



**RAPPORT DE LA RÉUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE
CHARGÉ DU CHAPITRE DU MANUEL DES TESTS DE DIAGNOSTIC ET DES VACCINS
POUR LES ANIMAUX TERRESTRES DE L'OIE¹ SUR LA RAGE**

Paris, 9–11 mai 2017

Le Groupe ad hoc chargé du chapitre du *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres* de l'OIE (*Manuel terrestre*) sur la rage s'est réuni au siège de l'OIE du 9 au 11 mai 2017.

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

1. Séance d'ouverture

Au nom de la Docteure Monique Eloit, Directrice générale de l'OIE, le Docteur Matthew Stone, Directeur général adjoint pour les normes internationales et la science a accueilli les participants. Le Docteur Stone a rappelé au Groupe les objectifs du sixième Plan stratégique de l'OIE pour la période quinquennale 2016 – 2020, dans lequel est soulignée l'importance d'une approche basée sur la gestion du risque pour assurer une bonne gouvernance vétérinaire, grâce au développement de normes et de bonnes pratiques appropriées. Afin de garantir l'excellence scientifique de l'OIE ainsi que son intégrité et transparence, tout changement proposé au chapitre sur la rage doit être argumenté sur la base de documents pertinents.

Il a été rappelé au Groupe que l'un des objectifs de cette réunion était d'étoffer la section consacrée à la vaccination orale des chiens, qui devra comporter des informations détaillées sur la fabrication du vaccin destiné à être administré par voie orale, conformément à la décision entérinée par la Commission des normes biologiques de l'OIE d'inclure la vaccination orale des chiens dans le *Manuel terrestre*.

Il a également été rappelé au Groupe qu'une collaboration était en cours entre l'OIE et l'OMS² dans le cadre de l'initiative Une seule santé, dont l'un des objectifs est l'élimination de la rage transmise par les chiens à l'horizon 2030. L'un des aspects de cette collaboration porte sur l'harmonisation des textes relatifs au diagnostic et à la lutte contre la rage publiés par les deux organisations. L'OMS procède actuellement à la révision de trois textes fondamentaux sur le thème de la rage, avec des contributions d'experts de l'OIE : *Consultation d'experts de l'OMS sur la rage, Techniques de laboratoire pour le diagnostic de la rage* et *Oral Vaccination of Dogs against Rabies: Guidance for research on oral rabies vaccines and Field application of oral vaccination of dogs against rabies* [Vaccination antirabique orale des chiens : orientation pour la recherche sur les vaccins oraux contre la rage et application de terrain de la vaccination orale des chiens contre la rage]. La révision des documents de l'OMS, du chapitre sur la rage du *Code sanitaire pour les animaux terrestres* (le *Code terrestre*) de l'OIE et du chapitre sur la rage du *Manuel terrestre* fait partie de ces efforts d'harmonisation dans le cadre de l'initiative Une seule santé, et le Groupe s'est référé à ces documents tout au long de la réunion afin de veiller à la cohérence entre ces textes.

¹ Note : les points de vue et opinions exprimés dans le rapport du présent groupe ad hoc traduisent l'opinion des experts qui l'ont rédigé et ne reflètent pas nécessairement une prise de position de l'OIE. Ce rapport doit être lu parallèlement au rapport de la réunion de septembre 2017 de la Commission des Normes Biologiques, car il intègre les considérations et observations émanant de ladite Commission. Il est disponible en cliquant sur le lien suivant : <http://www.oie.int/fr/normes-internationales/commissions-specialisees-et-groupes/commission-des-laboratoires-et-rapports/rapports/>

² OMS : Organisation mondiale de la santé

2. Désignation du président et du rapporteur ; examen et adoption des termes de référence

La réunion a été présidée par le Docteur Thomas Müller ; Sara Linnane a été désignée rapportrice. Les termes de références adoptés par le Groupe figurent à l'[annexe III](#) du présent rapport.

3. Terme de référence n°1 : examen de la section introductive du chapitre 2.1.17 du *Manuel terrestre* de l'OIE sur la rage

Après un examen approfondi, le Groupe a proposé d'introduire les amendements suivants au résumé et à la section introductive du chapitre du *Manuel terrestre* sur la rage :

- Ajouter un texte explicatif préconisant de réaliser les manipulations au laboratoire en suivant des procédures appropriées de biosécurité et de confinement biologique, déterminées par une analyse du risque biologique (voir le chapitre 1.1.4, Sécurité et protection biologique : Norme pour la gestion du risque biologique dans les laboratoires vétérinaires et les animaleries).
- Préciser qu'il est préférable de recourir à des tests de détection de l'antigène pour identifier l'agent pathogène, par exemple le test direct aux anticorps fluorescents (DFA) et le test rapide direct d'immunohistochimie (dRIT). Lorsque l'analyse porte sur un grand nombre d'échantillons, la méthode d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) classique et en temps réel peut fournir des résultats rapides dans les laboratoires dotés de l'équipement nécessaire.
- En ce qui concerne les tests sérologiques, préciser que l'épreuve de neutralisation virale (VN) et l'épreuve immuno-enzymatique (ELISA) permettent de détecter l'apparition d'anticorps chez les animaux vaccinés dans le cadre de la lutte contre la rage. En revanche, dans le cadre des échanges et des déplacements internationaux d'animaux, seule l'épreuve de neutralisation virale est à envisager. Les épreuves sérologiques ne doivent pas être utilisées pour le diagnostic primaire.
- Préciser que la vaccination antirabique des animaux fait appel à un vaccin à virus inactivé (pour les animaux de compagnie et le bétail), à un vaccin vivant atténué (pour la faune sauvage et les chiens errants), ou à un vaccin recombinant (pour la faune sauvage et les chiens).
- Le Groupe a mis à jour la classification du genre *Lyssavirus*.

4. Termes de référence n° 2 : examen de la Section B. Techniques diagnostiques du chapitre 2.1.17 du *Manuel terrestre* de l'OIE sur la rage

Après examen, le Groupe a proposé d'introduire les amendements suivants à la *Section B. Techniques diagnostiques* du chapitre sur la rage :

- Présenter le tableau complet des épreuves diagnostiques au regard de chacune des six indications d'emploi prévues pour les chapitres du *Manuel terrestre* traitant d'une maladie spécifique, au lieu des épreuves prescrites et de substitution.
- Fournir des informations actualisées sur le transport d'échantillons, ainsi que des informations sur les conservateurs appropriés, etc.
- Fournir les protocoles détaillés des trois nouvelles techniques diagnostiques dont les demandes de validation ont été examinées et approuvées par la Commission des normes biologiques : un test rapide direct d'immunohistochimie (dRIT), une amplification en chaîne par la polymérase couplée à une transcription inverse (RT-PCR) classique et une RT-PCR en temps réel.
- Fournir le protocole détaillé du test direct aux anticorps fluorescents (DFA), qui est le test le plus courant pour le diagnostic de la rage.
- Dans un souci de cohérence, dans la section consacrée au protocole du test de neutralisation virale, supprimer la Figure 1 relative à l'utilisation de microplaques dans le test de neutralisation virale aux anticorps fluorescents, car aucun autre chapitre du *Manuel* préconisant ce test ne contient de schéma de ce type.
- Supprimer la phrase sur l'épreuve de neutralisation virale sur souris, car il est contraire à l'éthique de recourir à des souris de laboratoire dès lors qu'il existe des solutions alternatives faisant appel à la culture cellulaire ou à une épreuve immuno-enzymatique (ELISA), en vertu du principe des 3R³.

³ Les trois R : remplacement, réduction, raffinement. Voir l'article 7.8.3. du chapitre 7.8 du *Code terrestre* de l'OIE.

- Préciser qu'aucune des épreuves ELISA disponibles n'a été validée pour les besoins de la certification d'animaux dans le cadre des échanges ou des déplacements internationaux.

Les deux protocoles de RT-PCR proposés dans le chapitre ont été sélectionnés pour servir d'exemples validés, de sorte que leur description dans le chapitre ne vaut pas exclusion d'autres protocoles de PCR. Au cas où un laboratoire préférerait utiliser une méthode PCR autre que celles décrites dans le chapitre, la méthode choisie devra avoir été validée en respectant le niveau de validation des PCR données en exemple et posséder une sensibilité, une spécificité et une reproductibilité jugées équivalentes à celles-ci, sur la base d'éléments probants.

5. Terme de référence n° 3 : examen de la *Section C. Spécifications relatives aux vaccins du chapitre 2.1.17 du Manuel terrestre de l'OIE sur la rage*

Afin de procéder à l'harmonisation des textes de l'OMS et de l'OIE, le Groupe s'est référé au document suivant de l'OMS : *Oral Vaccination of Dogs against Rabies: Guidance for research on oral rabies vaccines and Field application of oral vaccination of dogs against rabies* [Vaccination antirabique orale des chiens : orientation pour la recherche sur les vaccins oraux contre la rage et application de terrain de la vaccination orale des chiens contre la rage], qui a servi de base pour les mises à jour apportées à cette section.

Après examen, le Groupe a proposé d'introduire les amendements suivants à la *Section C. Spécifications relatives aux vaccins* du chapitre sur la rage :

- Supprimer le Tableau 1 présentant les virus de la rage utilisés pour l'inoculation d'épreuve ou pour la fabrication de vaccins. Le Groupe a estimé que le rythme extrêmement rapide des avancées en matière de développement vaccinal ne permettait pas de garantir durablement la pertinence du tableau ; par ailleurs, celui-ci ne fournissait pas d'informations supplémentaires intéressantes pour les utilisateurs du *Manuel terrestre*.
- Fournir des informations sur la vaccination orale des chiens et sur les méthodes de fabrication de ces vaccins.
- Fournir des informations détaillées sur les exigences applicables aux appâts, en cohérence avec celles du document de l'OMS.

Bien nombre de vaccins recombinants nouveaux parmi ceux qui sont développés actuellement soient des vaccins vivants modifiés tout en étant dérivés des biotechnologies, le Groupe a décidé de conserver la présentation de ces deux catégories distinctes dans le chapitre.

6. Questions diverses.

Le Groupe a préparé un certain nombre de questions et de propositions qu'elle soumet à la considération de la Commission des normes biologiques de l'OIE.

6.1. Questions destinées à la Commission des normes biologiques de l'OIE concernant le chapitre du *Manuel terrestre sur la rage*

1. La section C, *Spécifications relatives aux vaccins*, préconise la réalisation de tests sur le produit final. Le Groupe a souhaité savoir de quel produit final il s'agit exactement. S'agit-il de l'appât vaccinal (au sens de la Pharmacopée européenne) ou bien de l'appât dans son conditionnement primaire (blister/sachet) ?
2. L'OMS recommande d'effectuer des tests d'innocuité sur des primates non humains. Le Groupe a fait observer que des efforts étaient déployés actuellement à l'échelle internationale concernant cette question délicate. La vaccination orale des chiens étant une mesure de lutte complémentaire, le Groupe s'est demandé si la conduite de ces tests d'innocuité était justifiée. Le Groupe a également signalé que pour s'assurer d'un niveau de pathogénicité résiduelle inférieur à 1 %, il fallait tester au minimum 300 animaux. Enfin, le Groupe a souhaité savoir en quoi le fait de tester des primates non humains et des souris immunodéprimées pouvait apporter des réponses concernant l'innocuité du produit pour l'être humain.
3. Concernant la section C., 3.2.2, *Méthodes de fabrication*, iii) *Contrôle des lots/séries de produit fini*, e) *Tests d'activité sur les lots/séries*, le Groupe a souhaité savoir pourquoi l'activité des vaccins issus des biotechnologies était mesurée par titrage viral, ce qui n'était pas le cas de l'activité des vaccins vivants modifiés.
4. Le chapitre prévoit de tester les vaccins vivants modifiés pour la réversion vers la virulence (conformément aux dispositions du chapitre 1.1.8), en procédant par inoculation à l'animal hôte ou, en cas d'impossibilité, par des procédures *in vitro*. La Pharmacopée européenne préconise d'effectuer ces tests par inoculation au souriceau. Faut-il modifier le chapitre pour se conformer aux dispositions de la Pharmacopée européenne ?

5. La section 3.1.3 du document de l'OMS intitulé *Oral Vaccination of Dogs against Rabies: Guidance for research on oral rabies vaccines and Field application of oral vaccination of dogs against rabies [Vaccination antirabique orale des chiens : orientation pour la recherche sur les vaccins oraux contre la rage et application de terrain de la vaccination orale des chiens contre la rage]* sur l'innocuité pour les espèces non cibles recommande de donner au chien l'équivalent de 10 fois la dose du vaccin utilisable sur le terrain. Il est également précisé dans ce document que « ces études doivent englober les catégories présentant une sensibilité particulière (par exemple, les jeunes, les femelles en gestation) ou un risque accru de transmettre le virus vaccinal à l'être humain ». Le Groupe a estimé que la sélection d'animaux jeunes ou en gestation ne reposait sur aucun fondement scientifique.
6. La section 3.3.2, *Dispositions relatives à la sécurité, i), Vaccins vivants modifiés, a) Chez les espèces cibles* prévoit la disposition suivante : « pour les essais d'innocuité du surdosage, il sera administré à dix animaux (âgés de moins de six mois s'il s'agit d'animaux sauvages ou de moins de dix mois s'il s'agit de chiens) une dose équivalente à dix fois la dose minimale efficace, par voie orale et de préférence en utilisant une seringue ». Le Groupe a souhaité connaître la raison de la différence d'âge à respecter selon qu'il s'agit d'animaux sauvages ou de chiens.
7. La section 3.3.2, *Dispositions relatives à la sécurité, i), Vaccins vivants modifiés, b) Chez les espèces non cibles* prévoit de maintenir les animaux en observation pendant 30 jours après la vaccination, tandis que dans la section 3.3.2, *Dispositions relatives à la sécurité, ii), Vaccins dérivés des biotechnologies, b) Chez les espèces non cibles*, cette période se limite à 14 jours. Le Groupe a souhaité connaître la raison de cette différence.

6.2. Recommandations relatives aux chapitres du Manuel terrestre de l'OIE dédiés à une maladie spécifique

1. Le Groupe a proposé à la Commission que les protocoles de tests détaillés soient déplacés du corps du texte des chapitres à la fin de ceux-ci, sous forme d'annexe.
2. Le Groupe a proposé d'ajouter un schéma opérationnel montrant l'ordre dans lequel effectuer les tests diagnostiques, en fonction de l'objectif recherché et des résultats obtenus.

7. Finalisation et adoption du projet de rapport

Le Groupe a finalisé et adopté le projet de rapport.

Le projet de chapitre révisé sera distribué à l'ensemble des Laboratoires de référence de l'OIE pour la rage, qui prépareront une version consensuelle qu'ils soumettront à la Commission des normes biologiques afin que celle-ci l'examine lors de sa réunion de septembre 2017. Une fois entériné par la Commission, le projet de chapitre sera distribué aux Pays membres en vue de recueillir leurs commentaires et de le présenter en mai 2018 pour adoption.

.../Annexes

**RAPPORT DE LA RÉUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE
CHARGÉ DU CHAPITRE DU MANUEL DES TESTS DE DIAGNOSTIC ET DES VACCINS
POUR LES ANIMAUX TERRESTRES DE L'OIE
SUR LA RAGE**

Paris, 9–11 mai 2017

Ordre du jour

1. Ouverture de la réunion
 2. Désignation du président et du rapporteur
 3. Terme de référence n°1 : examen de la section introductive du chapitre 2.1.17 du *Manuel terrestre* de l'OIE sur la rage
 4. Terme de référence n° 2 : examen de la *Section B. Techniques diagnostiques* du chapitre 2.1.17 du *Manuel terrestre* de l'OIE sur la rage
 5. Terme de référence n° 3 : examen de la *Section C. Spécifications relatives aux vaccins* du chapitre 2.1.17 du *Manuel terrestre* de l'OIE sur la rage
 6. Questions diverses
 7. Finalisation et adoption du projet de rapport.
-

**RAPPORT DE LA RÉUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE
CHARGÉ DU CHAPITRE DU MANUEL DES TESTS DE DIAGNOSTIC ET DES VACCINS
POUR LES ANIMAUX TERRESTRES DE L'OIE
SUR LA RAGE**

Paris, 9–11 mai 2017

MEMBRES

Dr Thomas Müller

(Président)

Institute of Molecular Virology and
Cell Biology, Friedrich-Loeffler
Institut, Federal Research Institute for
Animal Health, Südufer 10
D-17493 Greifswald - Insel Riems
ALLEMAGNE
Tél. : +49-38351 7 1659 / 1253
Email : Thomas.Mueller@fli.de

Dr Claude Taurai Sabeta

Onderstepoort Veterinary Institute
Rabies Unit
Private Bag X05
Onderstepoort 0110
AFRIQUE DU SUD
Tél. : +27-12 529 94 39
Email : sabetac@arc.agric.za

Prof. Changchun Tu

Diagnostic Laboratory for Rabies and
Wildlife Associated Zoonoses
Department of Virology, Changchun
Veterinary Research Institute (CVRI),
Chinese Academy of Agricultural
Sciences (CAAS), Liuying Xi Road
666, Jingyue Economic Development
Zone, Changchun 130122
CHINE (RÉP. POP. DE)
Tél. : +86-431 81.03.20.22
Email : changchun_tu@hotmail.com

REPRÉSENTANT DE LA COMMISSION DES NORMES BIOLOGIQUES

Dr Anthony Fooks

Virology Department, Animal and Plant
Health Agency, New Haw, Addlestone
Surrey KT15 3NB
ROYAUME-UNI
Tél. : +44-208 415.22.38
Email : tony.fooks@apha.gsi.gov.uk

SIÈGE DE L'OIE

Dre Monique Eloit

Directrice générale
OIE 12 rue de Prony
75017 Paris, FRANCE
Tél. : (33-1) 44.15.18.88
Fax : (33-1) 42.67.09.87
oiie@oiie.int

Dr Matthew Stone

Directeur général adjoint, Normes
internationales et sciences
m.stone@oiie.int

Sara Linnane

Éditrice scientifique, Service des
sciences et des nouvelles technologies
s.linnane@oiie.int

**RAPPORT DE LA RÉUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE
CHARGÉ DU CHAPITRE DU *MANUEL DES TESTS DE DIAGNOSTIC ET DES VACCINS*
POUR LES ANIMAUX TERRESTRES DE L'OIE
SUR LA RAGE**

Paris, 9–11 mai 2017

Termes de référence

Réviser de manière exhaustive et actualiser les sections suivantes du chapitre du *Manuel terrestre* sur la rage :

Introduction

Section B. Techniques diagnostiques : y compris l'ajout des tests récemment développés et validés et la suppression des tests devenus obsolètes ou qui ne sont plus utilisés

Section C. Dispositions relatives aux vaccins : y compris l'ajout de la vaccination orale des chiens et des procédés de fabrication de ces vaccins.
