CHAPITRE 2.2.7.

VALIDATION DES EPREUVES DIAGNOSTIQUES POUR LES MALADIES INFECTIEUSES APPLICABLES A LA FAUNE SAUVAGE

INTRODUCTION

Les Recommandations de l'OMSA pour la validation fournissent des informations détaillées et des exemples à l'appui de la Norme de validation publiée au Chapitre 1.1.6 Validation des épreuves diagnostiques pour les maladies infectieuses des animaux terrestres *du présent* Manuel terrestre. *L'expression « Norme de validation de l'OMSA » dans le présent chapitre doit être comprise comme renvoyant à ce chapitre.*

Les tests diagnostiques pour les maladies infectieuses de la faune sauvage prennent de plus en plus d'importance du fait de l'intérêt croissant pour les maladies qui surviennent chez la faune sauvage et qui sont susceptibles d'avoir des répercussions sur les populations sauvages, sur la biodiversité ainsi que sur la santé des hommes et des animaux domestiques. Aux fins de cette norme sont définis comme « faune sauvage » les animaux qui appartiennent à l'un ou plusieurs des groupes suivants.

i) *Animaux sauvages : animaux qui ne vivent pas sous la supervision ou le contrôle de l'homme et dont le phénotype n'a pas été sélectionné par lui.*

ii) *Animaux sauvages en captivité : animaux qui vivent sous la supervision ou le contrôle de l'homme mais dont le phénotype n'a pas été sélectionné par lui.*

iii) *Animaux retournés à l'état sauvage : animaux qui ne vivent pas sous la supervision ou le contrôle de l'homme mais dont le phénotype a été sélectionné par lui.*

En règle générale, les animaux sauvages sont sensibles aux mêmes agents pathogènes que les animaux domestiques et, dans certains cas, les tests développés et validés pour d'autres espèces peuvent être utilisés pour les espèces sauvages. Les tests diagnostiques de la faune sauvage peuvent cependant être plus difficiles que chez les animaux domestiques, et ce, pour toutes sortes de raisons, dont la difficulté d'accès aux animaux et aux échantillons, la mauvaise qualité des échantillons, les piètres connaissances de la pathogénèse ou de l'épidémiologie des maladies de la faune sauvage et les réglementations locales ou internationales limitant ou interdisant la possession et/ou l'expédition internationale des échantillons. Les coûts des tests sont un élément clé, les animaux sauvages ou retournés à l'état sauvage n'ayant pas de propriétaire pour assumer ceux-ci. Le critère de coût peut ainsi constituer un facteur essentiel dans le choix du test qui sera utilisé à des fins déterminées.

Nombreux sont les tests diagnostiques à avoir été développés et à être actuellement utilisés pour détecter ou confirmer des maladies chez les animaux domestiques mais qui n'ont pas été validés pour la faune sauvage. La question reste de savoir s'il existe des différences fondamentales dans la sensibilité ou la spécificité diagnostiques de ces tests lorsqu'ils sont utilisés pour des échantillons provenant d'animaux sauvages.

Les tests diagnostiques peuvent se diviser arbitrairement en deux catégories : les techniques d'identification directes ou indirectes. Les méthodes de tests diagnostiques directes pour identifier les agents comprennent les examens au microscope ; les cultures, couramment utilisées pour isoler les bactéries, les virus, les champignons et certains protozoaires ; et les techniques moléculaires, notamment l'amplification par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) du matériel génétique de l'agent et le codage de séquences pour les immunoprotéines. Il est important de relever que les

techniques diagnostiques d'identification directe de l'agent ne doivent théoriquement pas être influencées par l'espèce de l'hôte, qu'il soit domestique ou sauvage. Il peut toutefois exister certaines variations propres à l'espèce concernant le taux de prolifération ou d'amplification de l'agent, susceptibles d'avoir un impact sur la quantité et la distribution des agents pathogènes et de leurs produits dans les hôtes. Les méthodes de tests indirectes reposent sur la détection de la réponse immunitaire cellulaire ou humorale de l'animal à un agent pathogène. Contrairement aux méthodes directes, la détection de la réponse immunitaire nécessite souvent des réactifs spécifiques à l'espèce, ce qui complique cette approche diagnostique chez les espèces de la faune sauvage qui ne bénéficient pas de tests validés existants pour une espèce fortement apparentée. La détermination du statut infectieux effectif par un test sérologique des animaux identifiés comme infectés ou exposés nécessite confirmation par une méthode de détection directe et validée.

La validation des tests diagnostiques pour une espèce sauvage donnée présente des difficultés, notamment l'accessibilité à des nombres et à des volumes d'échantillons adéquats pour être utilisés dans le processus de validation. Les principes sous-jacents et l'approche par étapes de la validation d'un test diagnostique sont décrits dans la Norme de validation de l'OMSA. L'objectif de la norme décrite aux sections 1 et 2 du présent document est de fournir des informations spécifiques à la validation des tests diagnostiques chez les espèces sauvages destinés à être reconnus par l'OMSA (accomplissement des étapes 1, 2 et 3 du processus de validation). Toutefois, sachant que l'accomplissement de ce processus peut ne pas être nécessaire, ni même possible, dans toutes les circonstances, des indications sont données pour suivre ce processus de validation dans une mesure permettant que le test soit provisoirement reconnu pour fournir des résultats dignes de confiance et qu'il puisse être utilisé à des fins spécifiques dans un contexte régional ou national (voir section B.2.6 de la Norme de validation de l'OMSA pour plus de détails).

La reconnaissance provisoire d'un essai pour des espèces sauvages nécessite l'accomplissement de l'étape 1 (caractéristiques analytiques) et de l'étape 2a (estimations préliminaires de la sensibilité diagnostique [SeD] et de la spécificité diagnostique [SpD]) du processus de validation. L'étape 2a, qui utilise un panel d'échantillons de référence positifs et négatifs pour évaluer la performance diagnostique, est jugée essentielle en raison de la diversité des espèces au sein de chaque famille taxonomique (faisant varier les facteurs liés à l'hôte susceptibles d'influencer la pathogénèse de l'infection) ainsi qu'en raison de l'écologie des différentes maladies. Les détails de l'évaluation de l'étape 2a figurent à la section 2 du présent document. Les étapes 2b et 3 du processus nécessitent également d'être accomplies pour qu'un essai provisoirement reconnu obtienne sa validation complète, selon le processus de l'OMSA, pour l'objectif initialement prévu.

1. Principes de validation des tests

La validation est un processus qui détermine l'adéquation d'un essai, correctement mis au point, optimisé et normalisé, à l'objectif prévu. Idéalement, le processus de validation des tests pour la faune sauvage doit être mené de la même manière que celui des tests pour les animaux domestiques (décrit dans la Norme de validation de l'OMSA). Toutefois, comme expliqué ci-dessus, les tests diagnostiques de la faune sauvage se heurtent souvent à des difficultés limitant les perspectives d'une validation complète. C'est pourquoi, dans les cas où une validation complète n'est pas faisable, la meilleure option consiste à évaluer l'adéquation de l'essai à la faune sauvage avec un nombre réduit d'échantillons de référence. Les estimations préliminaires de la performance du test peuvent apporter des informations suffisantes aux autorités gouvernementales pour qu'elles acceptent de reconnaître provisoirement un essai destiné à tester des animaux qui doivent être déplacés ou transférés ou à surveiller un agent pathogène dans un pays.

Dans de nombreux cas, les tests diagnostiques préexistants et validés pour une espèce peuvent être adaptés et évalués pour une autre espèce sans modifications sauf minimes. Dans d'autres cas, il peut être nécessaire de mettre au point de nouveaux tests pour la faune sauvage. Dans tous les cas, le ou les objectifs prévus ainsi que la ou les utilisations auxquelles le test est destiné doivent être établis et définis avant qu'il ne soit mis au point et validé, puisque cela peut avoir une influence sur le choix des échantillons de référence appropriés et, au final, sur la possibilité de généraliser les résultats de la validation.

Le développement de tests *in situ* rapides et faciles à réaliser (tests au chevet du patient ou de l'animal) pour le diagnostic des maladies chez les animaux domestiques a été bien reçu par les utilisateurs finaux et ces tests sont de plus en plus populaires pour un emploi chez la faune sauvage. L'utilisation et l'interprétation de tests *in situ*

relèvent souvent de la seule responsabilité du personnel vétérinaire traitant les cas sur le terrain, sans soutien d'un laboratoire. La validation de ces tests selon l'étape 2a par leur fabricant est donc essentielle pour permettre une interprétation correcte des résultats du test. La reproductibilité des résultats des kits de test utilisés sur le terrain plutôt qu'en laboratoire doit être évaluée dans des conditions environnementales variables (température, humidité, etc.).

1.1. Adéquation à l'objectif

Une liste d'objectifs assignés aux tests diagnostiques figure dans la Norme de validation de l'OMSA. Pour les tests plus spécifiquement destinés à la faune sauvage, les objectifs principaux de la mise au point et de l'utilisation d'un essai diagnostique sont les suivants.

1) Dépistage de la présence d'agents infectieux dans des populations de la faune sauvage, par exemple :
   a) à des fins de surveillance (c'est-à-dire détection précoce, évaluation des tendances de la prévalence ou de l'incidence) ;
   b) pour estimer la prévalence de l'infection ou de l'exposition.
2) Dépistage ou diagnostic de la présence d'agents infectieux chez les vecteurs ou dans les échantillons environnementaux.
3) Confirmation d'un diagnostic de cas suspect ou clinique (y compris confirmation de résultats positifs à un test de dépistage).
4) Certification de l'absence d'infection ou de l'absence de l'agent chez des animaux ou des produits d'origine animale, en prévision :
   a) de déplacements ou de transferts ;
   b) de leur consommation par l'homme.
5) Contrôle de la distribution géographique et des changements de prévalence dus à des mesures de gestion (y compris détermination du statut immunitaire d'individus ou de populations animales).
6) Étude de l'agent, de son hôte et des facteurs environnementaux associés à l'apparition de la maladie.

1.2. Échantillons de référence et qualité des échantillons

Les échantillons de référence doivent représenter le critère cible visé, p. ex. maladie clinique ou infection subclinique. L'expérience montre que, lorsque le test est utilisé pour détecter les infections subcliniques, le choix d'échantillons de référence positifs provenant d'animaux cliniquement malades est inapproprié, car il aboutit à des estimations trop optimistes de la sensibilité et de la spécificité du test. Les animaux infectés expérimentalement peuvent constituer la seule source d'échantillons de référence dans certains cas, mais leur emploi doit être complété par des échantillons provenant d'animaux infectés naturellement, si possible.

Par définition, tous les échantillons de référence doivent être bien caractérisés en ce qui concerne l'hôte, la population d'origine et l'agent infectieux concerné. Même si les détails descriptifs souhaitables pour les échantillons de référence de la faune sauvage sont les mêmes que pour les animaux domestiques, les informations importantes font souvent défaut. Dans de tels cas, le maximum de détails possible sera enregistré. Les exigences minimales pour caractériser de manière adéquate un échantillon de référence sont : a) l'espèce précise de l'hôte et, si possible, la sous-espèce ; b) les tests utilisés pour confirmer la présence ou l'absence d'agent pathogène ou d'anticorps ; c) la localisation géographique des zones ou des régions connues pour être indemnes de maladie ou, au contraire, infectées ; d) la date de prélèvement des échantillons et e) le type d'échantillon. Lorsque c'est possible, des informations sur le sexe, la catégorie d'âge (juvénile, subadulte, adulte), l'absence ou la présence de signes cliniques et la description de ces signes seront précieuses.

1.2.1. Regroupement des échantillons de référence

Idéalement, les échantillons de référence doivent être obtenus sur des animaux individuels et répartis en aliquotes de petit volume (poids) pour une analyse ultérieure. Toutefois, lorsque des animaux de petite taille constituent la source des échantillons de référence ou lorsque peu d'animaux sont infectés par l'agent en question, le regroupement d'échantillons pour obtenir un seul échantillon de référence est admissible. Le stade d'infection de chaque animal doit, de préférence, être connu. Un échantillon fortement positif et de bonne qualité peut être dilué avec une matrice d'échantillon identique, par exemple des fèces ou du sérum, provenant d'un hôte de la même espèce pour générer une série d'échantillons aux concentrations décroissantes de l'agent ou du produit de la réponse immune. Si certains stades de l'infection font défaut, cela mérite d'être documenté.

Dans les cas où l'on ne dispose que d'un volume limité d'échantillon adéquat de bonne qualité, celui-ci peut être utilisé comme échantillon de référence à l'appui d'ensembles bien conçus de cycles de tests (p. ex. pour une étude de répétabilité).

1.2.2. Échantillons de référence négatifs et échantillons au statut infectieux inconnu

Si aucun échantillon de référence négatif n'est disponible pour déterminer la spécificité diagnostique par rapport à certains agents connus pour leur capacité à provoquer des réactions croisées, cela doit être documenté.

Les modèles statistiques de structure latente utilisés pour estimer la sensibilité et la spécificité diagnostiques en l'absence d'échantillon considéré comme une référence absolue (« gold standard ») sont tentants pour la validation des essais diagnostiques chez la faune sauvage. Cette méthode peut être particulièrement utile pour évaluer la sensibilité des essais de détection des acides nucléiques par comparaison avec l'isolement des virus, des bactéries ou des parasites. Les modèles d'analyse de structure latente ont des hypothèses intrinsèques et requièrent une description complète de la ou des populations d'origine, ce qui peut s'avérer difficile, voire impossible à obtenir pour des animaux sauvages en liberté (voir la Norme de validation de l'OMSA et le Chapitre 2.2.5 *Méthodes statistiques de validation* pour les détails).

1.2.3. Qualité des échantillons

Le contexte d'échantillonnage de la faune sauvage est souvent sous-optimal et peut entraîner des contaminations croisées. De plus, les échantillonnages opportunistes constituent un aspect important du dépistage et de la surveillance des populations sauvages pour les agents infectieux. Cela aboutit souvent à la collecte d'échantillons dont l'intégrité est compromise (p. ex. contamination, autolyse avancée). Il revient donc aux investigateurs de déterminer l'adéquation de tels échantillons pour la validation des tests mais, compte tenu de la rareté généralisée des échantillons pour certaines pathologies ou en provenance de certaines espèces d'hôtes (p. ex. espèce menacée), un grand soin doit être apporté afin de garantir une utilisation maximale des échantillons de qualité sous-optimale. Une évaluation de la qualité de l'échantillon (bon, mauvais ou autolysé) doit être enregistrée dans la base de données servant à documenter les caractéristiques des échantillons de référence.

C'est pourquoi la validation des tests pour tout un éventail de critères concernant l'état des échantillons, tels les changements de détectabilité dans le temps, à différentes températures de stockage ou encore pendant l'autolyse, est jugée utile et nécessaire. Cette étape du processus de validation ne doit cependant être effectuée qu'une fois le test provisoirement reconnu.

2. Processus de validation des tests et étapes pour la faune sauvage

2.1. Introduction

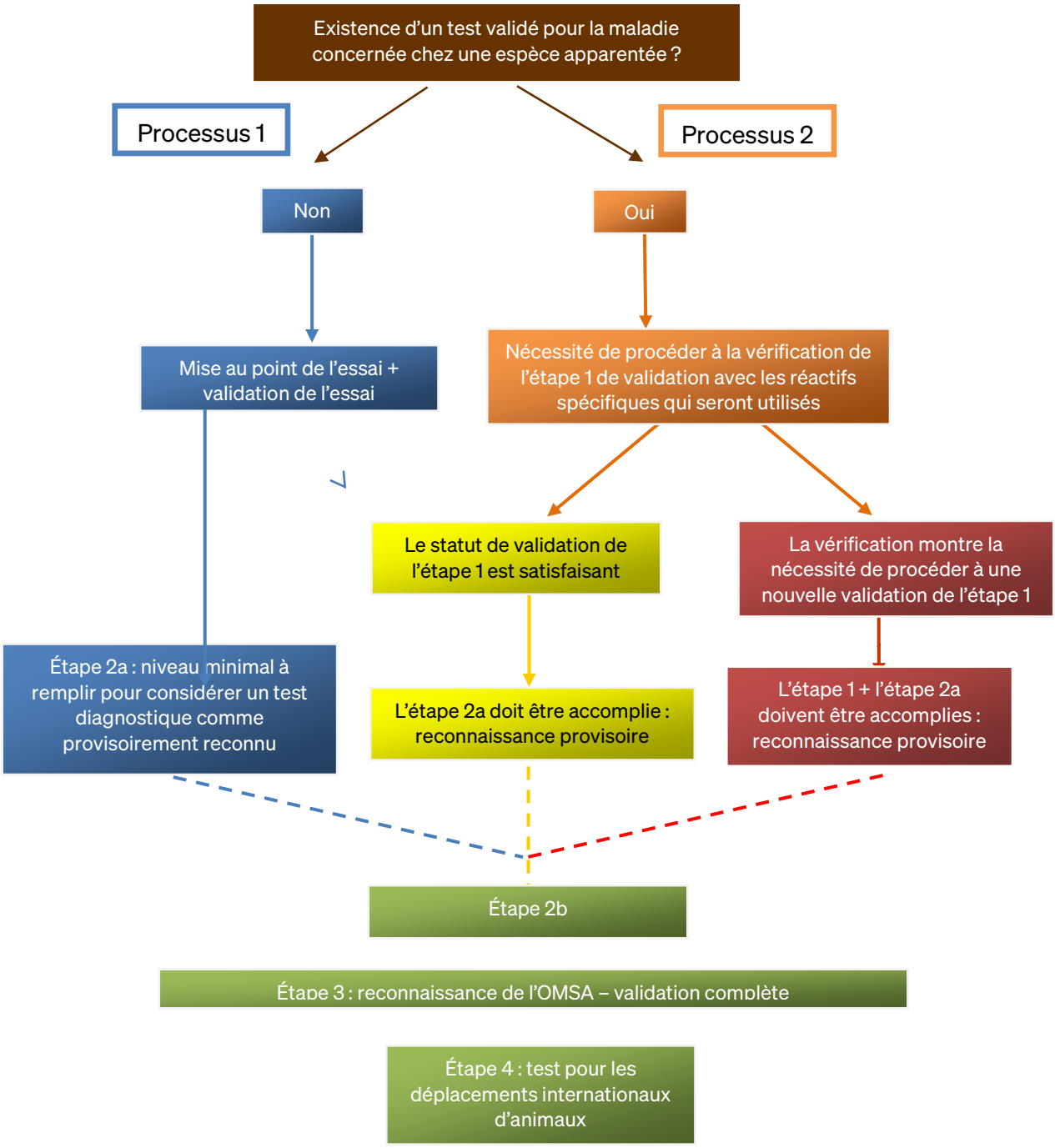
Les deux scénarios pris en compte dans cette Norme reposent soit sur l'absence de test validé (processus 1) soit sur la disponibilité d'un test validé pour une espèce apparentée (processus 2) pour l'agent pathogène concerné. L'organigramme (Figure 1) et le Tableau 1 montrent les étapes du processus de validation. Les exigences correspondantes pour répondre aux critères de validation et estimer les caractéristiques de performance du test figurent dans le Tableau 1. La proximité

taxonomique des espèces est une considération primordiale lors du choix du processus approprié (processus 1 ou 2, voir Tableau 1), notamment pour les méthodes de test indirectes. D'autres critères comme le comportement des animaux, les variations dans les souches pathogènes ou l'écologie des maladies doivent également être pris en compte. Dans la plupart des cas concernant la faune sauvage, le processus 1 est approprié en raison de l'absence de tests validés pour des espèces fortement apparentées. Lorsque c'est le processus 2 qui est choisi, une justification de son utilisation doit être apportée en documentant l'existence d'un test validé.

Tableau 1. Processus de validation : étapes requises pour répondre aux critères de validation décrits dans la Norme de validation de l'OMSA et pour estimer les caractéristiques du test. Les exigences des différentes étapes doivent être remplies de manière acceptable

Processus de validation. Norme de validation OMSA	Processus 1. *Pas de test validé pour une espèce apparentée*	Processus 2. *Test validé pour une espèce apparentée*
Étape 1	**Étape 1 vérifiée dans la nouvelle espèce cible**	**Étape 1 vérifiée dans la nouvelle espèce cible**
Spécificité analytique	Oui	Oui
Sensibilité analytique	Oui	Oui
Répétabilité	Oui	Non
Reproductibilité (initiale)	Oui	Non
Étape 2	**Étape 2a (Reconnaissance provisoire)**	**Étape 2a (Reconnaissance provisoire)**
Sensibilité diagnostique	Oui (minimum de 30 échantillons de référence positifs)	Oui (minimum de 10 échantillons de référence positifs)
Spécificité diagnostique	Oui (minimum de 30 échantillons de référence négatifs)	Oui (minimum de 10 échantillons de référence négatifs)
Détermination des seuils	Oui (total de 60 échantillons)	Oui (total de 20 échantillons)
Description des échantillons de référence	Oui	Oui
	Étape 2b	**Étape 2b**
Sensibilité diagnostique	Oui	Oui
Spécificité diagnostique	Oui	Oui
Détermination des seuils	Oui	Oui
Description des échantillons de référence	Oui	Oui
Étape 3	**Étape 3**	**Étape 3**
Reproductibilité	Oui	Oui
Répétabilité	Oui	Oui
Étape 4	**Étape 4**	**Étape 4**
Valeurs prédictives (populations)	Oui	Oui

Fig. 1. Organigramme des processus et des étapes de validation des tests chez la faune sauvage, qu'un test préalablement validé existe ou n'existe pas.



2.2. Considérations complémentaires par rapport au processus général de validation tel que décrit dans la Norme de validation de l'OMSA

2.2.1. Étape 1 – Estimation des caractéristiques analytiques

L'estimation des caractéristiques analytiques doit suivre les recommandations formulées dans la Norme de validation de l'OMSA.

En fonction de l'existence ou non de méthodes de test diagnostique validées conformément au processus de l'OMSA pour une autre espèce, les caractéristiques nécessitant une validation varieront. S'il n'existe aucune méthode de test diagnostique validée, toutes les caractéristiques de l'étape 1 devront être évaluées (processus 1). S'il existe une méthode de test diagnostique validée, la répétabilité et la reproductibilité (initiale) nécessiteront une réévaluation jusqu'à l'étape 3 (processus 2).

Comme la diversité des organismes susceptibles d'avoir des réactions croisées n'est souvent pas connue, l'évaluation de la spécificité analytique peut être plus difficile que chez les animaux domestiques.

2.2.2. Étape 2 – Estimation des caractéristiques diagnostiques

L'estimation des caractéristiques diagnostiques doit suivre les recommandations formulées dans la Norme de validation de l'OMSA.

Lorsqu'il s'agit de tester la faune sauvage, il est proposé de diviser l'étape 2 en une étape 2a et une étape 2b. L'étape 2a doit être accomplie pour une « reconnaissance provisoire », comme décrit plus haut. L'hypothèse de départ est que le processus basé sur un test validé existant pour une maladie apparentée chez les animaux domestiques (par rapport à l'absence de test validé) repose sur un minimum de 10 échantillons de référence positifs, de 10 échantillons de référence négatifs et que les estimations de la SeD et de la SpD sont similaires, sinon identiques, pour les deux espèces. Ces échantillons apportent du crédit à la taille réduite de l'échantillonnage (processus 1 versus processus 2 dans le Tableau 1). La sélection du processus avec une taille d'échantillonnage réduite (processus 2) doit être justifiée sur la base de la taille de l'échantillonnage et de la preuve de la comparabilité (à savoir mêmes valeurs seuils et mêmes réactifs) apportée par des publications à comité de lecture.

La taille de l'échantillonnage choisie pour accomplir l'étape 2b doit reposer sur les valeurs attendues pour la sensibilité (SeD) et la spécificité (SpD) diagnostiques, le degré de confiance souhaité et la marge d'erreur figurant dans le Tableau 1 de la Norme de validation de l'OMSA. Par exemple, pour une SeD ou une SpD attendue de 90 %, un échantillonnage de 138 prélèvements est requis pour parvenir à une marge d'erreur de 5 % avec une confiance à 95 % (à droite dans le Tableau 1 de la Norme de validation de l'OMSA). Il est toutefois admis que le nombre d'échantillons de référence vrais positifs et vrais négatifs peut être difficile à réunir pour certaines espèces sauvages et n'est parfois atteignable qu'en combinant sur la durée les données de plusieurs laboratoires de test utilisant la même épreuve normalisée. Par conséquent, le nombre initial d'échantillons testés peut être inférieur au nombre recommandé dans le Tableau 1 de la Norme de validation de l'OMSA.

Si le nombre d'échantillons de référence (positifs et négatifs) est inférieur au nombre figurant dans le Tableau 1 de la Norme de validation de l'OMSA, les marges d'erreur calculées pour les estimations (généralement représentées sous forme d'intervalles de confiance à 95 %) de la SeD et de la SpD seront plus larges que celles sur laquelle le tableau se base. Par conséquent, de petites tailles d'échantillonnage augmentent l'incertitude des caractéristiques de performance du test. L'utilisation d'échantillons de référence représentatifs du paramètre cible (état sanitaire) est essentielle pour obtenir une estimation non biaisée (et utilisable en pratique) de la SeD et de la SpD, susceptible de résister à l'examen sur la durée. Par exemple, les échantillons doivent être obtenus sur des animaux infectés de manière subclinique si le test soumis à validation est destiné à être utilisé sur des animaux apparemment en bonne santé. Obtenir et utiliser des échantillons représentatifs de ce paramètre cible (état sanitaire) est donc plus important que la taille de l'échantillonnage.

Un échantillonnage de petite taille a pour conséquence une incertitude plus grande de ces estimations, à moins que des informations antérieures concernant la SeD et la SpD chez une espèce apparentée n'aient été convenablement incorporées au moyen d'une analyse bayésienne. Le Tableau 2 montre l'effet de l'utilisation de 140 échantillons positifs (connus) ou moins lorsque l'estimation de la SeD (90 %) est calculée après collecte et analyse d'échantillons de terrain.

Tableau 2. Marges approximatives d'erreur et intervalles de confiance à 95 % de la sensibilité diagnostique (SeD) pour un nombre décroissant d'échantillons de référence

Nombre d'échantillons de référence positifs	Nombre de positifs	SeD (%)	Marge d'erreur approximative de l'estimation de la SeD	Intervalle de confiance binomial exact à 95 % pour la SeD (%)
140	126	90	± 0.05	83.8–94.4
100	90	90	± 0.06	82.4–95.1
60	54	90	± 0.08	79.5–96.2
30	27	90	± 0.10	73.5–97.9
10	9	90	± 0.18	55.5–99.7

Le calcul des intervalles de confiance à 95 % pour la SpD est influencé de manière analogue par le nombre d'échantillons de référence négatifs utilisés.

2.2.3. Étape 3 – Reproductibilité

De manière générale, les recommandations formulées dans la Norme de validation de l'OMSA pour l'évaluation de la reproductibilité sont applicables, ce qui signifie qu'un minimum de 20 échantillons doit être testé par trois laboratoires différents dans trois régions ou pays distincts. Dans les cas où un test donné concernant la faune sauvage n'est effectué que dans quelques rares laboratoires ou pays ou lorsque les échanges transfrontaliers d'échantillons d'animaux sauvages sont susceptibles d'être réglementés par la CITES[1], l'évaluation de la reproductibilité peut être repoussée à un stade ultérieur, une fois que le test aura été adopté par suffisamment de laboratoires ou que le permis CITES correspondant aura été obtenu.

2.2.4. Étape 4 – Interprétation des résultats de test

L'interprétation des résultats de test (valeurs prédictives) dépend, chez toutes les espèces, de la connaissance de la prévalence dans la population cible. A priori, il est difficile de la connaître dans la plupart des populations d'animaux sauvages en liberté. Dans les populations gardées en captivité dont la taille est connue, la prévalence entre les populations peut aussi varier de manière substantielle. Dans la plupart de ces populations, on ne peut donc pas s'attendre à ce que les valeurs prédictives puissent être calculées avec certitude. Dans les rares cas où la véritable prévalence peut être déterminée, les valeurs prédictives des résultats de test dans ces populations ne doivent pas être extrapolées à d'autres populations.

2.2.5. Contrôle de la performance de l'essai après sa validation initiale : modifications et améliorations – Considérations pour les changements apportés à un essai

Des modifications dans le protocole de test validé peuvent avoir un effet important sur la performance du test. En voici quelques exemples : l'utilisation de liquides corporels collectés à partir d'animaux vivants ou morts (tels que liquide d'ascite, sécrétions pulmonaires ou liquide pleural) pour un test de détection d'anticorps validé pour le sérum ; un changement de nature ou de provenance des réactifs ou encore un changement dans les paramètres des cycles d'un protocole de PCR.

Toute modification nécessitera donc une réévaluation limitée des caractéristiques analytiques (étape 1). Si ces caractéristiques sont comparables à celles du protocole initial, sans

1 CITES : Convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction

changement significatif, le processus de validation pourra se poursuivre à partir du point où le changement intervient. Si les caractéristiques analytiques changent de manière significative, les étapes 1 et 2a seront répétées dans leur intégralité.

*
* *

N. B. : ADOPTE POUR LA PREMIERE FOIS EN 2014.