVLD: World Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians

8.10. Recherche des anticorps dirigés contre le virus de l'artérite équine

Un laboratoire avait signalé que les tests de neutralisation pour le diagnostic de l'artérite équine produisait une proportion élevée de sérums cytotoxiques qui perturbent le test de neutralisation virale classique. Ce phénomène semble être lié à la présence d'anticorps anticellulaires engendrés par certains vaccins équins. Le Laboratoire de référence de l'OIE avait indiqué que le problème pouvait être en grande partie évité en utilisant des monocouches de cellules préformées. Cette technique figure dans le projet de chapitre du *Manuel terrestre*.

8.11. Date de la prochaine réunion de la Commission des normes biologiques

La prochaine réunion de la Commission des normes biologiques se tiendra du 31 août au 2 septembre 2004.

.../Annexes

RÉUNION DE LA COMMISSION DES NORMES BIOLOGIQUES DE L'OIE

Paris, 28–30 janvier 2004

Ordre du jour

1. Laboratoires de référence et Centres collaborateurs de l'OIE
 2. Standardisation internationale des tests de diagnostic et des vaccins
 3. Liste des épreuves prescrites et des épreuves de substitution
 4. Rapport de la Deuxième Réunion du Groupe ad hoc sur les tests de recherche des protéines non structurales pour le diagnostic de la fièvre aphteuse
 5. *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres (mammifères, oiseaux et abeilles)* de l'OIE
 6. Validation et certification des épreuves de diagnostic
 7. Relations avec les autres Commissions et les autres Groupes
 8. Questions diverses
-

RÉUNION DE LA COMMISSION DES NORMES BIOLOGIQUES DE L'OIE

Paris, 28–30 janvier 2004

Liste des participants

MEMBRES

Prof Steven Edwards (*Président*)

VLA Weybridge
New Haw, Addlestone
Surrey KT15 3NB
ROYAUME-UNI
Tél : (44-1932) 34.11.11
Fax : (44-1932) 34.70.46
Email : s.edwards@vla.defra.gsi.gov.uk

Dr Beverly Schmitt

(*Vice-Président*)
National Veterinary Services Laboratories,
Diagnostic Virology Laboratory,
P.O. Box 844, Ames
IA 50010
ÉTATS UNIS D'AMÉRIQUE
Tél : (1-515) 663.75.51
Fax : (1-515) 663.73.48
Email : beverly.j.schmitt@aphis.usda.gov

Dr Anatoly Golovko

(*Secrétaire général*)
State Scientific-Control Institute
Biotechnology and
Microorganisms Strains,
30 Donezkaya St., Kiev 03151
UKRAINE
Tél : (380-44) 243.83.31
Fax : (380-44) 243.70.65
Email : golovko@biocontrol.kiev.ua

AUTRE PARTICIPANT

Dr Peter Wright

Canadian Food Inspection Agency, National Centre for
Foreign Animal Disease, 1015 Arlington Street
Winnipeg, Manitoba R3E 3M4
CANADA
Tél : (1-204) 789.20.09
Fax : (1-204) 789.20.38
Email : pwright@inspection.gc.ca

CENTRE COLLABORATEUR DE L'OIE

Dr Adama Diallo

FAO/IAEA Centre for ELISA and Molecular Techniques in
Animal Disease Diagnosis International Atomic Energy
Agency, Wagramerstrasse 5
P.O. Box 100, A-1400 Vienne
AUTRICHE
Tél : (43-1) 2600.28355
Fax : (43-1) 2600.28222
Email : a.diallo@iaea.org

BUREAU CENTRAL DE L'OIE

Dr Bernard Vallat

Directeur Général
12 rue de Prony
75017 Paris
FRANCE
Tél : (33-1) 44.15.18.88
Fax : (33-1) 42.67.09.87
Email : a.schudel@oie.int

Dr Alejandro Schudel

Chef du Service scientifique et technique
Email : a.schudel@oie.int

Dr Dewan Sibartie

Adjoint au Chef du Service scientifique et technique
d.sibartie@oie.int

Mme Sara Linnane

Rédacteur en chef scientifique, Service scientifique et
technique
Email: s.linnane@oie.int

**MANUEL DES TESTS DE DIAGNOSTIC ET DES VACCINS POUR LES ANIMAUX TERRESTRES
(MAMMIFÈRES, OISEAUX ET ABEILLES) DE L'OIE**

Modifications proposées pour la liste des épreuves prescrites et des épreuves de substitution

Réf. N°	Maladie	Épreuves prescrites	Épreuves de substitution
B103	Brucellose bovine	BBAT, FC, ELISA, <u>FPA</u>	[FPA]
B153, B161	Arthrite/encéphalite caprine et maedi-visna	AGID, <u>ELISA</u> ,	[ELISA]

- AGID = Agar gel immunodiffusion (immunodiffusion en gélose)
 BBAT = Buffered *Brucella* antigen test (épreuve à l'antigène tamponné pour *Brucella*)
 FC = fixation du complément
 ELISA = Enzyme-linked immunosorbent assay (méthode immuno-enzymatique)
 FPA = Fluorescence polarisation assay (épreuve de polarisation en fluorescence)

Texte souligné deux fois = nouvelle proposition.

Texte de taille réduite entre crochets = suppression proposée.

PROCOLE STANDARD DE LA NOUVELLE ÉPREUVE PRESCRITE PROPOSÉE POUR LE DIAGNOSTIC DE L'ARTHRITE/ENCÉPHALITE CAPRINE ET DE LA MAEDI VISNA

Procédures générales

La méthode immuno-enzymatique (ELISA) a une sensibilité élevée et une spécificité satisfaisante. Elle est facile à mettre en œuvre dans les laboratoires qui disposent du matériel nécessaire (un spectrophotomètre) et des réactifs. La technique ELISA est appropriée pour le dépistage à grande échelle et en particulier pour le diagnostic vétérinaire puisqu'elle permet de démontrer avec fiabilité la présence d'anticorps dirigés contre les lentivirus des petits ruminants (LVPR) chez les ovins et les caprins. Elle requiert un antigène relativement pur.

La production des antigènes utilisables dans les méthodes ELISA a été décrite. La préparation antigénique doit contenir au moins un des principaux antigènes des LVPR, c-à-d l'enveloppe (gp135 = protéine de surface [SU] et gp44 = protéine transmembranaire [TM]) et la capsid (p25) (3). Ces antigènes peuvent exister dans une préparation à base de virus entiers ou être produits en tant que protéines recombinantes ou peptides de synthèse (1, 2, 4–6). Ainsi, le produit du gène *gag* recombinant fusionné à l'antigène protéique de fusion glutathione S-transferase a été produit dans *E. coli*. Les antigènes recombinants produits dans *Escherichia coli* représentent une source homogène d'antigènes pour la standardisation et la distribution internationales. Des antigènes recombinants ou des peptides de synthèse ont été utilisés dans des méthodes Elisa indirectes (I-ELISA).

Des anticorps monoclonaux spécifiques d'épitopes de surface ont été utilisés dans une technique ELISA de compétition ELISA (C-ELISA) pour la détection des LVPR pour obtenir l'enveloppe externe comme antigène (1) : la technique C-ELISA permet de s'affranchir du problème de la pureté antigénique car la spécificité de cette épreuve ne dépend que de l'antigène monoclonal utilisé.

Dans la méthode I-ELISA, les puits des microplaques sont tapissés avec de l'antigène. Les échantillons de sérum dilués sont distribués dans les cupules et réagissent avec les antigènes fixés sur le support solide. Le matériel non fixé est éliminé par lavage après une période d'incubation appropriée. Le complexe (par ex : Ig anti-ruminant marquée par de la peroxydase de raifort) réagit avec les anticorps spécifiques liés à l'antigène. Après une période d'incubation appropriée, le lavage élimine le complexe qui n'a pas réagi. Le substrat enzymatique est ajouté. Le taux de conversion du substrat est proportionnel à la quantité d'anticorps fixés. On met fin à la réaction après un temps convenable et l'intensité de la coloration obtenue est mesurée par spectrophotométrie.

Dans la méthode C-ELISA, les sérums contenant les anticorps anti-LVPR inhibent la liaison de l'anticorps marqué par l'enzyme à l'antigène qui tapisse les puits en plastique. La liaison du complexe anticorps monoclonal marqué avec l'enzyme est détectée par l'ajout du substrat enzymatique et quantifiée par la coloration ultérieure. L'apparition d'une forte coloration indique que l'inhibition de la fixation des anticorps monoclonaux marqués par l'enzyme est inexistante ou réduite et signale donc l'absence d'anticorps anti-LVPR dans les sérums utilisés. À l'inverse, l'apparition d'une coloration de faible intensité due à l'inhibition de la fixation de l'anticorps monoclonal marqué à l'antigène déposé sur la phase solide indique la présence d'anticorps anti-LVPR dans les sérums.

- **Matériels et réactifs**

Plaques de microtitration de 96 puits à fond plat, tapissés extemporanément ou préalablement avec de l'antigène LVPR ; lecteur de microplaque (spectrophotomètre ; filtres à 405, 450, 490 et 620 nm) ; incubateur à 37°C humidifié ; pipettes multicanaux [1- 8- et 12] avec embouts jetables en plastique ; agitateur de plaques de microtitration (facultatif) ; réfrigérateur ; congélateur.

Sérums témoins négatif et positif ; complexe (par ex : anti-Ig de ruminant marquée avec de la peroxydase) ; diluant (x10) (ex : PBS/Tween) ; eau distillée ; solution de lavage x10 ; substrat ou chromogène (ex : ABTS [2,2'-azino-bis-(3-ethylbenzothiazoline-6-acide sulfonique)] ou TMB [3,3',5,5'-tétraméthylbenzidine]) ; solution stop (ex : détergent, acide sulfurique).

- **Méthode ELISA indirecte : procédure ¹**

- i) Diluer les échantillons de sérum, y compris les sérums témoins, à la dilution appropriée (ex : 1/20) et distribuer 0,1–0,2 ml par puits (en double si ELISA biphasique). Les sérums témoins sont constitués de sérums positifs et négatifs fournis par le fabricant et d'un sérum de référence positif interne du laboratoire afin de comparer les titres obtenus avec les différentes épreuves.

¹ Exemples: (1) ELITEST MVV from Hyphen Biomed., Paris, FRANCE; (2) CHEKIT MVV from INTERVET, Angers, FRANCE; (3) ELISA VISNA/MAEDI from Institut POURQUIER, Montpellier, FRANCE.

- ii) Couvrir la plaque avec un couvercle et incuber à température ambiante ou à 37°C pendant 30–90 minutes. Vider le contenu et laver trois fois dans la solution de lavage à température ambiante.
- iii) Ajouter la dilution appropriée de complexe préparé extemporanément dans les puits (0,1 ml par puits). Couvrir chaque plaque et incuber comme décrit à l'étape ii. Laver à nouveau trois fois.
- iv) Ajouter 0,1 ml de substrat chromogène préparé extemporanément ou prêt à l'emploi dans chaque puits (par exemple : ABTS dans un tampon citrate phosphate, pH 5,0, et une solution de H₂O₂ à 30 % [0,1 µl/ml]).
- v) Agiter la plaque ; après incubation, stopper la réaction en ajoutant de la solution stop dans chaque puits (par ex : 0,1 ml d'acide sulfurique).
- vi) Lire l'absorbance de chaque puits à l'aide d'un lecteur de plaque à 405 nm (ABTS) ou 450-620 nm (TMB). Les valeurs de l'absorbance seront utilisées pour calculer les résultats.

Interprétation des résultats

Pour ce qui est des kits disponibles dans le commerce, l'interprétation et les critères de validation sont fournis.

Par exemple : calculer l'absorbance moyenne (Ab) du sérum de l'échantillon et des sérums témoins positif (Ab_{pos}) et négatif (Ab_{neg}), et pour chaque sérum, calculer le pourcentage :

$$\frac{Ab - Ab_{neg}}{Ab_{pos} - Ab_{neg}} \times 100$$

Interpréter les résultats comme suit :

Ab <30 %	sérum négatif
Ab 30–40 %	sérum douteux
Ab >40 %	sérum positif

• Méthode ELISA de compétition : procédure²

- i) Ajouter 0,05 ml de sérum non dilué et les témoins positif/négatif sur les plaques tapissées d'antigène.
- ii) Incuber pendant une heure à température ambiante.
- iii) Vider la plaque et la laver trois fois avec la solution de lavage
- iv) Ajouter 0,05 ml de complexe dilué anticorps-peroxydase dans chaque puits. Bien mélanger et incuber pendant 30 minutes à température ambiante.
- v) Après les 30 minutes d'incubation, vider la plaque et répéter la procédure de lavage décrite dans l'étape iv.
- vi) Ajouter 0,05 ml de solution substrat (par ex : TMB) dans chaque puits. Mélanger et couvrir la plaque avec une feuille d'aluminium. Incuber pendant 20 minutes à température ambiante. Ne pas vider les puits.
- vii) Ajouter 0,05 ml de solution stop dans chaque puits. Mélanger. Ne pas vider les puits.
- viii) La lecture de la plaque sur un lecteur (à 620 nm) doit se faire immédiatement après l'ajout de la solution stop.
- ix) Interprétation des résultats :

Exemple de calcul : $100 - [(DO \text{ échantillon} \times 100) / (DO \text{ moyenne témoin négatif})] = \% \text{ d'inhibition}$.

Si un échantillon de sérum donne une inhibition 35%, il est positif ; si un échantillon donne une inhibition < 35%, il est négatif.

Bibliographie

1. HERRMANN L.M., CHEEVERS W.P., MCGUIRE T.C., ADAMS D.S., HUTTON M.M., GAVIN W.G. & KNOWLES D.P. (2003). Competitive-inhibition enzyme-linked immunosorbent assay for detection of serum antibodies to caprine arthritis-encephalitis virus: diagnostic tool for successful eradication. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **10**, 267–271.

2 Exemple : eELISA pour le diagnostic de l'arthrite/encéphalite caprine de VMRD, Inc., Pullman, États-Unis d'Amérique

2. KNOWLES D.P. (1997). Laboratory diagnostic tests for retrovirus infections of small ruminants. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, **13**, 1–11.
 3. PÉPIN M., VITU C., RUSSO P., MORNEX J.F. & PETERHANS E. (1998). Maedi-visna virus infection in sheep: a review. *Vet. Res.*, **29**, 341–367.
 4. ROSATI S., KWANG J., TOLARI F. & KEEN J.E. (1994). A comparison of whole virus and recombinant transmembrane ELISA and immunodiffusion for detection of ovine lentivirus antibodies in Italian sheep flocks. *Vet. Res. Commun.*, **18**, 73–80.
 5. SAMAN E., VAN EYNDE G., LUJAN L., EXTRAMANIA B., HARKISS G., TOLARI F., GONZALEZ L., AMORENA B., WATT N.J. & BADIOLA J.J. (1999). A new sensitive serological assay for detection of lentivirus infections in small ruminants, *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **6**, 734–740.
 6. ZANONI R.G., VOGT H.R., POHL B., BÖTTCHER J., BOMMELI W. & PETERHANS E. (1994). An ELISA based on whole virus for the detection of antibodies to small ruminant lentiviruses, *J. Vet. Med. [B.]*, **41**, 662–669.
-

**RAPPORT DE LA DEUXIEME REUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE
SUR L'EVALUATION DES TESTS DE RECHERCHE DES PROTEINES NON STRUCTURALES
POUR LE DIAGNOSTIC DE LA FIEVRE APHTEUSE**

Paris, 17–19 septembre 2003

Une réunion du Groupe ad hoc de l'OIE sur l'évaluation des tests de recherche des protéines non structurales pour le diagnostic de la fièvre aphteuse s'est tenue du 17 au 19 septembre 2003 au siège de l'OIE, à Paris. La réunion a été présidée par le Docteur Peter Wright, qui a également fait fonction de rapporteur.

La liste des participants figure à l'Annexe I.

1. Rappel des faits

Le Groupe ad hoc s'est réuni pour la première fois du 2 au 4 octobre 2002 au siège de l'OIE, à Paris. Lors de cette réunion, six méthodes de dosage immunoenzymatique visant à rechercher la présence de protéines non structurales ont été revues en détail et les données de validation existantes ont été examinées. Des variations dans les estimations des performances diagnostiques chez les bovins ont été constatées selon les méthodes d'essai utilisées. Les ensembles de données ont été produits de façon indépendante et portaient sur des bovins non exposés et vaccinés qui ont été ultérieurement infectés par le virus de la fièvre aphteuse. Dans le cas de l'épreuve mise au point par le PANAFTOSA, un nombre considérable de données issues d'études sur le terrain a également été pris en compte au cours du processus de validation (caractéristiques de performance, élargissement des critères de validation, évaluation de l'interférence vaccinale, etc.). La disparité des résultats a mis en évidence la nécessité de créer une méthode d'essai qui tiendrait lieu de méthode de référence complètement validée. Celle-ci serait ensuite utilisée pour mettre au point et caractériser des sérums de référence pour l'étalonnage de toutes les autres épreuves et pour contribuer à la définition de caractéristiques de performance minimales requises pour des fins diverses. En outre, le groupe a constaté la nécessité de mettre au point des collections de sérums spécifiques provenant de bovins susceptibles d'être utilisées pour évaluer et comparer les caractéristiques de performance des différentes méthodes d'essai.

La standardisation et la validation d'un système basé sur les protéines non structurales applicable aux bovins ont été considérées comme les priorités fondamentales. Une fois ce projet mené à bonne fin, une initiative similaire appliquée aux ovins puis aux porcs pourrait ensuite être entreprise.

La méthode immunoenzymatique indirecte ELISA¹ (I-ELISA) mise au point par le PANAFTOSA a été élue meilleure candidate au titre de méthode de référence en raison de sa vaste utilisation dans un certain nombre de laboratoires d'Amérique du Sud et de la quantité considérable de données relatives à ses caractéristiques de performance chez les bovins. Cette méthode immunoenzymatique indirecte, employée comme test de dépistage, tout comme la technique d'immunoempreinte EITB², qui est utilisée comme test de confirmation, est actuellement décrite dans le chapitre consacré à la fièvre aphteuse du *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres* de l'OIE (*Manuel terrestre*).

Au terme de la première réunion, le Groupe a convenu de travailler sur l'achèvement d'un dossier de validation relatif à la méthode immunoenzymatique/technique d'immunoempreinte (ci-dessus) et de commencer la sélection et la caractérisation de sérums candidats pour la mise au point de sérums de référence et d'ensembles d'évaluation.

1 ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

2 EITB: Enzyme-linked immuno-electrotransfer blot

2. Deuxième réunion

Le Groupe ad hoc s'est réuni pour la deuxième fois du 17 au 19 septembre 2003 au siège de l'OIE, à Paris. L'objet de la réunion était 1) de mettre définitivement au point les données et les analyses nécessaires pour le dossier de validation, 2) de définir et incorporer les sérums de référence dans le protocole d'essai, et 3) de faire le point sur les progrès accomplis en matière de création des ensembles d'évaluation. Le Groupe a également examiné et révisé le chapitre du *Manuel terrestre* pour rendre compte des améliorations techniques apportées aux tests de recherche des anticorps anti-NSP.

3. Dossier de validation

Un projet initial de dossier de validation a été examiné. Les données relatives aux performances diagnostiques et analytiques ont été étudiées et présentées sous forme de tableaux. En outre, les données sur la répétabilité et la reproductibilité ont été enrichies. Un dossier complet sera achevé avant la prochaine réunion (janvier 2004) de la Commission des normes biologiques.

4. Vaccins classiques et vaccins à efficacité renforcée

La plupart des données existantes concernant l'induction du portage et de la séroconversion sont basées sur des doses vaccinales normales. Il conviendra de réaliser des études pour déterminer dans quelle mesure les vaccins à efficacité renforcée seraient susceptibles d'influer sur le portage et les estimations de la sensibilité diagnostique chez les animaux vaccinés.

5. Méthode d'essai de référence

Le système I-ELISA/EITB mis au point par le PANAFTOSA a été passé en revue pour étudier les aspects techniques et les améliorations liés à l'intégration de nouveaux réactifs de référence et aux contrôles internes de la qualité. Une description révisée de cette méthode figurera dans l'édition 2004 du *Manuel terrestre*.

6. Sérums standard de référence

Les courbes dose-réponse des sérums candidats ont été étudiées en utilisant la méthode de référence et les autres épreuves disponibles ; les gammes de dilution ont été choisies pour les sérums de référence faiblement et fortement positifs. Ces derniers représenteront les valeurs supérieure et inférieure de la portion linéaire de la courbe dose-réponse. Les dilutions primaires du sérum positif sélectionné seront préparées en utilisant un sérum négatif (pool) qui servira également de sérum standard de référence négatif. La préparation et les tests des sérums standard de référence provenant de bovins sont en cours de réalisation.

7. Sérum limite

Dans le protocole en vigueur, la positivité ou la négativité d'un échantillon est interprétée par rapport à la réactivité d'un sérum de référence limite qui est inclus dans chaque analyse. En substance, ce sérum représente une limite 'flottante' car sa réactivité variera au sein d'un éventail de valeurs. Par souci de cohérence avec les lignes directrices de l'OIE, il est recommandé que les nouveaux sérums de référence fortement positifs soient utilisés pour normaliser les données relatives à la fois aux échantillons à tester et aux échantillons témoins et pour exprimer les résultats en termes de pourcentage de positivité. On procédera à la normalisation par rapport au sérum fortement positif une fois que les sérums standard de référence auront été incorporés dans la méthode.

8. Ensembles d'évaluation

Les premiers sérums candidats ont été identifiés pour constituer des ensembles d'évaluation. Ces sérums proviennent d'études expérimentales menées chez les bovins, les ovins et les porcs qui incluaient des animaux non vaccinés, infectés, ou vaccinés et ultérieurement exposés. Ils seront caractérisés dans l'épreuve de référence et stockés en vue de comparaisons futures. L'acquisition de ces sérums en volumes suffisants pour qu'ils soient utilisables dans des ensembles d'évaluation sera une tâche délicate. La préparation de ces ensembles, qui englobent des sérums représentant les divers schémas expérimentaux et sur le terrain a commencé au PANAFTOSA, à Pirbright et au Centre collaborateur de l'OIE pour les méthodes ELISA et les techniques moléculaires appliquées au diagnostic des maladies animales, AIEA, Vienne, Autriche, et nécessitera une coopération internationale pour l'apport de sérums spécifiques.

9. Aptitude à l'emploi

Le Groupe pense que la méthode ELISA de référence comme épreuve de dépistage et l'immunoempreinte comme épreuve de confirmation offrent des possibilités indéniables pour la surveillance des pays/zones indemnes ou pour le recouvrement de ce statut après un épisode de fièvre aphteuse tant dans les populations vaccinées que dans les populations non exposées. De très grands progrès ont été accomplis en matière de standardisation et de validation de la méthode ELISA indirecte et de la technique d'immunoempreinte appliquées aux bovins. On a recueilli suffisamment de données pour pouvoir élaborer des stratégies d'application, d'échantillonnage et d'interprétation spécifiques, notamment pour la déclaration de statut indemne.

10. Activités futures

Les modifications apportées à l'essai de référence portant sur l'intégration des nouveaux sérums standard de référence, les procédures de contrôle interne et l'expression des données doivent être contrôlées et les données sur la répétabilité et la reproductibilité doivent être mise à jour.

Il est nécessaire d'entreprendre la caractérisation et la mise au point de sérums standard de référence pour les ovins et les porcs.

Il convient de réaliser des études pour déterminer dans quelle mesure les vaccins à efficacité renforcée seraient susceptibles d'influer sur le portage et les estimations de la sensibilité diagnostique chez les animaux vaccinés.

La constitution d'ensembles d'évaluation doit se poursuivre pour toutes les espèces. La composition, l'application et l'interprétation de ces ensembles doivent être définies en se référant à l'évaluation comparative tant des différentes méthodes d'essai et que des compétences des laboratoires.

Concernant la filière bovine, le Groupe doit faire appel à d'autres compétences pour l'élaboration des stratégies visant à mettre en oeuvre ces méthodes d'essai. Divers scénarios d'application, de l'apparition d'un foyer à la surveillance, seront pris en compte.

Il a été proposé que le Groupe ad hoc se réunisse dans un an pour faire le point sur les progrès accomplis sur ce thème préalablement à la présentation de son rapport à la Commission des normes biologiques de l'OIE.

**DEUXIÈME RÉUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE
SUR L'ÉVALUATION DES TESTS DE RECHERCHE DES PROTÉINES NON STRUCTURALES
POUR LE DIAGNOSTIC DE LA FIÈVRE APHTEUSE**

Liste des participants

MEMBRES

Dr Peter Wright

Canadian Food Inspection Agency
National Centre for Foreign Animal Disease, 1015 Arlington
Street
Winnipeg, Manitoba R3E 3M4
CANADA
Tél : (1-204) 789.20.09
Fax : (1-204) 789.20.38
E-mail : pwright@inspection.gc.ca

Dr Adama Diallo

FAO/IAEA Centre for ELISA and Molecular Techniques in
Animal Disease Diagnosis International Atomic Energy
Agency Wagramerstrasse 5, P.O. Box 100,
A-1400 Vienne
AUTRICHE
Tél : (43-1) 2600.26049
Fax : (43-1) 2600.28222
E-mail : a.diallo@iaea.org

Dr Richard Jacobson

4675 Goodpasture Loop #126, Eugene
Oregon OR 97401
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE
E-mail : rhj1@cornell.edu

Dr Kris De Clercq (absent)

Department of Virology, Section Epizootic Diseases, CODA-
CERVA-VAR
Groeselenberg 99, B-1180 Ukkel
BELGIQUE
Tél : (32-2) 37.90.512
Fax : (32-2) 37.90.666
E-mail : kris.de.clercq@var.fgov.be

Dr Emiliana Brocchi

Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e
dell'Emilia Romagna
'B. Ubertini', Via A. Bianchi n° 9
25124 Brescia
ITALIE
Tél : (390-30) 229.03.10
Fax : (390-30) 229.03.77
E-mail : ebrocchi@bs.izs.it

Dr Ingrid Bergmann

Centro Panamericano de Fiebre Aftosa, OPS/OMS, Av.
Presidente Kennedy 7778
Sao Bento, Duque de Caxias
ZC 20054-40, Rio de Janeiro
BRÉSIL
Tél : (55-21) 36.61.90.00
Fax : (55.21) 36.61.90.01
E-mail : ibergerman@panaftosa.ops-oms.org

Dr John Anderson

Institute for Animal Health, Ash Road, Pirbright, Woking,
Surrey GU24 0NF
ROYAUME-UNI
Tél : (44-1483) 23.24.41
Fax : (44-1483) 23.24.48
E-mail : john.anderson@bbsrc.ac.uk

BUREAU CENTRAL DE L'OIE

Dr Bernard Vallat

Directeur général
12 rue de Prony
75017 Paris
FRANCE
Tél : 33 - (0)1 44 15 18 88
Fax : 33 - (0)1 42 67 09 87
E-mail : oie@oie.int

Dr Alejandro Schudel

Chef du Service scientifique et technique
E-mail : a.schudel@oie.int

Dr Dewan Sibartie

Adjoint au Chef du Service scientifique et technique
d.sibartie@oie.int

Rapport de la Deuxième Réunion des consultants FAO/AIEA/OIE concernant les « lignes directrices de l'OIE sur la validation et la certification des méthodes de diagnostic des maladies animales infectieuses »

Vienne (Autriche), 9–12 décembre 2003

Les principaux objectifs poursuivis par l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), sont les suivants :

- collecter, analyser et diffuser les informations scientifiques vétérinaires,
- assurer la transparence au regard de la situation zoonotique et sanitaire des animaux à l'échelle mondiale,
- fournir une expertise et encourager la solidarité internationale en matière de contrôle des maladies animales,
- mieux garantir la sécurité sanitaire des aliments d'origine animale et promouvoir le bien-être animal en se fondant sur une approche scientifique,
- dans le cadre de la mission qui lui a été assignée aux termes de l'accord SPS de l'Organisation mondiale du commerce, préserver le commerce mondial en publiant de normes sanitaires.
- améliorer le cadre juridique et les ressources des Services vétérinaires nationaux.

Jusqu'ici, l'OIE a pris en compte le diagnostic des maladies animales essentiellement dans la mesure où il concerne les échanges commerciaux. En conséquence, il classe les techniques de diagnostic des maladies animales en épreuves prescrites ou épreuves de substitution. On entend par épreuves prescrites, les épreuves qui, en vertu du *Code sanitaire pour les animaux terrestres*, seront réalisées sur les animaux ou les produits d'origine animale destinés au commerce international et par épreuves de substitution, les épreuves susceptibles d'être utilisées lors de l'importation ou de l'exportation d'animaux ou de produits d'origine animale à l'issue d'une convention bilatérale. Les épreuves sont affectées à l'un ou l'autre de ces catégories par le Comité international de l'OIE sur recommandation de la Commission des normes biologiques, anciennement appelée Commission des normes. Certaines épreuves anciennes ont été désignées comme épreuves prescrites ou épreuves de substitution pour des raisons historiques, tandis que des épreuves plus récentes ont été classées après analyse d'un dossier. Malheureusement, dans la procédure actuelle de classification des épreuves mise en place par l'OIE, il n'existe pas d'indication claire des exigences documentaires requises pour la constitution du dossier devant être soumis à l'OIE pour évaluation.

Le *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres* (le *Manuel terrestre*) de l'OIE décrit les épreuves de diagnostic et les essais connexes pour le diagnostic de chaque maladie. Certaines ne sont pas classées comme épreuve prescrite ou épreuve de substitution. Cependant, sauf indication contraire, toutes sont sensées être validées, c'est-à-dire être capables de produire des résultats qui permettent de conclure au statut des animaux au regard d'une infection ou d'une exposition. Cela étant, la mise en oeuvre de l'épreuve n'a pas seulement pour but de prévoir le statut infectieux de l'animal à des fins de commerce mais peut répondre à de nombreuses autres intentions, notamment la surveillance sérologique, la démonstration de l'absence d'infection, l'estimation de la prévalence de l'infection pour faciliter l'appréciation du risque, etc. Par conséquent, la validation d'un test doit permettre de déterminer si l'épreuve convient pour une utilisation particulière. La procédure actuellement appliquée par l'OIE pour la qualification des épreuves ne prend pas en considération l'ensemble des objectifs poursuivis lors de la réalisation d'examen de laboratoire visant à diagnostiquer des maladies animales. Même aux fins d'échanges, il n'existe aucune ligne directrice précisant les éléments que doit contenir le dossier relatif à une épreuve qui sera soumis à l'OIE pour évaluation. L'OIE a reçu des demandes émanant de nombreux Pays Membres et aussi de fabricants de tests commercialisés pour qu'il fournisse des directives claires et identifie un plus grand nombre de tests de diagnostic comme étant adaptés à des besoins spécifiques et pas seulement aux fins des échanges.

Compte tenu de la nécessité d'améliorer le système actuellement appliqué pour l'adoption d'une épreuve par l'OIE, l'OIE et le Programme conjoint FAO/AIEA qui régit le Centre collaborateur de l'OIE pour les méthodes ELISA et les techniques moléculaires appliquées au diagnostic des maladies animales ont convoqué une Réunion de consultants en novembre 2002 pour débattre du processus de validation des épreuves et des procédures requises pour guider la certification des épreuves de diagnostic des maladies animales par l'OIE. Cette réunion a établi que les épreuves de diagnostic des maladies étaient mises en oeuvre pour répondre à six objectifs distincts. Ses conclusions ont été adoptées

Annexe VI (suite)

par une Résolution lors de la Session générale de l'OIE de mai 2003 : la Résolution N° XXIX. Celle-ci indique clairement l'adoption de l'aptitude à l'emploi prévu dans le processus de validation des épreuves et la nécessité de rédiger des lignes directrices claires et fournir un modèle standard pour la préparation d'un dossier d'évaluation.

La Réunion des consultants qui s'est tenue à Vienne, Autriche, du 9 au 12 décembre 2003, a été organisée par la l'OIE, la FAO et l'AIEA pour traiter des questions figurant dans la Résolution de l'OIE. Le principal résultat attendu de la réunion est la production/mise au point d'un modèle qui facilitera l'élaboration d'un dossier de validation d'une épreuve destiné à être présenté à l'OIE. Il en résultera que l'utilisation des épreuves validées d'après leur aptitude à l'emploi améliorera la confiance dans la gestion des maladies animales en général et dans le commerce des animaux et des produits d'origine animale en particulier.

Les experts qui ont participé à cette réunion travaillent au sein d'organisations internationales, d'institutions publiques et, fait important, d'entreprises privées. Les conclusions et recommandations de la réunion ont trait aux trois principales questions qui ont été traitées par les experts :

- 1) Le modèle standard à utiliser lors de la validation et de la présentation d'une épreuve à l'OIE pour évaluation,
- 2) La procédure appliquée pour évaluer les données présentées à l'OIE, et
- 3) La constitution de collections de réactifs de référence.

Les recommandations formulées par les experts sont jointes successivement dans les Annexes I, IIa, IIb et III du présent document et ont été adressées au Directeur général de l'OIE pour examen.

ANNEXE I**Modèle de validation des épreuves de l'OIE**

ÉLÉMENT	DÉTAILS REQUIS	EXEMPLE ou DESCRIPTION
1. Informations de base		
1.1. Méthode d'essai	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie - Type de méthode - Analyte cible - Espèce et spécimen - Nom du kit (si pertinent) 	
1.2. Objectif (s) visé (s) par l'épreuve	<ul style="list-style-type: none"> - Statut indemne de la population (déclaration) - Statut indemne de l'animal (échanges) - Éradication/contrôle - Recherche de signes cliniques - Estimation de la prévalence (analyse des risques) - État immunitaire 	
1.3. Demandeur	<ul style="list-style-type: none"> - Nom et coordonnées complètes - Poste occupé dans l'organisation - Type d'organisation (commerciale, institutionnelle ou gouvernementale) 	
1.4. Interlocuteur scientifique	<ul style="list-style-type: none"> - Nom et coordonnées complètes - Poste occupé dans l'organisation 	
1.5. Accréditation ou certification de laboratoire	<ul style="list-style-type: none"> - Norme de qualité de l'OIE, ISO/IEC 17025, ISO/IEC 9000, BPL/BPF, etc. 	
1.6. Propriété intellectuelle	<ul style="list-style-type: none"> - Accords de confidentialité, aspects liés au droit de propriété 	
2. méthode d'essai		
2.1. Protocole	<ul style="list-style-type: none"> - La procédure d'essai doit comporter : <ul style="list-style-type: none"> - Introduction <ul style="list-style-type: none"> - Méthode d'essai - Aptitude à l'emploi (s) prévu (s) - Définitions - Matériel et instruments - Réactifs <ul style="list-style-type: none"> - Produits chimiques - Produits biopharmaceutiques - Préparation de l'épreuve <ul style="list-style-type: none"> - Préparation de l'échantillon - Préparation des réactifs - Préparation du matériel et des instruments - Préparation du personnel de laboratoire - Réalisation du test <ul style="list-style-type: none"> - Procédure du test - Interprétation des résultats <ul style="list-style-type: none"> - témoins - résultats - Références - Annexes 	<ul style="list-style-type: none"> - Voir exemple de protocole (Annexe I)
2.2. Configuration du kit (si kit du commerce)	<ul style="list-style-type: none"> - Échantillons par kit - Capacité de production (théorique et réelle) 	

3. Validation – Étape I	Caractéristiques analytiques	
3.1. Étalonnage	<ul style="list-style-type: none"> - Courbe dose-réponse <ul style="list-style-type: none"> - Préciser la gamme linéaire utilisée - Étalonnage par rapport aux réactifs de référence <ul style="list-style-type: none"> - international : OIE, OMS, FAO, etc. ou - Interne : choix des réactifs de référence fortement positifs, faiblement positifs et négatifs à partir de la courbe dose-réponse 	(Mise à jour du glossaire)
3.2. Répétabilité	<ul style="list-style-type: none"> - Données relatives à la répétabilité <ul style="list-style-type: none"> - Trois échantillons internes au minimum représentant une activité au sein de la gamme linéaire de dosage. c-à-d de fortement positif à négatif (selon la Section 3.1 ci-dessus) - Pendant l'analyse – tester chaque échantillon en quadruple - Entre les analyses – minimum de 20 analyses (total), 2 techniciens ou plus, de préférence des jours différents (N.B. – toutes les analyses doivent être indépendantes les unes des autres) - Entre les séries – recommencer ce qui précède pour chacun des 3 lots de production (séries ou lots) du kit, si pertinent <p>Les données doivent comprendre les moyennes, les écarts-types, les limites de confiance supérieures et inférieures appliquées à la fois aux valeurs brutes et normalisées de l'épreuve</p>	(Mise à jour du glossaire)
3.3. Spécificité analytique	<ul style="list-style-type: none"> - Réactivité croisée et autres données apparentées <ul style="list-style-type: none"> - Démontrer la réactivité croisée en comparant des échantillons issus d'animaux infectés à des organismes présentant des signes cliniques similaires et des organismes étroitement apparentés sur le plan génétique - Données sur la spécificité du type/groupe <ul style="list-style-type: none"> - Documents attestant du sérotype ou de la spécificité de groupe 	(Mise à jour du glossaire)
3.4. Sensibilité analytique	<ul style="list-style-type: none"> - Préciser l'étalon (méthode d'essai actuellement acceptée) - La comparaison peut comprendre : <ul style="list-style-type: none"> - Points de fin de titrage - Délai minimum de détection après exposition - Durée de détection après exposition (si pertinent) 	(Mise à jour du glossaire)
4. Validation – Étape II	Caractéristiques diagnostiques	
4.1. Animaux de référence		
<p>4.1.1. Animaux de référence négatifs</p> <p>(N.B. : 'négatif' indique l'absence d'exposition à l'agent considéré ou d'infection par celui-ci)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Description complète <ul style="list-style-type: none"> - Âge, sexe, race, etc. - État immunologique - Homologie par rapport à la population cible prévue - Critères de sélection, notamment historiques, épidémiologiques et/ou données cliniques - Tests pathognomoniques et/ou de remplacement utilisés pour déterminer le statut des animaux ou la prévalence au sein de la population - Plan et procédures d'échantillonnage 	

<p>4.1.2. Animaux de référence positifs</p> <p>(N.B. : 'positif' indique une exposition connue à l'agent considéré ou une infection par celui-ci)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Description complète - Âge, sexe, race, etc. - État immunologique - Homologie par rapport à la population cible prévue - Critères de sélection, notamment historiques, épidémiologiques et/ou données cliniques - Tests pathognomoniques et/ou de remplacement utilisés pour déterminer le statut des animaux ou la prévalence au sein de la population - Plan et procédures d'échantillonnage 	
<p>4.1.3. Animaux d'expérimentation</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Description complète - Âge, sexe, race, etc. - État immunologique - Homologie par rapport à la population cible prévue - Exposition - Inoculum – origine, dose, etc - Type d'exposition – inoculation, aérosol, contact, etc. - Plan et procédure d'échantillonnage 	
<p>4.2. Détermination des seuils</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Description complète de la méthode employée - empirique, taux de convergence, moyenne \pm écart-type, etc - Statistiques descriptives, diagrammes de distribution de fréquences, etc 	
<p>4.3. Estimation des performances</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Selon les moyens disponibles, une ou l'ensemble des méthodes décrites comme suit peuvent être utilisées pour produire une estimation des performances - Quelle que soit la méthode choisie, la (les) méthode(s) standard de comparaison doit(vent) être appliquée(s) en parallèle à tous les échantillons, c-à-d les méthodes d'essai actuellement employées 	
<p>4.3.1. Estimation de la sensibilité et de la spécificité diagnostiques – utilisant des animaux de référence bien définis</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode classique utilisant des animaux de référence (voir 4.1.1 et 4.1.2) - Dans l'hypothèse d'une sensibilité et d'une spécificité minimum de 75 % avec une erreur autorisée de \pm 5 % de l'estimation à un niveau de confiance de 95%, le nombre d'animaux de référence requis est de 300 pour chaque population - Les animaux doivent être choisis dans des populations de référence négatives et positives - Inclure dans un tableau 2x2 le calcul de la sensibilité et de la spécificité diagnostiques en prenant en compte l'erreur et le niveau de confiance - Inclure le même calcul pour les autres tests en cas de comparaison avec l'épreuve concernée 	
<p>4.4.2. Estimation de la sensibilité et de la spécificité diagnostiques – sans utiliser d'animaux de référence bien définis</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Description complète du modèle utilisé - Inférence bayésienne, analyse latente de classes, etc. - Fournir l'argumentaire, les distributions a priori et les éléments justificatifs - Critères de sélection de la population, y compris estimation de la prévalence - Les autres méthodes d'essai doivent aussi comprendre la méthode standard de comparaison - En utilisant les meilleures lois disponibles, choisir les populations à tester avec les prévalences appropriées et sélectionner un nombre suffisant d'animaux pour produire une estimation de la sensibilité et de la spécificité avec une erreur autorisée de \pm 5 % à un niveau de confiance de 95 % 	

4.4.3. Concordance entre les tests	<ul style="list-style-type: none"> - Description complète des méthodes d'essai par comparaison - Tests présomptifs contre tests de confirmation - Affinité des substances à analyser - Biais possibles - Description complète des échantillons testés - Origine des prélèvements : notamment animaux d'expérimentation soumis à des prélèvements séquentiels au cours du temps - Peut aussi comprendre des animaux ou des troupeaux définis par une réactivité à des tests de confirmation ou à des tests présomptifs répétés et soumis à des prélèvements effectués au cours d'une période donnée - Décrire les mesures concordantes et expliquer les résultats divergents 	
5. Validation –Étape III	Reproductibilité	
5.1. Choix des laboratoires	<ul style="list-style-type: none"> - Critères de sélection des laboratoires candidats - Localisation : pays - Statut : régional, national, provincial/d'État - Niveau d'expertise, connaissance de la technologie - Statut au regard de l'accréditation - Nombre de laboratoires inclus - Minimum de trois laboratoires ; inclure aussi si possible un Laboratoire de référence de l'OIE 	
5.2. Ensemble d'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> - Description de l'ensemble d'évaluation - Critères de sélection, nombre d'échantillons (20 au minimum) - Volume des échantillons, nombre de répétitions autorisées - Composition de l'ensemble : nombre de sous-échantillons, gamme de concentrations des analytes /réactivités - Conditions requises pour l'analyse des échantillons : extractions, pics, dilutions successives, agents de conservation, stérilisation - Codage des échantillons inconnus (anonymes) - Fréquence des essais 	
5.4. Reproductibilité	<ul style="list-style-type: none"> - Description du type de données/ interprétation - Qualitatives (catégoriques) - Données quantitatives ou semi-quantitatives - dilution unique contre titration - Description du type d'analyse - Limites prédéterminées, consensus, diagramme de Youden - Statistiques descriptives - Inclure moyenne, écart-type, éventail des résultats - Doit comprendre des témoins ainsi que des échantillons aveugles - Il faut inclure le nombre et la proportion d'analyses acceptées/rejetées 	
6. Validation –Étape IV	Méthode actuellement employée dans les autres laboratoires	
6.1. Laboratoires	<ul style="list-style-type: none"> - Énumérer les laboratoires dans lesquels cette méthode d'essai est actuellement utilisée - Localisation (pays) - Statut : régional, national, provincial/d'État - Statut d'accréditation 	

6.2. Applications de l'épreuve	<ul style="list-style-type: none"> - Pour chaque laboratoire - Indiquer l'objectif de l'épreuve, voir Section 1.2 - Intégration dans d'autres tests - Statut de l'épreuve : officielle, complémentaire, etc. - Production : journalière, mensuelle, annuelle - Délais d'exécution 	
6.3. Réactifs de référence internationaux	<ul style="list-style-type: none"> - Citer le type et la disponibilité des réactifs de référence internationaux - Origine - Réactifs de référence négatifs, faiblement/fortement positifs - Autres éléments biologiques clés, par ex., antigènes, anticorps, etc. 	
6.4. Programmes d'évaluation comparative des laboratoires	<ul style="list-style-type: none"> - Décrire les programmes d'évaluation comparative des laboratoires utilisant cette méthode d'essai - Nationaux, internationaux - Indiquer les critères d'admissibilité et le nombre de laboratoires qui y participent 	
6.5. Reconnaissance internationale	<ul style="list-style-type: none"> - Citer les laboratoires de référence reconnus sur le plan international chargés de cette méthode d'essai et/ou produits biopharmaceutiques - Énumérer les normes internationales qui incluent cette méthode d'essai - Énumérer les programmes internationaux employant cette méthode d'essai 	

ANNEXE IIa

Guide à utiliser pour examiner les dossiers de validation des épreuves soumis à l'OIE en vue de l'obtention du statut de "Épreuve agréée"

- 1. Objectif : produire un Registre consignait les méthodes reconnues comme étant adaptées à un ou plusieurs objectif (s) tel qu'indiqué dans le Modèle de validation de l'OIE joint (Annexe I)**
 - 1.1. Les Pays Membres de l'OIE ont besoin de méthodes d'essai dont on sait qu'elles sont validées selon les critères de l'OIE. Les pays souhaitent ce qui suit :
 - 1.1.1. Une amélioration de la qualité des épreuves
 - 1.1.2. Une garantie accrue de leur classification correcte de la situation zoonotique
 - 1.1.3. Un renforcement de la confiance dans les épreuves
 - 1.2. Pour les fabricants de tests, ce processus offrira :
 - 1.2.1. Une amélioration de la transparence et de la clarté du processus de validation
 - 1.2.2. Des avantages en termes de commercialisation des tests
- 2. La demande d'inscription au registre implique la présentation d'un dossier consignait les données relatives à l'épreuve et les informations collectées en réponse au Modèle de validation de l'OIE. Les méthodes de dosage examinées à des fins de validation seront essentiellement applicables à des maladies des Listes A et B de l'OIE et à d'autres maladies jugées opportunes par la Commission des normes biologiques (voir Annexe IIb jointe qui présente le schéma et les grandes étapes du processus d'examen)**
 - 2.1. Qui sont les demandeurs ?
 - 2.1.1. Toute entreprise ou institution, tout laboratoire scientifique, le gouvernement – en substance, toute organisation
 - 2.2. Quels sont les éléments présentés ?
 - 2.2.1. Un dossier s'inspirant du Modèle de validation de l'OIE qui donne les informations requises pour l'examen.
 - 2.2.2. Le demandeur précisera les emplois auxquels le test est censé répondre.
- 3. Évaluation du dossier par une commission d'étude**
 - 3.1. Examen réalisé en se référant au Modèle de validation des épreuves de l'OIE qui contient les informations spécifiques et ciblées ayant trait à cette validation. Cela constituera un dossier.
 - 3.2. Qui sera chargé de l'évaluation ?
 - 3.2.1. Une commission d'experts désignés par la Commission des normes biologiques de l'OIE.
 - 3.2.1.1. experts issus de Laboratoires de référence de l'OIE et autres experts connus
 - 3.3. Composition de la commission d'étude
 - 3.3.1. Le Président et au moins une autre personne chargée de l'examen
 - 3.3.2. Le Président est l'interlocuteur du demandeur
 - 3.3.3. Le nom des personnes chargées de l'examen du dossier est mis à la disposition des demandeurs
 - 3.3.4. Il est impératif d'assurer l'absence de conflits d'intérêts
 - 3.3.4.1. Dans le cadre du dépôt du dossier, le demandeur a le droit de citer les personnes qu'il convient d'exclure de son étude avant la désignation des membres de la commission
 - 3.3.4.2. Les personnes chargées de l'étude doivent citer les conflits d'intérêts possibles

4. Gestion et suivi du processus d'examen

- 4.1. Responsabilité incombant à l'OIE
- 4.2. Dossiers présentés par des moyens électroniques ; c-à-d système sans support papier
 - 4.2.1. Présentation sur papier uniquement à titre exceptionnel
- 4.3. Dès réception du dossier par l'OIE, le processus d'examen suivra un calendrier strict (voir Annexe IIb)

5. Caractéristiques de l'examen

- 5.1. L'examen doit être qualifié, approfondi, transparent, juste, impartial, reproductible et non soumis à des conflits d'intérêts
- 5.2. Il s'inspirera des Procédures opératoires standard qui indiqueront précisément les éléments à examiner
- 5.3. La confidentialité du rapport s'applique tant à l'OIE qu'au demandeur
- 5.4. Il convient de mettre en place un cadre pour la notification des résultats afin d'assurer l'uniformité de la présentation des données

6. Imprévus

- 6.1. Pendant le processus d'examen :
 - 6.1.1. Si les personnes chargées de l'examen du dossier expriment un avis divergent le concernant, il incombe à l'OIE, par l'intermédiaire de la Commission des normes biologiques, de résoudre le conflit
 - 6.1.2. Les questions des personnes chargées de l'examen du dossier seront adressées au demandeur par l'intermédiaire du président de la commission d'étude
 - 6.1.3. La présentation de données supplémentaires par le demandeur ne sera pas recevable pendant le processus d'examen sauf à la demande de la ou des personnes chargées de l'étude.
 - 6.1.4. Droit d'appel
 - 6.1.4.1. Uniquement s'il existe des éléments à l'appui, y compris des données supplémentaires.
 - 6.1.4.2. La décision finale revient à l'OIE (Directeur général/Comité international)

7. Une méthode approuvée par l'OIE sera intégrée dans le Registre des épreuves validées de l'OIE, qui précisera l'utilisation particulière à laquelle elle répond.

8. Contrôle des changements apportés aux épreuves préalablement consignées dans le registre

- 8.1. La fabricant/laboratoire doit informer l'OIE des changements apportés qui sont susceptibles d'avoir des répercussions sur les performances de l'épreuve
- 8.2. Des données de validation supplémentaires seront requises
- 8.3. Le contrôle de lots (séries/lots) doit être précisé dans le modèle original (demande) et n'est pas inclus dans le Contrôle des changements

9. Renouvellement de l'agrément et évaluation de l'épreuve après validation

- 9.1. Chaque année, l'OIE demandera la signature du demandeur attestant que l'épreuve reste viable et doit être maintenue au registre
- 9.2. Tous les cinq ans, l'OIE fera appel à des experts pour garantir que, pour le diagnostic de la maladie/pathologie et l'objectif assignés, la méthode reste au sommet de la technicité.
- 9.3. Si des éléments externes sont présentés par des dénonciateurs prouvant que les performances de la méthode de dosage ne sont pas satisfaisantes, l'OIE fera appel à des experts pour examiner ces éléments

10. Homologation des épreuves qui existent actuellement dans la liste des épreuves pour le diagnostic des maladies A/B, y compris des épreuves prescrites et des épreuves de substitution, de même que des épreuves "standard" (pas les kits) dont l'utilisation est généralisée.

- 10.1 Ces épreuves seront examinées au fil du temps par l'OIE

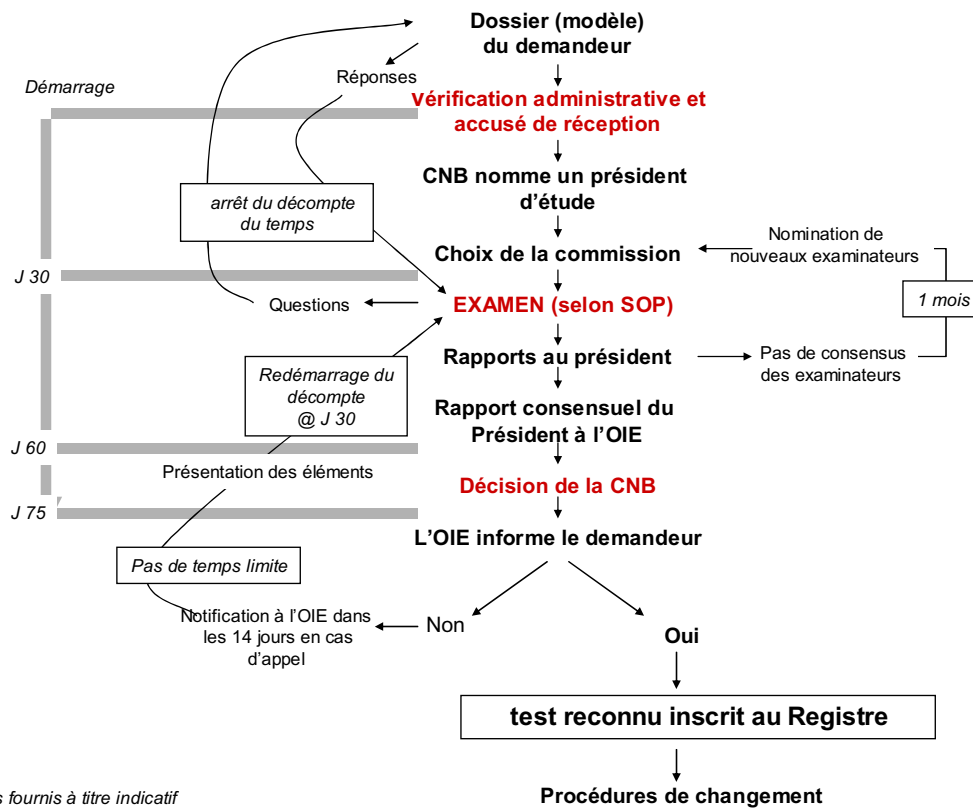
11 L'homologation sera un système payant

- 11.1 Les consultants approuvent le prélèvement d'une commission pour l'homologation d'une épreuve
- 11.1 Il est prévu que le temps requis pour l'examen d'un dossier sera d'environ 15 heures par expert
- 11.3. Des honoraires d'expertise-conseil, dont le montant sera fixé par l'OIE, seront versés à chaque examinateur
- 11.4. L'OIE supportera des coûts liés à la gestion du programme qui devront être récupérés
- 11.5. L'OIE effectuera une étude des coûts qui servira à calculer les dépenses occasionnées par l'homologation d'un test
- 11.6. Compte tenu de l'étroitesse des marchés des kits pour le diagnostic des maladies animales, les fabricants ont recommandé que les frais d'enregistrement soient d'un montant acceptable. Il est probable que, compte tenu du fait que pour les entreprises et institutions l'homologation doit être associée à un rapport coût/bénéfice positif, le prélèvement de frais élevés les dissuaderait de présenter un dossier.
- 11.7. Les coûts engendrés par l'utilisation de collections d'échantillons destinés à l'évaluation des épreuves doivent être pris en compte

12. Glossaire

- 12.1. Il a été décidé qu'un glossaire de termes plus complet soit mis à la disposition des demandeurs pour leur permettre de répondre aux critères définis à la section 5.1 ci-dessus
 - 12.2. Termes à ajouter au glossaire :
 - 12.2.1. Commission d'étude
 - 12.2.2. Président de commission
 - 12.2.3. Formules à l'appui des définitions suivantes : sensibilité diagnostique (Des), spécificité diagnostique (D_{Sp}), sensibilité analytique (Analytical Se), spécificité analytique (Analytical Sp), ou au moins renvois
 - 12.2.4. Registre
 - 12.2.5. Reconnaissance (acceptation ou registre)
 - 12.2.6. Variation
-

ANNEXE IIb: Processus d'homologation d'une épreuve de diagnostic validée



ANNEXE III**Laboratoires de référence et réactifs de référence****A. Titrage des anticorps****I) Antisérums standard de référence de l'OIE**

Ces sérums sont fournis pour l'«étalonnage» des épreuves de diagnostic dans le but de standardiser la sensibilité analytique des différentes méthodes et les performances des épreuves appliquées dans divers laboratoires. Ils ne seront pas obtenus en grandes quantités mais seront utilisés pour l'élaboration d'étalons secondaires. La sélection et les caractéristiques des sérums étalons fortement positifs, faiblement positifs et négatifs sont d'ores et déjà décrits dans la brochure intitulée *Normes de qualité OIE et lignes directrices à l'intention des laboratoires vétérinaires : maladies infectieuses*. Le choix des sérums standard de référence de l'OIE reposera sur les caractéristiques de performance décrites dans l' (aux) épreuve (s) prescrite (s). L'antisérum fortement positif doit être constitué d'un pool de sérums positifs, si possible collectés dans des zones géographiques différentes. On doit disposer de 3 litres de chaque sérum au minimum. Le sérum faiblement positif peut être obtenu en diluant le sérum fortement positif mais une dilution doit être réalisée dans le sérum négatif. Ce dernier doit provenir d'animaux adultes et être un pool de sérums. Les pools de sérum irradié disponibles dans le commerce peuvent être utilisés après avoir écarté la présence d'activités non spécifiques. Les détails relatifs à la préparation, à l'étiquetage et au stockage du flacon sont fournis dans la brochure citée plus haut.

Les sérums standard de référence doivent être irradiés pour qu'ils puissent être disponibles pour tous les pays sans autre procédure d'inactivation susceptible d'avoir des effets négatifs sur les performances des sérums. Quand les laboratoires ne peuvent effectuer une irradiation, il faudra chercher une source centrale pour irradier le sérum en masse. Les protocoles exacts seront définis selon les conseils d'experts concernant le processus d'irradiation.

Recommandations :

- i) L'OIE doit assumer un rôle de coordination dans la production des sérums standard de référence qui doit inclure les activités d'autres Agences régionales et internationales.
- ii) Même si les sérums utilisés pour diagnostiquer les différentes maladies ne posent pas les mêmes problèmes de sécurité sanitaire, tous les étalons de référence de l'OIE doivent être irradiés compte tenu du risque de contamination par des agents accidentels.
- iii) Pour garantir que les sérums standard de référence ne contiennent pas de matériels infectieux, il est recommandé dans la brochure intitulée 'Normes de qualité et lignes directrices de l'OIE' de les irradier à la dose de 25–30 kilograys. Toutefois, comme cette dose semble avoir des répercussions sur les performances des sérums, il est urgent de procéder à des expérimentations visant à définir le niveau d'irradiation optimal pour permettre l'inactivation des agents pathogènes tout en préservant la réactivité du sérum.
- iv) L'OIE doit réaliser une évaluation complète des autres procédures d'inactivation qui sont souvent acceptées par les autres autorités.
- v) La Commission des normes biologiques doit dresser une liste des maladies prioritaires en vue de la préparation des réactifs standard de référence.
- vi) Il convient de calculer le coût global associé à la préparation de cinq étalons de référence pour faciliter les négociations portant sur le financement. Ces étalons doivent être choisis en fonction de la liste prioritaire établie par la Commission des normes biologiques. Leur préparation, leur stockage et leur distribution doivent être confiés à des laboratoires après appel à la concurrence pour permettre la participation de laboratoires autres que les Laboratoires de référence. Il va de soi que dans certains cas une sous-traitance est à envisager dans la mesure où les laboratoires tiers peuvent ne pas disposer des ressources requises pour pratiquer les tests appropriés.
- vii) Les fabricants de tests doivent acheter les réactifs de référence internationaux ainsi obtenus.

II) Groupe d'évaluation des épreuves

Le Groupe d'évaluation des épreuves vise à confirmer les affirmations du fabricant. Il n'est nullement question d'en faire un groupe de revalidation complète mais ses membres doivent pouvoir prouver que le niveau de performances de l'épreuve est conforme à celui qui est décrit dans le Dossier de validation.

L'évaluation de l'épreuve à l'aide de la collection de sérums permettra de déterminer si elle est "conforme à l'usage qui lui est assigné" d'après le Modèle et le Dossier.

La collection de sérums destinée à l'évaluation de l'épreuve devra être définie par un groupe d'experts compétents en fonction de la maladie visée. Il est prévu d'intégrer **s'il y a lieu** les types génériques de sérums suivants :

- Séries de prélèvements sanguins effectués sur des animaux infectés
- Sérums spécifiques de sérotypes/souches
- Spécificité de groupe
- Microorganismes apparentés/présentant des réactions croisées
- Espèces/ races / âges
- Vaccination/ vaccinations répétées
- Vacciné/exposé
- Sérums obtenus sur le terrain

Les collections de sérums destinées à l'évaluation seront conservées dans les Laboratoires de référence et les fabricants peuvent adresser leurs kits pour qu'ils soient validés par le personnel du Centre de référence ou se rendre au Centre de référence pour effectuer la validation.

Recommandations :

- i) Il convient d'identifier le groupe d'experts spécialisés dans les maladies prioritaires pour définir la composition des collections de sérums servant à l'évaluation des épreuves
- ii) L'OIE doit réunir les fonds nécessaires pour la préparation de ces collections
- iii) L'évaluation des tests utilisant les collections de sérums sera facturée aux fabricants par les Laboratoires de référence.
- iv) Les fabricants ne doivent être dirigés vers les Laboratoires de référence pour l'évaluation des épreuves qu'à condition que leur Modèle et leur Dossier aient été jugés satisfaisants par les personnes chargées de leur examen à l'OIE (voir Annexes IIa et IIb).

B. Méthodes non sérologiques

Recommandation :

Lors de l'établissement des priorités futures, la Commission des normes biologiques doit prendre en compte l'identification des réactifs standard de référence appropriés applicables dans les méthodes non sérologiques. La convocation d'une réunion d'experts compétents peut s'avérer nécessaire à cette fin.

**GRUPE D'EXPERTS DE L'OIE CHARGES DE L'EVALUATION DES CAS « ATYPIQUES »
D'ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE**

(procès-verbal de la réunion)

Paris, 4 décembre 2003

La réunion du Groupe d'experts chargés de l'évaluation des cas « atypiques » d'encéphalopathie spongiforme bovine s'est tenue le 4 décembre 2003 au siège de l'OIE, à Paris.

L'ordre du jour et la liste des participants figurent respectivement dans les Annexes I et II.

Le Docteur Bernard Vallat, Directeur général de l'OIE, accueille le Groupe d'experts et le Professeur Vincenzo Caporale, Président de la Commission scientifique pour les maladies animales de l'OIE (Commission scientifique, anciennement appelée Commission pour la fièvre aphteuse et les autres épizooties), et les remercie de leur participation.

Le Docteur Vallat expose brièvement l'objectif de la réunion et indique aux experts que les principaux thèmes à examiner seraient la définition des cas d'ESB, la révision des procédures de diagnostic de la maladie utilisées par les Laboratoires de référence de l'OIE, la nécessité d'une étroite collaboration entre les Laboratoires de référence de l'OIE chargés de l'ESB et les laboratoires nationaux, l'interprétation des nouvelles données relatives aux cas « atypiques » d'ESB et l'intérêt des résultats pour le contrôle et la surveillance de la maladie ainsi que pour les échanges internationaux.

La réunion était présidée par le Professeur Caporale et le Docteur Danny Matthews a été nommé rapporteur.

Définition des cas d'ESB

Le Groupe d'experts recommande d'accélérer les avancées du projet de document préparé par le Laboratoire de référence du Royaume-Uni sur la définition des cas d'ESB, en concertation avec les autres Laboratoires de référence représentés à la réunion. Le document sera alors soumis pour évaluation et adoption éventuelle par la Commission scientifique pour les maladies animales et la Commission des normes sanitaires pour les animaux terrestres de l'OIE.

Collaboration entre Laboratoires de référence de l'OIE

Le Groupe d'experts recommande le renforcement des liens existants entre les Laboratoires de référence de l'OIE en vue d'assurer le partage des informations et des compétences et l'application harmonisée des connaissances à l'échelle mondiale. Des discussions préliminaires portant sur les collaborations futures et les réunions conjointes possibles ont d'ores et déjà eu lieu.

Les experts jugent nécessaire que les laboratoires de référence nationaux se concertent avec les Laboratoires de référence de l'OIE avant de publier des résultats importants susceptibles d'influer sur la définition des cas d'ESB, d'avoir des répercussions sur la protection de la santé des personnes et des animaux ou sur le commerce international.

Interprétation des nouvelles données provenant du Japon et de l'Italie

Les experts ont examiné les données relatives aux cas « atypiques » rapportés par le Japon et l'Italie et ne sont pas d'avis qu'elles permettent d'établir un lien entre les cas japonais et italiens. Ils admettent que les observations faites n'ont pas été antérieurement décrites, mais d'autres études prévues ou en cours de réalisation devraient apporter des éclaircissements sur leur réelle signification. Il faut donc attendre les résultats de ces investigations et les interpréter avant de pouvoir confirmer l'existence d'autres phénotypes. Cela nécessitera non seulement de confirmer la transmissibilité, mais aussi d'étudier d'autres facteurs susceptibles de donner lieu à la production d'un phénotype pathologique bien que l'agent infectieux puisse être communément répandu. Les experts soulignent également que,

même si les données indiquent l'existence d'autres phénotypes ou souches d'ESB, cela ne signifie pas nécessairement qu'ils soient nouveaux. Il se peut qu'ils aient toujours existé mais qu'ils n'aient pas été identifiés en présence d'une vaste épidémie associée à un phénotype unique et notamment faute d'avoir appliqué les méthodes de diagnostic en vigueur dans le cadre de la surveillance active.

Intérêt des résultats pour le contrôle et la surveillance des maladies et pour le commerce international

Le groupe d'expert estime que les éléments disponibles ne justifient pas un changement des méthodes actuelles d'épidémiologie ou des mesures de protection de la santé humaine. Il n'y a pas de raisons d'invoquer une modification du risque encouru par les animaux ou les humains. L'approfondissement des recherches portant sur la caractérisation des souches permettra de nourrir ce débat. De même, il n'y a pas lieu d'apporter des changements aux règles du commerce international.

Concernant la surveillance, il convient de poursuivre les recherches sur les conséquences des résultats positifs aux tests, mais les experts reconnaissent que le succès des études scientifiques est souvent compromis par le manque de tissus encéphaliques pouvant être obtenus à partir de chaque animal. Ils connaissent les difficultés pratiques sous-jacentes, notamment à l'abattoir. Néanmoins, l'utilisation du seul tronc cérébral empêche de reconnaître des lésions histologiques de même nature que celles identifiées en Italie où les lésions de vacuolisation et les immunocolorations diffèrent de celles antérieurement observées pour l'ESB. Il faut donc, autant que possible, faire en sorte d'obtenir le cerveau entier des animaux ayant donné des résultats positifs.

Annexes

**GROUPE D'EXPERTS DE L'OIE CHARGÉS DE L'ÉVALUATION DES CAS « ATYPIQUES »
D'ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE**

4 décembre 2003

Ordre du jour

1. Définition d'un cas d'ESB et procédure standard de base
2. Technologies et réactifs
3. Avis des experts sur les cas « atypiques » d'ESB signalés au Japon et en Italie

Annexe II

**GROUPE D'EXPERTS DE L'OIE CHARGÉS DE L'ÉVALUATION DES CAS « ATYPIQUES »
D'ENCÉPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE**

4 décembre 2003

Liste des participants

MEMBRES

Dr Cristina Casalone

Centro Encefalopatie Animali - CEA -
Istituto Zooprofilattico Sperimentale del
Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta
Via Bologna 148, I-10154 Torino
ITALIE
Tél : (39011) 2686 341
E-mail : cristina.casalone@izsto.it

Dr Pierluigi Acutis

Centro Encefalopatie Animali - CEA -
Istituto Zooprofilattico Sperimentale del
Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta
Via Bologna 148
I-10154 Torino
ITALIE

Prof. Vincenzo Caporale

*(Président de la Commission scientifique
pour les maladies animales de l'OIE)*
Director
Istituto Zooprofilattico Sperimentale
dell'Abruzzo e del Molise 'G. Caporale'
Via Campo Boario, 64100 Teramo
ITALIE
Tél : (39.0861) 33 22 33
Fax : (39.0861) 33 22 51
E-mail : caporale@izs.it

Dr Takashi Yokoyama

Prion Diseases Research Unit
National Institute of Animal Health
National Agricultural Research Organization
3-1-5 Kannondai, Tsukuba
Ibaraki 305-0856
JAPON
Tél : (81.298) 38.77.57
Fax : (81.298) 38.79.07
E-mail : tyoko@affrc.go.jp

Dr Yoshio Yamakawa

Dept. of Biochemistry and Cell Biology
National Institute of Infectious Diseases
1-23-1 Toyama, Shinnjuku-ku
Tokyo 162-8640
JAPON
Tél : 81-3-5285-1111(ext.2127)
Fax : 81-3-5285-1157
E-mail : yamakawa@nih.go.jp

Dr Torsten Seuberlich

NeuroCenter, Reference Laboratory for
Spongiform Encephalopathies in Animals,
University of Bern
Department of clinical veterinary medicine
Bremgartenstrasse 109a, 3012 Bern
SUISSE
Tél : (41.31) 631.22.06
Fax : (41.31) 631.25.38
E-mail : torsten.seuberlich@itn.unibe.ch

Dr S. MacDiarmid

*(Secretary General of the OIE Terrestrial
Animal Health Standards Commission)*
Principal Adviser, Zoonoses and Animal Health,
Programme Development Group,
New Zealand Food Safety Authority
P.O. Box 2835, Wellington
NOUVELLE-ZÉLANDE
Tél : (64-4) 463 2648
Fax : (64-4) 463 2530
E-mail : stuart.macdiarmid@nzfsa.govt.nz

Dr Danny Matthews

Veterinary Laboratories Agency
TSE Programme Manager
Woodham Lane
New Haw, Addlestone
Surrey KT15 3NB
ROYAUME-UNI
Tél : (44.1932) 35 95 12
Fax : (44.1932) 35 49 29
E-mail : d.matthews@vla.defra.gsi.gov.uk

Dr Marion M. Simmons

Head of Neuropathology
Neuropathology Section
VLA Weybridge, Addlestone
Surrey KT15 3NB
ROYAUME-UNI
Tél : 44 (0) 1932 35 75 64
Fax : 44 (0) 1932 35 78 05
E-mail : m.m.simmons@vla.defra.gsi.gov.uk

Prof. Steven Edwards

*(Président de la Commission des normes
biologiques de l'OIE) (absent)*
VLA Weybridge
New Haw, Addlestone
Surrey KT15 3NB
UNITED KINGDOM
Tél : (44-1932) 34.11.11
Fax : (44-1932) 34.70.46
Email : s.edwards@vla.defra.gsi.gov.uk

BUREAU CENTRAL DE L'OIE

Dr Bernard Vallat

Directeur général
12 rue de Prony
75017 Paris
FRANCE
Tél : 33 - (0)1 44 15 18 88
Fax : 33 - (0)1 42 67 09 87
E-mail : oie@oie.int

Dr Alejandro Schudel

Chef du Service scientifique et technique
E-mail : a.schudel@oie.int

Dr Dewan Sibartie

Adjoint au chef du Service scientifique et technique
E-mail : d.sibartie@oie.int

© **Office International des Epizooties (OIE), 2004**

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

Toutes les publications de l'OIE (Organisation mondiale de la santé animale) 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 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.