



Organisation  
Mondiale  
de la Santé  
Animale

World  
Organisation  
for Animal  
Health

Organización  
Mundial  
de Sanidad  
Animal

Original : anglais  
Septembre 2011

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

Paris, 14–16 septembre 2011

La Commission des normes biologiques de l'OIE s'est réunie au siège de l'Organisation, du 14 au 16 septembre 2011. Le Docteur Kazuaki Miyagishima, chef du Service scientifique et technique de l'OIE, a accueilli les membres présents de la Commission : Professeur Vincenzo Caporale, président, Docteur Beverly Schmitt, vice-président, Docteur Mehdi El Harrak, vice-président et Docteur Hualan Chen, membre. Les deux autres membres, le Docteur Paul Townsend et le Docteur Alejandro Schudel, n'ont pas pu être présents.

Le Docteur Miyagishima a rappelé la nouvelle version des textes fondamentaux de l'OIE adoptée par l'Assemblée mondiale en mai 2011. Ces textes comportent une mise à jour des mandats des Laboratoires de référence et des Centres collaborateurs de l'OIE (désormais appelés collectivement Centres de référence) ainsi que du mandat des commissions spécialisées de l'OIE. De nouveaux textes concernant la confidentialité et les conflits d'intérêts entreront prochainement en vigueur. Toutes les personnes faisant partie d'un organe de l'OIE (commission, groupe de travail ou groupe ad hoc) ainsi que les directeurs et les experts des Centres de référence de l'OIE devront signer les formulaires correspondants dès qu'ils seront finalisés.

En vertu du nouveau mandat des quatre commissions spécialisées, les nouvelles candidatures au statut de Centre collaborateur de l'OIE seront soumises pour approbation à l'une de ces commissions, en fonction des candidats et des commissions compétentes. Il s'agit d'un changement par rapport au système précédent dans lequel la Commission des normes biologiques voyait toutes les candidatures (sauf celles qui concernaient les animaux aquatiques), y compris celles qui exigeaient l'avis d'autres commissions spécialisées et de leurs groupes de travail. La Commission s'est déclarée fermement opposée au nouveau système et a demandé instamment au Directeur général et au Conseil de reconsidérer cette modification. La Commission a estimé que la structure globalement responsable des Centres de référence n'apparaissait plus clairement, notamment pour les désignations en cas de chevauchement des compétences, la vérification de l'application des mandats, le suivi des dossiers et les questions administratives.

Le Docteur Bernard Vallat, Directeur général de l'OIE, qui a rejoint la réunion le mercredi, a fait savoir à la Commission que le Conseil allait se réunir la semaine suivante et prendrait bien volontiers connaissance des améliorations proposées pour les textes fondamentaux. Le Docteur Vallat a rappelé que toutes les candidatures au statut de Laboratoire de référence (pour les maladies des animaux terrestres) restaient de la responsabilité de la Commission des normes biologiques. Il a ajouté que pour les sujets n'ayant aucun rapport avec des tests de diagnostic ou des vaccins, il voyait peu de différence entre interroger directement une commission spécialisée sur une candidature au statut de Centre collaborateur et consulter la Commission des normes biologiques qui devrait s'en remettre à l'avis de cette commission spécialisée. Le Docteur Vallat a néanmoins accepté de faire part au Conseil des inquiétudes de la Commission<sup>1</sup>.

Le Docteur Vallat a poursuivi en félicitant la Commission pour son travail, notamment sur la qualité des vaccins, qui est un sujet de plus en plus important, et pour son engagement à veiller à ce que les Normes internationales soient une partie intégrante du *Manuel terrestre*, comme mentionné dans l'Accord sur les mesures sanitaires et phytosanitaires de l'Organisation mondiale du commerce (Accord SPS).

L'ordre du jour et la liste des participants figurent respectivement dans les [annexes I et II](#).

---

<sup>1</sup> Le Conseil qui s'est réuni du 20 au 22 septembre 2011 a examiné cette question et réaffirmé que les dispositions des textes fondamentaux révisés en mai 2011 étaient adaptées concernant le mandat des commissions spécialisées.

## 1. Centres de référence de l'OIE

### 1.1. Candidatures au statut de Centre de référence de l'OIE

Suite à l'adoption par l'Assemblée mondiale de mai 2011 du nouveau mandat des Centres collaborateurs de l'OIE, et notamment en raison de l'obligation de limiter le mandat de chaque Centre à un domaine de compétences bien défini, le Centre collaborateur de Teramo (Italie) a adressé une demande accompagnée de pièces justificatives en vue de subdiviser ce Centre en quatre Centres différents, compétents respectivement pour le bien-être animal, la sécurité sanitaire des aliments, l'épidémiologie et l'enseignement vétérinaire. La Commission des normes biologiques a accepté cette proposition. Conformément à la nouvelle procédure, cette demande devra aussi être revue par la Commission du Code (bien-être animal, sécurité sanitaire des aliments et enseignement vétérinaire) et par la Commission scientifique pour les maladies animales (épidémiologie)<sup>2</sup>.

La Commission a recommandé l'acceptation de neuf candidatures ci-après au statut de Laboratoire de référence de l'OIE :

#### *Laboratoire de référence de l'OIE pour la maladie hémorragique épizootique*

Agence nationale française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,  
Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort, Laboratoire national de référence pour la fièvre catarrhale du mouton / maladie hémorragique épizootique et la peste équine, UMR 1161 Virologie, 23 Avenue de Général De Gaulle, 94703 Maisons-Alfort, FRANCE  
Tél : (+33[0]1) 43.96.72.82 ; fax : (+33[0]1) 43.96.73.96 ; courriel : s.zientara@vet-alfort.fr ou stephan.zientara@anses.fr  
Expert de référence désigné : Docteur Stephan Zientara.

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

Veterinary Diagnostic Laboratory, China Animal Disease Control Center, No. 2 Yuanmingyuan West Road, Haidian District, Beijing, CHINE (RÉPUBLIQUE POPULAIRE DE) 100193  
Tél : (+86-010) 62.89.12.57 / 58 ; tél : (+86-010) 62.89.35.07 ; courriel : cadczhen@agri.gov.cn  
Expert de référence désigné : Docteur Kegong Tian.

#### *Laboratoire de référence de l'OIE pour la maladie de Newcastle*

National Diagnostic Center for Exotic Animal Diseases, China Animal Health and Epidemiology Center, Ministry of Agriculture, No. 369 Nanjing Road, Qingdao 266032, CHINE (RÉPUBLIQUE POPULAIRE DE)  
Tél : (+86-532) 87.83.91.88 ; tél : (+86-532) 87.83.99.22 ; courriel : zlwang111@yahoo.com.cn  
Expert de référence désigné : Docteur Zhiliang Wang.

#### *Laboratoire de référence de l'OIE pour la fièvre aphteuse*

National Veterinary Services Laboratories, USDA-APHIS-VS, Foreign Animal Disease Diagnostic Laboratory, Plum Island Animal Disease Center, P.O. Box 848, Greenport, NY 11944, ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE  
Tél : (+1-631) 323.32.56 ; Tél : (+1-631) 323.33.66 ; courriel : Consuelo.Carrillo@aphis.usda.gov  
Expert de référence désigné : Docteur Consuelo Carrillo.

#### *Laboratoire de référence de l'OIE pour la grippe porcine*

National Reference Laboratory for Animal Influenza, Viral Disease and Epidemiology Research Division, National Institute of Animal Health, National Agriculture and Food Research Organization, Kannondai, Tsukuba, Ibaraki, 305-0856, JAPON  
Tél : (+81-29) 838.79.14 ; tél : (+81-29) 838.79.14 ; courriel : taksaito@affrc.go.jp  
Expert de référence désigné : Docteur Takehiko Saito.

---

<sup>2</sup> Le Conseil qui s'est réuni du 20 au 22 septembre 2011 a jugé recevable la demande de scission du Centre collaborateur en quatre Centres différents mais a estimé que la Commission des normes biologiques n'était pas habilitée à approuver de nouveaux Centres dans les quatre spécialités mentionnées, conformément aux textes fondamentaux applicables. Le Conseil a demandé que le Directeur général soumette les demandes aux commissions spécialisées concernées ainsi qu'à la Commission régionale pour l'Europe. Le Conseil a également estimé que les contours des spécialités attribuées à un Centre collaborateur devaient être soigneusement évalués. Ainsi, le bien-être animal peut couvrir toute une série de sujets (production animale, animaux de compagnie, animaux de laboratoire) et il est peu probable qu'un seul Centre puisse offrir la meilleure expertise mondiale dans tous ces domaines. La même approche pourrait s'appliquer aux animaux sauvages.

*Laboratoire de référence de l'OIE pour la grippe porcine*

Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna, Via Antonio Bianchi No. 9, 25124 Brescia, ITALIE

Tél : (+39-[0]521) 29.37.33 ; fax : (+39-[0]521) 29.35.38 ;

courriel : emanuela.foni@izsler.it

Expert de référence désigné : Docteur Emanuela Foni.

*Laboratoire de référence de l'OIE pour la leucose bovine enzootique*

Institut für Virologie, Zentrum für Infektionsmedizin, Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig, An den Tierkliniken 29, 04103 Leipzig, ALLEMAGNE

Tél : (+49-341) 97.38.201 ; fax : (+49-341) 97.38.219 ;

courriel : Thomas.vahlenkamp@uni-leipzig.de

Expert de référence désigné : Professeur Thomas Vahlenkamp.

*Laboratoire de référence de l'OIE pour la cachexie chronique*

Prion Disease Research Laboratory, Division of Foreign Animal Disease, Animal, Plant and Fisheries Quarantine and Inspection Agency (QIA), 335 Anyang-ro, Manan-gu, Anyang, Gyeonggi, 430-757, CORÉE (RÉPUBLIQUE DE)

Tél : (+82-31) 467.18.67 ; fax : (+82-31) 467.18.30 ;

courriel : shonhj@korea.kr ou shonhjoo@hanmail.net

Expert de référence désigné : Docteur Hyun-Joo Sohn.

*Laboratoire de référence de l'OIE pour la mycoplasmosse aviaire*

MYCOLAB (Laboratorio para diagnóstico de micoplasmas), Centro nacional de sanidad Agropecuaria, CENSA, San José de las Lajas, Provincia Mayabeque, CUBA

Tél : (+53-47) 86.33.14 poste 153 ; fax: (+53-47) 86.38.97 ;

courriel : elobo@censa.edu.cu ou evelynlobo68@hotmail.com

Expert de référence désigné : Docteur Evelin Lobo Riveroi.

Un laboratoire européen a adressé une demande de transfert de son Laboratoire de référence de l'OIE pour la paratuberculose vers un autre site du même pays. Bien que le nouveau laboratoire proposé ait apporté la preuve d'un haut niveau d'expertise, la candidature ne comportait aucune information sur ses activités internationales. Étant donné que le rôle principal d'un Laboratoire de référence de l'OIE est d'offrir ses services dans le monde entier, il sera demandé à cet établissement de fournir des informations sur ses activités et expériences internationales, conformément au mandat des Laboratoires de référence de l'OIE.

Lors de sa réunion février 2011, la Commission avait examiné une demande émanant d'un laboratoire situé en Europe qui présentait sa candidature comme Laboratoire de référence de l'OIE pour la fièvre Q. La Commission avait alors demandé des informations complémentaires sur les activités internationales de cet établissement. Après avoir examiné les nouvelles informations reçues, la Commission avait maintenu que ce laboratoire n'apportait pas la preuve de sa capacité de collaboration internationale et du niveau d'expertise attendus d'un Laboratoire de référence de l'OIE. La demande a par conséquent été rejetée<sup>3</sup>.

Un autre laboratoire européen qui avait conduit un projet de jumelage sur l'influenza aviaire et la maladie de Newcastle s'était porté candidat au statut de Laboratoire de référence de l'OIE. Lors de sa dernière réunion, la Commission avait décidé de réunir davantage d'informations pour savoir si cet établissement était en position de remplir le mandat des Laboratoires de référence de l'OIE. Suite aux avis reçus sur les aspects techniques du dossier, la Commission a décidé qu'il était prématuré d'accorder à cet établissement le statut de Laboratoire de référence de l'OIE.

## **1.2 Changements d'experts dans les Laboratoires de référence**

L'OIE a été informée du changement d'expert ci-après dans l'un de ses Laboratoires de référence. La Commission a recommandé son acceptation.

---

<sup>3</sup> Le Conseil qui s'est réuni du 20 au 22 septembre 2011 a estimé que les candidatures au statut de Laboratoire de référence de l'OIE pour la fièvre Q devaient être encouragées puisqu'il n'en existait pas à l'heure actuelle et que les Membres de l'OIE avaient un besoin urgent d'une assistance internationale en ce domaine.

### *Influenza aviaire*

Le Docteur Chakradhar Tosh en remplacement du Docteur Shiv Chandra Dubey au High Security Animal Disease Laboratory, Indian Veterinary Research Institute, Indian Council of Agricultural Research, Bhopal, INDE.

#### **1.3. Nouveaux mandats et règlements applicables aux Centres de référence de l'OIE**

La Commission a noté avec satisfaction que les nouveaux textes adoptés pour le mandat et le règlement intérieur des Centres de référence de l'OIE incluaient de nombreuses propositions du Groupe ad hoc sur les partenariats scientifiques, et plus particulièrement une obligation à s'engager sur la durabilité du Centre.

#### **1.4. Mise à jour du modèle de rapport annuel**

Après l'adoption de la nouvelle version du mandat et du règlement intérieur des Centres de référence de l'OIE, la Commission a recommandé qu'une question portant sur la durabilité soit ajoutée au modèle de rapport annuel et que le point concernant la production et la fourniture de réactifs de référence soit formulé différemment pour améliorer l'exactitude et l'utilité des réponses.

#### **1.5. Examen des demandes de jumelage interlaboratoire (dossiers nouveaux ou en cours)**

Le Docteur Keith Hamilton a fait le point sur l'état d'avancement du programme de jumelage. La Commission s'est déclarée satisfaite du contenu technique des propositions de jumelage ci-après, estimant qu'aucune clarification supplémentaire n'était nécessaire : Italie et Turquie pour le virus West Nile ; Royaume-Uni et Inde pour la grippe équine ; France et Maroc pour la peste des petits ruminants. La Commission a également examiné une proposition de jumelage entre l'Éthiopie et le Royaume-Uni pour la fièvre aphteuse mais, tout en approuvant le principe de la proposition, elle a souhaité que le dossier lui soit de nouveau soumis en février 2012 avec des détails complémentaires sur les activités prévues. La Commission est d'avis que les laboratoires candidats devraient se concentrer sur un seul projet à la fois.

#### **1.6. Mise à jour du guide de jumelage**

Le Docteur Keith Hamilton a expliqué à la Commission que des améliorations avaient été apportées au guide de jumelage (« Guide des projets de jumelages certifiés par l'OIE entre laboratoires ») afin de tenir compte des recommandations émanant des audits conduits sur ces projets et d'un atelier qui s'est tenu en mars 2011. La Commission a approuvé les modifications introduites.

## **2. Groupes ad hoc**

### **■ Réunions des Groupes ad hoc**

#### **2.1. Rapports des trois réunions du Groupe ad hoc sur la qualité des vaccins contre la fièvre aphteuse (29–31 mars 2011 ; 8–9 juin 2011 ; 5–6 septembre 2011)**

Le Professeur Caporale a présenté les rapports des trois réunions du Groupe ad hoc. Au cours de ces réunions, le Groupe a ébauché les grandes lignes des informations à intégrer à la section consacrée aux vaccins dans le chapitre sur la fièvre aphteuse et a appliqué ces conclusions au texte actuel. Le Groupe a souhaité que ce modèle soit utilisable pour tous les chapitres consacrés à des maladies pour lesquelles des vaccins existaient et étaient utilisés. Le Professeur Caporale a demandé que la référence aux stratégies DIVA (détection de l'infection chez les animaux vaccinés) soit retirée du texte.

Les discussions ultérieures ont indiqué que le Groupe n'avait pas eu le temps de finir d'élaborer un texte exhaustif concernant ce point. Il pourrait par conséquent être envisagé de convoquer un groupe ad hoc pour préparer un texte destiné au chapitre sur la fièvre aphteuse ou rédiger un chapitre indépendant sur cette question.

La Commission a adopté les rapports dont le dernier est joint au présent rapport ([annexe III](#)). La Commission a décidé de soumettre aux Membres le chapitre révisé proposé en leur demandant de répondre au plus tard le **8 janvier 2012**.

**2.2. Rapport de la réunion du Groupe ad hoc sur la validation des tests de diagnostic pour les animaux sauvages (27-28 avril 2011)**

Le Docteur François Diaz a présenté le rapport de la réunion du Groupe ad hoc. Un point particulièrement intéressant est la proposition de création d'une catégorie de tests « provisoirement acceptés » une fois que la validation du test arrive en début de phase 2 du processus de validation. La Commission a adopté le rapport du Groupe ad hoc, qui est joint au présent rapport ([annexe IV](#)).

■ **Groupes ad hoc prévus**

**2.3. Groupe ad hoc sur la biosûreté et la biosécurité des laboratoires vétérinaires**

La Commission a pris note du mandat de ce Groupe qui doit se réunir au siège de l'OIE du 19 au 21 septembre 2011.

■ **Groupes ad hoc proposés**

**2.4. Groupe ad hoc sur la fièvre de la vallée du Rift (chapitre du *Manuel terrestre*)**

La Commission s'était rendue compte que la section sur les vaccins dans le chapitre du *Manuel terrestre* consacré à la fièvre de la Vallée du Rift devait être remise à jour et avait mis cette question en tête des priorités. Dates proposées pour la réunion de ce Groupe ad hoc : 6-8 décembre 2011.

**2.5. Groupe ad hoc sur la qualité des vaccins contre la rage**

Après la fin des travaux du Groupe ad hoc sur la qualité des vaccins contre la fièvre aphteuse (voir le paragraphe 2.1 ci-dessus), la seconde priorité identifiée avait été la rage. Dates proposées pour la réunion de ce Groupe ad hoc : 10-12 janvier 2012.

**2.6. Groupe ad hoc sur la qualité des vaccins contre la peste porcine classique**

La peste porcine classique était la troisième priorité de la liste dans le cadre de l'évaluation qualitative des vaccins. Aucune réunion n'a pas pu être prévue avant la prochaine réunion de la Commission mais il est espéré qu'un groupe ad hoc pourrait se réunir après février 2012.

**2.7. Groupe ad hoc sur les partenariats scientifiques entre Centres de référence de l'OIE : mise en réseau**

Ce Groupe ad hoc avait déjà fourni ses conclusions à la Commission et au Conseil, par l'intermédiaire de la Commission, ce qui a conduit à l'adoption de la version révisée du mandat des Centres de référence de l'OIE en mai 2011. Les tâches restantes de ce Groupe ad hoc étaient les suivantes : évaluer la nécessité et les modalités de la mise en place de partenariats scientifiques entre laboratoires (objectifs, résultats attendus, incitations), fournir des orientations pour l'administration de ces partenariats (gestionnaire, règles et procédures applicables aux rapports, membres, bonnes pratiques). Dates proposées pour la réunion de ce Groupe ad hoc : 17-19 janvier 2012.

**2.8. Groupe ad hoc sur le mode d'inclusion du séquençage génomique dans le système d'information de l'OIE**

Il a été proposé de reporter les discussions sur ce thème à la prochaine réunion de la Commission. Cette question sera discutée au sein de l'OIE et le point de vue du Service de l'information sanitaire sera notamment sollicité.

### 3 Normalisation/harmonisation internationale

#### ■ Tests de diagnostic

#### 3.1. État d'avancement des programmes permanents de normalisation des réactifs (en vue de l'harmonisation des tests de diagnostic)

La Commission a de nouveau sollicité le Laboratoire de référence de l'OIE pour la rage de Nancy, France (expert de l'OIE : Docteure Florence Cliquet) en lui demandant de produire un second jeu de sérums de référence OIE pour la rage selon le protocole revu par la Commission lors de sa dernière réunion. Ce jeu devrait comporter un sérum fortement positif, un sérum faiblement positif et un sérum négatif. Si la production d'un sérum faiblement positif se révélait problématique, l'assistance d'autres Laboratoires de référence de l'OIE pourrait être recherchée.

La Commission a revu et approuvé le rapport final et les fiches de données concernant un antisérum de référence international positif pour *Brucella suis*.

#### 3.2. Nouveaux mandats et règlements applicables : suivi des réactifs produits

Voir le point 1.4 ci-dessus.

#### 3.3. Épreuves prescrites et alternatives - le point sur le dossier du Canada

Il y a quelque temps, l'Agence canadienne d'inspection des aliments, laboratoire d'Ottawa, avait soumis un dossier de demande de certification d'une méthode ELISA de capture d'antigènes utilisant des anticorps monoclonaux pour la détection de *Campylobacter fetus* dans les liquides de lavage préputiaux et dans d'autres prélèvements diagnostiques. Le dossier avait été évalué par un expert spécialiste de la validation et par l'expert désigné de l'OIE pour cette maladie. Étant donné que ce test avait été développé comme une méthode nouvelle et non sous forme de kit, il a été demandé à l'expert de l'OIE, également auteur du chapitre du *Manuel terrestre* consacré à la campylobactériose génitale bovine, de déterminer si le test devait être inclus dans le *Manuel terrestre*. L'expert a posé plusieurs questions qui doivent être soumises aux développeurs du test. La Commission réexaminera ce dossier lors de sa prochaine réunion.

#### 3.4. Registre des tests de diagnostic certifiés par l'OIE : examen des dossiers

Le Docteur François Diaz a fait connaître à la Commission les dernières informations sur la procédure OIE de validation et de certification des tests de diagnostic, notamment les dossiers en cours d'instruction, le nombre de kits approuvés et inscrits au registre, etc.

Il a fait savoir à la Commission que le kit de confirmation et de sérotypage des cas présumés de *Salmonella* spp. avait été adoptée par l'Assemblée lors de la Session générale de mai dernier. Il a proposé à l'approbation un résumé des études de validation réalisées sur ce kit. La Commission a donné son approbation. Lorsqu'il aura été approuvé par le fabricant du kit, ce résumé sera disponible sur la page Internet consacrée au registre des tests certifiés.

Le Docteur Diaz a également proposé certaines modifications à la procédure opératoire standard afin d'y apporter des clarifications, de simplifier la procédure de renouvellement et d'assurer une harmonisation avec la politique actuelle de publication de l'OIE. La Commission a approuvé les modifications proposées. La procédure révisée sera communiquée pour approbation au Directeur général de l'OIE.

### 4. Manuel OIE des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres

Pour ce point de l'ordre du jour, le Professeur Steven Edwards, consultant pour le *Manuel terrestre*, a rejoint la réunion de la Commission.

#### **4.1. Réunion de réflexion sur la modernisation du *Manuel terrestre***

Le Docteur Beverly Schmitt a informé la Commission des discussions qui se sont déroulées lors de la réunion de réflexion organisée en vue de moderniser le *Manuel terrestre* (Paris, 12-13 septembre 2011). L'une des principales conclusions a été de reconnaître le *Manuel* comme un recueil de normes à part entière. En d'autres termes, les lignes directrices et autres recommandations générales devraient être soit supprimées du *Manuel terrestre*, soit placées à la fin, dans une section clairement séparée. La Commission a approuvé le rapport de cette réunion qui comportait une série de suggestions et recommandations sur les améliorations possibles du *Manuel terrestre*. Ce compte rendu figure en annexe V du présent rapport. Il a été convenu que ce texte devra être discuté plus en détail lors de la prochaine réunion de la Commission. La Commission a estimé que le compte rendu de cette réunion de réflexion devait être utilisé comme un guide et que les recommandations formulées devaient être appliquées par étapes et non d'emblée toutes à la fois.

#### **4.2. Examen des chapitres à proposer pour adoption en mai 2012**

*Chapitres déjà diffusés : analyse de la première série de commentaires*

En mars 2011, treize chapitres avaient été soumis aux Membres pour commentaires. Le consultant pour le *Manuel terrestre* a modifié les chapitres en fonction des commentaires reçus. Certains commentaires touchaient à des questions de politique et de principe pour lesquelles il a sollicité l'avis de la Commission. Une fois que tous les commentaires auront été traités, les modifications seront repérées et les chapitres seront adressés aux Membres une seconde fois. Il s'agira alors des textes finaux qui devront être approuvés lors de la prochaine réunion de la Commission.

La Commission a considéré qu'il n'était pas nécessaire de modifier le glossaire du *Manuel terrestre* car il ne présentait pas d'incohérence par rapport à celui du *Code terrestre*.

Lors de sa réunion de février, la Commission a noté qu'un certain nombre de modifications devaient être apportées au chapitre du *Manuel terrestre* consacré à la peste bovine, compte tenu de la promulgation du statut indemne mondial. Les auteurs du chapitre qui avaient participé aux travaux du comité FAO/OIE sur l'éradication mondiale ont fourni les mises à jour qu'ils estimaient nécessaire. Le président de la Commission souhaiterait obtenir des explications de leur part sur certains amendements proposés. Ce chapitre a par conséquent été mis en attente jusqu'à la prochaine réunion à laquelle les experts seront invités pour ce point de l'ordre du jour.

*Chapitres prêts à diffuser pour la première série de commentaires*

Quelques chapitres ont été mis à jour et seront adressés prochainement pour une première diffusion aux Membres. Si le calendrier le permet, ces textes pourraient être prêts pour une seconde diffusion dans les délais nécessaires pour être proposés à l'adoption par l'Assemblée en mai 2012.

#### **4.3. Discussion sur le chapitre et les annexes concernant la validation**

La Commission a discuté du projet de chapitre sur les principes et méthodes de validation des épreuves diagnostiques applicables aux maladies infectieuses ainsi que des sept annexes consacrées aux « meilleures pratiques ». Ces textes avaient été reçus à la dernière réunion. Il a été décidé que la meilleure méthode serait d'adresser ce chapitre et ses annexes aux Membres pour commentaires, en demandant notamment si les textes semblent clairs et en quoi ils pourraient être améliorés le cas échéant. Tous les commentaires qui seront reçus, de même que le rapport du Groupe ad hoc sur la validation des tests diagnostiques applicables aux animaux sauvages (voir le point 2.2) et les commentaires du président de la Commission seront transmis aux auteurs. Leurs réponses à ces commentaires seront examinées lors de la prochaine réunion de la Commission qui décidera alors de soumettre ou non ce chapitre et ses annexes à l'Assemblée mondiale pour adoption.

La Commission était d'avis qu'un paragraphe consacré à la validation en interne pourrait être utilement ajouté à ce chapitre. Elle a estimé que les réserves du Délégué de Cuba qui juge la procédure de validation trop complexe ont été prises en compte dans ce chapitre qui autorise désormais d'accepter provisoirement un test comme validé en début de phase 2.

## **5. Décisions de la Session générale**

### **5.1. Statut de deux Centres collaborateurs approuvés lors de la Session générale**

La Commission a pris note du passage du rapport final de la Session générale dans lequel il est expliqué que deux Centres collaborateurs de la région des Amériques ont été adoptés par l'Assemblée bien que leur mandat soit déjà en partie couvert par des Centres collaborateurs désignés dans la même région. Elle estime que cette désignation devrait être réexaminée en vertu du principe selon lequel il ne doit exister qu'un seul Centre collaborateur par région et par spécialité, ou exceptionnellement par sous-région. Le Conseil a recommandé que les deux candidats se mettent en conformité avec les textes fondamentaux révisés, ce que l'Assemblée a approuvé. Il a été demandé aux Centres de soumettre leurs dossiers révisés d'ici à décembre 2011.

## **6. Conférences, ateliers, réunions**

### **6.1. Technologies en développement pour le diagnostic précoce et rapide des maladies infectieuses, AIEA (Agence internationale de l'énergie atomique), Vienne, Autriche, 18–20 mai 2011**

Le Professeur Caporale a fait savoir qu'il avait représenté l'OIE et la Commission lors de cette réunion.

### **6.2. Perspectives d'un système potentiel d'identification globale en temps réel des génomes microbiens – implications pour la détection et le contrôle des maladies infectieuses au niveau national et mondial, Bruxelles, Belgique, 1–2 septembre 2011**

Le Professeur Caporale a représenté l'OIE et la Commission à cette réunion. Il a indiqué qu'il s'agissait d'un domaine de recherche important et que l'OIE devait rester attentive aux nouveaux développements en matière de séquençage génomique. Il a cependant exprimé des réserves sur le contrôle des données de séquençage et considère que les Laboratoires de référence de l'OIE devraient être encouragés à effectuer des séquençages génomiques complets et à placer les résultats dans une base de données du type ddu système d'informations de l'OIE (voir le point 2.8).

### **6.3. Conférence mondiale OIE/FAO/OMS sur la lutte contre la rage, Incheon-Séoul, Corée, 7–9 septembre 2011**

La Commission s'est déclarée satisfaite du succès de cette conférence mondiale. L'une des questions prioritaires identifiées était celle des vaccins et notamment la mise au point souhaitable d'un vaccin recombinant (génétiquement modifié) qui assure une protection contre la rage et sert de méthode contraceptive pour contrôler les populations de chiens errants.

### **6.4. Atelier sur les méthodes alternatives de contrôle des vaccins à usage humain et vétérinaire contre la rage : état de la technique et perspectives d'avenir, Ames, Iowa, 11–13 octobre**

Le Professeur Caporale a fait savoir qu'il représenterait l'OIE et la Commission lors de cette réunion<sup>4</sup>.

### **6.5. Vaccins vétérinaires, Bruxelles, Belgique, 30 novembre–1<sup>er</sup> décembre 2011**

Le Professeur Caporale représentera l'OIE et la Commission à cette réunion.

### **6.6. Mission en Amérique du Sud (Équateur et Brésil) pour examiner l'appariement des souches vaccinales**

Il a été rappelé à la Commission que la FAO supervisait un programme d'éradication et de contrôle de la fièvre aphteuse en Équateur. Conformément aux recommandations de l'OIE, des campagnes de vaccination avaient été organisées et conduites mais les résultats n'ont pas été satisfaisants et des foyers de fièvre aphteuse ont continué d'éclater. Suite à l'impact apparemment limité de ces campagnes, la FAO a adressé à quatre laboratoires des souches prélevées sur le terrain. Il s'agissait de trois Laboratoires de référence de l'OIE et d'un Centre de référence de la FAO. Trois d'entre eux ont constaté que le vaccin n'assurait pas de protection efficace contre la souche circulante de la région (immunogénicité insuffisante ou mauvais appariement de la souche vaccinale) tandis que le quatrième n'a pas décelé ce type de lacune. La divergence d'avis entre les principaux laboratoires mondiaux, s'agissant notamment de Laboratoires de référence de l'OIE, a été considérée comme problématique par l'OIE.

---

<sup>4</sup> Par la suite, le Professeur Caporale a dû annuler sa participation à cet atelier.



Il a par conséquent été décidé de préparer et de publier une position *officielle* de l'OIE sur cette question. Une mission d'experts doit être organisée à cette fin en Amérique du Sud (Équateur), sous les auspices de la Commission des normes biologiques de l'OIE. Cette mission d'experts doit se rendre dans les laboratoires concernés, visiter sur 3 jours les Services vétérinaires d'Équateur en s'intéressant essentiellement à la question de l'appariement des souches vaccinales, puis tenir une réunion de 2 jours au siège du Centre Panaftosa au Brésil Il a été envisagé de prévoir cette mission pour novembre 2011 et d'en confier la conduite au Professeur Caporale<sup>5</sup>.

#### 6.7. Le point sur le réseau OFFLU

Le Professeur Edwards a fait le point sur le réseau OFFLU (réseau d'expertise OIE-FAO sur les grippez animales) en tant que président du comité de pilotage. L'OIE et la FAO ont toutes deux réaffirmé leur engagement à soutenir les travaux sur la grippe et l'OMS a également entretenu des liens étroits avec le réseau OFFLU. Suite à la réunion technique qui s'est tenue à Rome (Italie) l'an dernier, l'OFFLU espère accueillir un symposium satellite au cours du symposium international sur la grippe qui se tiendra au Royaume-Uni en avril 2012.

### 7. Relations avec les autres Commissions

#### 7.1. Commission scientifique pour les maladies animales

*Le point sur les questions en cours ou découlant de la dernière réunion de la Commission des normes biologiques :*

Peste équine : le chapitre actualisé destiné au *Code terrestre* a été finalisé et sera proposé pour adoption par l'Assemblée. Il sera demandé aux experts des Laboratoires de référence de l'OIE de revoir la mise à jour du chapitre du *Manuel terrestre*.

Surra : le chapitre du *Manuel terrestre* fait partie des chapitres qui seront prochainement diffusés aux Membres pour commentaires (première diffusion).

Fièvre hémorragique de Crimée-Congo – nécessité de méthodes de diagnostic : un auteur pressenti par la Commission des normes biologiques a accepté de fournir un chapitre destiné au *Manuel terrestre* d'ici à la fin de l'année.

Rage – section sur les vaccins : cette question sera étudiée par le Groupe ad hoc (voir le point 2.5).

Peste porcine classique - problème posé par les vaccins : cette question sera étudiée par le Groupe ad hoc (voir le point 2.6).

Peste bovine - lignes directrices sur la séquestration : voir le point 4.2.

Maladie hémorragique épizootique : les experts des Laboratoires de référence de l'OIE sur la fièvre catarrhale du mouton s'étaient accordés sur la nécessité de créer dans le *Manuel terrestre* un chapitre sur la maladie hémorragique épizootique et ont proposé de revoir la version préliminaire en collaboration avec des experts de la maladie.

*Questions soumises à la Commission des normes biologiques ou portées à son attention*

Rapport du Groupe ad hoc sur la peste des petits ruminants : le Docteur Joseph Domenech a présenté le rapport de ce Groupe et a noté que la Commission des normes biologiques n'avait pas été consultée lors de la rédaction du mandat. Il a assuré à la Commission qu'elle serait impliquée dans toutes les réunions futures du Groupe dès lors qu'il serait question de tests de diagnostic et de vaccins. Entre-temps, la Commission a accepté le chapitre révisé du *Manuel terrestre*.

Groupe de travail sur les maladies des animaux sauvages - nécessité de mettre à jour le chapitre du *Manuel terrestre* sur les zoonoses transmissibles par des primates non humains : la Commission des normes biologiques a reconnu qu'il s'agissait d'un domaine hautement spécialisé qui devra être traité ultérieurement par un groupe spécialisé.

---

<sup>5</sup> Cette mission a finalement pris la forme d'une réunion d'experts qui a eu lieu le 17 au 18 Novembre au siège de l'OIE à Paris.

## **7.2. Commission des normes sanitaires pour les animaux terrestres**

La Commission des normes biologiques a demandé une clarification à la Commission du Code à propos de sa question sur la vaccination contre la maladie d'Aujeszky.

## **8. Informations diverses**

### **8.1. Nécessité d'une prise de position officielle de l'OIE sur l'utilisation du thiomersal dans les vaccins à usage vétérinaire**

Il sera demandé aux Centres collaborateurs de l'OIE compétents pour les vaccins s'ils possèdent et peuvent fournir des informations sur l'utilisation éventuelle du thiomersal dans les vaccins à usage vétérinaire et si des données de toxicité sont disponibles.

### **8.2. 19<sup>e</sup> conférence de la Commission régionale de l'OIE pour l'Afrique, 14–18 février 2011 - Thème technique II : principales pathologies des camélidés, élevage, contraintes, bénéfices et perspectives**

La première réunion d'un réseau d'experts des camélidés se tiendra à Teramo, en Italie, en octobre 2011.

### **8.3. Nécessité de mise à jour de l'ouvrage « Norme de qualité et lignes directrices de l'OIE applicables aux laboratoires vétérinaires »**

Ce point sera discuté lors de la réunion de février 2012.

### **8.4. VICH et CAMEVET**

Ce point sera discuté lors de la réunion de février 2012.

## **9. Questions diverses**

### **9.1. Programme de travail et activités (septembre 2011)**

Voir l'[annexe VI](#).

### **9.2. Dates de la prochaine réunion de la Commission des normes biologiques**

La Commission a pris note des dates de sa prochaine réunion, à savoir 7-9 février 2012

### **9.3. Autres**

Cette réunion qui s'est déroulée avec succès a été la première réunion « zéro papier » d'une commission spécialisée de l'OIE, tous les documents ayant été fournis aux membres par courrier électronique.

---

.../Annexes

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

Paris, 14–16 septembre 2011

---

### Ordre du jour

#### 1. Centres de référence de l'OIE

- 1.1. Candidatures au statut de Centre de référence de l'OIE
- 1.2. Changements d'experts dans les Centres de référence
- 1.3. Nouveaux mandats et règlements applicables aux Centres de référence de l'OIE
- 1.4. Mise à jour du modèle de rapport annuel
- 1.5. Examen des demandes de jumelage interlaboratoire (dossiers nouveaux ou en cours)
- 1.6. Mis à jour du guide de jumelage

#### 2. Groupes ad hoc

##### Réunions des Groupes ad hoc - rapports à adopter :

- 2.1. Rapport des trois réunions du Groupe ad hoc sur la qualité des vaccins contre la fièvre aphteuse
- 2.2. Rapport de la réunion du Groupe ad hoc sur la validation des tests de diagnostic pour les animaux sauvages (en rapport avec le point 4.3)

##### Groupes ad hoc prévus :

- 2.3. Groupe ad hoc sur la biosûreté et la biosécurité des laboratoires vétérinaires (réunion prévue les 19–21 septembre 2011)

##### Groupes ad hoc proposés : actions prioritaires et projets de mandats

- 2.4. Groupe ad hoc sur la fièvre de la vallée du Rift (chapitre du *Manuel terrestre*)
- 2.5. Groupe ad hoc sur la qualité des vaccins contre la rage
- 2.6. Groupe ad hoc sur la qualité des vaccins contre la peste porcine classique
- 2.7. Groupe ad hoc sur les partenariats scientifiques entre Centres de référence de l'OIE : mise en réseau

#### 3 Normalisation/harmonisation internationale

##### a) Tests de diagnostic

- 3.1. Avancement des programmes de normalisation en cours pour les réactifs :
- 3.2. Nouveaux mandats et règlements applicables : suivi des réactifs produits
- 3.3. Épreuves prescrites et alternatives - le point sur le dossier du Canada
- 3.4. Registre des tests de diagnostic certifiés par l'OIE : examen des dossiers

#### 4. *Manuel OIE des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres*

- 4.1. Réunion de réflexion sur la modernisation du *Manuel terrestre*
- 4.2. Examen des chapitres à proposer pour adoption en mai 2012 :  
Chapitres déjà diffusés : analyse de la première série de commentaires  
Chapitres prêts à diffuser pour la première série de commentaires
- 4.3. Discussion sur le chapitre et les annexes concernant la validation (suite donnée au courrier du Délégué OIE de Cuba [daté du 10 janvier 2011] à propos de la validation en interne des méthodes de diagnostic décrites dans le *Manuel terrestre* pour les laboratoires vétérinaires)

#### 5. Décisions de la Session générale

- 5.1. Statut de deux Centres collaborateurs approuvés lors de la Session générale

## 6. Conférences, ateliers, réunions

- 6.1. Technologies en développement pour le diagnostic précoce et rapide des maladies infectieuses, AIEA (Agence internationale de l'énergie atomique), Vienne, Autriche, 18–20 mai 2011
- 6.2. Perspectives d'un système potentiel d'identification globale en temps réel des génomes microbiens – implications pour la détection et le contrôle des maladies infectieuses au niveau national et mondial, Bruxelles, Belgique, 1–2 septembre 2011
- 6.3. Conférence mondiale OIE/FAO/OMS sur la lutte contre la rage, Incheon-Séoul, Corée, 7–9 septembre 2011
- 6.4. Atelier sur les méthodes alternatives d'essai des vaccins à usage humain et vétérinaire contre la rage : état de la technique et perspectives d'avenir, Ames, Iowa, 11–13 octobre
- 6.5. Vaccins vétérinaires, Bruxelles, Belgique, 30 novembre–1<sup>er</sup> décembre 2011
- 6.6. Mission en Amérique du Sud (Équateur et Brésil) pour examiner l'appariement des souches vaccinales
- 6.7. Le point sur le réseau OFFLU

## 7. Relations avec les autres Commissions

- 7.1. Commission scientifique pour les maladies animales

*Le point sur les questions en cours ou découlant de la dernière réunion de la Commission des normes biologiques :*

Peste équine : validation des épreuves diagnostiques nouvellement proposées

Surra : diagnostic différentiel

Fièvre hémorragique de Crimée-Congo : nécessité de méthodes de diagnostic

Rage : section sur les vaccins

Peste porcine classique : problème posé par les vaccins

Peste bovine : lignes directrices sur la séquestration

Maladie hémorragique épizootique

*Questions soumises à la Commission des normes biologiques ou portées à son attention*

Rapport du Groupe ad hoc sur la peste des petits ruminants

Groupe de travail sur les maladies des animaux sauvages - nécessité de mettre à jour le chapitre du *Manuel terrestre* sur les zoonoses transmissibles par des primates non humains

- 7.2. Commission des normes sanitaires pour les animaux terrestres

Question sur la maladie d'Aujeszky

## 8. Informations diverses

- 8.1. Nécessité d'une prise de position officielle de l'OIE sur l'utilisation du thiomersal dans les vaccins à usage vétérinaire
- 8.2. 19<sup>e</sup> conférence de la Commission régionale de l'OIE pour l'Afrique, 14–18 février 2011 - Thème technique II : principales pathologies des camélidés, élevage, contraintes, bénéfices et perspectives
- 8.3. Nécessité de mise à jour de l'ouvrage « Norme de qualité et lignes directrices de l'OIE applicables aux laboratoires vétérinaires »
- 8.4. VICH et CAMEVET

## 9. Questions diverses

- 9.1. Programme de travail et activités (septembre 2011)
- 9.2. Dates de la prochaine réunion de la Commission des normes biologiques : 7-9 février 2012
- 9.3. Autres

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

Paris, 14–16 septembre 2011

## Liste des participants

## MEMBRES

**Professeur Vincenzo Caporale**  
(*président*)  
Directeur, 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  
direttore@izs.it

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

**Docteur Mehdi El Harrak**  
(*vice-président*)  
Chef Département Virologie, BP 4569,  
Avenue Hassan II, km2, Rabat-Akkari  
MAROC  
Tél. : (212-37) 69.04.54  
Fax : (212-37) 69.36.32  
elharrak\_m@hotmail.com

**Docteur Paul Townsend**  
(*membre*) (*excusé*)  
Veterinary Laboratories Agency  
New Haw  
Addlestone  
Surrey KT15 3NB  
ROYAUME-UNI  
Tél. : (44 1932) 341 111  
Fax : (44 1932) 357 838  
p.townsend@vla.defra.gsi.gov.uk

**Docteur Alejandro Schudel**  
(*membre*) (*excusé*)  
Urraca 1366  
Carilo, (7167)  
Partido de Pinamar  
Provincia de Buenos Aires  
ARGENTINE  
Tél : (54) 2254 571563  
Fax : (54) 2254 571563  
alejandro.schudel@gmail.com

**Docteur Hualan Chen**  
(*Membre*)  
National Avian Influenza Reference  
Laboratory, Animal Influenza  
Laboratory of the Ministry of  
Agriculture, Harbin Veterinary  
Research Institute, CAAS  
427 Maduan Street, Harbin 150001  
CHINE (RÉP. POP. DE)  
Tél. : (+86-451) 8593.5079  
Fax : (+86-451) 8273.3132  
hlchen1@yahoo.com

## CONSULTANT POUR LE MANUEL TERRESTRE

**Professeur Steven Edwards**  
c/o OIE 12 rue de Prony  
75017 Paris, FRANCE  
Tél. : (33-1) 44.15.18.88  
Fax : (33-1) 42.67.09.87  
steve-oie@cabanais.waitrose.com

## SIÈGE DE L'OIE

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

**Docteur Kazuaki Miyagishima**  
Directeur général adjoint  
Chef du Service scientifique et  
technique  
k.miyagishima@oie.int

**Docteure Elisabeth Erlacher-Vindel**  
Adjointe du chef du  
Service scientifique et technique  
e.erlacher-vindel@oie.int

**Mme Sara Linnane**  
Secrétaire de rédaction scientifique  
Service scientifique et technique  
s.linnane@oie.int

**Docteur François Diaz**  
Responsable validation, certification et  
enregistrement des tests de diagnostic,  
Service scientifique et technique  
f.diaz@oie.int

**Docteur Keith Hamilton**  
Coordinateur de l'OFFLU  
Service scientifique et technique  
k.hamilton@oie.int

**Docteure Susanne Munstermann**  
Chargée de Mission  
Service scientifique et technique  
s.munstermann@oie.int



**RÉUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE  
SUR LA QUALITÉ DES VACCINS CONTRE LA FIÈVRE APHTEUSE**

**Paris, 5–6 septembre 2011**

---

Le Groupe ad hoc de l'OIE sur la qualité des vaccins contre la fièvre aphteuse a tenu sa troisième réunion au siège de l'OIE à Paris, France, du 5 au 6 septembre 2011. Cette réunion avait été programmée afin que le Groupe achève la révision des parties C et D du chapitre 2.1.5 du *Manuel terrestre* consacré à la fièvre aphteuse, commencée lors des deux précédentes réunions du Groupe, tenues respectivement les 29 et 31 mars 2011 et les 8 et 9 juin 2011.

**1. Séance d'ouverture et objectifs de la réunion**

Le Dr Kazuaki Miyagishima, Directeur général adjoint de l'OIE, a accueilli les participants au nom du Dr Bernard Vallat, Directeur général de l'OIE. Il a ensuite souligné l'importance de ce Groupe ad hoc en rappelant l'initiative de l'OIE d'établir une banque de vaccins contre la fièvre aphteuse pour l'Asie, la conception d'une stratégie mondiale OIE/FAO pour le contrôle de la fièvre aphteuse, ainsi que les récents foyers de fièvre aphteuse survenus en Afrique et en Asie.

**2. Adoption de l'ordre du jour et désignation du président et du rapporteur**

La réunion a été présidée par le Dr Michel Lombard ; le Dr Alf-Eckbert Füssel a été désigné rapporteur. L'ordre du jour adopté et la liste des participants figurent respectivement aux annexes I et II.

**3. Mise à jour et révision de la partie C (Tests d'adéquation des souches vaccinales) et D (Spécifications applicables aux vaccins et aux produits biologiques à usage diagnostique) du chapitre 2.1.5 du *Manuel terrestre* relatif à la fièvre aphteuse**

Lors de sa première réunion, le Groupe avait élaboré un plan schématique de la partie révisée du chapitre sur la fièvre aphteuse consacrée aux vaccins (voir l'annexe III du présent rapport). Ayant utilisé ce modèle pour réviser la partie consacrée aux vaccins contre la fièvre aphteuse, le Groupe a estimé que si ce modèle s'avérait convenir pour la fièvre aphteuse, il pourrait également être utilisé pour réviser les parties équivalentes des autres chapitres consacrés à des maladies particulières, en commençant par celui sur la rage.

Le Groupe a fait remarquer que l'ordre des parties C et D avait été inversé conformément aux recommandations énoncées lors de sa première réunion. Le Dr Lombard a proposé au Groupe d'achever la révision de la dernière sous-partie de la « nouvelle » partie C – Spécifications applicables aux vaccins, avant de poursuivre celle des premières sous-parties de la partie D.

Le Groupe a commencé par examiner brièvement les commentaires formulés par les participants sur les corrections apportées aux deux nouvelles premières parties de la nouvelle section C pendant la réunion de juin 2011. Après examen, le Groupe est convenu que l'utilisation d'animaux possédant des anticorps dirigés contre l'un ou l'autre des sept sérotypes du virus de la fièvre aphteuse n'était pas acceptable pour tester l'activité des vaccins pour une dose protectrice 50 % (DP<sub>50</sub>).

Le paragraphe C.5.c relatif à la pureté du vaccin et au contrôle de la présence d'anticorps dirigés contre les protéines non structurales (PNS) chez les animaux vaccinés a fait l'objet d'un examen approfondi.

Le Groupe a estimé que les contrôles de la pureté devraient être réalisés sur au moins huit bovins, en utilisant si possible les mêmes animaux que ceux utilisés pour les contrôles d'innocuité décrits dans le paragraphe C.5.b. Les bovins exempts d'anticorps devront recevoir trois doses unitaires de vaccin à un intervalle de trois à quatre semaines. Le vaccin devra contenir le nombre maximal et la quantité maximale d'antigène prévus dans l'autorisation de mise sur le marché. Les animaux devront être testés pour la présence d'anticorps dirigés contre les PNS avant toute nouvelle vaccination, ainsi que dans un délai de 30 à 60 jours après la dernière vaccination.

Le Groupe a estimé que le protocole de test était suffisamment sensible pour apporter la démonstration qu'un vaccin n'induisait pas l'apparition d'anticorps contre la PNS, et ce pour le nombre d'inoculations faisant l'objet du test.

À cet égard, le Groupe a également examiné la sensibilité et la spécificité des tests prescrits pour la détection des anticorps dirigés contre les PNS. Le Dr Onkabetse George Mathlo a signalé l'importance croissante des tests de recherche des anticorps dirigés contre les PNS dans des configurations comportant la présence de sérotypes SAT (Southern African Territory) du virus ; il a demandé qu'un Groupe d'experts de l'OIE étudie les performances des tests PNS utilisés dans ces configurations. La Dre Susanne Münstermann a informé le Groupe que le Dr P. Roeder avait réalisé un examen de la littérature sur le sujet, dans le cadre d'un projet financé par l'UE sur la fièvre aphteuse dans les pays de la SADC<sup>1</sup>, dont il ressortait que les performances des trousseaux disponibles de tests PNS étaient moins sensibles et moins spécifiques vis-à-vis de l'infection par un sérotype SAT du virus de la fièvre aphteuse que de l'infection par les sérotypes A, O, et Asia.

Le Groupe a ensuite estimé que la durée de l'immunité (C.5.d) était un critère pertinent pour la sélection d'un vaccin ; en conséquence, il importait que l'information nécessaire soit réunie, basée sur des études appropriées conduites lors de l'enregistrement d'un vaccin, en appui du protocole de vaccination recommandé par le fabricant. En ce qui concerne l'interférence des anticorps maternels, le Groupe a estimé qu'il convenait également de fournir des informations sur la cinétique des anticorps maternels, dans la mesure où ces données de terrain exposent de manière plus fidèle la situation épidémiologique.

Le Groupe a vérifié la cohérence des spécifications applicables à la *Stabilité* dans le paragraphe C.5.e.

Le Groupe a estimé que le paragraphe C.5.f sur les *Agents de conservation* devait être déplacé dans la partie C.2, *Méthode de fabrication*, et révisé.

Concernant la partie C.6, *Conservation et surveillance des antigènes concentrés*, le Groupe a décidé de rattacher ce produit intermédiaire (« antigène concentré ») au texte présenté dans la partie C.2, *Méthode de fabrication*. Le Groupe a ensuite inséré une référence au chapitre 1.1.10, Lignes directrices pour les normes internationales applicables aux banques de vaccins, qui fournit également des orientations sur le stockage des antigènes du virus de la fièvre aphteuse.

Il a été ensuite décidé de supprimer entièrement le paragraphe C.6.a consacré aux critères d'avant-stockage, en supprimant certaines redondances de ce paragraphe et en insérant le texte sur les « Procédures d'urgence pour l'acceptation provisoire d'un nouveau lot principal de semence virale (MSV) et subséquentement la libération des vaccins formulés avec cette souche » sous forme d'un nouveau paragraphe (d) dans la partie C.1 consacrée à la *Gestion des semences virales*.

Le texte restant de la partie C.6 a ensuite été scindé en deux paragraphes, respectivement *Conditions de stockage* (C.6.a) et un paragraphe simplifié sur la *Surveillance* (C.6.b), ce dernier comportant en outre des dispositions complémentaires concernant les échantillons représentatifs des antigènes stockés.

En outre, une nouvelle partie C.7 sur la Mise à disposition d'urgence des vaccins préparés à partir d'antigènes concentrés a été ajoutée, dont les dispositions sont basées sur les préconisations de la Pharmacopée européenne relatives à la libération d'urgence d'un vaccin reconstitué à partir d'antigène concentré préalablement contrôlé.

Le texte du paragraphe a) de la partie C.1 sur les *Caractéristiques de la semence virale* stipulait d'utiliser une nomenclature officielle recommandée, laquelle s'avère, pour l'instant, inexistante. Afin de résoudre ce problème, le Groupe a reformulé cette exigence en mentionnant la nécessité de recourir à une nomenclature « unique ».

Afin de tenir compte de cette nouvelle formulation, le Groupe a recommandé que l'OIE envisage d'élaborer une nomenclature acceptable pour tous les virus mentionnés dans le *Manuel terrestre* et le *Code terrestre*.

---

1 SADC : Communauté de développement de l'Afrique australe



Concernant le paragraphe c) de la partie C.1, *Validation de la semence candidate comme semence vaccinale*, le Groupe a rappelé ses conclusions énoncées lors de sa réunion de juin 2011, à savoir :

« Le niveau de caractérisation requis (antigénique et/ou génétique) pour le lot principal de semence virale a également été examiné de manière approfondie. Les observateurs de la Fédération internationale pour la santé animale (IFAH) ont exprimé leur conviction que la caractérisation génétique n'apportait aucun avantage significatif, mais d'autres participants ont au contraire estimé que cette information pouvait faciliter la sélection des souches vaccinales ainsi que la traçabilité des semences virales entrant dans la composition des vaccins. N'ayant pu trancher cette question de manière définitive, le Groupe a décidé de reporter à plus tard sa décision finale. »

En accord avec cette recommandation, le Groupe a examiné la question de savoir si la caractérisation génétique devait être une condition préalable à la sélection d'un virus de semence, et conclu que les isolats devaient être bien caractérisés, sans que soit spécifiée la nature antigénique ou génétique de cette caractérisation. De préférence, les isolats utilisés pour la sélection des virus de semence devaient provenir d'un Laboratoire de référence de l'OIE et avoir été caractérisés par ce même laboratoire.

Le paragraphe c) de la partie C.3, *Contrôle des protéines autres que celles de la capsid*, indiquait qu'il n'existait pas de test validé par l'OIE pour détecter la présence de protéines autres que celles de la capsid dans des antigènes inactivés destinés à la production industrielle, bien que plusieurs tests soient disponibles dans le commerce et utilisés. Cette mention ne comportant aucune obligation ni prescription particulière, le Groupe a décidé de supprimer le paragraphe C.3.c.

Le Groupe a décidé de supprimer la phrase d'introduction du paragraphe C.4, *Contrôle des lots de produit fini* : « L'antigène inactivé, de même que les vaccins formulés, peuvent être considérés comme un produit fini », qui n'apportait aucune information complémentaire. Cette phrase a été remplacée par une référence aux antigènes concentrés, afin d'assurer une cohérence terminologique.

Le Groupe a constaté un problème d'ordre général s'agissant des références aux « bonnes pratiques de fabrication » ou BPF, dans la mesure où cette notion ne fait l'objet d'aucune norme acceptée à l'échelle mondiale. Le Groupe a décidé de mentionner dans les passages appropriés les dispositions stipulées dans le chapitre 1.1.8 du *Manuel terrestre*, par exemple dans le paragraphe C.4.c, *Test de détection des protéines virales non structurales* :

Les protéines non structurales désignent des protéines qui ne sont pas présentes dans la capsid du virus de la fièvre aphteuse. Les préparations purifiées en vue de l'élimination des PNS sont les seules pour lesquelles le niveau de purification doit être démontré. À moins que la constance de la purification ait été démontrée et attestée dans les documents d'enregistrement, et que le processus de production ait été approuvé eu égard à cette constance conformément aux normes mentionnées dans le chapitre 1.1.8, l'absence de réactivité du produit fini vis-à-vis des PNS devra être démontrée (voir la partie C.5, *Spécifications applicables à l'enregistrement d'un vaccin*).

Des modifications mineures ont été introduites aux recommandations relatives aux contrôles de l'innocuité ; en particulier, la mention de l'inoculation d'une double dose de vaccin a été remplacée par celle d'une dose recommandée.

Concernant le paragraphe C.4.e relatif à l'*Activité*, le Groupe a conclu que le test du pourcentage escompté de protection ne devait plus figurer dans le paragraphe C.5.iv sur l'*Efficacité*, car il est actuellement inclus dans la procédure d'enregistrement ; il devait néanmoins être mentionné dans la partie C.4, *Contrôles du produit fini*, car il est utilisé à cette fin en Amérique du Sud. Par conséquent, le Groupe a élaboré une version révisée du paragraphe C.4.e sur l'*Activité* contenant une présentation sommaire du test du pourcentage escompté de protection.

Le Groupe a révisé la partie C.5 sur les *Spécifications applicables à l'enregistrement d'un vaccin* et procédé à des corrections éditoriales mineures. Le Groupe a approuvé la définition modifiée de DIVA en tant que détection de l'infection chez les animaux vaccinés.

Le Groupe a finalisé la rédaction du projet de texte pour la partie C, *Spécifications applicables aux vaccins*, ainsi que de la nouvelle partie D, *Tests d'adéquation des souches vaccinales* ; ces deux textes figurent à l'annexe IV du présent rapport, afin de recueillir les commentaires des Pays Membres, qui devront être adressés à l'OIE avant le 8 janvier 2012.

Le Prof. Vincenzo Caporale a signalé que le chapitre 1.1.2 du *Manuel terrestre*, relatif à la biosécurité et à la biosûreté au laboratoire de microbiologie vétérinaire et dans les animaleries, allait être révisé.

#### **4. Questions diverses**

Après avoir examiné le modèle proposé par l'OIE pour les appels d'offres de vaccins contre la fièvre aphteuse, le Groupe a présenté une version amendée de ce texte.

#### **5. Finalisation et adoption du projet de rapport**

Le Groupe ad hoc a examiné l'ébauche préliminaire du projet de rapport présenté par le rapporteur. Le projet de rapport et les parties révisées du chapitre sur la fièvre aphteuse seront diffusés aux membres du Groupe pour un dernier examen afin de recueillir leurs commentaires et d'approuver le texte définitif.

---

.../ Annexes

**RÉUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE  
SUR LA QUALITÉ DES VACCINS CONTRE LA FIÈVRE APHTEUSE  
Paris, 5-6 septembre 2011**

---

**Ordre du jour**

1. Séance d'ouverture et objectifs de la réunion
  2. Adoption de l'ordre du jour et désignation du président et du rapporteur
  3. Mise à jour et révision de la partie C (Tests d'adéquation des souches vaccinales) et D (Spécifications applicables aux vaccins et aux produits biologiques à usage diagnostique) du chapitre 2.1.5 relatif à la fièvre aphteuse du *Manuel terrestre*
  4. Questions diverses
  5. Finalisation et adoption du projet de rapport
-

Annexe II

**RÉUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE  
SUR LA QUALITÉ DES VACCINS CONTRE LA FIÈVRE APHTEUSE**

**Paris, 5–6 septembre 2011**

**Liste des participants**

**MEMBRES**

**Dr Michel Lombard**  
22 rue Crillon  
69006 Lyon  
FRANCE  
Tél. : 33 (0) 4 78 93 90 89  
lombard.family@wanadoo.fr

**Dr Ralph Woodland**  
Immunologicals Assessment Team Veterinary  
Medicines Directorate, Woodham Lane, New Haw,  
Addlestone, Surrey KT15 3LS  
ROYAUME-UNI  
Tél. : 44 (0) 1932336911  
Fax : 44 (0) 1932336618  
r.woodland@vmd.defra.gsi.gov.uk

**Dr Lawrence Elsen**  
Global Vaccine Manager, Center for Veterinary  
Biologics, APHIS, USDA, 510S, 17<sup>th</sup> Street, Suite  
104, Ames, Iowa 50010  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE  
Tél. : 1-800-752-6255  
Fax : 515 232 7120  
Lawrence.A.Elsken@aphis.usda.gov

**Dr Alf-Eckbert Füssel**  
Adjoint au Chef d'Unité, DG SANCO/G2  
Rue Froissart 101-3/67  
B-1040 Bruxelles  
BELGIQUE  
Tél. : (32) 2 295 08 70  
Fax : (32) 2 295 3144  
alf-eckbert.fuessel@ec.europa.eu

**Dre Ingrid Bergmann**  
Centro de Virología Animal  
Instituto de Ciencia y Tecnología  
'Dr César Milstein' CONICET  
Saladillo 2468, 1440 Buenos Aires  
ARGENTINE  
Tél. : 54 (11) 46866225/46872542  
Fax : 54 (0) 1147858037  
ibergmanncevan@centromilstein.org.ar

**Dr Onkabetse George Mathlo**  
Botswana Vaccine Institute, Department of Animal  
Health and Production, Broadhurst Industrial Site,  
Lejara Road, Private Bag 0031, Gaborone  
BOTSWANA  
Tél. : (267) 3912711  
Fax : (267) 3956798  
gmathlo@bvi.co.bw

**Dr Jong Hyun Park**  
Head of FMD Lab., National Veterinary Research  
and Quarantine Services  
Anyang 6 dong 480, An Yang City  
Gyeonggi-do  
RÉPUBLIQUE DE CORÉE  
Tél. : (82) 31 467 1719  
Fax : (82) 31 449 5882  
parkjhvet@korea.kr

**REPRÉSENTANT DE LA COMMISSION DES NORMES BIOLOGIQUES**

**Prof. Vincenzo Caporale**  
(Président de la Commission des normes biologiques 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  
direttore@izs.it

**OBSERVATEURS (désignés par l'IFAH)**

**Dr Peter Pepels**  
Scientific Editor  
Global Regulatory Affairs Immunological Department  
Intervet International bv  
Wim de Körverstraat 35  
P.O. Box 31, 5830 AA Boxmeer,  
PAYS-BAS  
Tél. : 31 (0) 485 585480  
Fax : 31 (0) 485 587604  
peter.pepels@merck.com

**Dr Philippe Dubourget**  
Directeur des activités fièvre aphteuse, Division de la santé publique vétérinaire  
Merial, 29 avenue Tony Garnier, B.P. 7123  
69348 Lyon Cedex 07  
FRANCE  
Tél. : 33 (0) 4 72723072  
Fax : 33 (0) 4 72723181  
philippe.dubourget@merial.com

**SIÈGE 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  
oie@oie.int

**Dr Kazuaki Miyagishima**  
Directeur général adjoint  
Chef du Service scientifique et technique  
k.miyagishima@oie.int

**Dre Susanne Munstermann**  
Chargée de mission  
Service scientifique et technique  
s.munstermann@oie.int

## Plan schématique de la partie révisée du chapitre sur la fièvre aphteuse consacrée aux vaccins<sup>2</sup>

### C. Spécifications applicables aux vaccins

#### 1. Introduction

Politique générale de l'OIE

Présentation sommaire du nouveau programme de l'OIE relatif aux autorisations

Sélection des souches appropriées

Conformité avec le *Manuel terrestre* de l'OIE (chapitre 1.1.8) + biosécurité

Vaccins destinés aux vaccinations régulières

Vaccins destinés aux vaccinations d'urgence

Vaccins adaptés aux nouvelles souches par opposition aux souches actuelles de vaccin

Antigènes destinés aux réserves d'antigènes (testés pour un usage vaccinal), prise en compte des différentes associations

Prise en compte des souches multiples

(Pureté), interférence des protéines non structurales (PNS)

#### 2. Exposé des normes de fabrication et des normes minimales applicables aux vaccins et à l'antigène de la fièvre aphteuse

Généralités sur la biosécurité des installations (FAO) + version précédente + chapitre de l'OIE

Étapes élémentaires du procédé de fabrication, en insistant sur les points déterminants et sur les aspects liés à l'assurance qualité et au contrôle de la qualité – lignée cellulaire approuvée + problèmes liés aux explants

Préférence pour les ingrédients – les sérums – les produits d'origine biologique (POB)

##### a) Caractéristiques de la semence virale

Prise en compte des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) listées par l'OIE + textes antérieurs

###### i) *Caractéristiques biologiques*

Référence à l'adéquation entre les souches vaccinales et de terrain

Texte précédent

###### ii) *Critères de qualité (stérilité, pureté, absence d'agents étrangers)*

Garder le texte précédent

##### b) Méthodes de fabrication

Texte précédent à l'exception de la culture primaire

Ajouter une phrase à la fin pour expliquer la méthode

###### i) *Procédé*

Texte précédent

###### ii) *Spécifications applicables aux substrats et aux milieux*

Sels – qualité pharmacologique

POB – voir le chapitre 1.1.9 (à réviser et à actualiser)

<sup>2</sup> Ce « plan schématique » de la partie révisée du chapitre sur la fièvre aphteuse consacrée aux vaccins a été préparé par le Groupe pour réviser le texte correspondant du chapitre sur la fièvre aphteuse. Si ce modèle s'avérait convenir pour la fièvre aphteuse, il pourrait également être utilisé pour réviser les parties sur les vaccins des autres chapitres consacrés à des maladies particulières, en commençant par celui sur la rage.

Antibiotiques – voir le chapitre 1.1.8 (à réviser et à actualiser)

Agents de conservation – voir le chapitre 1.1.8 (à réviser et à actualiser)

Cellules – voir le chapitre 1.1.8 sur les lots primaires de cellules (à réviser)

- Phrase sur la méthode de Frenkel

iii) *Contrôles en cours de fabrication*

Texte précédent

iv) *Contrôles des lots de produit fini*

Prendre en compte l'antigène et le vaccin

- Stérilité/pureté

Stérilité : à intégrer dans le chapitre général, mais cet aspect n'est pas couvert dans les chapitres 1.1.8 et 1.1.9 actuels – ajouter deux nouveaux paragraphes, respectivement sur la stérilité dans le chapitre 1.1.8 et sur les protocoles dans le chapitre 1.1.9.

Pureté : Contrôles du produit fini, C), pureté,

*Compromis*

*Procédures d'assurance et de contrôle qualité + enregistrement*

*Contrôle des lots PNS – risque faible*

*En l'absence de détection des PNS dans l'antigène en vrac inactivé*

*Pas de procédure d'assurance et de contrôle qualité*

*Contrôle des lots PNS – risque élevé*

*90 jours*

- Innocuité (page 211 du *Manuel terrestre*)

- Activité des lots

Tests *in vivo* : animaux cibles

Tests *in vitro* : méthode sérologique, épreuve immuno-enzymatique (ELISA), neutralisation virale (NV)

**c) Spécifications applicables à l'autorisation de mise sur le marché (texte antérieur : contrôles du produit fini)**

Avantages des procédures d'assurance et de contrôle qualité et des bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Trois lots consécutifs, plus d'un tiers du volume des lots mis sur le marché

i) *Critères d'innocuité*

Innocuité

Innocuité – animaux cibles, une dose pour huit animaux (normaux, en gestation, âge minimum)

Max 146s + valences maximales

Doses répétées, primo-vaccination (PV) + rappel 1 + rappel 2

Prise en compte des questions environnementales – non

Problème des résidus / animaux destinés à la consommation humaine

ii) *Critères d'efficacité*

- Efficacité au point T<sub>0</sub> – contrôle d'activité, inoculation d'épreuve, par souche ? par type ? ; animaux cibles

- Durée d'activité – activité indirecte

iii) *Stabilité = durée de conservation = test permettant la mise sur le marché des lots*

Trois différents lots

**d) Vaccins combinés contre la fièvre aphteuse : la composition des vaccins sera vérifiée en contrôlant point par point les critères susmentionnés**

## D. TESTS D'ADÉQUATION DES VACCINS

### 1. Introduction

Mention des Laboratoires de référence de l'OIE pour la fièvre aphteuse

Examen actualisé de la littérature

Définition de l'activité/l'efficacité

Dérive antigénique du virus de la fièvre aphteuse

Présentation générale des méthodes (immunologiques, sérologiques)

Texte précédent

### 2. Sélection des virus de terrain pour l'adéquation des souches vaccinales

Se conformer aux textes suivants :

Chapitre 2.1.5, Partie B, Techniques de diagnostic

Chapitre 1.1.1, Prélèvement et expédition des échantillons pour le diagnostic

Sur le terrain

Au niveau du laboratoire (niveau 4 de l'OIE)

### 3. Sélection des souches vaccinales

Texte précédent

### 4. Tests d'adéquation des vaccins

Introduction, étalon de référence, laboratoire

a) Caractérisation de la souche de terrain

Valeur  $r_1$

Conserver l'ordre du texte précédent

ELISA (référence bibliographique)

NV (référence bibliographique)

b) Aptitude à l'emploi

Inoculation d'épreuve

Pourcentage escompté de protection (référence bibliographique)

---

Annexe IV

.....

Draft Text Chapter 2.1.5 (Sections A and B of the Chapter remain unchanged)

## CHAPTER 2.1.5.

**FOOT AND MOUTH DISEASE****C. D REQUIREMENTS FOR VACCINES AND DIAGNOSTIC BIOLOGICALS**

The control of FMD is usually a national responsibility and, in many countries, the vaccine may be used only under the control of the Competent Authority.

Guidelines for the production of veterinary vaccines are given in Chapter 1.1.8 Principles of veterinary vaccine production. The guidelines given here and in Chapter 1.1.8 are intended to be general in nature and may be supplemented by national and regional requirements. Varying requirements relating to quality, safety and efficacy apply in particular countries or regions in order for manufacturers to obtain an authorisation or licence for a veterinary vaccine. Where possible, manufacturers should seek to obtain such a license or authorisation for their FMD vaccines as independent verification of the quality of their product.

Virulent FMDV must be used to produce FMD vaccine; consequently, the FMD vaccine production facility should operate under the appropriate biosecurity procedures and practices. The facility should meet the requirements for Containment Group 4 pathogens as outlined in Chapter 1.1.2 of this *Terrestrial Manual*.

Routine vaccination against FMD is used in many countries or zones recognised as free from foot and mouth disease with vaccination and in countries where the disease is endemic. In contrast, a number of disease-free countries have never vaccinated their livestock but have preferred the use of strict movement controls and culling of infected and contact animals when outbreaks have occurred. Nevertheless, many disease-free countries maintain the option to vaccinate and have their own strategic reserves of highly concentrated inactivated virus preparations. Such antigen reserves offer the potential of supplying formulated vaccine in an 'emergency' at short notice (Doel *et al.*, 1994). Chapter 1.1.10 of this *Terrestrial Manual* provides Guidelines for international standards for vaccine banks.

FMD vaccines may be defined as a fixed formulation containing defined amounts (limits) of one or more chemically inactivated cell-culture-derived preparations of a seed virus strain blended with a suitable adjuvant/s and excipients.

Antigen banks may be defined as stockpiles of antigen components, registered or licensed according to the finished vaccine, and which can be stored for a very long time for subsequent formulation into vaccine as and when required.

The vaccines are formulated for their specific purpose and in the case of vaccines destined for use in cattle, both aluminium hydroxide saponin adjuvanted and oil adjuvanted vaccines may be used. For use in swine, double oil emulsions are preferred due to their efficacy. ~~Oil adjuvanted vaccines in ruminants can also be used in ruminants and may have advantages in terms of less interference from maternal antibody and a longer duration of immunity.~~

FMD vaccines may be classified as either 'standard' or 'higher' potency vaccines. Standard potency vaccines are formulated to contain sufficient antigen to ensure that they meet the minimum potency level required (recommended at Section D.4.b as 3 PD<sub>50</sub> [50% protective dose]) for the duration of the shelf life claimed by the manufacturer. This kind of vaccine is usually suitable for use in routine vaccination campaigns. For vaccination in naïve populations to control FMD outbreaks, higher potency vaccines (e.g. > 6 PD<sub>50</sub> for the duration of the shelf life claimed by the manufacturer) are recommended for their wider spectrum of immunity as well as their rapid onset of protection.

~~Higher potency vaccines are formulated with an increased amount of antigen such that the potency is in excess of the minimum requirement to provide particular features such as a more rapid onset of immunity, and a wider spectrum of immunity against relevant field viruses. Higher potency vaccines are thus well suited for emergency use. Live FMD vaccines are not acceptable due to the danger of reversion to virulence and as their use would prevent the differentiation of infected from vaccinated animals.~~



Conventional live FMD vaccines are not acceptable due to the danger of reversion to virulence and as their use would prevent the detection of infection in vaccinated animals.

Because of the presence of multiple serotypes of the virus many FMD vaccines are multivalent and it is common practice to prepare vaccines from two or more different virus serotypes strains. In certain areas, it may be advisable to include more than one virus strain per serotype to ensure broad antigenic coverage against prevailing viruses.

## 1. Seed virus management

### a) Characteristics of the seed virus

Selection of master seed viruses (MSVs) should ideally be based on their ease of growth in cell culture, virus yield, stability and broad antigenic spectrum (Samuel *et al.*, 1990). Isolates to prepare MSVs should be characterised and distributed, preferably by the official control OIE FMD Reference laboratories in regions where such laboratories exist; they should be selected in accordance with the epidemiological importance of each variant.

The exact source of the isolate should be recorded and should include details such as the location, species and the type of material from which the virus was derived. Unique nomenclature should be used to identify the FMDV strain. The *in-vitro* passage history of the virus and details of main components should be recorded in accordance with Chapter 1.1.8. of this *Terrestrial Manual*.

### b) Method of culture

Methods of culture shall comply with the Chapter 1.1.8 of this *Terrestrial Manual*. Where no suitable established vaccine strain exists, new vaccine strains are derived through the establishment of MSVs from local field isolates by adapting them to growth in suspension or monolayer cells by serial passage. In order to remove the risk of contaminating lipid-enveloped viruses, it is recommended that putative MSVs undergo a validated organic solvent treatment prior to, or during, adaptation. It is preferable to keep the number of passages in cell culture to a minimum as there is evidence of antigenic 'drift' of FMDV during this procedure.

### c) Validation as a vaccine strain

MSVs must be antigenically and, if possible genetically, well characterised and proven to be pure and free from all extraneous agents in accordance with Chapter 1.1.9 and those listed by the appropriate licensing authorities. Homology should be established with the original candidate isolates and effectiveness against the circulating strains from which they were developed should be proven. This often encompasses a number of methods, the most reliable being *in-vivo* cross protection assays. Alternatively, *in-vitro* tests (preferably virus neutralisation) can also be used, which require the availability of post-vaccination sera against these master seeds (see Section D of this chapter).

Seed viruses may be stored at -20°C if glycerinated or at a lower low temperature (e.g. -70°C) if not glycerinated or freeze-dried. Working seed viruses may be expanded in one or a few more passages from the master seed stock and used to infect the final cell culture at an approximate rate of 1 PFU (plaque forming unit) per 100 cells. Whenever possible, the exact source of the isolate should be recorded and should include details such as the location, species and the type of material from which the virus was derived. The *in-vitro* passage history of the virus should be recorded.

Consideration should also be given to minimising the risk of transmission of transmissible spongiform encephalopathy agents (TSEs) by ensuring that TSE risk materials are not used as the source of the virus or in any of the media used in virus propagation

### d) Emergency procedures for provisional acceptance of new MSV, and subsequent release of formulated vaccines

In the case of incursion in a region of a new strain that is antigenically distinct from existing vaccine strains, it may be necessary to develop a new vaccine strain from a representative field isolate. Before the new MSV can be accepted, full compliance should be demonstrated with the relevant guidelines to demonstrate freedom from all extraneous agents listed by the appropriate licensing authorities using both general and specific tests, and to establish homology to the original candidate isolates. The time taken to raise the specific antisera necessary to neutralise the new strain for use in the general tests for detection of extraneous agents and to conduct other specific tests that require specialised techniques may be lengthy. Therefore, in emergency situations where there is insufficient time to complete full testing of the MSV, provisional acceptance of the new strain should be based on a risk analysis of the possibility of contamination of the antigen produced from the new MSV with extraneous agents. This risk assessment should take into account that a validated procedure to inactivate enveloped viruses must be used when establishing the MSV and that the virus is inactivated using a chemical inactivant with first order kinetics. Further assurance is provided by the requirement for the kinetics of inactivation to be monitored and recorded for each production batch.

In order to accelerate the release of batches of vaccine formulated to contain new vaccine strains, it may be acceptable for batch potency testing to be carried out using a vaccine formulated using an intermediate antigen lot pending production of all of the batches of antigen that are intended to constitute the final antigen lot. This will allow the potency of antigen derived from a new MSV to be determined whilst the manufacturer continues to build up stocks of this new antigen.

## 2. Method of manufacture

The recommended method of virus propagation for antigen production is the growth of FMDV in large-scale suspension cultures or monolayers using cell lines under sterile conditions.

Cattle tongue epithelium in surviving conditions in medium with salts but without products of biological origin, may be acceptable for vaccine production but only if the method of production is entirely compliant with the standard requirements referred to in Chapter 1.1.8 of the *Terrestrial Manual*. In addition, in order to remove the risk of contaminating lipid-enveloped viruses, the harvested virus suspension must undergo a validated organic solvent treatment prior to BEI/EI inactivation. A validated procedure is applied to ensure inactivation of all possible extraneous agents and each batch is independently tested in an official laboratory for absence of extraneous agents. Adequate in-process and final products tests are in place to ensure consistency and safety of the final product. Consideration should also be given to minimising the risk of transmission of transmissible spongiform encephalopathy agents (i.e. BSE) by ensuring safe sourcing of the epithelium.

~~Primary cell culture may be acceptable for vaccine production in some countries but only if the method of production is entirely compliant with Good Manufacturing Practice, a validated procedure is applied to ensure inactivation of all possible extraneous agents and adequate in-process and final products tests are in place to ensure consistency and safety of the final product. It is essential that all pipework and vessels be thoroughly sterilised ensuring that no areas in the system harbour microorganisms. In addition to general considerations of sterility, it is important to note that the virus is vulnerable to attack by proteolytic enzymes, such as those produced by microorganisms (Doel & Collen, 1982). Control of pH and temperature are also critical because of the acid and temperature lability of the virus (Doel & Baccarini, 1981). Optimum temperature for cell, virus growth and inactivation, normally around 37°C and 26°C, respectively, should be precisely controlled. During other stages of manufacture, the temperature should be reduced to 4–6°C. Virus should be maintained at approximately pH 7.6 and should never be below pH 7.0.~~

A suitable strain of the virus is used to infect a suspension or monolayers of an established cell line, such as BHK. Such cell cultures should be proven to be free from contaminating microorganisms.

It is common practice to keep stocks of BHK cells over liquid nitrogen and revive as necessary. On revival, they are expanded in nutrient medium to a volume and cell density appropriate to seeding the main culture. ~~As an approximation, the main culture is seeded to give an initial density of  $0.2-0.5 \times 10^6$  cells/ml, which is allowed to multiply to  $2-5 \times 10^6$  cells/ml before being infected with virus.~~

~~When the virus has is expected to have reached its maximum titre, which is variously determined by infectivity, CF or other tests yield, the culture is clarified, often by chloroform treatment followed by centrifugation and/or filtration. The virus is subsequently inactivated by addition of an inactivant of first order, usually ethyleneimine (EI) in the form of binary ethyleneimine (BEI). This is usually prepared by dissolving, to a concentration of 0.1 M, 2-bromoethylamine hydrobromide in 0.2 N sodium hydroxide solution, and incubating at 37°C for 1 hour (Bahnmann, 1975; 1990). It is important that the necessary safety precautions for working with BEI/EI are fully observed.~~

~~The BEI formed is then added to a virus suspension held at 26°C, to give a predetermined final concentration of 3 mM. Inactivation is usually continued for 24 hours, followed by a second dose of BEI for a further 24 hours must be duly validated and documented to show the inactivation kinetic and the results of the inactivation controls. The time period for BEI treatment and temperature used for inactivation must be validated for the actual conditions and equipment used. After inactivation any residual BEI in the harvest can be neutralised by adding sodium thiosulphate solution to a final concentration of 2%.~~

~~To decrease the likelihood of live virus failing to contact the EI at the second application inactivant, e.g. EI/BEI, it is essential to transfer the vessel contents immediately to a second sterile vessel where inactivation is allowed to go to completion at 48 hours according to the validated inactivation kinetic and taking into account possible regulatory requirements for additional waiting times.~~

~~During inactivation, the virus titre is monitored by a sensitive and reproducible technique. The inactivation procedure is not satisfactory unless the decrease in virus titre, plotted logarithmically, is linear and extrapolation indicates that there is less than 1 infectious virus unit per  $10^4$  litres of liquid preparation at the end of inactivation.~~

~~After inactivation any residual EI/BEI in the harvest can be removed, or neutralised, for example by adding excess sodium thiosulphate solution to a final concentration of 2%.~~

The inactivated virus may be concentrated/purified by procedures such as ultrafiltration, polyethylene glycol ~~precipitation~~ precipitation or polyethylene oxide adsorption (Adamowicz *et al.*, 1974; Wagner *et al.*, 1970). Concentrated inactivated virus may be purified further by procedures such as chromatography. These concentrated and purified antigens can be kept at -70°C or lower formulated into vaccines or stored at low temperatures for many years if necessary, and made into vaccine when required by dilution in a suitable buffer and addition of adjuvants (Doel & Pullen, 1990).

Conventional FMD vaccines are usually formulated as oil adjuvanted or aqueous. ~~The aqueous vaccine, which is most commonly used for cattle is prepared by adsorbing the virus on to aluminium hydroxide gel, one of the adjuvant constituents of the final vaccine blend. Other components of the final blend include antifoam, phenol red dye (if permitted by the country requiring vaccine), lactalbumin hydrolysate, tryptose phosphate broth, amino acids, vitamins and buffer salts. A second adjuvant, saponin, derived from the South American tree *Quillaja saponaria mollina*, is also incorporated, as well as a preservative such as merthiolate or chloroform.~~

Oil-adjuvanted vaccines are usually formulated as water-in-oil emulsion using mineral oils, such as Marcol and Drakeol as adjuvants. These preparations offer a number of advantages over the standard aluminium hydroxide/saponin vaccine, not least of which is their efficacy in pigs. They are widely used for vaccinating cattle in South America because of the longer duration of immunity. The mineral oil is usually premixed with an emulsifying agent such as mannide monooleate, before the addition of a proportion, or all, of the aqueous phase of the vaccine, and emulsified by use of a colloid mill or continuous mechanical or flow ultrasonic emulsifier.

More complex double emulsions (water/oil/water) may be produced by emulsifying once more in an aqueous phase containing a small amount of detergent such as Tween 80 (Barnett *et al.*, 1996, Doel *et al.*, 1994; Herbert, 1965).

The aqueous vaccine is prepared by adsorbing the virus on to aluminium hydroxide gel, one of the adjuvant constituents of the final vaccine blend.

The final blend of the vaccine can include other components, such as antifoam, phenol red dye, lactalbumin hydrolysate, tryptose phosphate broth, amino acids, vitamins, buffer salts and other substances. An adjuvant, such as saponins, can also be incorporated, as well as preservatives.

~~The most commonly used preservatives are chloroform~~ Preservatives may be used as long as their usefulness as a preservative and absence of interference with FMDV antigen has been properly demonstrated, and merthiolate. The latter is used at a final concentration of 1/30,000 (w/v).

~~A further alternative are the 'ready to use' oil adjuvants. Oils containing esters of octadecenoic acid and 2,5 anhydro d-mannitol, for example, readily form double or mixed emulsions (water/oil/water) that are both stable and of low viscosity, without the requirement of sophisticated emulsification equipment (Barnett *et al.*, 1996, Doel *et al.*, 1994). When using novel components, including adjuvants or preservatives, in any vaccine it is important to take into account that its status with regard to residues in products derived from food-producing species must be assessed to ensure that adequate assurance can be giving to licensing authorities in relation to safety for consumers. This requirement limits considerably the choice of adjuvants and preservatives for use in food-producing species.~~

### 3. In-process control

In general, virus titres reach optimum levels within about 24 hours of the cell culture being infected. The time chosen to harvest the culture may be based on a number of assays; for instance cell death. Virus concentration may be assessed by an infectivity test, sucrose density gradient (Bartelling & Melen, 1974; Fayet *et al.*, 1971 ~~Doel *et al.*, 1982~~) or serological techniques. It is preferable to use a method for measuring antigenic mass, such as sucrose density gradient analysis, as well as one that measures infectivity, as the two properties do not necessarily coincide and the different methods may complement one another.

#### a) Inactivation kinetics

During inactivation of the virus, timed samples should be taken at regular intervals for the purpose of monitoring the rate and linearity of the inactivation process. Virus titres in the samples are determined by inoculation of cell cultures proven to be highly susceptible to FMDV, e.g. BHK ~~or bovine thyroid cells~~. Such cultures permit the testing of statistically meaningful samples under reproducible conditions. The  $\log_{10}$  infectivities of the timed samples are plotted against time, and the inactivation procedure is not considered to be satisfactory unless at least the latter part of the slope of the line is linear and extrapolation indicates that there would be less than one infectious particle per  $10^4$  litres of liquid preparation at the end of the inactivation period.

#### **4. Tests on the final product**

##### **b) Inactivation control**

The test for innocuity is an in-process test that should be carried out for every batch of antigen. Cells used to test for absence of residual live virus are not suitable if use of an amount of virus corresponding to 1 µg of 146S antigen gives a titre of less than 10<sup>6</sup> TCID<sub>50</sub> (European Pharmacopoeia, 2008). Following inactivation, a sample of each batch of inactivated antigen representing at least 200 doses should be tested for freedom from infectious virus by inoculation of sensitive monolayer cell cultures, preferably of the same origin as those used for the production of antigen. It may be preferable to concentrate the antigen to do this, in which case it must be shown that the concentrated material does not interfere with the sensitivity or reading of the assay. The cell sheets are examined daily over a period of 3 days, after which the spent medium is transferred to fresh monolayers and the original monolayers are replenished with fresh medium. Using this method, traces of live virus can be amplified by the passage procedure and detected on the basis of CPE observed. Two to three passages of the original virus preparation are commonly used. A variant on this method is to freeze-thaw the old monolayers to release intracellular virus, which can be detected by further passage.

#### **4. Final product batch tests**

##### **a) Sterility**

The bulk inactivated antigen, concentrated antigen and the final formulated product should undergo sterility testing. The preferred method is to collect any contaminating microorganisms by membrane filtration of the material to be examined and to detect any organisms present by incubation of the membranes with culture media. This procedure allows the removal of preservatives, etc., which may inhibit the detection of microorganisms. Guidelines on techniques and culture media, which allow the detection of a wide range of organisms, are described in the European Pharmacopoeia (2008) (also refer to Chapter 1.1.9 Tests for sterility and freedom from contamination of biological materials).

##### **b) Identity testing**

The bulk inactivated antigen, concentrated antigen and the final formulated product should undergo identity testing to demonstrate that the relevant strains are present. No other FMD virus serotype registered on the manufacturing site should be present in the vaccine, to be assured by adequate tests.

##### **c) Viral nonstructural protein testing**

Non structural proteins refer to proteins not present in the FMD viral capsid. Only products claiming to be purified from NSPs have to demonstrate their level of purification. Unless consistency of purification is demonstrated and approved in the registration dossier, and the production process is approved for consistency in accordance with the standard requirements referred to in Chapter 1.1.8 of the *Terrestrial Manual*, NSP lack of reactivity has to be demonstrated in the final product (see Section C.5. Requirements for registration of vaccine).

Confirmation of vaccine purity may be shown by testing sera from animals vaccinated at least twice with the batch for absence of antibodies to non structural proteins.

##### **d) Safety**

Unless consistent safety of the product is demonstrated and approved in the registration dossier and the production process is approved for consistency in accordance with the standard requirements referred to in Chapter 1.1.8 of the *Terrestrial Manual*, batch safety testing is to be performed.

This final product batch safety test is conducted to detect any abnormal local or systemic adverse reactions.

For the purposes of batch release, each of at least two healthy sero-negative target animals is inoculated by the recommended route of administration with the recommended dose of vaccine. The animals are observed for local and systemic reactions to vaccination for no fewer than 14 days. Any undue reaction attributable to the vaccine should be assessed and may prevent acceptance of the batch. If the potency test is performed in the target species, observation of the safety during this test can also be considered as an alternative to the batch safety test described above.

##### **e) Potency**

Potency is examined on the final formulated product, or alternatively for antigen banks on a representative batch of vaccine prepared from the same bulk inactivated antigen.

The potency testing standard is the vaccination challenge test. However, for batch release indirect tests can also be used for practicability and animal welfare considerations, as long as correlation has been validated to percentage of protection in the target animal. Frequently indirect potency tests include antibody titration after vaccination of target species. Alternative methods could be used if suitably validated.

Ideally, indirect tests are carried out for each strain for one species and each formulation of vaccine to establish correlation between the indirect test results and the vaccine efficacy.

i) *Expected percentage of protection (EPP)*

The EPP estimates the likelihood that cattle would be protected against a challenge of 10,000 infective doses after a single vaccination.

- Individual sera collected 30–60 days post-vaccination using a full dose of the vaccine are required from a group of either 16 or 30 18–24 month-old cattle.
- This panel of sera and sera of two control cattle are tested for antibody titres to the homologous FMD vaccine strain a strongly correlated LPB-ELISA (see Sections B.2.a and B.2.c).
- The antigens used in the ELISA may be inactivated using BEI.
- The EPP is determined by reference to predetermined tables of correlation between serological titres and clinical protection.
- Batches with at least 75% EPP (with 16 vaccinated cattle) or at least 70% EPP (with 30 vaccinated cattle) are satisfactory for potency.

The presence of more than one serotype in a vaccine does not diminish the induction of antibodies against another serotype or the correlation of antibody titre with protection.

ii) *Other methods for evaluating protection*

Other tests were published using different ELISA methods and VNT methods to indirectly evaluate the protection given by vaccines. Their results could be accepted only if a strong correlation with protection in relation to the vaccine strain being tested and the serological method being used has been scientifically demonstrated and published in a peer reviewed journal (Ahl *et al.*, 1990).

## **5. Requirements for registration of vaccine**

### **a) Manufacturing process**

For registration of vaccine, all relevant details concerning manufacture of the vaccine and quality control testing (see Sections C.1–4) should be submitted to the authorities. This information shall be provided from three consecutive vaccine batches with a volume not less than 1/3 of the typical industrial batch volume.

### **a)b) Safety**

~~Tests for innocuity (non infectivity) are most effectively carried out on the bulk, concentrated, inactivated viral harvest (see Sections D.3 and D.5.b, below). Although it may be possible to confirm innocuity by testing virus eluted from the vaccine, this is not universally applicable to all formulations and is not as reliable as testing concentrated antigens. For example, saponin influences greatly the elution of FMDV from aluminium hydroxide/saponin vaccines (Doel & Staple, 1982). If the elution procedure is appropriate to a particular formulation, then it may be validated by seeding parallel samples of vaccine with trace amounts of live virus (Barteling & Vreeswijk, 1994).~~

For the purposes of gaining regulatory approval, a trial batch of vaccine should be tested for local and systemic toxicity by each recommended route of administration in an *in-vivo* test in an appropriate number of eight animals of each target species cattle (European Pharmacopoeia, 2008). ~~Double~~ Single dose and repeat dose tests using vaccines formulated to contain the maximum permitted amount payload and number of antigens should be conducted. The repeat dose test should correspond to the primary vaccination schedule (e.g. two injections) plus the first revaccination (i.e. a total of three injections). The animals are observed for local and systemic reactions to vaccination for no fewer than 14 days after each injection. Any undue reaction attributable to the vaccine should be assessed and may prevent acceptance of the vaccine.

### **b)c) Potency Efficacy**

Vaccine ~~potency~~ efficacy is estimated in vaccinated animals either directly, by evaluating their resistance to live virus challenge, or indirectly, by inference from the levels of specific antibody induced by vaccination. The uncertainty of measurement in ~~these~~ this tests should be taken into account when interpreting ~~their~~ its significance (Goris *et al.*, 2007; 2008). Vaccine efficacy should be established for every strain to be authorised for use in the vaccine.

i) *PD<sub>50</sub> test:*

The number of protective doses in a vaccine is estimated from the resistance to live virus challenge of animal groups receiving different amounts of vaccine. Cattle of at least 6 months of age, obtained from areas free from FMD that have not previously been vaccinated against FMD and are free from antibodies to the different types of FMDV should be used. Three groups of no fewer than five cattle per group should be vaccinated by the route recommended by the manufacturer. The vaccine should be administered at different doses per group by injecting different volumes of the vaccine. For example, if the label states that the injection of 2 ml corresponds to the administration of 1 dose of vaccine, a 1/4 dose of vaccine would be obtained by injecting 0.5 ml, and a 1/10 dose would be obtained by injecting 0.2 ml. These animals and a control group of two non-vaccinated animals are challenged either 3 weeks (aqueous) or up to 4 weeks (oil) after vaccination with a suspension of bovine virus that is fully virulent and appropriate to the virus types in the vaccine under test by inoculating the equivalent of a total of 10,000 BID<sub>50</sub> (50% bovine infectious dose) intradermally into two sites on the upper surface of the tongue (0.1 ml per site). Animals are observed for at least 8 days. Unprotected animals show lesions at sites other than the tongue. Control animals must develop lesions on at least three feet. From the number of animals protected in each group, the PD<sub>50</sub> content of the vaccine is calculated. There are a variety of methods for calculating PD<sub>50</sub> (FAO, 1997), but procedures based on the Kärber (1931) method are generally preferred when interpreting PD<sub>50</sub> estimates calculated in this way. The vaccine should contain at least 3 PD<sub>50</sub> per dose for cattle. ~~when employed for routine prophylactic use, although 6 PD<sub>50</sub> per dose is more commonly preferred. In some cases, vaccine of high potency will prevent the development of local tongue lesions at the site of challenge.~~

ii) *PGP test (percentage of protection against generalised foot infection)*

For this method, a group of 16 FMD-seronegative cattle of at least 6 months of age, with the same characteristics described for the PD<sub>50</sub> test, are vaccinated with a bovine dose by the route and in the volume recommended by the manufacturer. These animals and a control group of two non-vaccinated animals are challenged 4 weeks or more after vaccination with the challenge strain, which is a suspension of bovine virus that is fully virulent and appropriate to the virus types in the vaccine under test by inoculating a total of 10,000 BID<sub>50</sub>, intradermally into at least two sites on the upper surface of the tongue. Unprotected animals show lesions ~~at sites other than the tongue~~ on the feet within 7 days after inoculation. Control animals must develop lesions on at least three feet; for routine prophylactic use, the vaccine should protect at least 12 animals out of 16 vaccinated. Animals are observed at 7–8 days after challenge (Vianna Filho *et al.*, 1993). This test does not provide an estimate of how many protective doses are in a single vaccine dose but gives a certain measure of the protection following the injection of single commercial bovine doses of vaccine in a limited cattle population (50–60).

iii) *Efficacy in other species*

Potency Efficacy tests in other target species, such as sheep, goats, pigs or buffalo are either different or not yet standardised. In general, a successful test in cattle is considered to be sufficient evidence of the quality of a vaccine to endorse its use in other species. Under circumstances where a vaccine is produced for use primarily in a species other than cattle, it may be more appropriate to potency test the vaccine in that same species. With respect to sheep, goats and African (*Syncaerus caffer*) or Asiatic buffalo (*Bubalus bubalis*) ~~and sheep~~, due to the often inapparent nature of the disease in these species, potency results from a cattle test may be a more reliable indicator of vaccine quality than attempting a potency test reliant on the detection of clinical signs in these other species.

~~A similar protocol to the cattle PD<sub>50</sub> test can be adopted for potency testing FMD vaccines in pigs using three groups of five pigs, not less than 2 months old and free from antibodies neutralising the different serotypes of FMDV. One group is vaccinated with the full pig dose recommended by the manufacturer, one group receives a reduced dose, e.g. 1/4 dose, and a third group receives a further reduced dose, e.g. 1/16 dose of the vaccine. Traditionally, the response to oil vaccine is allowed longer to develop, and not until day 28 after vaccination are the three groups, plus two unvaccinated control pigs challenged. However, depending on the formulation, this interval could be reduced to that used in the cattle test. It is important that the different dose groups are individually separated from each other during the trial and that animals are removed as soon as they appear to be developing generalised FMD to avoid excessive challenge to those remaining. Challenge is by intradermal injection into the heel bulbs of one foot with 10,000 TCID<sub>50</sub> (0.2 ml), as calculated by growth in a suitable pig cell culture, of a virulent challenge virus homologous to a strain used in the vaccine and that normally results in generalised disease in the pig. Alternatively, the challenge virus may be administered into one site in the muscular part of the neck behind the ear, using a dose of virus known to cause generalised disease by this route. The animals are observed daily for 10 days after challenge for clinical signs of FMD. Both control animals should develop clinical signs on more than one foot. From the number of animals protected in each group, the PD<sub>50</sub> content of the vaccine is calculated. There are a variety of methods for calculating PD<sub>50</sub> (FAO, 1997), including procedures based on Kärber. The vaccine should contain at least 3 PD<sub>50</sub> per dose for pigs. Likewise, a similar protocol to the PGP test in cattle can be adopted for pigs using a group of 16 animals vaccinated with a full vaccine dose and two non-vaccinated controls. Challenge is by intradermal injection into the heel bulb of one foot with 10,000 TCID<sub>50</sub> (0.2 ml) of a virulent challenge virus homologous to the strain used in the vaccine and that is known to induce clinical signs in pigs.~~

~~Indirect tests, including measurement following vaccination of virus neutralising antibodies in cell culture, or ELISA, or LP-ELISA antibodies (Maradei *et al.*, 2008; Periolo *et al.*, 1993), or serum-protecting antibodies in suckling mice, may be used to assess the potency of a vaccine provided that a statistical evaluation has established a satisfactory correlation between the results obtained by the test on the relevant vaccine serotype and the potency test in cattle (Neizert *et al.*, 1991). For example, the expected percentage of protection is used to analyse the sera of a group of at least 16 vaccinated cattle and to express the probability of an animal being protected by measuring neutralising, ELISA or LP-ELISA or the serum protecting antibodies in suckling mice. In a single group of animals given a full dose of vaccine, the mean individual expected percentage protection should be equal to or greater than 75% when 16 animals are used or 70% when 30 animals are used in the experimental group.~~

~~The presence of more than one serotype in a vaccine does not diminish the induction of antibodies against another serotype or the correlation of antibody titre with protection.~~

#### **e)d) Purity: testing for antibody against nonstructural proteins**

The OIE *Terrestrial Animal Health Code* stipulates that a criterion for regaining FMD free status following an outbreak, if vaccine is used, is to test the vaccinated animals for antibody against NSP. Likewise, countries wishing to be recognised as FMD free with vaccination must demonstrate the absence of virus circulation by showing that vaccinated animals are free from antibody to NSPs arising as a result of infection. Consequently, FMD antigens used to formulate vaccines that may be used in these circumstances should be purified to reduce the NSP content. With current manufacturing techniques it is possible to exclude the majority of NSPs so that they induce little, if any, NSP-specific antibody. Under these circumstances, detection of NSP antibodies can provide evidence that vaccinated animals have been exposed to FMDV. Vaccine manufacturers may wish to exploit this potential by including a claim that their vaccines do not induce antibody to one or more NSPs and can be used in conjunction with an appropriate diagnostic test. In addition to providing supporting documentation on the processes involved in such purification, manufacturers should demonstrate lack of immunogenicity against NSPs as part of the licensing procedure in order to make such a claim on their product literature. A recommended test method that can be used is to vaccinate an appropriate number not less than 8 of calves naïve cattle, preferably with at least a double dose of a trial blend of the vaccine containing the maximum number of strains and amounts of antigen permitted on the authorisation (these calves may be the same as those used for the safety test described in Section D.4.a of this chapter). Calves Cattle should be vaccinated at least three times at 21- to 30-day intervals over a period of 3–6 months and then tested before each revaccination and 30–60 days after the last vaccination for the presence of antibody to NSPs using the tests described in Section B.2.d of this chapter. Negative results in these NSP assays support claims that the vaccine does not induce antibody to NSPs for the number of injections tested. These cattle may be the same as those used for the safety test described in Section C.5.b of this chapter

~~At the batch level, confirmation of vaccine purity can be shown by demonstrating a lack of increase in reactivity against NSPs of the sera from the animals used in the potency test obtained 30 days after primovaccination and before challenge, when compared with the sera of the same animals prior to vaccination.~~

#### **d)e) Duration of immunity**

The duration of immunity (D.O.I) of an FMD vaccine will depend on the efficacy (formulation and antigen payload). As part of the authorisation procedure the manufacturer should be required to demonstrate the D.O.I. of a given vaccine by either challenge or the use of a validated alternative test, such as serology at the end of the claimed period of protection, in compliance with Section 5.c. D.O.I. studies should be conducted in each species for which the vaccine is indicated or the manufacturer should indicate that the D.O.I. for that species is not known. Likewise, the manufacturer should demonstrate the effectiveness of the recommended booster regime in line with these guidelines, usually by measuring the magnitude and kinetics of the serological response observed.

~~In order to establish a satisfactory level of immunity It In endemic or outbreak situations, vaccine is usually given as a primary course consisting of one or two inoculations doses of vaccine 3-4 weeks apart (based on animal population immunological status, vaccine potency, virus-vaccine matching, virus challenge levels, and other factors), 2-4 weeks apart, followed by revaccination every 4-6-12 months. The frequency of revaccination will depend on the epidemiological situation and the type and quality of vaccine used. Where access to the animals is difficult, it is preferable to use oil adjuvanted vaccine at 4 months and 1 year of age, followed by annual revaccination. Wherever possible, vaccine manufacturers should demonstrate the duration of immunity for their specific formulation in each species for which it is indicated.~~

For target animals born to vaccinated dams, vaccination should be delayed to allow decline of maternally derived antibodies. Primary vaccination of offspring to non-vaccinated dams can occur as early as 1 week of age (Auge De Mello *et al.*, 1989). Pigs from vaccinated dams are usually vaccinated at 8–10 weeks of age. Calves are usually vaccinated at about 4 months of age.

Information should be provided by manufacturers to indicate the appropriate vaccination programme(s) to minimize interference with maternally derived antibodies in target species.

For calves born of vaccinated dams, the first vaccination should be delayed as long as possible to allow decline of maternal antibody. This period should not be extended beyond 4 months, as by this age a high proportion can be expected to respond effectively to vaccination. For calves born to non-vaccinated dams, the first vaccination may be administered from as early as 1 week of age for some vaccines (Auge De Mello *et al.*, 1989).

#### e) ~~f) Stability~~

The shelf life of conventional FMD vaccines is usually 1–2 years at 4°C (maximum range 2–8°C), but they are temperature labile and should never be frozen or stored above a target temperature of 4°C. The stability of all vaccines, but particularly including oil emulsion vaccines, should be demonstrated as part of the shelf-life determination studies for authorisation.

The shelf life of conventional FMD vaccines is usually 1–2 years at 2–8°C. Vaccines should never be frozen or stored above the target temperature.

#### f) ~~Preservatives~~

The most commonly used preservatives are chloroform and merthiolate. The latter is used at a final concentration of 1/30,000 (w/v).

#### g) ~~Precautions (hazards)~~

Current FMD vaccines are innocuous and present no toxic hazard to the user vaccinators. Care must be taken to avoid self-injection with oil emulsion vaccines. Manufacturers should provide adequate warnings that medical advice should be sought in case of self-injection of an oil-emulsion vaccine.

### 5. ~~Batch control~~

#### a) ~~Sterility~~

The bulk inactivated antigen, the adjuvants, the dilution buffers and the final formulated product should all undergo sterility testing. This may be carried out directly with components of the vaccine and the final product, but the preferred method is to collect any contaminating microorganisms by membrane filtration of the material to be examined and to detect any organisms present by incubation of the membranes with culture media. The latter procedure allows the removal of preservatives, etc., which may inhibit the detection of microorganisms. Guidelines on techniques and culture media, which allow the detection of a wide range of organisms, are described in the European Pharmacopoeia (2008) (see also refer to Chapter 1.1.9 Tests for sterility and freedom from contamination of biological materials).

#### b) ~~Innocuity~~

The test for innocuity is an in-process test that should be carried out for every batch of antigen. Following inactivation, a sample of each batch of inactivated antigen representing at least 200 doses should be tested for freedom from infectious virus by inoculation of sensitive monolayer cell cultures, preferably of the same origin as those used for the production of antigen. It may be preferable to concentrate the antigen to do this, in which case it must be shown that the concentrated material does not interfere with the sensitivity or reading of the assay. The cell sheets are examined daily over a period of 3 days, after which the spent medium is transferred to fresh monolayers and the original monolayers are replenished with fresh medium. Using this method, traces of live virus can be amplified by the passage procedure and detected on the basis of CPE observed. Two to three passages of the original virus preparation are commonly used. A variant on this method is to freeze thaw the old monolayers to release intracellular virus, which can be detected by further passage.

#### c) ~~Safety~~

This final product batch safety test is conducted to detect any abnormal local or systemic adverse reactions. The test may also confirm innocuity but is not as sensitive as the *in vitro* tests described above. For the purposes of batch release, each of at least two healthy seronegative cattle is inoculated by the recommended route of administration with double the recommended dose of vaccine. The animals are observed for local and systemic reactions to vaccination for no fewer than 14 days. Should any of the animals develop clinical signs of FMD, the vaccine fails the safety test. Equally, any undue toxicity attributable to the vaccine should be assessed and may prevent acceptance of the batch. Ideally, vaccines prepared for species other than cattle should also be safety tested in the species for which they are intended, administering a double dose of vaccine according to the manufacturer's recommended route and dose volume. The animals should be examined daily for a minimum of 14 days for evidence of toxicity or signs of FMD.

#### d) ~~Potency~~

Potency is only examined on the final formulated product (see Section D.5.b). Antigen load can be used as an indirect indicator of potency, provided that



- i) ~~Good Manufacturing Practice ensures that the method of manufacture and formulation of the antigen/vaccine remains the same,~~
- ii) ~~A correlation has previously been established between antigen load, serological response and protection against challenge, and~~
- iii) ~~A suitable alternative test measuring the serological response to immunisation has been carried out with satisfactory results.~~

## 6. Storage and monitoring of concentrated antigens

Chapter 1.1.10 of the *Terrestrial Manual* provides guidelines for international standards for vaccine/antigen banks.

The process of storing concentrated antigens at ultra-low temperature for later formulation into FMD vaccine as described in Section C 2, is a well-established procedure for building stocks of immunogenic material ready to be formulated into vaccines in case of need, becoming an increasingly popular option for vaccine manufacture. It not only forms the basis for the storage of antigens in a strategic reserve for emergency purposes (see Chapter 1.1.40 Guidelines for International Standards for Vaccine Banks), but allows the manufacturer immediate access to many different antigen strains that can be rapidly formulated and dispatched to the customer (Lombard & Fussel, 2007). Such stockpiling minimises delays subsequent to an order, particularly where a multivalent vaccine is requested. Another advantage of this procedure is that much of the quality testing can be completed well in advance of shipment. It is necessary to state that the concentrated antigens have to be controlled using standards indicated in Sections D.1-4 C.1-4.

### a) ~~Prestorage criteria~~

~~Special attention should be paid to the following:~~

~~— freedom from extraneous agents;~~

~~antigens should be proven free from all extraneous agents listed by the appropriate licensing authorities.~~

~~— sensitivity of the cell line used to detect residual virus;~~

~~Cells used to test for absence of residual live virus are not suitable if use of an amount of virus corresponding to 1 µg of 146S antigen gives a titre of less than 10<sup>6</sup> TCID<sub>50</sub> (European Pharmacopoeia, 2008).~~

~~- emergency procedures for provisional acceptance of new MSV, and subsequent release of formulated vaccines.~~

~~In the case of incursion in a region of a new strain that is antigenically distinct from existing vaccine strains, it may be necessary to develop a new vaccine strain from a representative field isolate. Before the new MSV can be accepted, full compliance should be demonstrated with the relevant guidelines to demonstrate freedom from all extraneous agents listed by the appropriate licensing authorities using both general and specific tests, and to establish homology to the original candidate isolates. The time taken to raise the specific antisera necessary to neutralise the new strain for use in the general tests for detection of extraneous agents and to conduct other specific tests that require specialised techniques may be lengthy. Therefore, in emergency situations where there is insufficient time to complete full testing of the MSV, provisional acceptance of the new strain should be based on a risk analysis of the possibility of contamination of the antigen produced from the new MSV with extraneous agents. This risk assessment should take into account that a validated procedure to inactivate enveloped viruses must be used when establishing the MSV and that the virus is inactivated using a chemical inactivant with first order kinetics. Further assurance is provided by the requirement for the kinetics of inactivation to be monitored and recorded for each production batch.~~

~~In order to accelerate the release of batches of vaccine formulated to contain new vaccine strains, it may be acceptable for batch potency testing to be carried out using a vaccine formulated using an intermediate antigen lot pending production of all of the batches of antigen that are intended to constitute the final antigen lot. This will allow the potency of antigen derived from a new MSV to be determined whilst the manufacturer continues to build up stocks of this new antigen.~~

### b) a) Storage criteria conditions

#### • Facilities

It is important that all aspects of the storage of concentrated antigens conform fully to internationally accepted standards requirements such as those referred to in Chapter 1.1.8. of the *Terrestrial Manual*, of Good Manufacturing Practice. Housing, facilities and procedures should ensure the security of the stored antigen and prevent tampering, contamination or damage.

- **Containment of stored antigens**

The dose numbers or volumes stored are an important consideration, particularly where a reserve is shared between OIE Members and there is variation in number of doses perceived to be needed by each Member in an emergency. It may be advisable to store antigen concentrates in user friendly units to allow better use of storage space and capability in producing smaller vaccine batches. One to two litre sized containers can accommodate in excess of 30,000 bovine doses. Where the requirement is for a large stockpile of a particular vaccine strain that can only be produced from several separate production runs, vaccine bank managers must consider the need to either formulate each lot into a representative final blend for testing purposes or mixing the individual batches, at some convenient point, for ease of formulating and/or testing.

The type of container used to hold antigen concentrate is important. Under ultra-low temperature conditions it is important to use containers made from materials that do not become brittle and or fragile a good example being fluoropolymer based moulded bottles. Polyfluoro-alkoxy (PFA) based bottles, for example, have at a temperature resistance range allowing for heat sterilisation and cold storage of between -270°C and +250°C.

- **Labelling of stored antigens**

The concentrated antigens do not need to be labelled according to final or finished vaccine requirements and may be labelled as "in process" materials. Although there are national and international guidelines on the required labelling of veterinary medical products, there are no such guidelines for emergency stored materials such as the antigen component of a vaccine, as these are essentially regarded in regulatory terms as 'in process' materials. Under ultra-low temperature conditions, the method of labelling must be of a durable nature. From experience, wire tagging bottles is the most preferred option using a metal/plastic tag sizeable enough to allow the necessary detail. Such detail should include the antigen/vaccine strain, batch number, date received and should also include an individual container or stock number. This information should be clear to read and marked on the tag using an indelible marker pen. Storage records and positions of containers should be carefully maintained. Aluminium metal tags have been used for such purpose and these can be obtained with different colour coatings to allow better identification and accessibility, particularly when different antigen strains are housed in the same container. Metal tags also allow information to be permanently engraved.

**b) Monitoring of stored concentrated antigens**

It is vitally important that antigen concentrates are optimally maintained and routinely monitored in order to have some assurance that they will be efficacious when needed. Therefore arrangements should be made to monitor these antigen concentrates on a routine basis and to include where necessary, and at appropriate time intervals, a testing regime to ensure integrity of the antigen component or acceptable potency of the final product. For example, Storage temperature monitoring is normally undertaken and recorded in FMD vaccine banks, as well as periodic inspection of the bottles containing the antigen for cracks or leakage. Depending on type, volume and how they are stored, there may also be value in weighing antigen deposits annually to ensure they have not lyophilised. Some FMD vaccine banks have incorporated physico-chemical tests like sucrose density gradient analyses to monitor virus integrity and hence stability and some have also carried out *in vivo* tests. However, as it has been shown that the shelf life of FMD antigen concentrates are likely to be well in excess of 15 years when stored at ultra-low temperature, a physico-chemical approach would appear sufficient (Barnett & Statham, 1990).

146S quantification, vaccination serology or vaccination challenge studies can be used for monitoring FMD antigen banks (Barnett & Statham, 1990; Doel *et al.*, 1982; Doel & Pullen, 1990; Bartelling & Meloen, 1974; Fayet *et al.*, 1971). It is recommended to carry out these tests on receipt (year 0) and every 5 years thereafter.

The following timetable of tests is proposed as suitable for validation and revalidation of stored antigens.

Time	Test
On receipt (year 0) and every 5 years thereafter	146S quantification Potency test in cattle that may rely on serological techniques where potency has been adequately correlated with immunogenicity for the antigen concerned or, at the discretion of the bank holder, may be a 'truncated' test** to demonstrate that the minimum potency of the vaccine remains greater than the minimum requirement; however, truncation may underestimate vaccine potency
Years 2 and 4, and Immediately before formulation if the need arises	146S quantification
Every 5 years	Evaluation of all data for the preceding 5 years to assess need to replace antigen

\* Other physicochemical tests such as SDS-PAGE have been used to evaluate integrity of VP1 but are not sufficiently validated for routine use.

\*\* In a truncated test all animals in the next lower volume group are assumed to have not been protected. The test therefore gives an artificially low PD<sub>50</sub> value but reduces the number of animals required.

To support these testing requirements for depositories of antigen, concentrates should include a number of small samples that are representative of the larger stock. Small aliquots/stocks of FMD antigen have usually consisted of a volume representing approximately one milligram of antigen. These aliquots should be stored side by side with the bulk antigen.

## 7. Emergency release of vaccines prepared from concentrated antigens

In situations of extreme urgency and subject to agreement by the competent authority, a batch of vaccine may be released before completion of the tests and the determination of potency if a test for sterility has been carried out on the bulk inactivated antigen and all other components of the vaccine and if the test for safety and the determination of potency have been carried out on a representative batch of vaccine prepared from the same bulk inactivated antigen. In this context, a batch is not considered to be representative unless it has been prepared with not more than the amount of antigen or antigens and with the same formulation as the batch to be released (European Pharmacopoeia, 2008).

## D C. VACCINE MATCHING TESTS

### **1. Introduction**

~~The selection of vaccine strains has been reviewed (Paton *et al.*, 2005).~~

Appropriate vaccine strain selection is an important element in the control of FMD and is necessary for the application of vaccination programmes in FMD-affected regions as well as for the establishment and maintenance of vaccine antigen reserves to be used in the event of new FMD incursions.

Vaccination against one serotype of FMDV does not cross-protect against other serotypes and may also fail to protect fully or at all against other strains of the same serotype. The most direct and reliable method to measure cross-protection is to vaccinate relevant target species and then to challenge them by exposure to the virus isolate against which protection is required. This will take account of both potency and cross-reactivity.

However, such an approach requires the use of live FMDV and appropriate biosecurity procedures and practices must be used. The facility should meet the requirements for Containment Group 4 pathogens as outlined in Chapter 1.1.2 of this *Terrestrial Manual*. In addition to the safety concerns, this procedure is slow and expensive and requires specific expertise that is best available in OIE Reference laboratories. The use of animals for such studies should be avoided where possible by the use of *in vitro* alternatives.

A variety of *in vitro* serological methods can be used to quantify antigenic differences between FMDV strains and thereby estimate the likely cross-protection between a vaccine strain and a field isolate. Genetic characterisation and antigenic profiling can also reveal the emergence of new strains for which vaccine matching may be required and, conversely, may indicate that an isolate is similar to one for which vaccine matching information is already available. Such tests should be carried out in laboratories that work according to the standard specified in Chapters 1.1.2 and 1.1.3 of the *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*, preferably OIE Reference Laboratories for FMD.

Shipping of samples should be in accordance with Chapter 1.1.2 Sections H and I and Chapter 1.1.1 of this *Terrestrial Manual*.

~~Appropriate vaccine strain selection is an important element in the control of FMD and is necessary for the application of vaccination programmes in FMD-affected regions as well as for the establishment and maintenance of vaccine antigen reserves to be used in the event of new FMD incursions.~~

Vaccine potency also contributes to the range of antigenic cover provided by a vaccine. A highly potent vaccine that stimulates a strong immune response may give greater protection against a heterologous virus than an equally cross-reactive vaccine that stimulates a weaker immune response (Brehm *et al.*, 2008). Furthermore, booster doses of vaccine can increase efficacy and the subsequent breadth of antigenic cover provided by a given vaccine, although the onset of full protection may be delayed (Pay, 1984).

### **2. Selection of field viruses for vaccine matching**

For vaccine matching, preferably, more than one representative isolate should be evaluated from any outbreak.

Viruses should be selected based on epidemiological information, for instance isolation at different stages of an outbreak, from different geographical locations, or from different hosts (Alonso *et al.*, 1987). Field evidence for a suspected lack of vaccine efficacy, as shown by reduced apparent protection, is an important criterion for vaccine matching.

The serotype of the field isolate is usually determined by ELISA or CFT using type-specific serological reagents, although methods based on MAbs or genetic typing may also be used. If the number of viruses exceeds the capacity of the laboratory to carry out methods described in Section D.4-Vaccine matching tests, a pre-selection of isolates should be done.

In order to minimise the risk of missing a relevant sample, the pre-selection should be carried out using all the isolates received by the laboratory. The recommended approach is to engage in serological validated antigenic profiling methods using ELISA. The performance of VP1 sequencing could be used to verify the homogeneity of the virus isolate population.

Only isolates showing Important differences with vaccine strains are selected for vaccine matching tests.

~~Serological matching of field isolates to vaccine strains requires that isolates have been serotyped and adapted to growth in cell cultures. The serotype is usually determined by ELISA or CFT using type-specific serological reagents, although methods based on MAbs or genetic typing may also be used. BHK or IB-RS 2 cell cultures are usually used for *in vitro* virus replication. For vaccine matching, preferably, at least two isolates should be evaluated from any outbreak and inconsistent results should be followed up to determine whether this is due to genuine antigenic differences or is an artefact of testing.~~

~~Viruses can be selected based on epidemiological information, for instance isolation at different stages of an epidemic, from different geographical locations or from different hosts (Alonso *et al.*, 1987). Field evidence for a suspected lack of vaccine efficacy, as shown by reduced apparent protection, is an important criterion for vaccine matching.~~

~~Antigenic profiling by CFT or ELISA, or sequence analysis of the VP1 gene, are suitable approaches for selecting representative virus isolates for vaccine matching. Antigenic profiling is performed by CFT using panels of hyperimmune guinea pig sera raised against epidemiologically relevant field isolates (Bergmann *et al.*, 1988) or by ELISA using panels of well-characterised MAbs (Alonso *et al.*, 1993).~~

### 3. Selection of vaccine strains to be matched

~~The serotype of the virus, the region of origin and any information on the characteristics of the field isolate and, as appropriate, the vaccine strain used in the region of origin, may give indications as to the vaccine strains to be selected for vaccine matching tests most likely to provide an antigenic match. The availability of reagents for matching to particular vaccine strains may limit the extent of testing that is possible. Antigenic characterisation has two purposes; first, to choose the most effective vaccine strain for use in a particular circumstance and, second, to monitor, on an ongoing basis, the suitability of vaccine strains maintained in strategic antigen reserves.~~

### 4. Choice of Vaccine matching test

~~The serological relationship between a field isolate and a vaccine virus ('r' value) can be determined by CFT, VNT or ELISA (Kitching *et al.*, 1988; Mattion *et al.*, 2009; Pereira, 1977; Rweyemamu *et al.*, 1978). One way testing is recommended ( $r_1$ ) with a vaccine antiserum, rather than two way testing ( $r_2$ ), which also requires an antiserum against the field isolate to be matched. VNT using chequer-board titration method will give more accuracy to the results obtained. ~~Because of the inherently low repeatability of the assays used, tests need to be repeated to have confidence in the results (Rweyemamu *et al.*, 1978). *In-vitro* neutralisation may be more relevant to predict *in-vivo* protection by the vaccine than other measures of virus-antibody interaction, although non-neutralising antibodies may also contribute to protection (McCullough *et al.*, 1992). Advantages of ELISA are that the test is rapid and uses smaller volumes of post-vaccination sera, which are often available in only limited quantities. ELISA and CFT are recommended to be used as screening methods,~~~~

VNT is the method of choice (Mattion *et al.*, 2009) compared with ELISA which can be used only as screening method for vaccine matching.

~~Whereas VNT or the expected percentage of protection (EPP) method provides more definitive results. For either VNT or ELISA, post-vaccination sera should be derived from at least five cattle 21–30 days after immunisation inoculation. The titre of antibody to the vaccine strain is established for each serum. Sera are used individually or pooled, after excluding low responders. The CFT method uses guinea pig sera raised against vaccine strains.~~

A more thorough evaluation is provided by the EPP method (Alonso *et al.*, 1987), which measures the reactivity of a panel of post-vaccination antisera using either VNT or ELISA and relates the serological titres to the probability of protection, established through correlation tables associating antibody titres with protection against the relevant vaccine strain. These correlation tables derive from previously performed vaccine-specific challenge tests. However, the requirement for a panel of antisera and accompanying challenge test data for the vaccine in question currently cannot be met for a wide range of vaccine strains.

#### a) Vaccine matching by ELISA

This test uses an antiserum raised against a vaccine strain. The blocking ELISA titres of this reference serum against antigens prepared from the homologous vaccine strain are compared with the corresponding titres of the serum against a field isolate to determine how antigenically 'similar' the field virus is to the vaccine virus.

The test procedure is similar to that of the liquid-phase blocking ELISA (see Section B.2.c). Additional biological reagents are: 21–30 day post-vaccination bovine vaccine sera (inactivated at 56°C for 45–60 minutes); the homologous vaccine strain; and the test virus, a field isolate of the same serotype as the vaccine strain.

##### • Test procedure

- i) Grow the field isolate and the vaccine strain in BHK or IB-RS-2 cells. The number of cell culture passages should be kept to a minimum (normally less than four) to avoid selection of antigenic variants unrepresentative of those in the original material. A sufficient quantity of virus should be present if cell cultures show CPE within 24 hours of inoculation.
- ii) Harvest and titrate the vaccine and field viruses using a panel of trapping rabbit antisera and detector guinea-pig antisera raised against the same or closely related vaccine strains. If necessary, the virus antigens may be inactivated prior to use using binary ethyleneimine (BEI).
- iii) Select the optimum trapper/detector combination and the working dilution of the field virus. This should not be less than 1/6. If there is no suitable trapper/detector combination then a back-titration of the antigen stock must be performed to confirm that sufficient virus is present. If it is confirmed that the field virus is present at high titre, this indicates that none of the available vaccine strains is suitable.
- iv) Titrate 21–30 day post-vaccination serum of a chosen vaccine strain against the field isolate and the homologous vaccine strain. The titre against the vaccine strain should not fluctuate more than twofold either side of the running mean value for the virus stock.
- v) To determine the serum titre, calculate the average optical density (OD) of 24 antigen control wells without blocking serum. This represents the maximum OD value for the test, i.e. the 100% control value. Divide this by 2 to determine the 50% inhibition value. Score wells with blocking serum positive if the OD is less than or equal to 50% and negative if the OD value is greater than this. The end point is defined as the dilution at which half of the wells show 50% inhibition or more (i.e. identify the dilution at which one out of the two duplicate wells has an OD less than 50% of the antigen control). If the end point falls between two dilutions, it is taken as the mid-point between these dilutions as estimated by the Spearman-Kärber method.

Derive the 'r' value, the relationship between the field and the vaccine strain, as:

$$r_1 = \frac{\text{reciprocal arithmetic titre of reference serum against field virus}}{\text{reciprocal arithmetic titre of reference serum against vaccine virus}}$$

At least two consistent results are needed for acceptance.

- vi) *Interpretation of the results:* for  $r_1$  values derived by ELISA the following guidelines are used for interpretation (Ferris & Donaldson, 1992):

0.4–1.0: Close relationship between field isolate and vaccine strain. A potent vaccine containing the vaccine strain is likely to confer protection.

0.2–0.39: The field isolate is antigenically related to the vaccine strain. The vaccine strain might be suitable for use if no closer match can be found provided that a potent vaccine is used and animals are preferably immunised more than once.

<0.2: The field isolate is only distantly related to the vaccine strain and the vaccine strain is unlikely to protect against challenge with the field isolate.

**a) Relationship between the field isolate and the vaccine strain**

The recommended standard test is the VNT. The ELISA can be used as a screening method.

**bi) Vaccine matching by two-dimensional (chequerboard) neutralisation test**

This test uses antiserum raised against a vaccine strain. The titres of this serum against 100 TCID<sub>50</sub> of the homologous vaccine strain and the same dose of a field isolate are compared to determine how antigenically 'similar' the field virus is to the vaccine strain.

~~The procedure is similar to that of the microtitre plate VNT (see Section B.2.a). Additional biological reagents are: 21–30 day post-vaccination bovine vaccine sera (inactivated at 56°C for 45–60 minutes); the homologous vaccine strain; and the test virus, a field isolate of the same serotype as the vaccine strain.~~

**• Test procedure**

The procedure is similar to that of the VNT (see Section B.2.a).

Additional biological reagents are: monovalent 21–30 day post-vaccination bovine sera (inactivated at 56°C for 45–60 minutes), the homologous vaccine strain; and the test virus, a field isolate of the same serotype as the vaccine strain.

- i) a) Field isolates are passaged on cell cultures until adapted to give 100% CPE in 24 hours. Passages should be kept to a minimum. When adapted, determine the virus titre (log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub>/ml) by end-point titration.
- ii) b) For each test and vaccine virus a chequerboard titration is performed of virus against vaccine serum along with a back-titration of virus. Cells are added and incubated at 37°C for 48–72 hours after which time CPE is assessed.
- iii) c) Antibody titres of the vaccine serum against the vaccine strain and field isolate for each virus dose used are calculated using the Spearman–Kärber method. The titre of the vaccine serum against 100 TCID<sub>50</sub> of each virus can then be estimated by regression. The relationship between the field isolate and the vaccine strain is then expressed as an 'r' value as ~~for vaccine matching by ELISA:~~

$$\frac{r_1}{r_2} = \frac{\text{reciprocal arithmetic titre of reference serum against field virus}}{\text{reciprocal arithmetic titre of reference serum against vaccine virus}}$$

**iv) Interpretation**

~~Interpretation of the results: in the case of neutralisation~~ It is generally accepted that in the case of neutralisation, r<sub>1</sub> values greater than 0.3 indicate that the field isolate is sufficiently similar to the vaccine strain that use of a vaccine based on this strain is likely to confer protection against challenge with the field isolate (Rweyemamu, 1984).

Conversely, values less than 0.3 suggest that the field isolate is sufficiently different from the vaccine strains tested that a vaccine based on these strains is less likely to protect. In this case, either the field isolate should be examined against other vaccine strains or the field isolate could be tested against existing vaccines in a heterologous cross protection challenge test. Alternatively, a suitable field isolate could be adapted to become a new vaccine strain.

↯ Tests should always be repeated more than once. The confidence with which 'r' values can be taken to indicate differences between strains is related to the number of times that the examination is repeated (Rweyemamu & Hingley, 1984). In practice, a minimum of at least three repetitions is advised.

**ii) Vaccine matching by ELISA**

The use of the Liquid-phase blocking ELISA for vaccine matching has been reported (Ferris & Donaldson, 1992).

**b) Testing the fitness for purpose of a vaccine**

Only when the r-value suggests an insufficient match of a certain vaccine strain, the suitability of a vaccine based on such a vaccine strain could be demonstrated by a heterologous cross-protection challenge test carried out as described in Section C.4.b. in animals vaccinated with a known vaccine and challenged with the (heterologous) field virus. If the r value is under 0.3, the following differences in the previously described test are recommended

respecting the instructions for vaccination. Vaccinate at least seven cattle without FMD antibodies, with a commercial dose of the current vaccine to be used in the region. Between 28 to 30 days later, boost all these animals with a second commercial dose in the same conditions and vaccinate a second group of at least 7 animals with the same vaccine dosage and same route. 30 days later, challenge the two groups plus two control animals (not vaccinated) with the equivalent of a total of 10.000 BID 50% (50% bovine infective dose) of the new field strain duly titrated. The results are valid if each of the two control animal shows podal lesions. Final results are reported either as the number of protected animals (without podal lesion) over the total number of animal per group, or by percentage of protection where 100% is the total number of animals used per group. If results in the group of once vaccinated cattle indicate a protection level under 75%, and in the group of twice vaccinated cattle, protection under 100%, the change for a more appropriate vaccine strain is recommended (Henderson, 1949).

The use of the Expected Percentage of Protection (EPP) method (Alonso *et al.*, 1987) is not recommended under heterologous conditions. This method measures the reactivity of a panel of post-vaccination antisera using either VNT or ELISA and relates the serological titres to the probability of protection, established through correlation tables associating antibody titres with protection against the homologous vaccine strain. Consequently the correlation from the panels of antisera and accompanying challenge tests cannot be extrapolated to any other strain (Robiolo *et al.*, 2010).

#### e) ~~Vaccine matching by complement fixation test~~

~~The relationship between a field isolate and a vaccine strain can also be determined by CFT using a guinea pig antiserum raised against the relevant vaccine strain.~~

~~CFT 50% titres of this reference serum against antigens prepared from the homologous vaccine strain and a field isolate are compared to determine how antigenically 'similar' the field virus is to the homologous vaccine virus.~~

- ~~i) Field isolates are passaged on cell cultures until adapted to give 100% CPE in 24 hours. Passages should be kept to a minimum. When adapted, the virus titre that fixes 2.5 CFU<sub>50</sub> (50% complement fixing units) is determined.~~
- ~~ii) A relationship is established by titration of the guinea pig antisera through a twofold dilution series against 2.5 CFU<sub>50</sub> of the homologous and heterologous antigens in veronal buffer diluent (VBD) or borate saline solution (BSS) placed in separate tubes. Four haemolysis units of complement are then added to each reaction.~~
- ~~iii) The test system is incubated at 37°C for 30 minutes prior to the addition of 2% of standardised sheep red blood cells (SRBC) in VBD or BSS sensitised with rabbit anti-SRBC. Reagents are incubated at 37°C for a further 30 minutes and the tubes are subsequently centrifuged and read.~~
- ~~iv) The CFT 50% titres are calculated by the Spearman-Kärber method and an 'r' value is derived from the relationship between the reactivity of the field isolate and the vaccine strain, as:~~

$$r_1 = \frac{\text{reciprocal arithmetic titre of hyperimmune serum against field virus}}{\text{reciprocal arithmetic titre of hyperimmune serum against vaccine virus}}$$

- ~~v) *Interpretation of the results:* in the case of CFT, r<sub>1</sub> values greater than 0.25 indicate that the field isolate is sufficiently similar to the vaccine strain and that use of the vaccine is likely to confer protection against challenge with the field strain (2).~~

#### d) ~~Expected percentage of protection~~

~~The EPP estimates the likelihood that cattle would be protected against a challenge of 10,000 infective doses after a single or boosted vaccination.~~

- ~~i) Individual sera are required from 16 or 30-18-24 month old cattle at 30 days post vaccination and 30 days post-revaccination, using a full dose of the vaccine strain to be matched.~~
- ~~ii) This panel of sera is tested for antibody titres to the homologous FMD vaccine strain and the field isolate to be matched using VNT or LPB-ELISA (see Sections B.2.a and B.2.c).~~
- ~~iii) If necessary, the antigens used in the ELISA may be inactivated prior to using BEI.~~
- ~~iv) The EPP is determined from the serological titre obtained, for each individual serum, by reference to predetermined tables of correlation between serological titres and clinical protection. The mean EPP is then calculated from the EPP for each individual serum.~~
- ~~v) The clinical protection data are derived from previously performed experiments carried out on hundreds of cattle that have been immunised using the vaccine strain in question and challenged with a homologous virus (similar to the PGP potency tests described in Section D.4.b). Each animal is scored as protected or not, and tables of correlation based on logistic regression models are established between antibody titre and clinical protection.~~

- vi) ~~An EPP <75% (when sera from a group of 16 revaccinated animals are used) and <70% (when sera from a group of 30 revaccinated animals are used) is an indication that the vaccines will give a low protection against the field strain (56).~~

## REFERENCES

1. ADAMOWICZ PH., LEGRAND B., GUERCHE J. & PRUNET P. (1974). Un nouveau procédé de concentration et de purification du virus. Application du virus de la fièvre aphteuse produit sur cellules BHK21 pour l'obtention des vaccins hautement purifiés. *Bull. OIE*, **81**, 1125–1150.
83. AHL R., HAAS B., LORENZ R.J. & WITTMANN G. (1990). Alternative potency test of FMD vaccines and results of comparative antibody assays in different cell systems and ELISA. Session of the Research Group of the Standing Technical Committee. European Commission for the Control of Foot-and-Mouth Disease, 51–60. Lindholm, Denmark. FAO, Rome.
2. ~~ALONSO F.A. (1986). Manual de Diagnostico de Laboratorio de las Enfermedades Vesiculares, Panaftosa.~~
3. ALONSO F.A., CASAS OLASCOAGA R.C., ASTUDILLO V.M., SONDAHL M.S., GOMES I. & VIANNA FILHO Y.L. (1987). Updating of foot-and-mouth disease virus strains of epidemiological importance in South America. *Bol. Centr. Panam. Fiebre Aftosa*, **53**, 11–18.
4. ALONSO A., GOMES M.D., RAMALHO A.K., ALLENDE R., BARAHONA H., SONDAHL M. & OSÓRIO F. (1993). Characterization of foot-and-mouth disease virus by monoclonal antibodies. *Viral Immunol.*, **6** (3), 219–228.
5. ALONSO A., MARTINS M.A., GOMES D.M.P., ALLENDE R. & SONDAHL M.S. (1992). Foot-and-mouth disease virus typing by complement fixation and enzyme-linked immunosorbent assay using monovalent and polyvalent antisera. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **4**, 249–253.
6. AUGÉ DE MELLO P., GOMES I. & BAHNEMANN H.G. (1989). The vaccination of young cattle with an oil adjuvant foot-and-mouth disease vaccine. *Bol. Centr. Panam. Fiebre Aftosa*, **55**, 3–14.
7. BAHNEMANN H.G. (1975). Binary ethyleneimine as an inactivant for foot-and-mouth disease virus and its application for vaccine production. *Arch. Virol.*, **47**, 47–56.
8. BAHNEMANN H.G. (1990). Inactivation of viral antigens for vaccine preparation with particular reference to the application of binary ethyleneimine. *Vaccine*, **8**, 299–303.
9. BARNETT P.V., PULLEN L., WILLIAMS L. & DOEL T.R. (1996). International bank for foot-and-mouth disease vaccine: assessment of Montanide ISA 25 and ISA 206, two commercially available oil adjuvants. *Vaccine*, **14**, 1187–1198.
10. BARNETT P.V. & STATHAM R.J. (1990). Long-term stability and potency of antigen concentrates held by the International Vaccine Bank. Report, Session of the Research Group of the Standing Technical Committee of the European Commission for the Control of Foot-and-Mouth Disease and the Foot-and-Mouth Disease Subgroup of the Scientific Veterinary Committee of the Commission of the European Community, United Kingdom (1998), Appendix 38, pages 272–275.
82. BARTELLING S.J. & MELOEN R.H. (1974). A simple method for quantification of 140S particules of foot and mouth disease virus. *Archiv. Für die gesamte Virusforschung*, **45**, 362.
11. BARTELLING S.Z. & VREESWIJK Z. (1991). Developments in foot-and-mouth disease vaccines. *Vaccine*, **9**, 75–88.
12. BERGMANN I.E., MALIRAT V., NEITZERT E., PANIZUTTI N., SANCHEZ C. & FALCZUK A. (2000). Improvement of serodiagnostic strategy for foot and mouth disease virus surveillance in cattle under systematic vaccination: a combined system of an indirect ELISA-3ABC with an enzyme-linked immunoelectrotransfer blot. *Arch. Virol.*, **145**, 473–489.
13. BERGMANN I.E., NEITZERT E., MALIRAT V., ORTIZ S., COLLING A., SANCHEZ C. & CORREA MELO E. (2003). Rapid serological profiling by enzyme-linked immunosorbent assay and its use as an epidemiological indicator of foot-and-mouth disease viral activity. *Arch. Virol.*, **148**, 891–901.
14. ~~BERGMANN I.E., TIRABOSCHI B., MAZZUCA G., FERNANDEZ E., MICHAILHOFF C.A., SCODELER E. & LA TORRE J.L. (1988). Serological and biochemical analysis of foot-and-mouth disease virus (serotype C3) isolated in Argentina between 1981 and 1986. *Vaccine*, **6**, 245.~~
78. BREHM K.E., KUMAR N., THULKE H.-H. & HAAS B. (2008). High potency vaccines induce protection against heterologous challenge with foot-and-mouth disease virus. *Vaccine*, **26** (13), 1681–1687.



15. BROCCHI E., BERGMANN I.E., DEKKER A., PATON D.J., SAMMIN D.J., GREINER M., GRAZIOLI S., DE SIMONE F., YADIN H., HAAS B., BULUT N., MALIRAT V., NEITZERT E., GORIS N., PARIDA S., SORENSEN K. & DE CLERCQ K. (2006). Comparative evaluation of six ELISAs for the detection of antibodies to the non-structural proteins of foot-and-mouth disease virus. *Vaccine* **24**, 6966-79.
16. BROCCHI E., DE SIMONE F., BUGNETTI M., GAMBA D. & CAPUCCI L. (1990). Application of a monoclonal antibody-based competition ELISA to the measurement of anti-FMDV antibodies in animal sera. Report, Session of the Research Group of the Standing Technical Committee of the European Commission for the Control of Foot-and-Mouth Disease, Lindholm, Denmark, 24–25 June, 1990, Appendix 14.
17. CALLAHAN J.D., BROWN F., CSORIO F.A., SUR J.H., KRAMER E., LONG G.W., LUBROTH J., ELLIS S.J., SHOULARS K.S., GAFFNEY K.L., ROCK D.L. & NELSON W.M. (2002). Use of a portable real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for rapid detection of foot-and-mouth disease virus *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **220** (11), 1636–1642.
18. CAMPOS R. M., MALIRAT, V., NEITZERT, E., GRAZIOLI, S., BROCCHI, E., SANCHEZ, C., FALCZUK, A.J., ORTIZ, S., REBELLO, M.A. & BERGMANN, I.E. (2008) *J. Virol. Methods* **151**, 15-23
19. CHENARD G., MIEDEMA K., MOONEN P., SCHRIJVER R.S. & DEKKER A. (2003). A solid-phase blocking ELISA for detection of type O foot-and-mouth disease virus antibodies suitable for mass serology *J. Virol. Methods*, **107**, 89–98.
20. COTTAM E.M., WADSWORTH J., SHAW A.E., ROWLANDS R.J., GOATLEY L., MAAN S., MAAN N.S., MERTENS P.P.C., EBERT K., LI Y., RYAN E.D., JULEFF N., FERRIS N.P., WILESMITH J.W., HAYDON D.T., KING D.P., PATON D.J. & KNOWLES N.J. (2008). Transmission pathways of foot-and-mouth disease virus in the United Kingdom in 2007. *PLoS Pathog.*, **4**, 1–8.
21. DE DIEGO M., BROCCHI E., MACKAY D. & DE SIMONE F. (1997). The use of the non-structural polyprotein 3ABC of FMD virus as a diagnostic antigen in ELISA to differentiate infected from vaccinated cattle. *Arch. Virol.*, **142**, 2021–2033.
- ~~22. DOEL T.R. & BACCARINI P.J. (1981). Thermal stability of FMDV. *Arch. Virol.*, **70**, 21–32.~~
- ~~23. DOEL T.R. & COLLEN T. (1982). Qualitative assessment of 146S particles of FMDV in preparations destined for vaccines. *J. Biol. Stand.*, **10**, 69–81.~~
- ~~24. DOEL T.R., FLETON B. & STAPLE R.F. (1982). Further developments in the quantification of small RNA viruses by UV photometry of sucrose density gradients. *Dev. Biol. Stand.*, **50**, 209–219.~~
25. DOEL T.R. & PULLEN L. (1990). International bank for foot-and-mouth disease vaccines: stability studies with virus concentrates and vaccines prepared from them. *Vaccine*, **8**, 473–478.
- ~~26. DOEL T.R. & STAPLE R.F. (1982). The elution of FMDV from vaccines adjuvanted with aluminium hydroxide and with saponin. *J. Biol. Stand.*, **10**, 185–195.~~
27. DOEL T.R., WILLIAMS L. & BARNETT P.V. (1994). Emergency vaccination against foot-and-mouth disease. The rate of development of immunity and its implications for the carrier state. *Vaccine*, **12**, 592–600.
28. EUROPEAN PHARMACOPOEIA (2008). Version 6.4 7.2. Monograph No. 63. Editions of the Council of Europe, Strasbourg, France.
- ~~81. FAYET M.T., FARGEAUD D., LOUISOT P., STELLMANN C. & ROUMIANTZEFF M. (1971). Mesures physico-chimiques des particules 140S du virus de la fièvre aphteuse. *Ann. Inst. Pasteur*, **121**, 107–118.~~
29. FERRIS N.P. & DAWSON M. (1988). Routine application of enzyme-linked immunosorbent assay in comparison with complement fixation for the diagnosis of foot-and-mouth and swine vesicular disease. *Vet. Microbiol.*, **16**, 201–209.
30. FERRIS N.P. & DONALDSON A.I. (1992). The World Reference Laboratory for Foot and Mouth Disease: a review of thirty-three years of activity (1958–1991). *Rev. sci. tech. Off. int. epiz.*, **11** (3), 657–684.
31. FERRIS N.P., NORDENGRABH A., HUTCHINGS G.H., REID S.M., KING D.P., EBERT K., PATON D.J., KRISTERSSON T., BROCCHI E., GRAZIOLI S. & MERZA M. (2009). Development and laboratory validation of a lateral flow device for the detection of foot-and-mouth disease virus in clinical samples. *J. Virol. Methods*, **155** (1), 10–17.
32. FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO) (1984). Emerging Diseases of Livestock. Vol. 1. The Diseases and their Diagnosis, Geering W.A., ed. FAO, Rome, Italy, 43–51.

33. FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO) (1997). Potency assessment of inactivated viral vaccines. *In: FAO Animal Production and Health Series No 35. Vaccine Manual. The Production and Quality Control of Veterinary Vaccines for use in Developing Countries*, Mowat N. & Rweyemamu M., eds. FAO, Rome, Italy, 395–409.
34. GOLDING S.M., HEDGER R.S., TALBOT P. & WATSON J. (1976). Radial immunodiffusions and serum neutralisation techniques for the assay of antibodies to swine vesicular disease. *Res. Vet. Sci.*, **20**, 142–147.
35. GORIS N. & DE CLERCQ K. (2005). Quality assurance/quality control of foot and mouth disease solid phase competition enzyme-linked immunosorbent assay – Part I. Quality assurance: development of secondary and working standards. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **24** (3), 995–1004.
36. GORIS N. & DE CLERCQ K. (2005). Quality assurance/quality control of foot and mouth disease solid phase competition enzyme-linked immunosorbent assay – Part II. Quality control: comparison of two charting methods to monitor assay performance. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **24** (3), 1005–1016.
37. GORIS N., MARADEI E., D'ALOIA R., FONDEVILA N., MATTION N., PEREZ A., SMITSAART E., NAUWYNCK H.J., LA TORRE J., PALMA E. & DE CLERCQ K. (2008). Foot-and-mouth disease vaccine potency testing in cattle using homologous and heterologous challenge strains: precision of the “Protection against Podal Generalisation” test. *Vaccine*, **26**, 3432–3437.
38. GORIS N., MERKELBACH-PETERS P., DIEV V.I., VERLOO D., ZAKHAROV V.M., KRAFT H.P. & DE CLERCQ K. (2007). European Pharmacopoeia foot-and-mouth disease vaccine potency testing in cattle: between test variability and its consequences. *Vaccine*, **25**, 3373–3379.
39. HAMBLIN C., BARNETT I.T.R. & HEDGER R.S. (1986). A new enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibodies against foot-and-mouth disease virus. I. Development and method of ELISA. *J. Immunol. Methods*, **93**, 115–121.
40. HAMBLIN C., KITCHING R.P., DONALDSON A.I., CROWTHER J.R. & BARNETT I.T.R. (1987). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibodies against foot-and-mouth disease virus. 3. Evaluation of antibodies after infection and vaccination. *Epidemiol. Infect.*, **99**, 733–744.
79. HENDERSON W. M. (1949). The quantitative study of foot and mouth disease virus. Agric. Res. Council Report Ser.n°8, HMSO, London, UK, page 5.
41. HERBERT W.J. (1965). Multiple emulsions. A new form of mineral-oil antigen adjuvant. *Lancet*, **II**, 771.
42. JULEFF N, WINDSOR M, REID E, SEAGO J, ZHANG Z, MONAGHAN P, MORRISON IW, CHARLESTON B (2008) Foot-and-mouth disease virus persists in the light zone of germinal centres (PLoS ONE 3, e3434)
43. KÄRBER G. (1931). Beitrag zur kollektiven behandlung pharmakologischer reihenversuche. *Archiv für Experimentelle Pathologie Pharmakologie*, **162**, 480–483.
44. KITCHING R.P. & DONALDSON A.I. (1987). Collection and transportation of specimens for vesicular virus investigation. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **6**, 263–272.
45. KITCHING R.P., RENDLE R. & FERRIS N.P. (1988). Rapid correlation between field isolates and vaccine strains of foot-and-mouth disease virus. *Vaccine*, **6**, 403–408.
46. KNOWLES N.J. & SAMUEL A.R. (2003). Molecular epidemiology of foot-and-mouth disease virus. *Virus Res.*, **91** (1), 65–80.
47. LARSKA M., WERNERY U., KINNE J., SCHUSTER R., ALEXANDERSEN G. & ALEXANDERSEN S. (2008). Differences in the susceptibility of dromedary and Bactrian camels to foot-and-mouth disease virus. *Epidemiol. Infect.*, 2008 Aug 8, 1–6. [Epub ahead of print].
80. LOMBARD M. & FUESSEL A.E. (2007). Antigen and vaccine banks: technical requirements and the role of the European antigen bank in emergency foot and mouth disease vaccination. Rev. sci. tech. Off.int. Epiz., 26 (1), 117–134.
48. MACKAY D.K., BULUT A.N., RENDLE T., DAVIDSON F. & FERRIS N.P. (2001). A solid-phase competition ELISA for measuring antibody to foot-and-mouth disease virus. *J. Virol. Methods*, **97** (1–2), 33–48.
49. MACKAY D.K.J, FORSYTH M.A., DAVIES P.R., BERLINZANI, A., BELSHAM G.J., FLINT M. & RYAN M.D. (1997). Differentiating infection from vaccination in foot-and-mouth disease using a panel of recombinant, non-structural proteins in ELISA. *Vaccine*, **16**, 446–459.

50. MARADEI E, LA TORRE J, ROBILOLO B, ESTEVES J, SEKI C, PEDEMONTE A, IGLESIAS M, D'ALOIA R, MATTION N. (2008). Updating of the correlation between IpELISA titers and protection from virus challenge for the assessment of the potency of polyvalent aphtovirus vaccines in Argentina. *Vaccine*. 26(51), 6577-6586.
51. MATTION N, GORIS N, WILLEMS T, ROBILOLO B, MARADEI E, BEASCOECHEA CP, PEREZ A, SMITSAART E, FONDEVILA N, PALMA E, DE CLERCQ K, LA TORRE J. (2008 2009). Some guidelines for determining foot-and-mouth disease vaccine strain matching by serology. *Vaccine*. 27, 741-747 2008 Nov 25. [Epub ahead of print]
- ~~52. McCULLOUGH K.C., DE SIMONE F., BROCCHI E., CAPUCCI L., CROWTHER J.R. & KIHM U. (1992). Protective immune response against foot and mouth disease. *J. Virol.*, 66 (4), 1835-1840.~~
53. MINISTRY OF AGRICULTURE, FISHERIES AND FOOD (1986). Foot-and-mouth disease. Ageing of lesions. Her Majesty's Stationery Office, London, UK.
54. NEIZERT E., BECK E., AUGE DE MELLO P., GOMES I. & BERGMANN I.E. (1991). Expression of the aphtovirus RNA polymerase gene in Escherichia coli and its use together with other bioengineered non-structural antigens in detection of lager persistent infections. *Virology*, 184, 799-804.
55. PAIBA G.A., ANDERSON J., PATON D.J., SOLDAN A.W., ALEXANDERSEN S., CORTEYN M., WILSDEN G., HAMBLIN P., MACKAY D.K. & DONALDSON A.I. (2004). Validation of a foot-and-mouth disease antibody screening solid-phase competition ELISA (SPCE). *J. Virol. Methods*, 115, 145-158.
- ~~56. PANAFIOSA (PAN-AMERICAN FOOT-AND-MOUTH DISEASE CENTER) (2001). Final recommendations of the Seminario internacional de Control de Vacuna Antiaftosa, Panafiosa, Rio de Janeiro, Brazil, 10-14 September.~~
57. PARIDA S., FLEMING L., GIBSON D., HAMBLIN P.A., GRAZIOLI S., BROCCHI E. & PATON D.J. (2007). Bovine serum panel for evaluating foot-and-mouth disease virus non-structural protein antibody tests. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 19 (5), 539-544.
- ~~58. PATON D.J., VALARCHER J. F., BERGMANN I., MATLHO O.G., ZAKHAROV V.M., PALMA E.L. & THOMSON G.R. (2005). Selection of foot and mouth disease vaccine strains—a review. *Rev. sci. tech. Off. int. epiz.*, 24, 981-993.~~
76. PAY T.W.F. (1984). Factors influencing the performance of foot-and-mouth disease vaccines under field conditions. In: Applied Virology, Kurstak E. ed., Academic Press Inc., 73-86.
59. PEREIRA H.G. (1977). Subtyping of foot and mouth disease virus. *Dev. Biol. Stand.*, 35, 167-174.
60. PERIOLO O, SEKI C, GRIGERA P, ROBILOLO B, FERNANDEZ G, MARADEI E, D'ALOIA, R, LA TORRE JL (1993). Large-scale use of liquid-phase blocking sandwich ELISA for the evaluation of protective immunity against aphtovirus in cattle vaccinated with oil adjuvanted vaccines in Argentina. *Vaccine*, 11 (7), 754-776.
61. REID S., FERRIS N.P., HUTCHINGS G.H., SAMUEL A.R & KNOWLES N.J. (2000). Primary diagnosis of foot-and-mouth disease by reverse transcription polymerase chain reaction. *J. Virol. Methods*, 89, 167-176.
62. REID S., FERRIS N.P., HUTCHINGS G.H., ZHANG Z., BELSHAM G.J., ALEXANDERSEN S. (2001). Diagnosis of foot-and-mouth disease by real-time fluorogenic PCR assay. *Vet. Rec.*, 149, 621-623.
63. REID S. M., GRIERSON S.S., FERRIS N.P., HUTCHINGS G H. & ALEXANDERSEN S. (2003). Evaluation of automated RT-PCR to accelerate the laboratory diagnosis of foot-and-mouth disease virus. *J. Virol. Methods*, 107 (2), 129-139.
77. ROBILOLO B., LA TORRE J., MARADEI E., PEREZ BEASCOECHEA C., PEREZ A., SEKI C., SMITSAART E., FONDEVILA N., PALMA E., GORIS N., DE CLERCQ K. & MATTION N. (2010). Confidence in indirect assessment of foot-and-mouth disease vaccine potency and vaccine matching carried out by liquid phase ELISA and virus neutralization tests. *Vaccine*, 28, 6235-6241.
64. ROEDER P.L. & LE BLANC SMITH P.M. (1987). The detection and typing of foot-and-mouth disease virus by enzyme-linked immunosorbent assay: a sensitive, rapid and reliable technique for primary diagnosis. *Res. Vet. Sci.*, 43, 225-232.
65. RWEYEMAMU M.M. (1984). Antigenic variation in foot-and-mouth disease: studies based on the virus neutralization reaction. *J. Biol. Standards*, 12 (3), 323-337.
- ~~66. RWEYEMAMU M.M., BOOTH J.C., HEAD M.M. & PAY T.W.F. (1978). Microneutralisation tests for serological typing of foot and mouth disease virus strains. *J. Hyg.*, 8, 107-102.~~
67. RWEYEMAMU M.M. & HINGLEY P.J. (1984). Foot and mouth disease virus strain differentiation: analysis of the serological data. *J. Biol. Stand.*, 12, 225-229.

68. SAMUEL A.R., OULDRIDGE E.J., ARROWSMITH A.E.M., KITCHING R.P. & KNOWLES N.J. (1990). Serological analysis of type O isolates of FMD from the Middle East 1981–88. *Vaccine*, **8**, 390–395.
69. SHAW A.E., REID S.M., EBERT K., HUTCHINGS G.H., FERRIS N.P. & KING, D.P. (2007). Protocol: Implementation of a one-step real-time RT-PCR protocol for diagnosis of foot-and-mouth disease. *J. Virol. Methods*, **143**, 81–85.
70. SKINNER H.H. (1960). Some techniques for producing and studying attenuated strains of the virus of foot and mouth disease. *Bull. OIE*, **53**, 634–650.
71. SORENSEN K.J., MADSEN K.G., MADSEN E.S., SALT J.S., NQUINDI J. & MACKAY D.K.J. (1998). Differentiation of infection from vaccination in foot-and-mouth disease by the detection of antibodies to the non-structural proteins 3D, 3AB and 3ABC in ELISA using antigens expressed in baculovirus. *Arch. Virol.*, **143**, 1461–1476.
72. STREBEL K., BECK E., STROHMAIER D. & SCHALLER H. (1986). Characterisation of foot-and-mouth disease virus gene products with antisera against bacterially synthesised fusion proteins. *J. Virol.*, **57**, 983–991.
73. VANGRYSPERRE W. & DE CLERCQ K. (1996). Rapid and sensitive polymerase chain reaction based detection and typing of foot-and-mouth disease virus in clinical samples and cell culture isolates, combined with a simultaneous differentiation with other genomically and/or symptomatically related viruses. *Arch. Virol.*, **141** (2), 331–344.
74. VIANNA FILHO Y.L., ASTUDILLO V., GOMES I., FERNANDEZ G., ROZAS C.E.E., RAVISON J.A. & ALONSO A. (1993). Potency control of foot-and-mouth disease vaccine in cattle. Comparison of the 50% protective dose and protection against generalisation. *Vaccine*, **11–14**, 1424–1428.
75. WAGNER G.G., CARD J.L. & COWAN K.M. (1970). Immunochemical studies of foot-and-mouth disease virus. VII. Characterization of foot-and-mouth disease virus concentrated by polyethylene glycol precipitation. *Arch. Ges. Virusforsch.*, **30**, 343–352.

\*

\* \*

**NB:** There are OIE Reference Laboratories for Foot and mouth disease (see Table in Part 3 of this *Terrestrial Manual* or consult the OIE Web site for the most up-to-date list: [www.oie.int](http://www.oie.int)).

## **RAPPORT DE LA RÉUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE SUR LA VALIDATION DES ÉPREUVES DE DIAGNOSTIC POUR LA FAUNE SAUVAGE**

**Paris, 27-29 avril 2011**

---

La réunion du Groupe ad hoc de l'OIE sur la validation des épreuves de diagnostic pour la faune sauvage s'est tenue au siège de l'OIE à Paris, du 27 au 29 avril 2011.

### **1. Séance d'ouverture et objectifs de la réunion**

Au nom du Docteur Bernard Vallat, Directeur général de l'OIE, le Docteur Kazuaki Miyagishima, Directeur général adjoint de l'OIE a accueilli les participants. Après avoir présenté les différentes activités de l'OIE intéressant la faune sauvage, il a brièvement exposé au Groupe ad hoc les objectifs qui lui étaient fixés, tels qu'énoncés dans le projet de mandat spécifique.

### **2. Adoption de l'ordre du jour et désignation du président et du rapporteur**

Le Docteur John Fischer a présidé la réunion et la Professeure Anita L. Michel a été désignée rapporteur. Le Groupe a adopté l'ordre du jour provisoire présenté par le Docteur Fischer. L'ordre du jour adopté et la liste des participants figurent respectivement aux annexes I et II.

### **3. Approbation du projet de mandat spécifique du Groupe ad hoc**

Le Groupe a entériné le mandat spécifique que la Commission des normes biologiques de l'OIE avait préparé pour la présente réunion ; ce document figure à l'annexe III du présent rapport.

### **4. Informations sur la littérature et les initiatives existantes dans ce domaine**

Le Docteur Fischer, membre du Groupe de travail de l'OIE sur les maladies des animaux sauvages a présenté les documents et les informations que son Groupe de travail avait réunis sur le thème des épreuves de diagnostic applicables à la faune sauvage.

Le Prof. Ian Gardner, membre du Groupe ad hoc de l'OIE sur la validation des épreuves de diagnostic, lequel s'était réuni à trois occasions entre 2008 et 2010, a présenté sommairement le projet réactualisé de texte pour le chapitre 1.1.4/5 du *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres* (le *Manuel terrestre*) ainsi que les projets des sept annexes préparées par le Groupe ad hoc. La version révisée du chapitre ainsi que les sept annexes avaient été transmis à la Commission des normes biologiques afin que ses membres l'examinent durant leur réunion de février 2011. Toutefois, la Commission n'avait pas eu le temps de procéder à leur examen détaillé. Les documents sont donc restés à l'état de projet et seront examinés par la Commission des normes biologiques durant sa prochaine réunion en septembre 2011.

### **5. Information dans le cadre de la Commission des normes biologiques**

Le Prof. Vincenzo Caporale, représentant de la Commission des normes biologiques a expliqué en détail la position de la Commission concernant la validation des épreuves de diagnostic et son application à la faune sauvage.

Le Groupe a examiné de manière approfondie les exigences et les difficultés spécifiques liées à la validation des épreuves de diagnostic chez les animaux sauvages. Le Groupe a adhéré au principe de l'importance du projet de chapitre 1.1.4./5 ; en effet, celui-ci couvrait tous les aspects de la validation des épreuves et constituait, par conséquent, un point de départ approprié pour en adapter les principes à un large éventail d'espèces d'animaux sauvages. Le Groupe a commencé par identifier les enjeux et les exigences spécifiques à la validation et à l'utilisation des épreuves diagnostiques chez les animaux sauvages. Les difficultés en la matière étaient les suivantes : (i) l'éventail très large d'espèces animales concernées ; (ii) la diversité pathobiologique et pathologique ; (iii) les espèces rares ou menacées d'extinction (faibles effectifs, considérations éthiques) ; (iv) les animaux de petite taille (échantillons de faible volume ou poids) ; (v) problème d'accès aux animaux : capture ou immobilisation requises pour recueillir les prélèvements ; (vi) problématique du coût de la prise d'échantillons et des analyses (dans certains cas, propriétaires inexistantes) ; (vii) épidémiologie de la maladie (distribution inégalement répartie dans les populations, saisonnalité, épidémiologie inconnue) ; (viii) histoire naturelle de l'hôte et du vecteur ; (ix) ressources limitées pour traiter les maladies de la faune sauvage qui ne sont pas des zoonoses ou qui n'affectent pas les animaux domestiques ; (x) logistique : transport et conservation des échantillons prélevés dans des zones éloignées ; (xi) qualité des prélèvements, et autolyse ; (xii) absence ou rareté des échantillons de référence.

Le Groupe a décidé de rédiger un chapitre indépendant de portée pratique, destiné au *Manuel terrestre* et couvrant ces questions.

## 6. Rédaction de lignes directrices conformément au mandat spécifique

Le Groupe a estimé que l'approche sensée et progressive du projet de chapitre 1.1.4./5 pourrait convenir à la faune sauvage, en procédant à quelques modifications. En particulier, le Groupe a proposé de remplacer les termes « reconnaissance provisoire » à la fin de l'étape 1 par le concept d'« acceptation provisoire », dans la mesure où celui-ci inclut l'accomplissement partiel de l'étape 2. L'étape 2 a été scindée en deux niveaux (2a et 2b) afin de tenir compte de ce concept. L'acceptation provisoire supposait donc l'achèvement des étapes 1 et 2a. L'acceptation provisoire d'une épreuve apporterait l'assurance que le processus arrivé à ce stade est fondé sur des principes scientifiques rigoureux, ce qui autorise l'utilisation de l'épreuve pour la faune sauvage à des fins précises d'analyse au niveau local ou régional.

Lors de la préparation des lignes directrices, le Groupe s'est attaché à faire en sorte que la démarche globale soit pratique et réalisable pour les personnes qui s'occupent du diagnostic des maladies de la faune sauvage. Le Groupe a élaboré un schéma opérationnel afin de structurer la réflexion sur la logique de cette démarche étape par étape. Le schéma opérationnel a intégré les étapes 2a et 2b de sorte que les principes de validation qui ont été précisés dans le projet de chapitre 1.1.4./5 puissent être appliqués à la faune sauvage. Les concepteurs du schéma opérationnel ont pris en compte la difficulté d'obtenir des prélèvements issus d'espaces rares ou menacés d'extinction. Le Groupe a confirmé que l'étape 2 de la validation ne peut être considérée comme achevée qu'une fois remplies les conditions exposées au Tableau 1 du projet de chapitre 1.1.4./5.

Lors de ses discussions, le Groupe a soulevé plusieurs questions concernant des passages particuliers du projet de chapitre 1.1.4./5 ainsi que les annexes sous leur forme actuelle. Après avoir pris acte des questions soulevées, le Prof. Caporale, représentant la Commission des normes biologiques a proposé que le Groupe ad hoc prépare une liste des problèmes rencontrés, une fois son travail achevé. Cette liste sera d'un grand secours pour déterminer s'il convient de procéder à une révision supplémentaire du chapitre et des annexes, et sous quelle forme, avant de les considérer comme achevés.

Tout en estimant que le document couvrait les scénarios les plus courants, le Groupe n'a pas eu le temps d'en approfondir tous les aspects ; il a relevé plusieurs questions non résolues qui devront être prises en considération afin d'améliorer la qualité du projet de lignes directrices :

- le degré de parenté entre espèces par rapport au type d'épreuve (tests directs ou indirects) ;
- l'influence du type d'épreuve sur le schéma opérationnel (nécessité d'introduire des scénarios parallèles intégrant des modifications ?) ;
- les orientations sur la manière dont les échantillons autolysés doivent être pris en compte dans le processus de validation ;
- un modèle destiné à consigner l'origine et les caractéristiques des échantillons de référence ;
- s'agissant de certaines maladies, l'absence de test de référence permettant les comparaisons ;
- les épreuves « patrimoniales » qui ont été utilisées avec succès dans le passé par les Laboratoires de référence.

Les lignes directrices ont été distribuées aux membres du Groupe pour un dernier examen et figurent à l'annexe IV du présent rapport.

## **7. Questions diverses**

Dans l'hypothèse où ce projet de lignes directrices serait approuvé et inclus dans le *Manuel terrestre* en tant que chapitre à part entière, il sera utile d'y ajouter quelques éléments essentiels figurant dans le projet actuel de chapitre 1.1.4/5 et dans certaines annexes. De même, il sera judicieux de s'assurer à ce stade de la cohérence entre ces documents, en particulier entre l'étape 2 et le concept d'acceptation provisoire (d'une validation).

Le Groupe a décidé de tenir une réunion supplémentaire afin de procéder à la finalisation du projet de lignes directrices.

## **8. Adoption du rapport**

Après avoir examiné le premier projet de rapport soumis par le rapporteur, le Groupe a formulé ses commentaires sur le projet de lignes directrices. Le rapport et le projet de lignes directrices seront diffusés aux membres du Groupe pour un dernier examen afin de recueillir leurs commentaires sur des points mineurs et d'approuver le texte définitif.

---

.../ Annexes

Annexe I

**RÉUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE  
SUR LA VALIDATION DES ÉPREUVES DE DIAGNOSTIC POUR LA FAUNE SAUVAGE  
Paris, 27-29 avril 2011**

---

**Ordre du jour**

1. Séance d'ouverture et objectifs de la réunion.
  2. Adoption de l'ordre du jour et désignation du président et du rapporteur.
  3. Approbation du projet de mandat spécifique du Groupe ad hoc.
  4. Informations sur la littérature et les initiatives existantes dans ce domaine
  5. Rédaction du projet de lignes directrices conformément au mandat spécifique.
  6. Questions diverses.
  7. Adoption du projet de rapport.
-



**RÉUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE**  
**SUR LA VALIDATION DES ÉPREUVES DE DIAGNOSTIC POUR LA FAUNE SAUVAGE**  
**Paris, 27-29 avril 2011**

Liste des participants

**MEMBRES**

---

**Prof. John Fischer**

*(Membre du Groupe de travail de l'OIE sur les maladies des animaux sauvages)*  
 Southeastern Cooperative Wildlife Disease Study  
 College of Veterinary Medicine  
 University of Georgia, Athens - GA 30602  
 ÉTATS-UNIS  
 Tél. : (1-706) 542 1741  
 Fax : (1-706) 542 5865  
 E-mail : jfischer@uga.edu

**Prof. Ian Gardner**

Department of Medicine and Epidemiology  
 2415A Tupper Hall  
 One Shields Avenue  
 University of California  
 Davis, California 95616  
 ÉTATS-UNIS  
 Tél. : (1) 530-752-6992  
 Fax : (1) 530-752-0414  
 iagardner@ucdavis.edu

**Prof. Dolores Gavier-Widén**

Dept of Pathology and Wildlife Diseases  
 National Veterinary Institute (SVA)  
 SE-75189 Uppsala  
 SUÈDE  
 Tél. : (46) 18 674215  
 Fax : (46) 18 309162  
 dolores@sva.se

**Prof. F.A. Leighton**

*(excusé)*  
 Canadian Cooperative Wildlife Health Centre,  
 Department of Veterinary Pathology, University  
 of Saskatchewan  
 Saskatoon, Saskatchewan S7N 5B4  
 CANADA  
 Tél. : (1.306) 966 7281  
 Fax : (1. 306) 966 7387  
 E-mail : ted.leighton@usask.ca

**Prof. Anita L. Michel**

Dept Veterinary Tropical Diseases, Faculty of  
 Veterinary Science, University of Pretoria,  
 Private Bag X4 Onderstepoort 0110  
 AFRIQUE DU SUD  
 Tél. : (27) 12 5298426  
 Fax : (27) 12 5298312  
 Anita.Michel@up.ac.za

**Prof. Toshio Tsubota**

Laboratory of Wildlife Biology and Medicine  
 Department of Environmental Veterinary  
 Sciences  
 Graduate School of Veterinary Medicine  
 Hokkaido University  
 Sapporo, 060-0818 Hokkaido  
 JAPON  
 Tél. : 81-(0)11-706-5101  
 Fax : -81-(0)11-706-5569  
 tsubota@vetmed.hokudai.ac.jp

**REPRÉSENTANT DE LA COMMISSION DES NORMES BIOLOGIQUES**

---

**Prof. Vincenzo Caporale**

*(Président de la Commission des normes biologiques de l'OIE)*  
 Directeur, 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  
 direttore@izs.it

**SIÈGE 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  
 oie@oie.int

**Dr Kazuaki Miyagishima**

Directeur général adjoint  
 Chef du Service scientifique et technique  
 k.miyagishima@oie.int

**Dre Elisabeth Erlacher-Vindel**

Adjointe du Chef du Service scientifique et technique  
 e.erlacher-vindel@oie.int

**Dr François Diaz**

Secrétariat pour la validation, la certification et l'enregistrement des  
 épreuves de diagnostic  
 Service scientifique et technique  
 f.diaz@oie.int

Annexe III

**RÉUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE  
SUR LA VALIDATION DES ÉPREUVES DE DIAGNOSTIC POUR LA FAUNE SAUVAGE  
Paris, 27-29 avril 2011**

---

**Mandat spécifique**

- Rédiger un projet de lignes directrices sur les « Principes et méthodes de la validation des épreuves de diagnostic des maladies infectieuses applicables à la faune sauvage », en prenant en compte les chapitres existants du *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres* (notamment le chapitre 1.1.4/5, « Principes de la validation des épreuves de diagnostic des maladies infectieuses » ainsi que les documents fournis sur le sujet par le Groupe de travail de l'OIE sur les maladies des animaux sauvages.

## **Projet de Lignes directrices sur les « Principes et les méthodes de la validation des épreuves de diagnostic des maladies infectieuses applicables à la faune sauvage »**

### **1. Introduction**

Le recours aux épreuves de diagnostic des maladies infectieuses chez les animaux sauvages a acquis une importance croissante à la mesure de l'intérêt grandissant vis-à-vis des maladies qui affectent la faune sauvage et qui ont un impact sur les populations sauvages et la biodiversité, ainsi que sur la santé humaine et la santé des animaux domestiques. Pour les besoins du présent chapitre, le terme « faune sauvage » désigne les animaux appartenant à l'une ou à plusieurs des catégories suivantes :

- *Animaux sauvages* : animaux vivant en dehors de la surveillance ou du contrôle direct de l'homme et dont le phénotype n'a pas été modifié par la sélection humaine.
- *Animaux sauvages vivant en captivité* : animaux vivant sous la surveillance ou le contrôle direct de l'homme mais dont le phénotype n'a pas été modifié par la sélection humaine.
- *Animaux errants* : animaux vivant en dehors de la surveillance ou du contrôle direct de l'homme mais dont le phénotype a été modifié par la sélection humaine.

Les animaux sauvages étant généralement susceptibles aux mêmes agents pathogènes que les animaux domestiques, les épreuves mises au point et validées chez ces dernières espèces peuvent dans certains cas s'avérer utiles également pour la faune sauvage. Cependant, l'utilisation des épreuves diagnostiques présente plus de problèmes dans la faune sauvage que chez les animaux domestiques, pour diverses raisons telles que la difficulté d'accéder aux animaux, les coûts encourus, la qualité médiocre des prélèvements et les connaissances incomplètes sur la pathogénie et l'épidémiologie des maladies chez certaines espèces particulières. La question du coût des épreuves est une considération très importante car la faune sauvage n'a pas de propriétaires pouvant assumer le coût des analyses. De ce fait, le prix abordable est un facteur critique à prendre en compte lors du choix des épreuves à utiliser dans un but précis.

Un grand nombre d'épreuves diagnostiques de routine, conçues et utilisées pour détecter ou pour confirmer la présence de maladies chez les animaux domestiques n'ont généralement pas été validées pour la faune sauvage. La question reste posée de savoir si des différences essentielles de sensibilité ou de spécificité interviennent lorsque ces tests sont utilisés pour analyser des prélèvements issus de la faune sauvage.

Les épreuves diagnostiques peuvent être classées arbitrairement en deux catégories, qui se chevauchent par endroits : les techniques destinées à identifier l'agent pathogène, à savoir les diagnostics découlant de l'observation directe, les techniques de détection de l'antigène et les techniques moléculaires, d'une part ; les techniques d'identification indirectes, d'autre part. Parmi les techniques directes on peut notamment citer l'examen macroscopique pour rechercher la présence de macroparasites et de vecteurs, ainsi que l'examen des lésions macroscopiques pathognomoniques lors de l'autopsie. L'examen au microscope permet de détecter et d'identifier les microparasites présents dans divers types de prélèvements allant des fluides corporels aux frottis et sections tissulaires et les fèces. Peuvent également avoir une visée diagnostique l'observation au microscope de l'apparence lumineuse caractéristique de sections d'organes ou l'observation au microscope électronique de particularités révélatrices d'une pathologie spécifique. Le recours aux conjugués fluorescents, aux colorations spéciales, et/ou à l'immunohistochimie permet d'identifier des agents étiologiques dans des coupes ou frottis tissulaires.

Plusieurs méthodes permettent de détecter directement la présence de l'agent causal ou de l'antigène dans un échantillon. Il s'agit notamment de la culture *in vitro* ou *in vivo*, utilisées le plus souvent pour isoler des bactéries, des virus, des champignons et certains protozoaires ; et des techniques moléculaires, parmi lesquelles l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) qui obtient une amplification du matériel génétique de l'agent, et les épreuves de détection de l'ADN de l'antigène. Précision importante, en théorie ces techniques de diagnostic direct de l'agent ne sont pas affectées par l'espèce hôte, c'est-à-dire qu'elles s'appliquent indifféremment au bétail domestique et à la faune sauvage. Néanmoins, le taux de prolifération ou d'amplification de l'agent peut connaître quelques variations suivant les espèces, ce qui affecte la quantité d'antigène présent dans les tissus ainsi que sa distribution.

La validation des épreuves de diagnostic pour des espèces déterminées de la faune sauvage présente des difficultés, notamment parce qu'il est difficile d'obtenir un nombre et un volume suffisants d'échantillons pour les besoins du processus de validation. Les principes sous-jacents et l'approche par étapes de la validation d'une épreuve de diagnostic sont résumés dans le projet de chapitre 1.1.4/5. Ce chapitre vise à fournir les informations nécessaires pour procéder à la validation d'une épreuve diagnostique chez les espèces sauvages et à sa reconnaissance par l'OIE (achèvement des étapes 1, 2 et 3). Néanmoins, sachant qu'il n'est pas toujours nécessaire, ni même envisageable dans certaines circonstances, de mener le processus jusqu'à son terme, le chapitre fournit des orientations permettant de le mener jusqu'au point où l'épreuve peut être provisoirement acceptée afin d'attester la fiabilité de ses résultats et de son utilisation pour des applications spécifiques dans un contexte régional ou national.

## 2. Les principes de la validation d'une épreuve

La validation est le processus consistant à déterminer l'aptitude à un emploi déterminé d'une épreuve précédemment mise au point, optimisée et normalisée. Idéalement, le processus de validation des épreuves applicables à la faune sauvage devrait suivre les mêmes étapes que pour les animaux domestiques (telles qu'exposées dans le projet de chapitre 1.1.4/5). Néanmoins, comme cela a été expliqué précédemment, l'utilisation des épreuves diagnostiques appliquées à la faune sauvage est souvent problématique, ce qui limite également les perspectives de réussite d'une validation complète. Par conséquent, lorsqu'il n'est pas possible d'achever correctement le processus de validation dans son ensemble, la meilleure solution consiste à évaluer l'aptitude de l'épreuve pour la faune sauvage en utilisant un nombre limité d'échantillons de référence. Les estimations préliminaires des performances d'une épreuve peuvent fournir aux autorités gouvernementales des informations suffisantes pour que l'acceptation provisoire de l'épreuve soit approuvée à des fins d'analyse des animaux déplacés ou transférés ou de surveillance d'un agent pathogène déterminé au niveau local.

Dans de nombreux cas, les épreuves diagnostiques validées pour une espèce particulière peuvent être adaptées et évaluées pour une utilisation chez d'autres espèces. Dans d'autres cas, il conviendra de mettre au point de nouvelles épreuves pour la faune sauvage, sans que l'on puisse tirer parti de l'avantage de disposer d'une épreuve préexistante qui aurait pu être utilisée telle quelle ou avec très peu de modifications. Dans tous les cas, les emplois et les applications auxquels l'épreuve est destinée doivent être clairement établis et définis avant de procéder au développement et à la validation de l'épreuve, car le choix des échantillons de référence à utiliser et, en dernière instance, les possibilités de généralisation des résultats de la validation sont souvent déterminés par cet emploi.

### 1.1. Aptitude à l'emploi

Le projet de chapitre 1.1.4/5 contient une liste des applications pour lesquelles les épreuves diagnostiques peuvent être utilisées. S'agissant plus spécifiquement des épreuves diagnostiques applicables à la faune sauvage, les principaux emplois à envisager pour une épreuve sont les suivants :

- 1) le dépistage des populations sauvages afin de détecter la présence d'agents infectieux, notamment en vue :
  - a) d'exercer une surveillance (par exemple, détection précoce, évaluation des tendances de la prévalence ou de l'incidence)
  - b) d'estimer la prévalence d'une infection ou l'exposition ;
- 2) le dépistage ou l'analyse de vecteurs ou d'échantillons issus de l'environnement afin de détecter la présence d'agents pathogènes ;
- 3) la confirmation de suspicions ou de cas cliniques (y compris la confirmation des résultats trouvés positifs lors d'un test de dépistage) ;
- 4) la certification de l'absence d'infection ou de l'absence d'un agent pathogène particulier chez des animaux ou des produits déterminés, en vue :
  - a) d'un déplacement ou d'un transfert
  - b) de l'alimentation humaine ;
- 5) le suivi de la distribution géographique et de l'évolution de la prévalence suite à des interventions de gestion (visant notamment à déterminer le statut immunitaire d'animaux ou de populations animales) ;

- 6) l'étude des facteurs liés à l'agent pathogène, à l'hôte et à l'environnement qui interviennent dans la survenue de la maladie.

## 2.2. Échantillons de référence et qualité des prélèvements

Par définition, les échantillons de référence devront être parfaitement caractérisés en ce qui concerne l'hôte, la population source et l'agent pathogène envisagé. Bien qu'un degré de précision similaire à celui exigé pour les animaux d'élevage soit souhaitable pour les échantillons de référence issus de la faune sauvage, on ne dispose pas toujours de toutes les informations pertinentes. Dans ces situations, il conviendra de réunir autant d'informations détaillées que possible. En règle générale, les échantillons de référence devront représenter le statut infectieux recherché, à savoir les cas cliniques et les cas d'infection infraclinique sans signes manifestes. L'expérience démontre que la sélection d'échantillons de référence positifs provenant d'animaux atteints cliniquement est inappropriée et conduit à des estimations excessivement optimistes de la sensibilité et de la spécificité de l'épreuve lorsque celle-ci est utilisée pour détecter des infections infracliniques. Il peut arriver que des animaux auxquels l'infection a été transmise expérimentalement constituent la seule source possible d'échantillons de référence ; dans ces cas, il conviendra, dans la mesure du possible, de les utiliser parallèlement à des échantillons issus d'animaux ayant contracté la maladie naturellement.

Les informations suivantes constituent un minimum pour caractériser correctement un échantillon de référence : a) identification précise de l'espèce hôte, b) épreuves utilisées pour confirmer la présence ou l'absence de l'agent pathogène, c) localisation géographique et précisions sur les zones ou régions indemnes et infectées, d) date de la prise de l'échantillon. Dans la mesure du possible, l'indication du sexe et du groupe d'âge (juvénile, immature, adulte) de l'animal source peut s'avérer utile car certaines infections présentent une prédilection pour un sexe ou une classe d'âge particuliers.

### a) Assemblage des échantillons de référence

En principe, les échantillons de référence devraient provenir d'animaux distincts et être répartis en fractions aliquotes de moindre volume (en poids) afin de procéder aux analyses ultérieures. Néanmoins, dans les cas où les échantillons de référence sont issus d'animaux de petite masse corporelle, ou lorsque l'infection considérée n'affecte qu'un très petit nombre d'animaux, l'assemblage d'échantillons (*pooled sample* ou échantillon composite) en vue d'obtenir un échantillon de référence est considéré une solution acceptable. Il est préférable de connaître le statut infectieux des animaux source afin d'avoir une estimation du niveau de concentration d'analyte dans l'échantillon composite. Un échantillon fortement positif de bonne qualité pourra être dilué dans une même matrice d'échantillons (par exemple des fèces ou du sérum) prélevés de la même espèce hôte, ce qui permet de produire une série d'échantillons contenant des concentrations décroissantes de l'agent pathogène ou des produits de la réponse immune. Lorsque certains stades de l'infection ne sont pas représentés, il conviendra de le signaler.

Lorsque les échantillons appropriés de bonne qualité ne sont disponibles qu'en quantité limitée, ils pourront être utilisés comme échantillon de référence dans le cadre d'une série d'essais planifiée (par exemple en vue d'une étude de répétabilité).

### b) Échantillons de référence négatifs et échantillons issus d'animaux de statut infectieux inconnu

Lorsqu'aucun échantillon de référence n'a pu être obtenu pour déterminer la spécificité diagnostique de l'épreuve vis-à-vis de certains agents induisant des réactions croisées, il conviendra de le signaler.

En l'absence de sérums de référence parfaits (communément appelés *gold standards* ou étalons de référence), le recours à des modèles statistiques de classes latentes est une solution envisageable pour apprécier la sensibilité et la spécificité diagnostiques d'une épreuve (voir le projet de chapitre XXX et l'annexe statistique pour une description détaillée). Néanmoins, ces approches nécessitent une description complète des populations de référence, ce qui est très difficile, voire impossible à réaliser dans le cas de la faune sauvage vivant en liberté.

### c) Qualité des échantillons

L'environnement dans lequel sont recueillis les échantillons est souvent médiocre et risque d'être un facteur de contaminations croisées. En outre, s'agissant de la faune sauvage, la prise d'échantillons opportunistes est un aspect important du dépistage et du suivi des agents infectieux dans les populations. De ce fait, il arrive souvent que les échantillons collectés aient perdu leur intégrité (contamination, autolyse avancée, etc.). Par conséquent, les chercheurs doivent s'assurer que ces échantillons sont

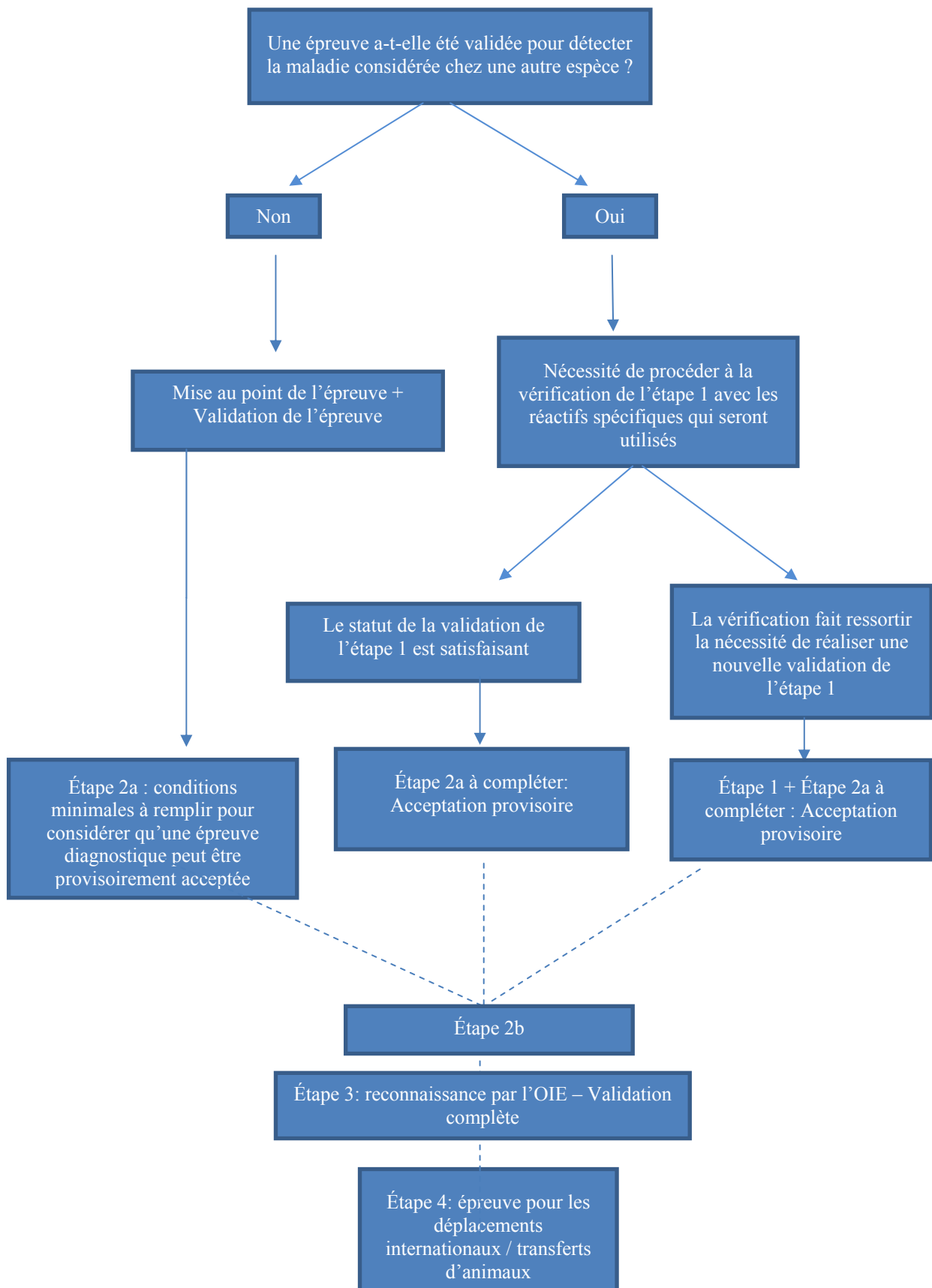
appropriés pour la validation des épreuves ; néanmoins, compte tenu du fait que, pour certaines affections ou pour certaines espèces animales (notamment celles menacées d'extinction), les échantillons disponibles sont extrêmement rares, il convient de veiller à tirer le meilleur parti des échantillons existants, même si leur qualité n'est pas optimale. Les résultats de l'évaluation qualitative des échantillons (bonne qualité, qualité médiocre, échantillon autolysé, etc.) seront consignés dans une base de données recueillant les informations sur les caractéristiques des échantillons de référence.

Il est donc utile et nécessaire de valider les épreuves appropriées au regard de certaines caractéristiques des échantillons, par exemple les variations de capacité de détection dans le temps, sous différentes températures de stockage, en cas d'autolyse, etc. Néanmoins cette étape du processus de validation devra être conduite après l'acceptation provisoire de l'épreuve.

### **3. Procédures et étapes de la validation des épreuves diagnostiques pour la faune sauvage**

Les deux scénarios envisagés correspondent, respectivement, à la situation où une épreuve a été validée chez une autre espèce pour le diagnostic de la maladie considérée, et à la situation où il n'existe pas d'épreuve validée chez une autre espèce. Un schéma opérationnel a été élaboré afin d'illustrer les étapes successives du processus (Figure 1). Le Tableau 1 précise les conditions correspondant aux critères de validation ainsi que les caractéristiques des performances estimées de l'épreuve. Les critères taxonomiques sont les premiers à prendre en compte pour définir le niveau de parenté intéressant les paramètres à estimer ainsi que la taille appropriée des échantillons.

**Figure 1** : Schéma opérationnel des procédures et étapes possibles de la validation d'une épreuve diagnostique pour la faune sauvage, lorsqu'une épreuve a été validée antérieurement chez d'autres espèces, ou lorsqu'il n'existe pas d'épreuve validée chez d'autres espèces



**Tableau 1 :** Étapes nécessaires pour remplir les critères de validation décrits dans le projet de chapitre 1.1.4/5 et caractéristiques d'estimation de l'épreuve. Les exigences correspondant à chacune des étapes devront être satisfaites avec un niveau d'accomplissement acceptable

<i>Procédure de validation Chapitre 1.1.4/5</i>	<i>Épreuve validée chez une espèce apparentée*</i>	<i>Pas d'épreuve validée chez une espèce apparentée*</i>
<b>Étape 1</b>	<b>Étape 1 vérifiée pour la nouvelle espèce cible</b>	<b>Étape 1 vérifiée pour la nouvelle espèce cible</b>
Spécificité analytique	Oui	Oui
Sensibilité analytique	Oui	Oui
Répétabilité	Non	Oui
Reproductibilité (préliminaire)	Non	Oui
<b>Étape 2</b>	<b>Étape 2a (Acceptation provisoire)</b>	<b>Étape 2a (Acceptation provisoire)</b>
Sensibilité diagnostique	Oui (un minimum de 10 échantillons infectés)	Oui (un minimum de 30 échantillons infectés)
Spécificité diagnostique	Oui (un minimum de 10 échantillons non infectés)	Oui (un minimum de 30 échantillons non infectés)
Détermination du seuil limite	Oui (20 échantillons au total)	Oui (60 échantillons au total)
Échantillon de référence décrit	Oui	Oui
	<b>Étape 2b</b>	<b>Étape 2b</b>
Sensibilité diagnostique	Oui	Oui
Spécificité diagnostique	Oui	Oui
Détermination du seuil limite	Oui	Oui
Échantillon de référence décrit	Oui	Oui
<b>Étape 3</b>	<b>Étape 3</b>	<b>Étape 3</b>
Reproductibilité	Oui	Oui
Robustesse	Oui	Oui
Répétabilité (accrue)	Oui	Oui
<b>Étape 4</b>	<b>Étape 4</b>	<b>Étape 4</b>
Valeurs prédictives (populations)	Oui	Oui
Robustesse (accrue)	Oui	Oui

\* Les espèces apparentées au plan taxonomique sont la catégorie la plus appropriée pour figurer dans la première colonne. Il est préférable de s'en tenir au niveau de la sous-famille, mais lorsque l'efficacité des réactifs a été démontrée dans deux espèces différentes (résultats publiés dans une revue à comité de lecture), il est également acceptable de faire figurer cette deuxième espèce.

*Nombre d'échantillons de terrain pour l'étape 2 de l'estimation des performances diagnostiques d'une épreuve*

Le choix de la taille d'échantillon permettant de réaliser l'étape 2 devra prendre en compte les valeurs escomptées de sensibilité diagnostique (DSe) et de spécificité diagnostique (DSp), le seuil de confiance et la marge d'erreur souhaités, en se basant sur les indications du Tableau 1 du projet de chapitre 1.1.4/5. Par exemple, si l'on vise une DSe de 90 %, il faut 138 échantillons pour obtenir une marge d'erreur de 5 % avec un seuil de confiance de 95 % (voir la colonne de droite du Tableau 1). Néanmoins, on sait que pour certaines espèces sauvages il peut s'avérer difficile d'obtenir un tel nombre d'échantillons confirmés positifs (infectés connus), et qu'il faut pour cela cumuler dans le temps les données obtenues par de nombreux laboratoires recourant à la même épreuve en suivant un protocole normalisé.

Si le nombre d'échantillons de référence (positifs et négatifs) est inférieur à celui indiqué dans le Tableau I, les marges d'erreur à calculer respectivement pour les estimations de la DSe et de la DSp (généralement représentées en termes d'intervalle de confiance à 95%) devront être plus importantes que celles qui ont été utilisées pour le tableau. En conséquence, une taille d'échantillon réduite se traduit par une augmentation de l'incertitude associée aux caractéristiques des performances de l'épreuve. L'utilisation d'échantillons de référence représentatifs du statut infectieux des animaux cible est une condition essentielle pour obtenir une estimation de la DSe et de la DSp non biaisée, utile et durable. Cet aspect est souvent plus problématique que la taille de l'échantillon.



S'agissant des épreuves diagnostiques applicables à la faune sauvage, il est proposé de scinder l'étape 2 en une étape 2a et une étape 2b. L'étape 2a doit avoir été achevée pour obtenir l'« acceptation provisoire », comme cela a été expliqué précédemment. Durant l'étape 2a, on présuppose que la procédure basée sur une épreuve diagnostique validée chez les animaux d'élevage (par opposition à l'absence d'épreuve validée) recourt à un nombre minimum de 20 échantillons de référence positifs et de 20 échantillons de référence négatifs, et que les estimations de la DSe et de la DSp sont similaires, sinon identiques, pour les deux espèces. Ces échantillons confèrent un « crédit » à la taille réduite de l'échantillon (colonne centrale du tableau par rapport à la colonne de droite). Le choix de la procédure recourant à un échantillon de petite taille devra être motivé par la taille de l'échantillon et par des éléments d'appréciation comparables (par exemple, seuil limite et réactifs identiques) décrits dans des publications à comité de lecture.

Une taille d'échantillon réduite a pour effet direct une incertitude accrue des estimations, sauf dans le cas où des informations préalables sur la DSe et la DSp chez l'espèce apparentée sont incorporées dans l'étude au moyen d'une analyse Bayésienne. Le Tableau 2 décrit les effets induits par l'utilisation d'un nombre égal ou inférieur à 140 échantillons positifs (infectés connus) lorsque la DSe estimée a été calculée après la collecte et l'analyse des échantillons de terrain.

**Tableau 2 :** Marges d'erreur approximatives et intervalles de confiance à 95 % pour une estimation de la sensibilité diagnostique (DSe) en utilisant un nombre décroissant d'échantillons de référence positifs

Nombre d'échantillons de référence positifs	Nombre de résultats positifs	DSe (%)	Marge d'erreur approximative de l'estimation de la DSe	Intervalle de confiance binomial exact à 95 % de la DSe (%)
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

Les calculs pour les intervalles de confiance à 95 % de la DSp sont affectés de la même manière par le nombre d'échantillons de référence négatifs utilisés.



**RÉUNION DE RECHERCHE D'IDÉES EN VUE DE LA MODERNISATION  
DU MANUEL TERRESTRE DE L'OIE**

**Siège de l'OIE, Paris, 12–13 septembre 2011**

---

Une réunion de recherche d'idées en vue de la modernisation du *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres* s'est tenue au siège de l'OIE du 12 au 13 septembre 2011. Le Dr Kazuaki Miyagishima, adjoint du Directeur général de l'OIE et chef du Service scientifique et technique a accueilli les participants au nom du Directeur général. Il a déclaré que cette réunion avait pour objectif de rechercher de nouvelles idées pour le futur *Manuel terrestre* de l'OIE ; chaque fois que nécessaire, les améliorations du *Manuel terrestre* pourront être proposées également pour le *Manuel aquatique*, de manière à assurer la cohérence entre les deux *Manuels* pour ce qui concerne les objectifs, le style et le contenu. Le Dr Beverly Schmitt, vice-président de la Commission des normes biologiques de l'OIE, a présidé la réunion et la Dre Ana Nicola a été désignée rapporteur. Compte tenu du fait que la séance de recherche d'idées visait à explorer des pistes, des concepts et des orientations pour l'amélioration du *Manuel terrestre*, avec pour but ultime de recommander les actions à mener, la réunion ne comportait pas d'ordre du jour formalisé. En conséquence, le présent rapport recense les idées et les recommandations formulées par le groupe lors de ses discussions.

La liste des participants et celle des documents fournis figurent respectivement dans les annexes I et II.

Le groupe d'experts de laboratoire invités a identifié les questions et les problèmes suivants dans l'édition actuelle du *Manuel terrestre* :

**Problèmes/questions**

1. Les définitions relatives à la biosécurité (y compris les plasmides) devraient figurer dans chaque chapitre consacré à une maladie particulière.
2. La mention aux Laboratoires de référence de l'OIE devrait faire partie intégrante des chapitres (tout en étant placée à la fin des chapitres consacrés à une maladie particulière).
3. La structure du *Manuel*, les chapitres et leur contenu ne sont pas d'une consultation facile pour l'utilisateur.
4. Le but assigné à chaque méthode diagnostique décrite dans les chapitres consacrés à une maladie particulière devra être précisé.
5. La procédure suivie pour actualiser le *Manuel* n'est pas claire aux yeux des Pays Membres.
6. Quelles sont les maladies que le *Manuel* devra couvrir ?
7. Il conviendrait peut-être d'apporter davantage de précisions sur les tests dans le *Manuel* ou sur le site Web de l'OIE, y compris au moyen de diagrammes et de photos.
8. Est-ce que les auteurs disposent d'un modèle prédéfini qu'ils seraient supposés suivre ? (oui, mais les auteurs ne le respectent pas toujours)
9. Est-ce que les mises à jour du *Manuel* devraient être présentées en suivant le même format que celles proposées par la Commission du Code ?
10. Qui sont les utilisateurs finaux du *Manuel* ?
11. La partie C (sur l'évaluation et la fabrication des vaccins) des chapitres consacrés à une maladie particulière devrait comporter davantage d'informations.
12. Les chapitres introductifs ne constituent pas tous des normes (certains d'entre eux sont des lignes directrices, d'autres sont des exposés thématiques).

À l'issue d'un examen approfondi, le groupe a formulé les idées et les commentaires suivants en vue de l'amélioration du *Manuel* :

#### *Chapitres introductifs*

1. Les chapitres introductifs sont généralement utiles et satisfaisants ; néanmoins, ils devraient être rédigés sous forme de normes plutôt que de lignes directrices.
2. Le chapitre 1.1.1 devrait être scindé en deux nouveaux chapitres, consacrés respectivement au transport des échantillons et à leur prélèvement.
3. Il conviendra de prévoir des chapitres supplémentaires sur les vaccins, car certains aspects de ce domaine ne sont pas couverts par les chapitres actuels.
4. Il conviendra de réorganiser l'ordre de présentation des chapitres, afin que les chapitres sur les vaccins soient présentés ensemble, de même que ceux relatifs au diagnostic.
5. Il a été suggéré de prendre les lignes directrices figurant dans l'ouvrage *Norme de qualité et lignes directrices de l'OIE applicables aux laboratoires vétérinaires* (concernant les contrôles des performances, la production de réactifs de référence, etc.) pour les inclure dans le *Manuel* en tant que normes.

#### *Chapitres consacrés à une maladie particulière*

1. Il est essentiel que la partie introductive des chapitres consacrés à une maladie particulière fournisse des informations sur l'épidémiologie et sur les stratégies de lutte. Il a été suggéré de conserver l'instruction aux auteurs les enjoignant de limiter la longueur de la partie introductive des chapitres à une page maximum.
2. Il serait utile de s'inspirer des tableaux figurant dans les chapitres du *Manuel aquatique*, où les méthodes diagnostiques sont présentées parallèlement à l'emploi pour lequel chaque test a été validé. Voir ci-dessous le point 10.
3. Les Laboratoires de référence de l'OIE pourraient être chargés de réviser les fiches techniques de l'OIE sur les maladies, ou d'en rédiger de nouvelles.
4. En ce qui concerne la nécessité de recommander la vaccination prophylactique du personnel des laboratoires contre des maladies telles que la fièvre de la vallée du Rift, l'ajout, chaque fois que nécessaire, de ces informations dans la partie introductive des chapitres consacrés à une maladie particulière a fait l'objet d'un assentiment général.
5. Les informations sur les produits biologiques tels que la tuberculine devraient être maintenues dans la partie relative aux vaccins des chapitres consacrés à une maladie particulière.
6. Il a été recommandé de conserver la liste des Laboratoires de référence de l'OIE à la fin du *Manuel*, tout en ajoutant à la fin de chaque chapitre consacré à une maladie particulière, une phrase indiquant qu'il existe un ou plusieurs Laboratoires de référence de l'OIE pour la maladie considérée, et renvoyant à la liste figurant en fin d'ouvrage. Il a également été suggéré d'ajouter à la fin des chapitres du *Manuel* publiés en ligne un lien renvoyant à la liste réactualisée des Laboratoires de référence de l'OIE, en indiquant comment contacter les Laboratoires de référence de l'OIE pour les demandes d'information sur les trousseaux diagnostiques, les réactifs, et/ou les fabricants de vaccins.
7. Le cas échéant, il conviendra d'encourager l'harmonisation des méthodes de test utilisées par les Laboratoires de référence.
8. Toutes les épreuves décrites devront être accompagnées des précisions nécessaires sur le contrôle de leurs performances.
9. Les chapitres devront être révisés afin d'identifier les épreuves pour lesquelles la validation historique est justifiée.
10. Points dont l'inclusion est proposée dans le sommaire des chapitres :
  - Méthode
  - Objectif
    - Population indemne de la maladie
    - Animal individuel exempt d'infection
    - Efficacité des stratégies d'éradication
    - Confirmation des cas cliniques
    - Prévalence de l'infection – surveillance
    - Statut immun des animaux individuels ou des populations suite à une vaccination

11. La nécessité de prendre connaissance rapidement des épreuves récemment mises au point, par exemple pour les maladies émergentes, a été considérée. Il a été recommandé de faire part de cette problématique aux Laboratoires de référence concernés. Il est apparu aux participants que l'OIE avait besoin d'un protocole rapide de suivi des modifications, mais qu'il fallait également respecter l'exigence que tous les textes normatifs produits par l'OIE soient en dernière instance soumis à l'Assemblée mondiale des Délégués pour adoption.
12. La procédure de révision des chapitres a été examinée. Les participants ont constaté qu'un deuxième cycle de révision par les Pays Membres avant l'adoption des chapitres avait été mis en place. Il a été suggéré que le site Web de l'OIE présente des informations sur les modalités de révision du *Manuel*. Le groupe a suggéré que les chapitres ne soient réactualisés que lorsque des informations scientifiques probantes exigent une telle mise à jour. Il sera demandé aux auteurs de justifier et d'étayer les amendements qu'ils proposent au moyen de documents explicatifs, qui devront être distribués aux Pays Membres en même temps que le projet de chapitre. Les Laboratoires de référence de l'OIE devront examiner ces changements et parvenir à un consensus avant que le chapitre ne soit soumis à l'OIE.
13. Il a été suggéré de fournir chaque année, lors de la Session générale de mai, des CD-ROMs contenant les chapitres révisés, pour distribution aux laboratoires.
14. Il a été suggéré que la partie introductive des chapitres fasse référence aux recommandations du chapitre 7.8 du *Code terrestre* régissant l'utilisation des animaux pour la recherche et l'enseignement.
15. L'OIE devrait interroger régulièrement les pays afin de savoir quels sont les chapitres à réactualiser, et prévoir également une page sur son site Web permettant de recueillir les commentaires des pays.
16. Il conviendra de veiller à ce que la section bibliographique des chapitres demeure relativement succincte, en se limitant aux épreuves décrites dans le chapitre et à des articles importants publiés dans des revues spécialisées.
17. L'OIE devrait demander aux auteurs d'ajouter un paragraphe pour chaque méthode d'épreuves, décrivant, chaque fois que nécessaire, les seuils limite et les valeurs d'interprétation.
18. Il a été recommandé d'ajouter une précision sur les conditions de biosécurité et de biosûreté applicables à chaque agent pathogène dans la partie introductive des chapitres consacrés à une maladie particulière.
19. Il a été suggéré de conserver les chapitres introductifs du *Manuel* sur les vaccins, ainsi que la section C des chapitres consacrés aux maladies. L'ordre proposé des chapitres introductifs est présenté ci-après :

#### Normes générales

- Chapitre 1.1.1 : Prélèvement des échantillons pour le diagnostic
- Chapitre : Expédition des échantillons pour le diagnostic
- Chapitre 1.1.2 : Biosécurité et biosûreté au laboratoire de microbiologie vétérinaire et dans les animaleries
- Chapitre 1.1.3 : Gestion de la qualité dans les laboratoires de diagnostic vétérinaire
- Chapitre 1.1.4/5 : Principes de la validation des épreuves de diagnostic des maladies infectieuses
- Chapitre 1.1.8 : Principes de fabrication des vaccins à usage vétérinaire (y compris les produits biologiques à usage diagnostique)
- Chapitre : Exigences minimales applicables aux installations de production de vaccins
- Chapitre 1.1.9 : Contrôle de la qualité des vaccins
- Chapitre 1.1.10 : Normes internationales applicables aux banques de vaccins

Chapitres à placer à la fin du *Manuel*, et à désigner clairement comme des lignes directrices et non comme des normes :

- Chapitre 1.1.6 : Méthodes de laboratoire utilisées pour les essais d'antibiorésistance
- Chapitre 1.1.7 : Les biotechnologies dans le diagnostic des maladies infectieuses
- Chapitre 1.1.7a : Les applications de la biotechnologie dans le développement des vaccins vétérinaires
- Chapitre 1.1.11 : Le rôle des organismes officiels dans la réglementation internationale des produits à usage vétérinaire

#### Résumé

En règle générale, le groupe d'experts ayant participé à cette réunion de recherche d'idées a estimé que le format et le contenu actuels du *Manuel* étaient satisfaisants. Les experts ont remercié la Commission des normes biologiques de leur avoir donné l'opportunité de proposer d'éventuelles améliorations. Les membres de la Commission des normes biologiques présents à la réunion ont félicité le groupe pour ses efforts et manifesté leur souhait de voir appliquer la plupart des suggestions avancées par le groupe. Le groupe a estimé qu'il serait prématuré de préparer à ce stade un questionnaire de grande envergure destiné à recueillir les avis des utilisateurs présumés du *Manuel terrestre*.

.../Annexe

Annexe I

**RÉUNION DE RECHERCHE D'IDÉES EN VUE DE LA MODERNISATION  
DU MANUEL TERRESTRE DE L'OIE  
Paris, 12–13 septembre 2011**

**Liste des participants**

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

**Prof. Vincenzo Caporale**  
(Président)

Directeur, Istituto Zooprofilattico  
Sperimentale dell'Abbruzzo  
e del Molise « G. Caporale »  
Via Campo Boario, 64100 Teramo  
ITALIE  
Tél. : (39-0861) 33 22 33  
Fax : (39-0861) 33 22 51  
direttore@izs.it

**Dr Beverly Schmitt**  
(Vice-Président)

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

**Dr Mehdi El Harrak**  
(Vice-Président)

Chef du Département de Virologie,  
BP 4569,  
Avenue Hassan II, km 2, Rabat-Akkari  
MAROC  
Tél. : (212-37) 69.04.54  
Fax : (212-37) 69.36.32  
elharrak\_m@hotmail.com

**PARTICIPANTS INVITÉS**

**Prof. Steven Edwards**

Éditeur consultant du *Manuel terrestre*,  
c/o OIE 12 rue de Prony  
75017 Paris, FRANCE  
Tél. : (33-1) 44.15.18.88  
Fax : (33-1) 42.67.09.87  
steve-oie@cabanass.waitrose.com

**Dre Ana Maria Nicola**

Gerencia de Laboratorios (GELAB)  
Servicio Nacional de Sanidad y Calidad  
Agroalimentaria (SENASA)  
Av. Alexander Fleming, 1653, 1640  
Martínez, Poia de Buenos Aires  
ARGENTINE  
Tél. : (54-11) 48.36.19.92  
Fax : (54-11) 48.36.19.92  
anicola@senasa.gov.ar

**Dr Yeun-Kyung Shin**

Foot and Mouth Disease Division  
Animal, Plant and Fisheries Quarantine  
and Inspection Agency  
Joongangro 175, Manangu, Anyang,  
Gyeonggido,  
430-855  
RÉPUBLIQUE DE CORÉE  
Tél. : (82-31) 463.4578  
Fax : (82-31) 463.4516  
shinyk2009@korea.kr

**Dre Rosa-Stella Mbulu**

Veterinary Diagnostician Specialist  
Head : Biotechnology, Central  
Veterinary Laboratory, Private Bag  
13187, Windhoek  
NAMIBIE  
Tél. : (264-61) 237.684  
Fax : (264-61) 221.099  
rsmbulu@evl.com.na  
ngendina@gmail.com.na

**Dr Moritz Klemm**

Commission européenne  
Direction générale de la santé et la  
protection des consommateurs, Affaires  
vétérinaires et internationales, Unité G.2  
Santé animale, 101 rue Froissart  
B-1049 Bruxelles  
BELGIQUE  
Tél. : (32-2) 295.10.16  
Fax : (32-2) 295.31.44  
Moritz.KLEMM@ec.europa.eu

**SIÈGE DE L'OIE**

**Dr Bernard Vallat**

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

**Dr Kazuaki Miyagishima**

Directeur général adjoint  
Chef du Service  
Service scientifique et technique  
k.miyagishima@oie.int

**Dre Elisabeth Erlacher-Vindel**

Adjointe au Chef du Service  
Service scientifique et technique  
e.erlacher-vindel@oie.int

**Mme Sara Linnane**

Rédactrice scientifique,  
Service scientifique et technique  
s.linnane@oie.int

**Dr François Diaz**

Secrétariat Validation, certification et  
enregistrement des épreuves de  
diagnostic, Service scientifique et  
technique  
f.diaz@oie.int

**RÉUNION DE RECHERCHE D'IDÉES EN VUE DE LA MODERNISATION  
DU MANUEL TERRESTRE DE L'OIE  
Paris, 12–13 septembre 2011**

---

**Liste des documents fournis**

- 1 Questionnaire destiné aux utilisateurs
  - 2 Premier exemple de réponse au questionnaire : utilisateur final
  - 3 Deuxième exemple de réponse au questionnaire : Pays Membre
  - 4 Troisième exemple de réponse au questionnaire : Pays Membre
  - 5 Synthèse des autres réponses adéquates au questionnaire
  - 6 Rapport de l'éditeur consultant concernant la structure des chapitres du *Manuel terrestre*
  - 7 Instructions aux auteurs
  - 8 Premier exemple de chapitre à problèmes : Rage + commentaires émanant des Pays Membres
  - 9 Deuxième exemple de chapitre à problèmes : Peste porcine classique + commentaires émanant des experts
  - 10 Troisième exemple de chapitre à problèmes : Peste équine
-





### Programme de travail et d'activités (actualisé en septembre 2011)

Sujet	État d'avancement	Actions à mener
1. Mise à jour du <i>Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres</i>	Rapport de la réunion de recherche d'idées entériné par la Commission des normes biologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prolonger d'un jour la prochaine réunion de la Commission des normes biologiques</li> <li>Utiliser le rapport de la réunion de recherche d'idées pour encadrer la mise en œuvre future des recommandations</li> </ul>
2. Chapitres du <i>Manuel</i> à soumettre pour adoption en mai 2012	Les chapitres ont été distribués une première fois et amendés conformément aux commentaires reçus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Distribuer une dernière fois aux Pays Membres en tant que textes définitifs proposés pour adoption</li> </ul>
3. Chapitres du <i>Manuel</i> pouvant être éventuellement proposés pour adoption en mai 2012 (à condition d'en avoir le temps)	Les mises à jour des chapitres susceptibles d'être proposés pour adoption en mai 2012 ont été reçues	<ul style="list-style-type: none"> <li>Distribution des chapitres préparés en vue de recueillir les commentaires des Pays Membres</li> </ul>
4. Désignation des Centres de référence	En cours	
5. Enquête auprès des Laboratoires de référence concernant les réactifs		<ul style="list-style-type: none"> <li>Adapter le modèle destiné à la rédaction des rapports annuels ou préparer un bref questionnaire</li> </ul>
6. Centres de référence ne répondant pas aux demandes de conseils, de réactifs, etc.	Identifier les laboratoires concernés	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rédiger un modèle de lettre destinée à la signature du Dr Vallat rappelant aux laboratoires leurs obligations à l'égard de l'OIE et leur demandant s'ils ont des problèmes particuliers</li> </ul>
7. Suivre en continu l'évolution des nouvelles technologies et aboutir à un consensus sur la manière de les inclure dans le <i>Manuel</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Question reportée à la réunion de février 2012</li> </ul>
8. Examen des possibilités d'inclure des informations sur le séquençage génomique dans le système d'information de l'OIE	Concertation en cours avec le Service de l'information sanitaire de l'OIE + discussions au sein de l'OIE	

### Groupes ad hoc

Groupes existants		
Intitulé du Groupe ad hoc	État d'avancement lors de la réunion de septembre 2011 de la Commission des normes biologiques	Actions à mener d'ici la réunion de février 2012 de la Commission
Réunion de recherche d'idées en vue de la modernisation du <i>Manuel terrestre</i>	Rapport approuvé par la Commission des normes biologiques	Les recommandations seront examinées de manière plus approfondie et mises en œuvre de manière progressive
Normes de biosécurité et de confinement biologique pour les laboratoires vétérinaires	Projet de mandat spécifique approuvé. La réunion se déroulera du 19 au 21 septembre 2011	Le rapport sera remis à la Commission des normes biologiques en février 2012
Groupes futurs		
Intitulé du Groupe ad hoc	État d'avancement lors de la réunion de septembre 2011 de la Commission des normes biologiques	
Fièvre de la Vallée du Rift (vaccins)	Mandat spécifique à rédiger. Dates : 6-8 décembre 2011	
Qualité des vaccins contre la rage	Mandat spécifique à rédiger. Dates : 10-12 janvier 2012	
Qualité des vaccins contre la peste porcine classique	Mandat spécifique à rédiger. Dates : après le mois de février 2012	
Partenariat scientifique entre les Centres de référence – développement des réseaux	Dates : 17-19 janvier 2012	



---

© **Organisation mondiale de la santé animale (OIE), 2011**

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

Toutes les publications de l'OIE (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.