



Organisation  
Mondiale  
de la Santé  
Animale

World  
Organisation  
for Animal  
Health

Organización  
Mundial  
de Sanidad  
Animal

Original : anglais  
septembre 2007

## RAPPORT DE LA RÉUNION DE LA COMMISSION DES NORMES BIOLOGIQUES

Paris, 25-27 septembre 2007

La Commission des normes biologiques de l'OIE s'est réunie au siège de l'OIE du 25 au 27 septembre 2007. Au nom du Docteur Bernard Vallat, Directeur général de l'OIE, le Docteur Gideon Brückner, Chef du Service scientifique et technique de l'OIE a accueilli les membres de la Commission, à savoir le Professeur Steven Edwards, Président, le Docteur Beverly Schmitt, vice-président, le Docteur Mehdi El Harrak, Secrétaire général, le Docteur Santanu K. Bandhopadhyay, membre de la Commission, ainsi qu'un expert participant, le Docteur Peter Wright, du Canada. Le Docteur James Pearson, éditeur consultant du *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres (Manuel terrestre)* a participé à la discussion sur les derniers changements apportés au *Manuel terrestre*, dont la parution est prévue pour 2008.

Le Docteur Vallat a rejoint ensuite la Commission et souligné que les succès des premiers projets de jumelage seront autant d'incitations pour que d'autres laboratoires participent. L'objectif du projet est d'améliorer la capacité des laboratoires dans les pays en développement, sans nécessairement que tous les laboratoires demandeurs acquièrent le statut de Laboratoire de référence à l'issue du jumelage. Lors de l'examen des candidatures, il conviendra de veiller à l'équilibre entre les régions et les maladies ainsi couvertes.

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

### 1. Laboratoires de référence et Centres collaborateurs de l'OIE

#### 1.1. Nouvelles candidatures au statut de Centre collaborateur et de Laboratoire de référence

La Commission a examiné les candidatures suivantes au statut de Centre collaborateur de l'OIE :

La Commission recommande l'acceptation de la candidature de l'École inter-États des sciences et médecine vétérinaires (EISMV) de Dakar, SÉNÉGAL, en tant que *Centre collaborateur de l'OIE pour la formation des agents des Services vétérinaires officiels et pour le diagnostic des maladies animales infectieuses et des zoonoses en Afrique tropicale*.

Tél. : (221) 865.10.08 ; Fax : (221) 825.42.83 ; E-mail : tekoagbo2001@yahoo.fr.

La Commission recommande l'acceptation de principe du Centre d'études et de recherches vétérinaires et agrochimiques (CERVA) d'Ukkel, BELGIQUE en tant que Centre collaborateur de l'OIE ; la Commission suggère toutefois de remplacer le titre. L'intitulé modifié serait donc : *Centre collaborateur de l'OIE pour la validation et l'assurance qualité et/contrôle qualité des épreuves diagnostiques et des vaccins contre les maladies vésiculeuses en Europe*.

Tél. : (+32-2) 379.04.00 ; Fax : (+32-2) 379.06.66 ; E-mail : kris.de.clercq@var.fgov.be. Cette proposition sera transmise à la Commission administrative.

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

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

Institut national de recherche vétérinaire, POLOGNE

Tél. : (+48-81) 886.30.51 ; Fax : (+48-81) 886.25.95; E-mail : jkuzmak@piwet.pulawy.pl

Expert de référence désigné : Docteur Jacek Kuzmak.

*Laboratoire de référence de l'OIE pour la loque américaine des abeilles mellifères*

Laboratorio de Loque Americana de la Unidad de Bacteriología del Centro de Investigaciones en Fitopatología (CIDEFI), ARGENTINE

Tél. : (+54-221) 4236758 ext. 423 ; Fax : (+54-221) 425 2346 ; E-mail : amalippi@netverk.com.ar

alippi@biol.unlp.edu.ar

Expert de référence désigné : Docteure Adriana M. Alippi.

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

Onderstepoort Veterinary Institute, Exotic Diseases Division, AFRIQUE DU SUD

Tél. : (+27-12) 529.95.92 ; Fax : (+27-12) 529.92.49 ; E-mail : vosloow@arc.agric.za

Expert de référence désigné : Docteure Wilna Vosloo.

*Laboratoire de référence de l'OIE pour la diarrhée virale bovine*

Elizabeth Macarthur Agriculture Institute (EMAI), AUSTRALIE

Tél. : (+61-2) 46.40.63.31 ; Fax : (+61-2) 46.40.64.29 ; E-mail : peter.kirkland@dpi.nsw.gov.au

Expert de référence désigné : Docteur Peter D. Kirkland.

D'autres candidatures reçues requièrent des éclaircissements complémentaires ou ne répondent pas aux conditions requises pour un Laboratoire de référence de l'OIE. La Commission a décidé que les désignations des Laboratoires de référence devaient se limiter aux maladies figurant sur la Liste de l'OIE, avec une ou deux exceptions qui seront décidées au cas par cas. Elle a également confirmé que l'intitulé correct est : « Laboratoire de référence de l'OIE pour [nom de la maladie] ».

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

L'OIE a été informée des changements d'experts intervenant dans les activités des Laboratoires de référence de l'OIE. La Commission recommande d'accepter ces nouveaux experts :

*Leucose bovine enzootique*

Le Docteur Thomas Vahlenkamp en remplacement du Docteur Dagmar Beier au Friedrich-Loeffler-Institute, Wusterhausen/ Dosse, ALLEMAGNE.

*Encéphalopathie spongiforme bovine et tremblante*

La Docteure Marion Simmons en remplacement du Docteur Danny Matthews au VLA Weybridge, ROYAUME-UNI.

*Métrite contagieuse équine*

Monsieur Paul Todd en remplacement de Monsieur Peter Heath au VLA Bury St Edmunds, ROYAUME-UNI.

## **1.3. Le point sur le jumelage – examen du « Manuel du jumelage »**

Monsieur Keith Hamilton a présenté un projet de Manuel du jumelage de laboratoires. Les objectifs de ce projet ont été discutés, à savoir, renforcer les capacités des laboratoires des pays en développement et accroître le nombre de Laboratoires de référence dans ces pays. Il est essentiel que les laboratoires candidats puissent faire valoir leur viabilité à long terme et leur fiabilité. Le manuel du jumelage sera distribué par voie électronique aux membres de la Commission afin de recueillir leurs commentaires. Il sera également adressé à la Commission des normes sanitaires pour les animaux aquatiques afin de vérifier que les laboratoires pour les maladies des animaux aquatiques sont dûment pris en compte. Les Centres collaborateurs peuvent présenter leur candidature à un projet de jumelage dès lors qu'ils relèvent d'un laboratoire doté d'un niveau de qualité approprié.

## **1.4. Examen des demandes de jumelage**

Une proposition de projet de jumelage entre l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie (IZSVE), Italie et le Russian Federal Centre for Animal Health (FGI-ARRIAH), Russie, a été reçue pour l'influenza aviaire et la maladie de Newcastle. La Commission recommande d'accepter cette proposition et transmet le dossier au Directeur général de l'OIE pour approbation du plan financier.

## **2. Standardisation internationale des épreuves de diagnostic et des vaccins**

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

*Influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) – Coordinateur : Docteur P. Selleck, Australian Animal Health Laboratory (AAHL), Geelong, Victoria, Australie*

Le Docteur Selleck a informé la Commission que la préparation du sérum de référence de l'OIE pour l'épreuve d'immunodiffusion en gélose (AGID<sup>1</sup>) pour l'influenza aviaire est en bonne voie. La Commission encourage le Docteur Selleck à poursuivre ses efforts.

*Leucose bovine enzootique (LBE) – PCR<sup>2</sup>*

Suite à la suppression du statut de Laboratoire de référence de l'OIE du laboratoire de Suède, le nouvel expert désigné en Allemagne et l'expert du nouveau Laboratoire de référence proposé en Pologne sont invités à poursuivre le projet de développement d'un protocole standardisé de PCR pour la leucose bovine enzootique.

*Brucellose ovine et caprine – Coordinatrice : Mme J. Stack, VLA Weybridge, Royaume-Uni*

Madame J. Stack a annoncé que le développement du sérum candidat se poursuit. La Commission encourage Madame Stack à persévérer sur cette voie si importante.

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

Le Docteur Nielsen a donné des éclaircissements à la Commission sur l'état d'avancement de ce projet. La Commission invite les laboratoires participants à envoyer leurs résultats au Docteur Nielsen.

### **2.2. Standardisation de la production de tuberculine**

La Commission a pris note de l'initiative de plusieurs laboratoires d'Amérique du Sud visant à standardiser leur production de tuberculine. La Commission estime qu'il s'agit d'une question trop complexe pour tenter une standardisation au niveau mondial ; elle encourage néanmoins les laboratoires d'Amérique du Sud à poursuivre leurs efforts en vue d'une harmonisation régionale en tant que première étape.

## **3. Liste des épreuves prescrites et des épreuves de substitution**

### **3.1. Nécessité d'une PCR permettant de différencier le virus de la peste équine de celui de l'encéphalose équine**

Un rapport reçu de l'Onderstepoort Veterinary Institute signale l'existence d'une réactivité croisée du virus de la peste équine avec celui de l'encéphalose équine à la PCR semi-nichée pour la peste équine. Il s'avère donc nécessaire de mettre au point une PCR pouvant différencier ces virus. Après avoir consulté la Commission du Code, la Commission des normes biologiques a décidé d'adresser un courrier aux chercheurs pour les remercier de cette information et leur suggérer de contacter le Délégué de leur pays afin d'étudier l'opportunité d'inscrire l'encéphalose équine sur la Liste de l'OIE.

### **3.2. Un nouveau test de fixation du complément pour la dourine**

L'Association nationale vétérinaire des éleveurs de chevaux et de chameaux du Kazakhstan a adressé à la Commission un dossier relatif à une nouvelle méthode de fixation du complément pour la dourine. Le Laboratoire de référence de l'OIE sera invité à se prononcer à cet égard. En attendant, les chercheurs qui ont mis au point ce test sont invités à fournir des précisions sur sa sensibilité et spécificité diagnostiques.

### **3.3. Révision de la liste des épreuves prescrites et des épreuves de substitution**

La Commission a examiné la liste actuelle des épreuves prescrites et des épreuves de substitution à la lumière des chapitres du *Code terrestre* récemment adoptés ou proposés.

---

1 AGID: immunodiffusion en gélose

2 PCR: amplification en chaîne par la polymérase

Concernant la peste équine, il est nécessaire de valider des épreuves pour l'identification de l'agent causal afin que des outils soient disponibles en prévision des nouvelles exigences du *Code terrestre*.

En ce qui concerne la fièvre de West Nile, la Commission des normes biologiques et la Commission du Code ont examiné la proposition de test prescrit pour les canards et les oies faisant l'objet d'échanges internationaux. Alors qu'une PCR a été validée pour diagnostiquer la maladie chez le cheval, il n'existe pas encore de PCR adaptée et validée pour une utilisation chez le canard et l'oie, qui sont pourtant les espèces jouant le plus grand rôle dans la transmission.

#### **3.4. Suivi de la dernière réunion – méthode ELISA<sup>3</sup> pour la rage**

Le Docteur F. Cliquet avait fait savoir à l'OIE que les résultats des études comparatives inter-laboratoires sur l'utilisation de la trousse ELISA figurant au registre de l'OIE ne sont pas encore disponibles. Ces études sont en cours de finalisation et la Commission tient beaucoup à voir une évaluation comparative inter-laboratoires portant sur toutes les troussees disponibles.

### **4. Groupes ad hoc**

#### **4.1. Groupe ad hoc sur la biotechnologie**

La Docteure Tomoko Ishibashi a présenté à la Commission le rapport sur les activités du Groupe ad hoc sur la biotechnologie. Le rapport de la réunion du Groupe figure à l'annexe III. Le Groupe ad hoc a rédigé des lignes directrices pour le transfert nucléaire de cellules somatiques (voir l'annexe III du rapport du Groupe ad hoc), et propose leur inclusion au *Code terrestre*. Les Pays Membres sont invités à renvoyer leurs commentaires sur ce projet avant la fin du mois de décembre 2007 afin qu'ils soient transmis à la Commission des normes biologiques et à la Commission du Code pour examen. Le Groupe ad hoc a également préparé un projet de lignes directrices pour les vaccins vétérinaires à ADN plasmidique (voir l'annexe IV du rapport du Groupe ad hoc) et propose d'envisager son inclusion dans le *Manuel terrestre*. Il a été décidé que le mandat du Groupe ad hoc couvrirait effectivement les animaux génétiquement modifiés, mais que les aspects relatifs à la traçabilité de ces animaux devraient être traités en collaboration avec le Groupe ad hoc sur la traçabilité. La Commission a proposé qu'un expert du Groupe ad hoc sur la biotechnologie participe à la prochaine réunion du Groupe ad hoc sur la traçabilité. La Commission des normes biologiques a approuvé la proposition du Groupe ad hoc sur la biotechnologie de préparer des documents de travail sur un certain nombre de sujets, énoncés dans le rapport (section 13, alinéa 2). L'information sur les programmes de vaccination devra être intégrée aux autres thèmes. En outre, la Commission a demandé qu'un document de travail soit consacré à la nanotechnologie. La Commission a également entériné la proposition du Groupe de préparer de nouveaux chapitres pour le *Manuel terrestre* (section 13, alinéa 3). Elle considère que les vaccins DIVA<sup>4</sup> et leurs tests compagnons n'ont pas à faire l'objet d'un chapitre séparé mais qu'ils doivent être décrits dans les chapitres sur les maladies chaque fois que nécessaire.

#### **4.2. Le point sur l'antibiorésistance**

Le Docteur Ishibashi a annoncé à la Commission qu'une réunion conjointe de l'OIE, l'OMS<sup>5</sup> et la FAO<sup>6</sup> se tiendra en novembre à Rome, Italie, sur le thème des antimicrobiens à usage vétérinaire d'importance cruciale. Les trois organisations ont désigné 15 experts pour participer à cette réunion. L'objectif de la réunion est que les trois organisations conviennent d'une politique à suivre concernant les deux listes d'antimicrobiens d'importance cruciale (celle pour la médecine humaine et celle pour la médecine vétérinaire).

### **5. Examen des lignes directrices de l'OIE**

La nouvelle édition de l'ouvrage « Norme de qualité et lignes directrices de l'OIE applicables aux laboratoires vétérinaires » a été finalisée et revue. Cette deuxième édition devrait paraître à la fin de l'année 2007.

---

3 ELISA: titrage immuno-enzymatique

4 DIVA: vaccins et tests compagnons permettant de différencier les animaux infectés des animaux vaccinés

5 OMS: Organisation mondiale de la santé

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

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

Pour l'examen de cette question, le Docteur James Pearson, consultant rédacteur, s'est joint à la Commission.

La sixième édition du *Manuel* a été adoptée par le Comité international en mai 2007 avec la condition que la Commission puisse introduire des corrections de dernière minute. Les commentaires reçus des Pays Membres ont été examinés par le Docteur Pearson et les modifications nécessaires ont été introduites dans la plupart des chapitres ; il reste néanmoins quelques chapitres à vérifier. Les chapitres modifiés sont retournés à leurs auteurs afin que ces derniers procèdent à une ultime révision et correction et répondent aux questions éventuelles. Cette nouvelle édition devrait paraître au cours du premier trimestre 2008. Le Docteur Pearson s'est arrêté sur certains chapitres qui ont fait l'objet de nombreux commentaires de la part des Pays Membres et il a demandé à la Commission de lui prêter son concours sur ces questions.

Le Docteur François Diaz a indiqué à la Commission que la traduction française de l'édition 2005 du *Manuel terrestre* est désormais disponible en ligne sur le site web de l'OIE. La version espagnole sera bientôt disponible sur le web. Les traductions française et espagnole de l'édition 2008 devraient être disponibles dans un délai de 6 à 8 mois après la publication de la version anglaise.

## **7. Registre des épreuves de diagnostic validées et certifiées par l'OIE**

### **7.1. Procédure de l'OIE – Évaluation finale des rapports transmis à la Commission pour avis**

La Commission a approuvé le rapport remis par les experts chargés d'examiner la demande relative au western blot Prionics Check pour l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et recommande l'acceptation de cette épreuve en tant que test de diagnostic pour l'ESB pour les trois catégories proposées. Si le Comité international entérine cette recommandation, la trousse de diagnostic sera inscrite au Registre de l'OIE.

### **7.2. Questions soulevées au sujet du Registre de l'OIE**

Une demande d'information a été formulée quant aux données ayant servi à valider le kit ELISA certifié par l'OIE pour le diagnostic de la rage. La Commission recommande d'adresser aux fabricants une demande d'autorisation permettant à l'OIE de publier cette information de manière synthétique sur son site web. Le Docteur Diaz préparera à cet effet un projet de modèle de résumé.

Un laboratoire de biotechnologie a présenté une demande de certification pour une PCR en kit utilisable aux fins de traçabilité animale. La Commission est d'avis que cette demande sort du cadre du processus de certification, dont l'objet est spécifiquement d'évaluer les méthodes de test utilisées pour le diagnostic des maladies infectieuses.

### **7.3. Réunion avec l'AEFRV (Association européenne des fabricants de réactifs vétérinaires)**

Le Docteur Diaz a présenté l'ordre du jour de la réunion qui aura lieu le 28 septembre pour examiner avec l'AEFRV la procédure de l'OIE pour la validation et l'enregistrement des épreuves diagnostiques. Le rapport de cette réunion sera transmis à la Commission.

## **8. Suites données à la Session générale**

Lors de la Session générale de mai dernier, un Délégué a exprimé le souhait que la Commission convoque un Groupe ad hoc chargé d'examiner les méthodes de diagnostic des maladies infectieuses des dromadaires. La Commission a demandé à l'OIE de contacter les pays intéressés en les invitant à proposer des noms d'experts susceptibles de participer à ce groupe. Il conviendra de rédiger un projet de mandat et d'identifier les domaines prioritaires, les maladies visées, ainsi que l'adéquation et la validation des trousse de diagnostic disponibles pour les dromadaires.

La Commission est d'avis qu'une démarche similaire devra être envisagée à l'avenir pour le diagnostic des maladies du buffle d'eau.

## 9. Relation avec les autres Commissions

La Commission des normes biologiques et la Commission du Code ont tenu une réunion conjointe.

### 9.1. Rhinopneumonie équine

Il a été décidé que le nom de la maladie inscrite sur la Liste de l'OIE serait maintenu (rhinopneumonie équine). Néanmoins, le chapitre du *Code terrestre* est rédigé de telle manière que seule l'infection par l'herpèsvirus équin de type 1 (EHV-1) est couverte par la réglementation applicable aux échanges et aux transferts internationaux, alors que le chapitre du *Manuel terrestre* décrit les signes cliniques et les techniques de diagnostic pour les infections par l'EHV-1 et l'EHV-4. L'une des prescriptions du *Code terrestre* stipule que les chevaux devront n'avoir « présenté aucun signe clinique d'infection par l'herpèsvirus de type 1 des équidés le jour de leur chargement, ni durant les 21 jours précédents ». Il est souhaitable de demander des orientations aux Laboratoires de référence afin de préciser cette terminologie.

### 9.2. Proposition de supprimer du *Code terrestre* et d'inclure dans le *Manuel terrestre* l'information sur l'analyse de risque relative aux vaccins vétérinaires et aux produits biologiques à usage vétérinaire

La Commission a accepté que les textes du *Code terrestre* qui traitent de l'analyse de risque relative aux vaccins vétérinaires et aux produits biologiques soient annexés aux chapitres introductifs du *Manuel terrestre* pertinents, à savoir, respectivement, celui sur les principes de fabrication des vaccins et celui sur le contrôle de la stérilité des produits biologiques.

### 9.3. Outil PVS de l'OIE (Outil de l'OIE pour l'évaluation des performances des Services vétérinaires)

La Commission a fourni à la Commission du Code des éléments d'information sur les aspects de cet outil qui concernent l'évaluation des laboratoires.

### 9.4. Tuberculose bovine – épreuves prescrites

Un Délégué avait suggéré l'adoption de l'interféron gamma en tant qu'épreuve prescrite. Il conviendra de demander quelques orientations aux Laboratoires de référence concernant le statut de validation de cette épreuve de manière à réexaminer la question lors de la prochaine réunion.

### 9.5. Tests DIVA pour la peste porcine classique

L'approche DIVA appliquée à la lutte contre la peste porcine classique est prometteuse mais son efficacité n'est pas entièrement démontrée. Des données de validation complémentaires sont nécessaires avant que ces tests puissent être recommandés. Les Commissions ont rédigé un texte sur cette question à inclure dans le chapitre du *Code terrestre*.

### 9.6. Rage

Les Commissions ont examiné le problème de l'infection due aux lyssavirus des chauves-souris et de ses conséquences pour le statut sanitaire des pays. La Commission est d'avis de considérer toute infection due à un lyssavirus comme un cas de rage, tout en reconnaissant que dans certains pays les lyssavirus circulent chez les chauves-souris sans atteindre les populations d'animaux domestiques, à quelques exceptions près. Cette information sera prise en compte par la Commission du Code au moment de rédiger le chapitre sur la rage.

## 10. Questions diverses

### 10.1. Le point sur le réseau OFFLU<sup>7</sup>

Le Docteur Edwards a présenté à la Commission la situation du réseau OFFLU. Le Comité directeur se réunira en octobre pour examiner l'état d'avancement du réseau et fixer les priorités des activités futures. Une réunion technique se tiendra en novembre pour examiner les résultats des programmes de vaccination en Indonésie et l'application des outils de cartographie génique et antigénique. Grâce à un financement de l'OFFLU, un post-doctorant est en cours de nomination au VLA de Weybridge. Monsieur Keith Hamilton a également été mis à disposition du siège de l'OIE pour soutenir le réseau OFFLU en liaison avec la FAO ; il se consacre également aux projets de jumelage entre laboratoires OIE.

---

7 OFFLU: Réseau scientifique mondial conjoint OIE/FAO pour le contrôle de l'influenza aviaire

## **10.2. Le point sur le séminaire de l'OIE sur la biotechnologie en marge du symposium de la WAVLD<sup>8</sup>**

La Commission a pris note du programme définitif du Séminaire OIE sur la biotechnologie en Australie.

## **10.3. Fiches de maladies élaborées par l'Iowa State University (Centre collaborateur de l'OIE)**

La Commission a pris note de l'initiative de remplacer les fiches techniques de l'OIE sur les maladies, devenues obsolètes, par un lien vers les fiches rédigées par l'Iowa State University. Cette institution préparera de nouvelles fiches afin que toutes les maladies de la liste de l'OIE soient décrites.

## **10.4. La biosécurité au laboratoire à la lumière des récents foyers de fièvre aphteuse au Royaume-Uni**

La Déléguée du Royaume-Uni avait posé la question de savoir si des leçons pouvaient être tirées et diffusées au sein de la communauté internationale au sujet des récents foyers de fièvre aphteuse survenus dans son pays. Après avoir examiné les normes actuelles de l'OIE en matière de biosécurité et de sécurité biologique, la Commission a conclu que ces normes sont appropriées et adaptées au but qui leur est assigné. Elle a néanmoins relevé un certain nombre de points qui pourront être approfondis lors de la révision du chapitre concerné :

- Les effluents contaminés doivent être maintenus dans des conditions de confinement et les unités de traitement des effluents doivent se trouver aussi près que possible de la source.
- La question des méthodes de décontamination utilisées pour le traitement d'effluents devra être examinée de plus près par les experts. La Commission est d'avis que les petites quantités d'effluents, résultant par exemple des activités de diagnostic, peuvent être décontaminées par des méthodes chimiques ; en revanche, les volumes plus importants générés par la culture de micro-organismes à grande échelle, notamment lors de la fabrication de vaccin, devront être soumis à un traitement thermique validé.
- Les sites produisant de grandes quantités d'agents pathogènes à de fortes concentrations pour la fabrication de vaccin doivent satisfaire aux normes les plus strictes de confinement.
- Les laboratoires et les sites à niveau élevé de confinement doivent exercer un contrôle rigoureux de l'accès des personnes et des véhicules et tenir un registre des visites.
- Des procédures opérationnelles écrites doivent être en place et couvrir chaque aspect de la biosécurité. Un agent responsable de la biosécurité assurera le contrôle de conformité avec les procédures opérationnelles. Cet agent sera nommé en veillant à exclure tout conflit d'intérêt entre cette fonction et d'autres responsabilités exercées au sein de l'entreprise.
- Les pouvoirs publics ou les propriétaires privés des sites doivent savoir que les laboratoires de niveau de confinement élevé ont un coût d'entretien également très élevé ; par conséquent, ils prendront les dispositions financières nécessaires pour assurer la durabilité des procédures opérationnelles.

## **10.5. Inventaire mondial des normes de qualité des laboratoires et des Systèmes externes d'assurance qualité**

La Commission a pris note du rapport de mission rédigé par Mademoiselle Linnane et le Docteur Diaz, décrivant une initiative conjointe de l'OIE, l'OMS et la FAO pour la collecte d'informations au moyen d'un questionnaire en ligne sur les systèmes de qualité des laboratoires et les systèmes externes d'assurance qualité (EQAS). L'enquête a été annoncée sur les sites web des organisations participant à l'opération et les questionnaires seront hébergés sur la page de données du site de l'OMS. Les résultats seront présentés sous forme de base de données ou de rapport, avec des données quantitatives et qualitatives, en fonction du succès rencontré et du volume des informations reçues.

## **10.6. Proposition de Lignes directrices sur l'harmonisation des notices accompagnant les médicaments vétérinaires**

La Commission a reçu du Représentant régional de l'OIE pour les Amériques un projet de lignes directrices. Tout en reconnaissant l'intérêt théorique de cette proposition, la Commission la considère pour l'instant irréalisable et ne recommande pas d'y donner suite.

---

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

**10.7. Orientations de la Banque mondiale pour l'évaluation des laboratoires**

La Commission a indiqué qu'elle était prête à aider la Banque mondiale à préparer des orientations pour l'évaluation des laboratoires, préalable à une demande de financement.

**10.8. Deuxième Conférence des Laboratoires de référence et des Centres collaborateurs de l'OIE**

La Commission a réaffirmé sa recommandation que l'OIE organise une deuxième conférence, si possible parallèlement à la prochaine Conférence de la WAVLD qui se tiendra en Espagne en 2009.

**10.9. Dates des prochaines réunions de la Commission des normes biologiques**

La prochaine réunion de la Commission est prévue du 22 au 24 janvier 2008. La réunion suivante se tiendra du 23 au 25 septembre 2008 à Paris.

---

.../Annexes



## RÉUNION DE LA COMMISSION DES NORMES BIOLOGIQUES

Paris, 25-27 septembre 2007

---

### Ordre du jour

1. Laboratoires de référence et Centres collaborateurs de l'OIE
2. Standardisation internationale des épreuves de diagnostic et des vaccins
3. Liste des épreuves prescrites et des épreuves de substitution
4. Groupes ad hoc
5. Examen des lignes directrices de l'OIE
6. *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres*
7. Registre des épreuves de diagnostic de l'OIE
8. Suites données à la Session générale
9. Relation avec les autres Commissions
10. Questions diverses



**RÉUNION DE LA COMMISSION DES NORMES BIOLOGIQUES**  
**Paris, 25-27 septembre 2007**

**Liste des participants**

**MEMBRES**

**Prof. Steven Edwards** (*Président*)

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

**Dr Beverly Schmitt**

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

**Dr Mehdi El Harrak**

(*Secrétaire général*)  
 Chef du Département de 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

**Dr Santanu K. Bandhopadhyay**

Department of Animal Husbandry and  
 Dairying, Ministry of Agriculture,  
 Dr Rajendra Prasad Road, Room  
 No. 234, Krishi Bhavan, New Delhi  
 110001  
 INDE  
 Tél. : (91-11) 233.84.146  
 Fax : (91-11) 233.82.192  
 skbandy@email.com

**Dr Vladimir Drygin**

(*Excusé*)  
 Federal Service for Veterinary &  
 Phytosanitary Surveillance, Federal  
 Government Institution, FGI ARRIAH,  
 600901 Yur'evets, Vladimir  
 RUSSIE  
 Tél. : (4922) 26 38.77/06.14/19.14  
 Fax : (4922) 26 38.77/06.14/19.14  
 vdrygin@yandex.ru

**EXPERT**

**Dr Peter Wright**

Fisheries and Oceans Canada,  
 343 University Avenue, Moncton,  
 New Brunswick, NB E1C 9B6  
 CANADA  
 Tél. : (1-506) 851.29.48  
 Fax : (1-506) 851.20.79  
 WrightPf@DFO-MPO.GC.CA

**Dr Adama Diallo**

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

**ÉDITEUR CONSULTANT DU MANUEL  
 TERRESTRE**

**Dr James E. Pearson**

4016 Phoenix  
 Ames, Iowa 50014  
 ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE  
 Tél. : (1-515) 292.94.35  
 jpearson34@aol.com

**BUREAU CENTRAL 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 Gideon Brückner**

Chef du Service scientifique et  
 technique,  
 g.bruckner@oie.int

**Dre Tomoko Ishibashi**

Adjointe au Chef du Service  
 scientifique et technique,  
 t.ishibashi@oie.int

**Mme Sara Linnane**

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

**Dr François Diaz**

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

**M. Keith Hamilton**

Coordinateur OFFLU  
 Service scientifique et technique,  
 k.hamilton@oie.int



## RAPPORT DE LA RÉUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE SUR LA BIOTECHNOLOGIE

Paris, 12-14 juin 2007

---

Une réunion du Groupe ad hoc de l'OIE sur la biotechnologie s'est tenue du 12 au 14 juin 2007 au siège de l'OIE. La réunion a été présidée par le Professeur Sándor Belak. Le Docteur Cyril G. Gay a été nommé rapporteur. L'ordre du jour et la liste des participants figurent respectivement dans les Annexes I et II. Il a été décidé que la prochaine réunion du Groupe ad hoc sur la biotechnologie se tiendrait six mois après la présente réunion.

### 1. Introduction

Le Docteur Gideon Brückner, Chef du Service scientifique et technique a accueilli les membres du Groupe ad hoc au nom du Docteur Bernard Vallat, Directeur général de l'OIE. Après avoir présenté le Docteur Belak, nouveau président du Groupe ad hoc, le Docteur Brückner a annoncé que le Professeur Paul-Pierre Pastoret coprésiderait provisoirement le Groupe.

Le Docteur Brückner a expliqué que l'objet du Groupe ad hoc est d'examiner les aspects scientifiques et techniques de la biotechnologie ayant une incidence sur la santé animale. La bienveillance animale, la traçabilité et la sécurité sanitaire des aliments sont traités par d'autres groupes d'experts de l'OIE. Lorsque la biotechnologie animale a une incidence sur la sécurité sanitaire des aliments ou sur la bienveillance animale, les lignes directrices préparées par le Groupe ad hoc devront indiquer que ces aspects sont du ressort des groupes d'experts de l'OIE concernés.

### 2. Révision du mandat du Groupe ad hoc

Le Groupe ad hoc a recommandé d'ajouter les technologies fondées sur l'ARN parmi les objectifs de sa mission. Ces nouvelles technologies évoluent très rapidement, avec de nouvelles applications relatives à la maîtrise des agents pathogènes, au contrôle biologique des insectes, aux traitements biothérapeutiques et aux médicaments.

Le Groupe a également décidé d'améliorer son mandat en distinguant clairement les différentes catégories de biotechnologies animales (par exemple, les techniques transgéniques par opposition aux techniques de clonage) et les fonctions biologiques concernées (par exemple, les fonctions somatiques par opposition à celles de la lignée germinale / hérédité).

### 3. Rapport sur les résultats de la 75<sup>e</sup> Session générale – adoption du *Manuel terrestre*

Lors de la dernière Session générale, les Pays Membres de l'OIE n'ont posé aucune question ni soulevé de problèmes spécifiques relatifs à la biotechnologie ; le rapport du Président de la Commission des normes biologiques, qui présentait les activités du Groupe ad hoc, a été entériné.

### 4. Rapport de la réunion du Groupe spécial intergouvernemental du Codex sur les aliments issus de la biotechnologie

Le Groupe a pris connaissance du rapport de la réunion du Groupe spécial intergouvernemental du Codex sur les aliments issus de la biotechnologie, qui s'est tenu à Chiba (Japon), en 2006. Les points suivants ont été examinés : 1) catégories d'animaux concernées par le Codex et nécessité de prendre en compte la bienveillance animale ; 2) sécurité sanitaire du bétail destiné exclusivement à la consommation ; 3) dangers liés à l'allergénicité ; 4) utilisation des gènes de résistance aux antibiotiques en tant que marqueurs pour la sélection (l'avis unanime étant que ces gènes de résistance aux antibiotiques ne devraient pas être utilisés) ; 5) questions relatives au clonage de gènes dans la lignée germinale.

Il a été précisé que le Groupe spécial intergouvernemental du Codex s'occupe des questions liées aux animaux transgéniques (c'est-à-dire à ADN recombiné). À ce jour, le Groupe ad hoc a limité son examen aux seuls clones animaux. Le Groupe a également observé que la consultation d'experts FAO<sup>1</sup>/OMS<sup>2</sup> qui s'est réunie en février et en mars 2007 avait préconisé que l'OIE s'intéresse aux questions techniques et de sécurité sanitaire liées aux animaux transgéniques.

## 5. Aspects du clonage intéressant la santé animale

### 5.1. Lettre adressée aux États-Unis d'Amérique (USA)

Le Groupe a pris note d'une copie de la lettre adressée par le Docteur Vallat au Secrétaire à la santé et aux services sociaux américain, dans laquelle il confirme que l'OIE est naturellement investie dans tous les aspects de la biotechnologie qui ont une incidence sur la santé animale et décrit les activités du Groupe ad hoc, y compris les lignes directrices préparées par le Groupe sur les technologies de transfert nucléaire de cellules somatiques<sup>3</sup> appliquées aux clones animaux (voir l'annexe III). Cette lettre fournit des éclaircissements sur le rôle déterminant du Groupe ad hoc et explique, en particulier, que la sécurité sanitaire des produits destinés à l'alimentation humaine et dérivés d'animaux obtenus par TNCS ou de leur progéniture relève du mandat du Comité du Codex alimentarius.

Le Groupe a souligné que le Groupe spécial intergouvernemental du Codex sur les aliments issus de la biotechnologie ne s'occupe pas de la sécurité sanitaire des aliments dérivés des clones animaux et qu'il est donc souhaitable que les Commissions spécialisées de l'OIE abordent ces questions. Toutefois, le Groupe observe que cet aspect n'est actuellement pas pris en compte dans le mandat de l'OIE.

### 5.2. Discussion générale

Après avoir pris connaissance du document intitulé « Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés d'animaux à ADN recombiné » préparé par la Consultation mixte d'experts FAO/OMS qui s'était réunie du 28 février au 2 mars 2007 à Genève, Suisse, le Groupe ad hoc a fait les recommandations suivantes :

1. Le rapport de synthèse de cette consultation mentionne l'OIE en tant « qu'instance adaptée pour l'élaboration des lignes directrices pour l'utilisation sans risque de vecteurs dérivés de virus » chez les animaux à ADN recombiné.
2. Dans la partie centrale du rapport, il est indiqué que l'OIE devrait examiner les effets de certaines applications de gènes marqueurs et rapporteurs et de constructions génétiques non héréditaires sur la santé et le bien-être des animaux à ADN recombiné.
3. Dans la partie consacrée aux recommandations, il est préconisé que « les questions de santé animale devraient constituer une base pour la rédaction d'une directive pour la santé des animaux à ADN recombiné, semblable à celle qu'élabore l'OIE sur les clones animaux ».

## 6. Discussion sur le projet de Lignes directrices relatives au transfert nucléaire de cellules somatiques chez les animaux élevés pour la production et les chevaux

La Docteure Tomoko Ishibashi, adjointe au Chef du Service scientifique et technique de l'OIE a donné quelques précisions sur le déroulement futur de l'élaboration du projet de lignes directrices. Une fois la décision prise de publier ces lignes directrices dans le *Code sanitaire pour les animaux terrestres (Code terrestre)* ou dans le *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres (Manuel terrestre)*, il conviendra de revoir la présentation du texte en conséquence. Elle a demandé que le Groupe ad hoc finalise la rédaction des lignes directrices sur les TNCS.

Le Groupe ad hoc a demandé s'il existe un modèle de présentation normalisée pour les lignes directrices de l'OIE, car cela peut déterminer les questions à examiner ainsi que le niveau de technicité des lignes directrices définitives ; le Groupe a cité quelques exemples montrant que les informations contenues dans le *Code terrestre* ont une portée plus générale que celles du *Manuel terrestre*, qui sont plus techniques et plus détaillées. Il a été décidé que les lignes directrices sur les TNCS chez les animaux élevés pour la production et les chevaux, dans la mesure où elles contiennent des informations d'ordre général, trouveraient davantage leur place dans le *Code terrestre*.

<sup>1</sup> FAO: Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

<sup>2</sup> OMS: Organisation mondiale de la santé

<sup>3</sup> TNCS: transfert nucléaire de cellules somatiques

Les questions suivantes liées au projet de lignes directrices ont été portées à l'attention du Groupe ad hoc :

1. Production d'animaux – faut-il clarifier la signification du terme « animaux » ? Il a été décidé que, pour l'instant, les lignes directrices doivent s'en tenir au bétail et aux chevaux, et que les autres espèces (volailles, poissons et insectes) seraient prises en considération au fur et à mesure de l'évolution du clonage dans ces espèces.
2. S'agissant de savoir si le diagramme figurant dans les lignes directrices reflète correctement les discussions et les apports du Groupe ad hoc, celui-ci a confirmé que c'est bien le cas.
3. Est-il possible d'ajouter une référence afin de citer le document détaillé de l'IETS<sup>4</sup> intitulé « *Health Assessment and Care for Animals Involved in the Cloning Process* » (L'évaluation sanitaire et les soins pour les animaux intervenant dans le processus de clonage) afin d'étayer le thème des soins aux animaux ? Le Docteur Kochhar préside actuellement de groupe de travail de l'IETS qui a rédigé ce document ; celui-ci suit les lignes directrices préparées par le Groupe ad hoc, à savoir les nœuds de développement y sont basés sur le cycle de vie. Le Groupe ad hoc a sollicité un délai supplémentaire pour examiner ce document. Il a été recommandé que les lignes directrices citent le document de l'IETS, comme c'est le cas des documents officiels de l'OIE qui se réfèrent à l'IETS. À noter par ailleurs que toutes les références seront supprimées des lignes directrices lorsque celles-ci seront éditées pour être intégrées dans le *Code terrestre*.
4. Concernant le reclonage (clones de clones), il a été décidé de reformuler la phrase sur le manque d'informations, qui devient « Les premières informations sur le reclonage commencent seulement à être disponibles ».

Il a été recommandé de soumettre le projet de lignes directrices sur les TNCS chez les animaux élevés pour la production et les chevaux à l'évaluation de la *Commission des normes sanitaires pour les animaux terrestres* en vue de leur inclusion dans le *Code terrestre*. Le Groupe ad hoc approuve cette recommandation.

## 7. Le point sur les vaccins issus des biotechnologies

Le Groupe ad hoc est unanime pour demander au Directeur général de l'OIE que le Professeur Paul-Pierre Pastoret continue à participer aux activités du Groupe en qualité de membre. Son expertise dans le domaine de la vaccinologie et des normes est d'une aide précieuse pour les activités du Groupe ad hoc sur les chapitres traitant des nouvelles technologies de vaccination.

La parution de la sixième édition du *Manuel terrestre* de l'OIE est prévue pour 2008. Une révision accélérée des lignes directrices sur les vaccins issus des biotechnologies a été demandée. Les documents devront être soumis au plus tard en décembre 2007 afin d'être examinés par la Commission lors de sa réunion de janvier 2008.

### 7.1. Examen des sections consacrées aux vaccins issus des biotechnologies dans le chapitre 1.1.7 du *Manuel terrestre* sur les Principes de production des vaccins vétérinaires

Après avoir examiné les instructions fournies par l'OIE sur ce point, le Groupe ad hoc estime à l'unanimité avoir besoin d'orientations plus précises pour mener à bien cette tâche. Le Groupe estime que les sections abordant les vaccins issus des biotechnologies dans le chapitre 1.1.7 sont d'une portée très générale et sont devenus obsolètes depuis le moment de leur rédaction ; il paraît souhaitable de compléter les informations fournies, notamment au sujet de la classification en trois catégories des vaccins issus des biotechnologies et de la dissémination des produits vivants à ADN recombiné.

Les recommandations suivantes sont présentées à l'approbation de la Commission :

1. Le Groupe se chargera de la mise à jour des sections du chapitre 1.1.7 qui traitent des vaccins issus des biotechnologies.
2. En outre, plusieurs technologies nouvelles ont évolué, sont à l'étude ou ont été validées depuis le moment de la rédaction des sections sur les vaccins issus des biotechnologies ; en conséquence, le groupe estime que de nouveaux chapitres devront être consacrés aux nouvelles tendances dans le domaine des vaccins issus des biotechnologies et à la dissémination de ces produits dans l'environnement.
3. En outre, des chapitres détaillés et spécifiques devront être rédigés sur les technologies nouvelles et émergentes telles que les vaccins à ADN, la génétique inverse, le clonage de l'ADNc et les vaccins dérivés de plantes, afin de promouvoir le développement de ces nouvelles technologies.

<sup>4</sup> IETS: International Embryo Transfer Society (Société internationale de transfert d'embryons)

Le Groupe a décidé d'examiner le projet de lignes directrices pour les vaccins à ADN et de les soumettre à la Commission pour examen lors de sa réunion de septembre 2007 (voir annexe IV).

## 7.2. **Élaboration du projet de lignes directrices sur les vaccins à ADN et les antigènes exprimés dans les végétaux**

### Projet de lignes directrices sur les vaccins à ADN

Le Groupe décide de limiter le champ d'application des lignes directrices aux vaccins à ADN plasmidique non amplifiable dans les cellules eucaryotes.

Le Groupe recommande que les articles scientifiques soient dotés, dans la mesure du possible, de références bibliographiques étayant les recommandations énoncées.

Après l'avoir examiné et corrigé, le Groupe ad hoc a adopté à l'unanimité le projet de document, qui figure dans l'annexe IV.

La prochaine étape consistera à soumettre le projet définitif à l'examen de la Commission des normes biologiques.

### Projet de lignes directrices sur les vaccins dérivés de plantes

Ne disposant pas du temps nécessaire pour rédiger un chapitre spécifique sur les vaccins dérivés de plantes, le Groupe ad hoc a décidé que ce thème sera examiné ultérieurement afin d'être incorporé dans un nouveau chapitre sur l'évaluation du risque lié à la dissémination des vaccins issus des biotechnologies (voir ci-dessous le point 13.3).

## 8. **Suivi des recommandations formulées par le Groupe ad hoc lors de sa réunion d'octobre 2006 sur la nanotechnologie et la santé animale**

La Docteure Anne MacKenzie n'ayant pu assister à la réunion, aucun rapport n'a été présenté.

Le Groupe ad hoc convient du caractère sémantique très large du terme « nanotechnologie » et du fait que toutes les nanotechnologies ne concernent pas la santé animale. À ce jour, la plupart des applications nanotechnologiques intéressant la santé animale relèvent de l'innovation en matière de diagnostics. En conséquence, le Groupe a décidé de centrer ses activités futures sur les nanotechnologies spécifiques pertinentes pour la santé animale, telles que les nouvelles plateformes diagnostiques et les nouveaux médicaments mis sur le marché. Le Groupe a également décidé de traiter certaines questions importantes de sécurité sanitaire, par exemple la toxicologie.

## 9. **Identification et traçage des animaux et des produits d'origine animale issus d'interventions biotechnologiques – Collaboration avec le Groupe ad hoc de l'OIE sur la traçabilité**

Le Docteur Kochhar a soumis à l'examen du Groupe ad hoc un document de travail (en anglais) intitulé *Current Options in Food Animal Traceability* (Options actuelles en matière de traçabilité des animaux destinés à la consommation). Le Groupe ad hoc estime que ce document constitue un bon point de départ pour aborder le sujet et félicite le Docteur Kochhar pour son action prévoyante en matière de traçabilité animale. Faute de temps, le Groupe ad hoc n'a pas procédé à un examen approfondi du document mais il entend le faire lors d'une prochaine réunion.

La Docteure Ishibashi juge l'article très instructif et recommande de le transmettre au Groupe ad hoc sur la traçabilité animale. Elle demande au Groupe ad hoc sur la biotechnologie de désigner des objectifs pertinents en matière de traçabilité des animaux issus d'interventions biotechnologiques et de les transmettre au Groupe ad hoc sur la traçabilité animale pour délibération. Ce dernier groupe devra ensuite préparer un projet qu'il soumettra au Groupe ad hoc sur la biotechnologie.

Elle a également recommandé que le président du Groupe ad hoc sur la traçabilité animale soit invité à expliquer ce qu'il attend du Groupe ad hoc sur la biotechnologie.

Le Groupe convient d'évaluer prochainement des outils efficaces et rentables, basés sur le génome, pouvant être utilisés pour la traçabilité des animaux à des fins de santé animale et de lutte contre les maladies. L'évaluation pourrait également porter sur la capacité de ces outils à détecter les animaux clonés, les animaux génétiquement modifiés/transgéniques ou ceux abritant des gènes étrangers dans leurs cellules somatiques.



## 10. Suivi de la discussion sur le champ d'application et la définition de la biotechnologie dans le cadre du mandat de l'OIE

Le Groupe ad hoc est convenu du champ d'application et de la définition suivants :

### Champ d'application

La biotechnologie prend sa source dans des disciplines scientifiques telles que la génétique, la biologie moléculaire, la biochimie, la microbiologie, la bio-informatique, l'embryologie et la biologie cellulaire, elles-mêmes associées à des applications pratiques telles que le clonage animal, la transgénèse, le diagnostic, les vaccins, les biothérapies et la nanotechnologie. S'agissant des activités du Groupe ad hoc, il a été décidé à l'unanimité que celui-ci centrerait ses activités sur la biotechnologie au sens des techniques de laboratoire développées par la recherche en biologie, telles que les techniques de l'ADN recombiné ou les procédés de culture cellulaire, dans la mesure où elles intéressent la santé animale, mais que la définition du terme couvrirait plus largement l'ensemble des méthodes, aussi bien traditionnelles que modernes, permettant de manipuler des organismes afin d'améliorer la santé et la production animales.

### Définition

*« La biotechnologie désigne toute utilisation technologique de systèmes biologiques, d'organismes vivants ou de leurs dérivés, visant à créer ou à modifier des produits ou des procédés à des fins spécifiques. Dans le contexte de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), la biotechnologie se réfère aux technologies pertinentes pour la santé et la production animales ».*

## 11. État d'avancement de l'organisation du Symposium international « La génomique animale au service de la santé animale »

Le Groupe a fait le point sur l'état d'avancement de l'organisation du Symposium international « La génomique animale au service de la santé animale ».

Le Groupe ad hoc a examiné le programme scientifique ainsi que la liste des intervenants. L'appel de résumés s'est achevé en mai 2007 avec succès puisque 108 résumés ont été reçus de 26 pays. Quinze de ces résumés ont été sélectionnés pour faire l'objet d'une présentation orale ; ces présentations s'ajoutent aux 19 orateurs déjà invités par le Comité scientifique. Le programme scientifique peut être consulté sur le site web du Symposium : <http://www.ars.usda.gov/meetings/AGAH2007/>. Les autres résumés seront pour la plupart présentés sous forme de posters.

Les auteurs seront invités à fournir le manuscrit des articles sélectionnés pour être présentés oralement ou publiés. Le Groupe reconnaît l'importance de veiller à ce que le symposium produise des résultats concrets, notamment en ce qui concerne les étapes futures, les principales recommandations et les points-clés que les actes du symposium devront faire apparaître. La table ronde prévue à la fin du programme servira de forum pour réaliser ces objectifs. Le Groupe ad hoc recommande que les questions clés suivantes soient examinées durant la table ronde du symposium :

1. Quels traits faut-il sélectionner ?
2. Définition phénotypique des maladies et identification des gènes associés aux variations de susceptibilité/résistance aux maladies ;
3. Biodiversité des espèces domestiques ;
4. Collaboration avec le secteur privé ;
5. Médecine vétérinaire légale et traçabilité ;
6. Diagnostic des défauts génétiques chez les animaux et médecine vétérinaire prédictive ;
7. Impact sur l'enseignement de la médecine vétérinaire.

En outre, le Groupe recommande que les points suivants soient discutés :

1. Maladies individuelles :
  - Priorités ;
  - Animaux « bon répondeurs » contre animaux « faibles répondeurs » à la vaccination.

2. Génétique des populations pour l'étude des traits associés à la santé animale :
  - Pédigrées ;
  - Données expérimentales ;
  - Contrôle épigénétique.
3. Secteur de l'amélioration génétique des animaux :
  - Industrie pharmaceutique ;
  - Instances réglementaires ;
  - Données expérimentales sur les vaccins (variation génétique liée à l'efficacité / l'innocuité) ;
  - Données expérimentales sur les médicaments (variation génétique liée à l'efficacité / l'innocuité) ;
  - Pharmacovigilance/vaccinovigilance ;
  - Confidentialité ;
  - Contribution des vétérinaires praticiens.

Le Groupe ad hoc félicite les comités directeur et scientifique pour l'excellent travail accompli dans l'organisation de cette importante manifestation. Le Groupe adhère aux objectifs du symposium international et considère que les résultats spécifiques et les étapes futures qui auront été définis durant ce symposium serviront de feuille de route pour la recherche et les travaux futurs consacrés aux applications de la génomique animale en santé animale.

## 12. Le point sur l'organisation du 8<sup>e</sup> Séminaire OIE/WAVLD<sup>5</sup> sur la biotechnologie

Le Groupe ad hoc de l'OIE sur la biotechnologie a examiné le programme du 8<sup>e</sup> Séminaire OIE/WAVLD sur la biotechnologie, intitulé « Applications de la biotechnologie au diagnostic et à l'anatomo-pathologie des maladies animales », qui se tiendra à Melbourne, Australie, le 13 novembre 2007.

Le Groupe ad hoc soutient et encourage la participation à ce séminaire. Les experts de l'OIE invités à présenter des exposés scientifiques lors du séminaire pourront saisir cette opportunité pour expliquer les objectifs et les initiatives du Groupe ad hoc.

## 13. Programme d'activités/calendrier

Le Groupe ad hoc propose à la Commission des normes biologiques le programme d'activités suivant :

1. Préparer des documents de travail sur les nouvelles technologies (qui seront publiés par l'OIE), afin d'offrir à la Commission une base sur laquelle s'appuyer pour choisir les nouveaux chapitres/lignes directrices sur les sujets susceptibles de favoriser le développement des nouvelles technologies en santé animale.
2. Les sujets suivants mériteraient de faire l'objet d'un document de travail :
  - technologies basées sur l'ARN pour le traitement et la lutte contre les maladies animales ;
  - technologie des animaux transgéniques ;
  - génétique inverse en tant que nouvelle plateforme vaccinale ;
  - clones de l'ADNc en tant que nouveau système de vaccination ;
  - développement de vaccins à base de virus chimériques ;
  - programme(s) de vaccination.
3. Il est recommandé que les thèmes suivants, d'une importance capitale, fassent l'objet de chapitres ou de lignes directrices :

Propositions d'ajouts au *Manuel terrestre* :

- Vaccins à ADN plasmidique (texte finalisé, voir [annexe IV](#)) ;
- Réactualiser les catégories de vaccins issus des biotechnologies dans les sections pertinentes du chapitre 1.1.7, y compris la dissémination de produits issus des biotechnologies ;

<sup>5</sup> WAVLD: Association mondiale des spécialistes des laboratoires de diagnostic vétérinaire

- Un nouveau chapitre sur l'analyse du risque lié à la dissémination de vaccins issus des biotechnologies, y compris les vaccins dérivés de plantes ;
- les vaccins DIVA<sup>6</sup> et les tests diagnostiques compagnons.

Propositions d'ajouts au *Code terrestre* :

- Lignes directrices relatives au transfert nucléaire de cellules somatiques chez les animaux élevés pour la production et les chevaux (texte finalisé, voir annexe III).

#### 4. Questions diverses

- Le Groupe ad hoc a étudié la nécessité de préparer des lignes directrices sur l'évaluation du risque lié aux vaccins issus des biotechnologies, suite aux nombreuses demandes en ce sens formulées par le Groupe spécial intergouvernemental du Codex sur les aliments issus de la biotechnologie.
- Le président a soulevé le problème général de la pénurie actuelle et future de scientifiques vétérinaires travaillant dans la recherche et dans les laboratoires de diagnostic. Le Groupe a discuté de ce problème et considère effectivement qu'il y a de moins en moins de vétérinaires travaillant dans la recherche et dans les laboratoires de diagnostic, alors que les spécialistes en biologie moléculaire n'ont pas nécessairement l'expertise requise dans le domaine de la santé et des maladies animales, contrairement aux vétérinaires. Cette observation est communément admise et le Groupe confirme qu'elle s'applique à pratiquement toutes les régions du monde. Le Groupe ad hoc soutient les initiatives déjà engagées par l'OIE en matière d'enseignement de la médecine vétérinaire, à savoir, la préparation d'un numéro spécial de la *Revue scientifique et technique* consacré à la formation des vétérinaires, et l'organisation d'une réunion des doyens des facultés vétérinaires du monde entier.
- Il ne sera envisagé de consacrer un chapitre / des lignes directrices spécifiques aux vaccins dérivés de plantes qu'une fois validée la preuve de concept de cette technologie en tant que système de vaccination directe.

#### 14. Finalisation du projet de rapport de réunion du Groupe ad hoc

La prochaine réunion du Groupe ad hoc se déroulera du 28 au 30 novembre 2007.

---

.../Annexes

---

<sup>6</sup> différencier les animaux infectés des animaux vaccinés

Annexe I

**RÉUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE SUR LA BIOTECHNOLOGIE**  
**Paris, 12-14 juin 2007**

---

**Ordre du jour**

1. Introduction
  2. Révision du mandat du Groupe ad hoc
  3. Rapport sur les résultats de la 75<sup>e</sup> Session générale - adoption du *Manuel terrestre*
  4. Rapport de la réunion du Groupe spécial intergouvernemental du Codex sur les aliments issus de la biotechnologie
  5. Aspects du clonage intéressant la santé animale
    - 5.1. Lettre adressée aux États-Unis d'Amérique (USA)
    - 5.2. Discussion générale
  6. Discussion sur le projet de Lignes directrices relatives au transfert nucléaire de cellules somatiques chez les animaux élevés pour la production et les chevaux
  7. Le point sur les vaccins issus des biotechnologies
    - 7.1. Examen des sections consacrées aux vaccins issus des biotechnologies dans le chapitre 1.1.7 du *Manuel terrestre* sur les Principes de production des vaccins vétérinaires
    - 7.2. Élaboration du projet de lignes directrices sur les vaccins à ADN et les antigènes exprimés dans les végétaux
  8. Suivi des recommandations formulées par le Groupe ad hoc lors de sa réunion d'octobre 2006 sur la nanotechnologie et la santé animale
  9. Identification et traçage des animaux et des produits d'origine animale issus d'interventions biotechnologiques – Collaboration avec le Groupe ad hoc de l'OIE sur la traçabilité
  10. Suivi de la discussion sur le champ d'application et la définition de la biotechnologie dans le cadre du mandat de l'OIE
  11. État d'avancement de l'organisation du Symposium international « La génomique animale au service de la santé animale »
  12. Le point sur l'organisation du 8<sup>e</sup> Séminaire OIE/WAVLD sur la biotechnologie
  13. Programme d'activités/calendrier
  14. Finalisation du projet de rapport de réunion du Groupe ad hoc
-

## RÉUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE SUR LA BIOTECHNOLOGIE

Paris, 12–14 juin 2007

## Liste des participants

## MEMBRES

**Prof. Sándor Belak***(Président)*

National Veterinary Institute and  
Swedish University of Agricultural Sciences  
SE - 751 89 Uppsala, SUÈDE  
Tél. : (46-18) 67.41.35  
Fax : (46-18) 67.46.69  
sandor.belak@sva.se

**Dr Bruce Whitelaw**

Roslin Institute, Division of Gene Function and  
Development  
Midlothian EH25 9PS, Scotland  
ROYAUME-UNI  
Tél. : (44-131) 527.42.00  
Fax : (44-131) 440.04.34  
bruce.whitelaw@bbsrc.ac.uk

**Dr Yiseok Joo**

Director of Foreign Animal Disease Division,  
National Veterinary Research and Quarantine  
Service (NVRQS), Ministry of Agriculture and  
Forestry (MAF)  
480 Anyang-6-dong, Anyang, # 430-824  
CORÉE (REPUBLIQUE DE)  
Tél. : (82-31) 467-1855  
Fax : (82-31) 449-5882  
jooy@nvrqs.go.kr

**Dr Richard Pacer**

USDA/APHIS/BR, Communication and  
International Affairs  
4700 River Road, Unit 146, Riverdale, MD 20737  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE  
Tél. : (1-301) 734.56.89  
Fax : (1-301) 734.31.35  
richard.e.pacer@aphis.usda.gov

**Dr Lorne A. Babiuk***(excusé)*

Director & CEO, Vaccine & Infectious Disease  
Organization  
120 Veterinary Road, Saskatoon, Saskatchewan  
S7N 5E3, CANADA  
Tél. : (1-306) 966.74.75  
Fax : (1-306) 966.74.78  
lorne.babiuk@usask.ca

**Dre Anne MacKenzie***(excusée)*

Canadian Food Inspection Agency  
59 Camelot Drive, Ottawa,  
Ontario K1A 0Y9  
CANADA  
Tél. : (1-613) 221.70.84  
Fax : (1-613) 221.70.10  
amackenzie@inspection.gc.ca

**Dr Cyril Gerard Gay**

National Program Leader, USDA  
5601 Sunnyside Avenue  
Beltsville, MD 20705  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE  
Tél. : (1-301) 504.47.86  
Fax : (1-301) 504.54.67  
cgg@ars.usda.gov

**Dr Lino Baranao**

Presidente de la Agencia Nacional de Promoción  
Científica y Tecnológica  
Av. Córdoba 831, 1º piso, Buenos Aires  
ARGENTINE  
Tél. : (54.11) 43.11.96.50  
Fax : (54.1) 43.11.96.50  
lbaranao@agencia.secyt.gov.ar

**Dr Oscar Burrone**

Head of the Molecular Immunology Laboratory,  
International Centre for Genetic Engineering and  
Biotechnology (ICGEB)  
Padriciano 99, 34012 Trieste  
ITALIE  
Tél. : (39-040) 375.73.14  
Fax: (39-040).22.65.55  
burrone@icgeb.org

**Prof. Paul-Pierre Pastoret**

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

**Dr Harpreet Kochhar**

Canadian Food Inspection Agency  
Senior Advisor, Animal Research  
Research and Development  
Science Branch  
159 Cleopatra Drive  
Ottawa, ON  
K1A 0Y9  
CANADA  
Tél. : (1-613) 221-7313  
Fax : (1-613) 221-7082  
hkochhar@inspection.gc.ca

**Dr Hiroshi Yoshikura***(excusé)*

Chairman, Codex Ad Hoc Intergovernmental Task  
Force on  
Food Derived from Biotechnology  
Food Safety Division  
Ministry of Health Labour and Welfare  
1-2-2 Kasumigaseki Chiyoda-ku  
Tokyo 100-8916  
JAPON  
Tél. : (81-3) 35.95.21.42/52.53.11.11  
Fax : (81-3) 35.03.79.65  
yoshikura-hiroshi@mhlw.go.jp

**Prof. Michel Thibier**

Senior Scientific Counsellor  
Embassy of France  
6, Perth Avenue  
Yarralumla ACT 2600  
AUSTRALIE  
Tél. : (61-2) 6216.0133  
Fax : (61-2) 6216.0156  
michel.thibier@diplomatie.gouv.fr

## AUTRES EXPERTS

**Dr Eric Schoonejans**

Observatoire International des Innovations du Vivant (OIIV) - INRA  
83, avenue d'Italie  
75013 Paris, FRANCE  
Tél. : 06 22 39 95 66  
ericschoonejans@yahoo.fr

## BUREAU CENTRAL

**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 Gideon Brückner**

Chef du Service scientifique et technique  
g.bruckner@oie.int

**Dre Tomoko Ishibashi**

Adjointe au Chef du Service scientifique et  
technique  
t.ishibashi@oie.int

**Dre Elisabeth Erlacher-Vindel**

Consultante, Service scientifique et technique  
e.erlacher-vindel@oie.int

**Dr Willem Droppers**

Chargé de mission, Service du commerce  
international  
w.droppers@oie.int

**Mme Sara Linnane**

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

**Dr François Diaz**

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

Annexe III**Projet de Lignes directrices relatives au transfert nucléaire de cellules somatiques  
chez les animaux élevés pour la production et les chevaux****Préface**

*Suite à la première réunion du Groupe ad hoc sur la biotechnologie qui s'est tenue du 3 au 5 avril 2006, la Commission des normes biologiques a suggéré de limiter le mandat "à l'élaboration de lignes directrices relatives au risques pour la santé animale découlant du clonage par TNCS<sup>15</sup> des animaux élevés pour la production, y compris les critères d'évaluation de la santé des embryons et des animaux issus de ce clonage". Le document suivant est une amorce permettant l'identification et la caractérisation des risques pour la santé animale associés à la technologie du clonage par TNCS ainsi qu'une base de discussion sur ces risques.*

**Généralités**

Lors de la première réunion du Groupe ad hoc sur la biotechnologie, il a été recommandé que le Sous-groupe chargé des biotechnologies de la reproduction animale rédige des lignes directrices sur l'analyse des risques réalisée selon le principe du cycle de vie pour les animaux issus de la biotechnologie. Il a été proposé de définir les 'Biotechnologies de la reproduction animale' comme étant "la production d'animaux grâce à l'utilisation des TRA<sup>16</sup>, qui vont de l'insémination artificielle aux techniques faisant appel à une composante in vitro importante, telles que la fécondation in vitro, le transfert d'embryons, la scission d'embryon et englobant la reproduction asexuée telle que le transfert nucléaire". Le projet suivant est limité au TNCS et repose sur une analyse des risques appliquée aux animaux issus des biotechnologies subdivisés en catégories selon le principe du cycle de vie qui suit le schéma suivant : i) embryons, ii) receveurs, iii) descendance, iv) progéniture des animaux clonés.

**Champ d'application**

Ces lignes directrices portent sur les aspects liés à la santé animale ~~et au bien-être animal~~ des animaux élevés pour la production et issus de certaines biotechnologies de la reproduction.

Compte tenu du mandat de l'OIE et de la suggestion de la Commission des normes biologiques, le Groupe ad hoc sur la biotechnologie recommande d'identifier les paramètres de l'analyse des risques pour la santé animale et leurs conséquences sur la sécurité de l'environnement et la sécurité sanitaire des aliments destinés à la consommation humaine et des aliments pour animaux. Ces lignes directrices seront initialement axées sur les critères scientifiques appliqués à l'évaluation des risques, aux mesures de prévention et aux conseils en matière d'animaux d'élevage et de chevaux issus des TRA. Cette orientation initiale n'exclut nullement l'ajout de questions importantes à un stade ultérieur. À l'heure actuelle, ces lignes directrices englobent les points suivants :

- Identification des risques pour la santé animale et recommandations relatives à la gestion de ces risques chez les embryons, les receveurs, les animaux clonés et la progéniture des animaux clonés ;
- Risques et mesures de prévention liés aux techniques de clonage par TNCS ;
- Quelques questions liées au bien-être.

Sachant en outre que les questions suivantes ont été prises en compte par d'autres instances ou instruments, ou sont susceptibles de l'être, ou encore qu'elles pourront être traitées ultérieurement par l'OIE, le document ne traite pas des points suivants :

- Sécurité sanitaire et aspects nutritionnels des aliments issus des TRA, tels que les aliments transgéniques (traités par le Codex) ;
- Risques liés à l'introduction dans l'environnement d'animaux clonés ;
- Risques liés aux animaux transgéniques qui n'ont pas été obtenus par transfert nucléaire de cellules somatiques ou autres techniques de clonage ;

---

<sup>15</sup> TNCS : transfert nucléaire de cellules somatiques

<sup>16</sup> TRA : techniques de reproduction assistée

- Biotechnologies appliquées aux animaux non reproducteurs ;
- Risques liés aux animaux produits à des fins de xénotransplantation ou comme donneurs d'organes ;
- Technologies liées aux cellules souches ;
- Risques lié à la santé des animaux aquatiques, y compris les poissons clonés ;
- Risques liés aux autres animaux terrestres tels que les animaux sauvages (mammifères et autres), y compris les volailles et les insectes.

## **Cadre général**

### **Analyse de risque– principes généraux**

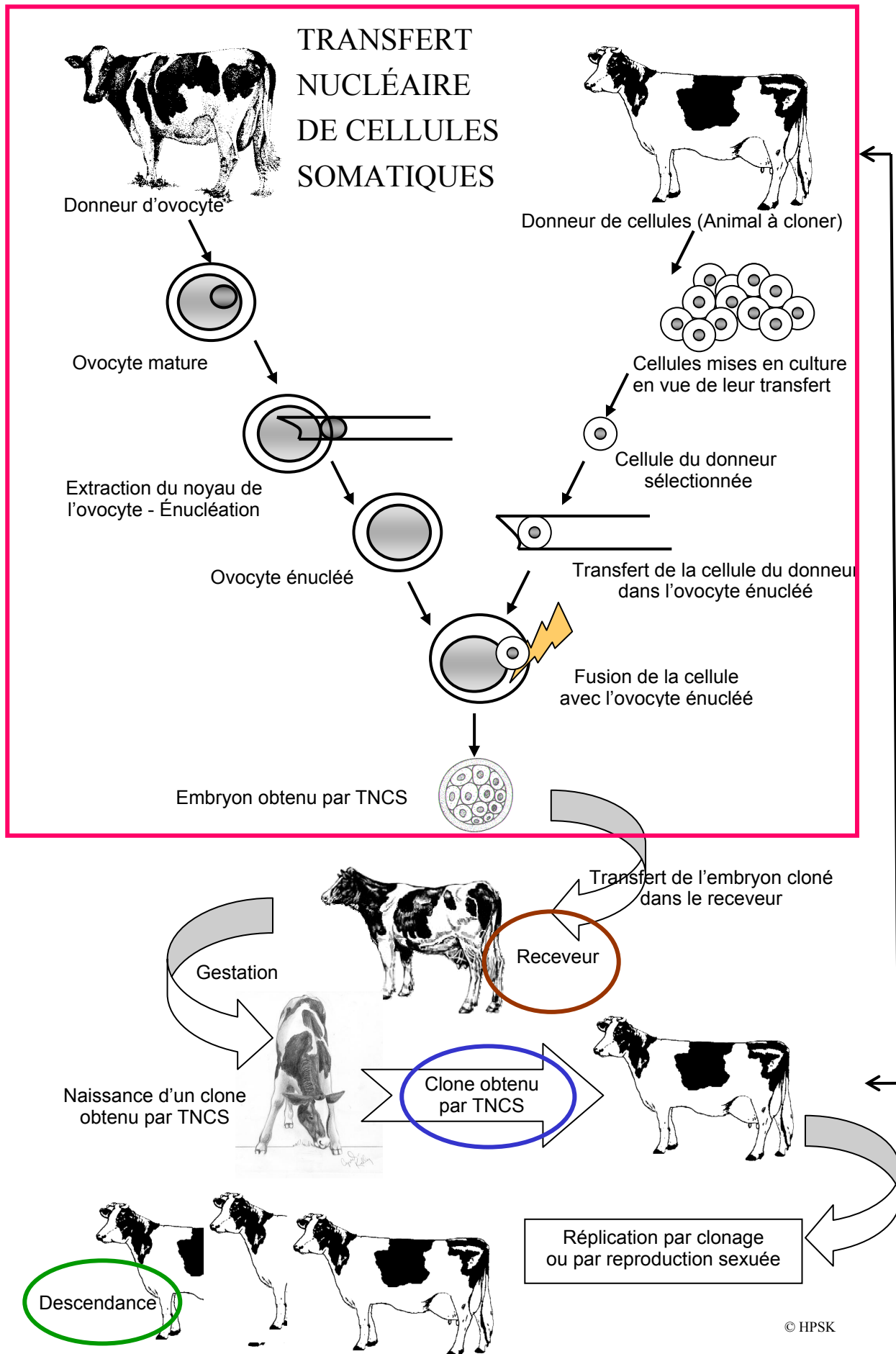
En général, l'analyse de risque comporte l'identification des dangers, l'appréciation du risque, la gestion du risque et la communication relative au risque. L'appréciation du risque est le volet de l'analyse qui permet d'estimer les risques associés à un danger (*Code sanitaire pour les animaux terrestres* de l'OIE, 2006, Chapitre 1.3.1). Ces principes sont systématiquement utilisés par les organismes de surveillance pour prendre des décisions concernant les rejets expérimentaux ou commerciaux. Ces analyses peuvent ensuite être utilisées pour déterminer si les résultats obtenus appellent une gestion ou une réglementation. La gestion du risque est la démarche par laquelle les experts évaluent les autres actions ou politiques possibles en réponse au(x) résultat(s) de l'appréciation du risque en prenant en compte les différents aspects sociaux, économiques et juridiques qui constituent le cadre dans lequel ces activités se déroulent.

Pour ce qui est des maladies animales, en particulier celles figurant dans le *Code terrestre* de l'OIE, un accord général existe sur la nature des risques potentiels et ces risques peuvent être qualitatifs ou quantitatifs (chapitre 1.3.1 du *Code terrestre* de l'OIE). Dans les scénarios de maladie, il est plus probable qu'une appréciation qualitative du risque soit la seule requise. Les évaluations qualitatives ne nécessitent pas de recourir à une modélisation mathématique pour procéder aux prises de décision courantes. Les appréciations quantitatives ou semi-quantitatives attribuent aux risques une valeur numérique (par ex., 1/1 000 000) ou verbale (élevé/moyen/faible).

Dans le contexte du clonage animal, on distingue deux grandes catégories d'appréciation du risque : l'appréciation du risque absolu et l'analyse comparée des risques. L'appréciation du risque absolu permet de caractériser le risque sans le rapporter à un élément de comparaison (par ex., la probabilité qu'un animal transmette une maladie du bétail donnée). L'analyse comparée des risques (ou appréciation du risque relatif) place le risque dans le contexte d'une comparaison : par exemple, la probabilité qu'un animal produit par une technique de reproduction transmette une maladie donnée à un autre animal de la même espèce comparée à la probabilité qu'un animal similaire produit par une autre technique de reproduction transmette la même maladie à un autre animal de la même espèce.

Quelle que soit la méthodologie employée, l'identification des dangers constitue une étape préliminaire dans toutes les appréciations du risque fondées sur des critères scientifiques. Dans le cadre de l'appréciation des risques associés au clonage animal (TNCS), de l'embryon au développement de l'animal cloné puis à la descendance, il est important d'affirmer clairement à ce stade que seule une appréciation comparative semi-quantitative du risque peut être réalisée. L'appréciation systématique, absolue, quantitative des risques potentiels est difficile en raison du caractère relativement nouveau de la technologie et de la variabilité des résultats selon les laboratoires et les espèces clonées. En outre, avec la technique du TNCS, il n'existe aucun danger introduit (ce qui peut se produire dans le cas de la transgénèse). En conséquence, l'analyse des facteurs qui contribuent aux risques pour la santé animale passe par l'analyse des éléments de référence existants.

En résumé, il faut identifier les points spécifiques sur lesquels doit être axée l'appréciation du risque. Comme l'illustre le diagramme ci-joint – l'accent est mis sur l'examen des éléments essentiels de la création d'un embryon – selon la terminologie actuelle, en commençant par la sélection du donneur d'ovocyte et des cellules pour aller jusqu'à la création d'un embryon par la méthode du clonage. La deuxième phase sera axée sur le receveur de l'embryon cloné et les aspects liés à la santé et aux soins des animaux. Le clone d'embryon qui représentera une descendance constitue la troisième partie du système dont l'évaluation nécessite des lignes directrices claires, et la génération suivante, soit la descendance de l'animal cloné (qui est le fruit d'une reproduction sexuée normale), soit les animaux produits par reclonage (clones de clones) est la quatrième et dernière étape.





### **Gérer les risques pour la santé animale associés aux embryons**

La production d'embryons par des techniques in vitro existe depuis de nombreuses années. Bien que les étapes supplémentaires que comporte le clonage confèrent une nouvelle dimension à cette technique, nombre de risques associés au TNCS ont été antérieurement identifiés pour des techniques de reproduction assistée bien établies (annexe 3.3.2 du *Code terrestre* de l'OIE). Une analyse de la méthodologie appliquée au TNCS permet de classer comme suit les éléments de l'opération :

- i) Ovocytes (obtenus à l'abattoir, recueillis par ponction transvaginale échoguidée ou par laparotomie).  
Les principaux risques sont associés à l'état de santé de l'animal chez lequel les ovaires sont prélevés et à la qualité des ovocytes.
- ii) Cellules donneuses (cellules obtenues chez l'animal choisi pour qu'il soit cloné – par biopsie, recueillies à l'abattage ou après la mort).  
Actuellement, on ne constate aucun nouveau risque spécifique lié au clonage par TNCS. On a suggéré l'existence d'un risque lié à l'activation de rétrovirus endogènes lors des techniques de transfert cellulaire, mais ce risque pourrait être plus théorique que réel. Dans certaines techniques expérimentales actuelles, la cellule donneuse peut être traitée par des agents chimiques pour modifier sa composition, par exemple par inhibiteurs de cycle cellulaire ou modificateurs de la chromatine.
- iii) Mise en culture in vitro des embryons reconstruits (technique utilisée pour la fusion du matériel du donneur et du receveur et pour la mise en culture de l'embryon reconstruit).  
Risques associés à la méthode de fusion des cellules donneuses avec des ovocytes receveurs énucléés et en conditions de culture.

En outre, le manipulateur doit veiller à ce que la gestation du clone soit compatible avec la race, l'anatomie et la physiologie de la mère de remplacement.

#### Ovocytes

- Le laboratoire ou le producteur doit établir un dossier détaillé relatif aux ovaires – leur origine, l'état de santé de l'animal chez lequel ils ont été obtenus, les informations sur les lésions systémiques présentes sur l'animal et les données adaptées relatives au troupeau. Ces renseignements sont particulièrement utiles lorsque le mélange des ovaires est susceptible de donner lieu à une contamination croisée du tissu ovarien.
- Les liquides folliculaires peuvent contenir différents agents infectieux tels que le virus de la diarrhée virale bovine (BVDV) et peuvent contaminer le liquide folliculaire mélangé provenant d'animaux sains. En outre, le choix de la technique permettant le recueil des ovocytes, telles que l'aspiration ou le découpage en tranches des follicules ovariens, détermine le degré de contamination sanguine ou la quantité de matériel étranger. Il convient de recueillir un échantillon représentatif pour démontrer l'absence de matériel biologique infectieux pour chaque lot mélangé.
- Les ovocytes sont amenés à maturation en tant que complexes ovocytes-cumulus (COC) puis placés dans la plupart des cas dans un milieu de culture/maturation. Il faut apporter un soin et une attention tous particuliers à la sélection et à la maturation des ovocytes issus des mélanges qui sont satisfaisants d'un point de vue morphologique ; de même, la qualité du milieu utilisé doit avoir été testée. Il faut s'abstenir d'utiliser des éléments sériques ou protéiques provenant d'une source non définie ou non testée. L'ajout d'antibiotiques adaptés et sans danger dans les milieux de culture pour empêcher la prolifération de bactéries opportunistes doit être encouragé.
- L'application de mesures sanitaires ou de méthodes de désinfection adaptées revêt une importance capitale et doit être privilégiée dans tout laboratoire de fécondation in vitro (FIV). La manipulation correcte et le respect des protocoles sanitaires lors de la maturation et de la mise en culture ultérieure des embryons doivent être encouragés.

#### Cellules donneuses

Afin de réduire autant que possible les risques, il faut respecter ce qui suit :

- Les cellules donneuses doivent être recueillies comme il convient à partir de l'animal et mises en culture dans les conditions sanitaires appropriées selon les bonnes pratiques de laboratoire.
- Le cas échéant, le repiquage des cellules utilisées pour la procédure de clonage doit être documenté et un échantillonnage peut s'avérer nécessaire à différentes étapes pour rechercher la présence d'éléments chromosomiques des lignées cellulaires. Si possible, il doit exister des procédures permettant l'échantillonnage régulier des cellules pour mettre en évidence des caractéristiques morphologiques ou autres.

- Les lignées de cellules souches (destinées au clonage à une étape ultérieure) doivent être conservées dans des conditions jugées optimales pour le maintien de leur viabilité. L'absence d'agents étrangers doit être établie en recherchant la présence de bactéries, de champignons, de mycoplasmes ou de virus, à l'aide de tests appropriés (Manuel de l'IETS<sup>17</sup>, 1998).

#### Techniques de clonage/reconstruction

- La méthode de clonage qui fait appel à l'utilisation d'agents chimiques ou d'autres réactifs doit être soigneusement évaluée en termes de qualité des embryons et d'efficacité globale.
- La fusion entre le matériel du receveur et du donneur par des moyens chimiques et physiques exige attention et minutie. Il faut déterminer l'optimisation du mode opératoire sur la base des protocoles de laboratoire ou des rapports publiés pour éviter une mortalité embryonnaire précoce.
- Si une co-culture de la cellule est réalisée pour la mise en culture après reconstruction des embryons, un dépistage approprié des cellules de co-culture doit être effectué. On peut rechercher dans un échantillon de chaque lot la présence de bactéries, champignons, mycoplasmes ou virus.
- Les embryons doivent être mis en culture et collectés pendant un laps de temps approprié en vue de leur transfert ou de leur cryoconservation pour un usage ultérieur. Il faut suivre les modes opératoires basés sur les normes internationales (Codes d'usages de l'IETS) pour le lavage et la conservation des embryons.
- Il faut veiller à ce qu'un certain nombre de conditions soient respectées concernant la qualité des embryons avant transfert (annexes 3.3.1 et 3.3.2 du *Code terrestre* de l'OIE).

#### Gestion des risques pour la santé animale liés aux receveurs (mères de substitution)

##### **1. Risques pour la santé animale chez les mères de substitution**

Actuellement la gestation dans le cadre du TNCS, comparée aux embryons produits in vitro, est associée à un taux élevé d'échecs et, chez certaines espèces, cette technique est à l'origine d'anomalies placentaires. Les pertes dues à des anomalies des embryons ou à l'échec de l'implantation dans l'utérus de la mère de substitution ne représentent pas un danger pour la mère. Dans ces cas, on observe simplement chez la mère de substitution une résorption de tous les tissus embryonnaires et une reprise de ses cycles. Les avortements spontanés en milieu et en fin de gestation peuvent être dangereux pour elle si elle ne parvient pas à expulser le fœtus et ses membranes. La plupart des avortements survenant dans le cadre de gestations naturelles et par insémination artificielle chez les bovins ne sont pas diagnostiqués en raison des coûts de laboratoire et de la faible marge bénéficiaire de la filière bovine et laitière. Les producteurs et les vétérinaires s'inquiètent quand le taux d'avortement dans un troupeau dépasse 3 à 5 %. Il faut prendre en compte l'impact potentiel des influences extérieures pour l'évaluation des gestations utilisant le TNCS ou d'autres techniques de reproduction. On sait que les maladies, la sous-nutrition et les mauvaises conditions ambiantes sont des facteurs de stress qui compromettent la fécondité des animaux et la survie des embryons. Dans ces circonstances, le risque est directement lié aux facteurs de stress et non à la technique utilisée.

On observe actuellement des effets spécifiquement liés à l'espèce. Les anomalies touchant les clones peuvent être dues à une reprogrammation incomplète du noyau donneur. La reprogrammation épigénétique se produit chez les embryons de différentes espèces. De nombreuses anomalies signalées dans le cadre de gestations bovines et ovines n'ont pas été observées chez les caprins ou les porcs portant des clones obtenus par TNCS. Les chances de succès de la gestation sont inversement proportionnelles au degré de manipulation in vitro de l'embryon. Ce phénomène a été observé à la fois chez les embryons produits par TNCS et chez ceux obtenus par fécondation in vitro. Contrairement aux autres types de techniques de reproduction, les pertes de gestation par le TNCS se produisent à tous les stades de la gestation chez les bovins. Les pertes de clones constatées durant le deuxième et le troisième trimestre de gestation ont été associées à un hydrops, une hypertrophie ombilicale ou une placentation anormale.

##### **2. Risques pour la santé des embryons clonés dus à la mère de substitution**

Aucun risque nouveau pour le développement du fœtus cloné lié à la mère de substitution n'a été identifié comparativement aux gestations classiques. Les risques dans le cadre de ces dernières sont les maladies transmises verticalement et les anomalies dues au stress métabolique ou physiologique.

<sup>17</sup> IETS : International Embryo Transfer Society (Société internationale de transfert d'embryons)

En ce qui concerne les risques pour la santé animale liés à la mère de substitution, il est difficile de réunir des informations sur la fréquence relative des pertes à un stade précoce d'embryons obtenus par TNCS comparée à celle des pertes à un stade précoce des autres gestations puisque ces avortements ne sont généralement pas diagnostiqués dans le cas des autres techniques de reproduction. En outre, les facteurs de stress extérieurs ont le même impact sur les gestations par le TNCS.

Les vétérinaires doivent suivre l'évolution de la gestation étant donné que les anomalies communes de la gestation constatées dans d'autres technologies de reproduction assistée peuvent se manifester et être diagnostiquées pendant l'examen physique. Une base de données contenant les problèmes communément rencontrés dans les gestations par clonage rendrait service aux experts de la santé animale si elle était accessible.

- Il faut veiller à évaluer la santé générale de la mère de substitution avant de la choisir pour qu'elle porte les embryons clonés. L'état de santé général de la mère doit être déterminé en fonction de l'absence d'infection et de maladie, d'une vaccination et d'un suivi adéquats et, si possible, de la preuve de gestations antérieures sans incidents, d'absence de problèmes de parturition, et de rétablissement adéquat après la gestation.
- Les pertes de gestations les plus importantes sont constatées avec les embryons obtenus par TNCS chez les bovins avant 60 jours de gestation. Cela correspond au schéma que l'on observe avec les autres technologies reproductives. Toutefois, dans le cas des clones, les fortes pertes de gestation pendant cette étape de formation placentaire (entre 45 et 60 jours) portent à croire que la mort embryonnaire est peut être due à un défaut de placentation. Une placentation anormale peut déclencher une accumulation de déchets chez le fœtus et dans les membranes qui l'entourent, ou un transfert insuffisant de nutriments et d'oxygène de la mère au fœtus. Il faut suivre de près la mère de substitution pendant la gestation. Dès que cet état est constaté et confirmé, il convient d'effectuer des examens vétérinaires réguliers et un suivi constant de l'état sanitaire de l'animal jusqu'à la naissance de la descendance.
- Pour s'assurer que l'animal receveur est gravide et pour suivre sa santé pendant les trois premiers mois, il est utile d'effectuer des évaluations par échographie, de déterminer le profil hormonal et d'évaluer les paramètres physiologiques généraux. A partir de ces données, il faut veiller soigneusement à ce que la gestation soit bien établie en assurant des conditions adéquates d'élevage et de nutrition.
- Les animaux doivent être observés attentivement pour déceler les signes de travail quand le moment de la naissance approche. Chez certaines espèces, l'un des problèmes les plus fréquents est l'inertie utérine et l'absence de contractions. Cette absence peut provoquer une gestation prolongée avec des séquelles associées qui peuvent nécessiter une assistance à la parturition.
- Si la situation le justifie, il faut avoir recours à une intervention chirurgicale et elle doit être accessible à l'animal proche du terme. On doit employer des procédures adéquates pour garantir une manipulation correcte de la descendance et de la mère de substitution.
- Des problèmes de santé peuvent survenir en raison des procédures chirurgicales, de tractions excessives ou d'autres complications comme la rétention des membranes fœtales. Dans ces cas les soins *post partum* peuvent s'avérer nécessaires

### **Gestion des risques pour la santé animale chez les animaux clonés**

Les problèmes de santé des animaux clonés peuvent être observés *in utero* et *post-partum*. Ce sont apparemment les mêmes que ceux observés chez les autres animaux issus de la TRA, mais ils peuvent être plus fréquents chez les clones. Il est essentiel de déterminer si les anomalies sont d'origine génétique ou épigénétique. Le LOS<sup>18</sup> et les anomalies placentaires sont particulièrement fréquents chez les ovins et les bovins.

- Les bonnes pratiques d'élevage sont importantes pour la santé des animaux clonés. Il faut veiller à leur fournir du colostrum et à leur assurer un environnement propre et hygiénique. On doit les surveiller pendant les quelques semaines suivant la naissance.
- On doit rechercher systématiquement chez les animaux clonés les anomalies phénotypiques les plus communes, comme l'atrésie de l'anus, la hernie ombilicale, les contractions des muscles fléchisseurs, l'insuffisance respiratoire ou cardiaque et l'impossibilité de téter. Ces précautions permettront de traiter et soigner convenablement le nouveau-né et augmenteront les chances de survie du jeune animal.

<sup>18</sup> LOS : large offspring syndrome (syndrome du gros veau)

- Pour accroître les connaissances actuelles sur le statut sanitaire des animaux clonés, on doit effectuer un examen vétérinaire complet afin de suivre l'évolution du clone, étant donné que l'on a publié des cas de morts inexplicables ou dues à des complications systémiques. Il est recommandé de suivre le profil de santé des animaux au moins jusqu'au stade de maturité reproductive (indice de fertilité)
- Les préoccupations de santé animale qui vont du LOS aux anomalies graves sont très souvent mentionnées dans les débats portant sur la technologie du clonage. Il faut mettre en œuvre des recherches adéquates et constituer des données revues par les pairs. Les animaux clonés doivent faire l'objet d'évaluations simples du bien-être spécifiques à l'espèce. Si l'on détecte des inquiétudes en matière de bien-être, il faut effectuer une caractérisation plus poussée de ce phénotype pour obtenir des informations sur ce type d'inquiétudes.
- Il faut recueillir des données sur le suivi de la population animale pendant les diverses étapes de la vie, de la naissance à la puberté, afin d'étudier et de valider le potentiel génomique des animaux clonés.

### **Gestion des risques pour la santé animale liés à la progéniture des clones issue d'une reproduction sexuée**

Rien ne prouve actuellement que le risque pour la santé est aggravé si l'on utilise la reproduction sexuée pour obtenir une progéniture. Certaines données indiquent que les erreurs de reprogrammation au cours du processus de clonage peuvent en fait être corrigées pendant le processus naturel d'accouplement et de reproduction.

- La caractérisation du profil sanitaire, y compris l'état de santé et les données sur le bien-être animal, renforcerait les connaissances sur la progéniture issue d'une reproduction sexuée.
- Le suivi de la performance reproductive de la progéniture des clones issue d'une reproduction sexuée serait utile pour évaluer leur capacité reproductive par comparaison à celle de leurs équivalents ordinaires.

### **Gestion des risques pour la santé animale liés au reclonage/clones de clones**

~~[On manque d'informations sur le reclonage.]~~ Les premières informations sur le reclonage commencent seulement à être disponibles. Il est donc nécessaire de suivre la démarche présentée ci-dessous :

- Le profil de santé (état de santé et données sur le bien-être animal) doit être caractérisé pour renforcer les connaissances.
- Il faut suivre la performance reproductive des clones de clones pour évaluer la capacité sexuelle de ces animaux par comparaison à celle de leurs équivalents ordinaires.

Les régimes d'élevage doivent prendre en compte les effets sur la diversité génétique en fonction de l'usage que l'on veut faire de la technologie TNCS.

### **Examen des lignes directrices**

Ces lignes directrices ont pour objectif de fournir une base scientifique et des recommandations sur les risques pour la santé et le bien-être des animaux qui sont impliqués dans le clonage par TNCS comparés à ceux liés aux autres animaux issus de la TRA. Ces lignes directrices se centreront initialement sur la base scientifique sur laquelle reposent les aspects d'évaluation du risque, les mesures de prévention et les orientations pour la production de bétail et de chevaux issus de la TRA et elles devront être revues à la lumière des nouvelles informations scientifiques.

### **Définitions**

#### **Danger : (selon la définition de l'OIE)**

Le mot danger désigne tout agent biologique, chimique ou physique présent dans un animal ou produit d'origine animale, ou tout état d'un animal ou produit d'origine animale, susceptible de produire des effets indésirables sur la santé.

Un danger est un élément ou événement qui comporte un potentiel nuisible, un événement ou un résultat indésirable. On identifie le danger en décrivant le dommage qui pourrait survenir et dans quelles conditions [(2)]. Covello et Merkhofer [(11)] définissent le danger comme une source (potentielle) de risque qui n'engendre pas nécessairement par un risque. Un danger n'engendre un risque que s'il existe une possibilité d'exposition et si l'exposition crée la possibilité de conséquences indésirables. L'identification du danger consiste à repérer les nouveaux agents présents dans les sources de risque. Ces sources peuvent propager des agents de risque dans l'environnement.

**Risque :**

Le mot risque désigne la probabilité de survenue et l'ampleur probable, au cours d'une période donnée, des conséquences d'un événement préjudiciable à la santé animale ou humaine résultant d'un danger.

La probabilité de la survenue et l'ampleur des conséquences d'un événement indésirable ; une mesure de la probabilité d'un dommage et de la gravité de l'impact d'un danger. L'emploi d'une mesure objective et la répétabilité scientifique sont les critères du risque. Dans les études de risque, il est fréquent, surtout dans les communications orales, d'employer "risque" comme synonyme de la probabilité (ou fréquence) de la survenue d'un événement indésirable. Dans ces cas, l'ampleur de l'événement est supposée significative. [(2,4)]

**Analyse de risque :**

L'expression analyse de risque désigne la démarche comprenant l'identification des dangers, l'appréciation du risque, la gestion du risque et la communication relative au risque.

Le processus d'analyse de risque comprend l'appréciation du risque, la gestion du risque et la communication relative au risque. [(11,4)].

**Appréciation du risque :**

L'expression « appréciation du risque » désigne une appréciation de la probabilité ainsi que des conséquences biologiques et économiques, de la pénétration et de l'établissement ou de la diffusion d'un agent pathogène.

Le processus d'identification du danger et d'appréciation du risque qu'il comporte, que ce soit en termes absolus ou relatifs. Le processus d'appréciation du risque comprend quatre phases liées entre elles : appréciation de l'émission, appréciation de l'exposition, appréciation des conséquences et estimation du risque. Il comporte des estimations de l'incertitude et constitue un processus objectif, répétable et scientifique. L'appréciation quantitative du risque le représente sous forme numérique [(2,4)]. L'appréciation qualitative décrit la probabilité de la survenue ou l'ampleur des conséquences en termes qualitatifs comme « élevé », « moyen », « faible » ou « négligeable » [(47)].

---

Annexe IV**Projet de lignes directrices pour les vaccins vétérinaires à ADN plasmidique****Préface**

Le présent document recueille les fruits de l'expertise scientifique et de l'expérience en matière de normes depuis qu'il a été mis en évidence que l'ADN nu pouvait conférer une réponse immune protectrice. Gary Rhodes, de Vical Inc., San Diego, a été le premier à décrire, au début des années 1990, chez des souris inoculées avec une construction d'ADN plasmidique nu contenant le gène de l'hémagglutinine du virus influenza, l'apparition d'une réponse immune humorale spécifique pour cet antigène (x, x). Malgré le caractère prometteur de cette découverte, aussi bien au laboratoire qu'en tant que mesure potentielle de prévention pour la plupart des maladies émergentes les plus graves du 20<sup>e</sup> siècle (SIDA<sup>1</sup>, grippe, malaria), à ce jour aucun projet de vaccin à usage humain n'a dépassé le stade de l'étude. En prévision des avancées significatives que connaîtrait cette nouvelle technologie, la communauté scientifique médicale a rédigé dès 1996 une première directive normative (x). Toutefois, au moment de la rédaction de cette directive, des informations scientifiques importantes sur les mécanismes d'action et de sécurité n'étaient pas encore disponibles. Parallèlement aux avancées de la recherche, d'autres lignes directrices (x, x, x) ont été rédigées depuis, afin de faciliter le développement de cette technologie prometteuse. Toutefois, ces lignes directrices ont été rédigées avant que l'efficacité de ces vaccins ait pu être établie de manière probante chez des espèces animales autres que la souris, mais aussi avant que l'industrie pharmaceutique ait pu élaborer un programme complet de développement. Cette situation a évolué récemment grâce à la découverte et à la mise au point de vaccins à ADN à usage vétérinaire ; la première autorisation de mise sur le marché a ainsi été délivrée aux États-Unis d'Amérique le 13 juillet 2005 pour un vaccin dirigé contre le virus West Nile des équidés.

Le présent document entend offrir un point de départ pour l'élaboration de lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé animale applicables aux vaccins à ADN, sur la base des travaux importants réalisés par différents groupes d'experts, ainsi que de l'expérience acquise en santé animale et des avancées scientifiques et réglementaires qui ont permis récemment de franchir avec succès les étapes de validation et de commercialisation des premiers vaccins à ADN. Ces lignes directrices s'inscrivent dans le cadre du mandat et des objectifs du Groupe ad hoc de l'OIE sur la biotechnologie, tels que le Docteur Bernard Vallat les a définis le 3 avril 2006 en incluant la préparation de lignes directrices visant à promouvoir le développement des nouvelles technologies susceptibles d'être utiles à la communauté vétérinaire. Le Sous-groupe 2 (Vaccins) du Groupe ad hoc sur la biotechnologie a l'honneur de présenter ci-après le projet de lignes directrices pour examen par la Commission des normes biologiques de l'OIE.

**I. Introduction**

Le recours à l'ADN plasmidique en tant que plateforme vaccinale vétérinaire a considérablement progressé depuis quelques années, avec l'autorisation de mise sur le marché de deux nouveaux produits aux États-Unis (le 13 juillet 2005 pour le vaccin contre le virus West Nile produit par Fort Dodge et le 22 mars 2007 pour le vaccin contre le cancer mélanome du chien produit par Merial [sous condition]) ; d'autres produits sont en cours d'évaluation clinique ou viennent d'être validés (x, x, x). La vaccination à ADN consiste à injecter un ou plusieurs gènes codant pour l'antigène vis-à-vis duquel on cherche à induire une réponse immune, sous le contrôle d'un promoteur qui permettra son expression dans l'animal vacciné. Aux fins de manipulation et du processus de production, la construction génique est maintenue dans une molécule d'ADN plasmidique bactérien. Ce type de vaccin présente des avantages potentiels considérables par rapport aux systèmes plus traditionnels : l'activation simultanée d'une réponse des cellules T et B, une meilleure stabilité du vaccin, l'absence d'agent pathogène, la capacité d'exprimer un immunogène qui ne peut être produit par les méthodes traditionnelles (telles que la culture cellulaire), l'absence de réponse immune induite par le vecteur lui-même comme c'est le cas avec les vaccins à vecteur recombiné, et la relative facilité de production à grande échelle. Par rapport aux vaccins à virus vivant atténué, il présente également des avantages en termes d'innocuité, car les problèmes de réversion vers la virulence ou d'inactivation inadéquate des préparations à base de virus inactivé ne se posent pas. En outre, les données analytiques d'un vaccin à ADN plasmidique sont plus simples à réunir, les facteurs de l'immunogénicité étant connus ; le fait de remplacer le transgène par un immunogène de substitution n'entraîne pas de changement dans le processus de fabrication ; enfin, l'ADN lui-même offre de bien meilleures garanties de stabilité dans la formulation finale que les micro-organismes entiers ou les préparations vaccinales sous-unitaires.

---

<sup>1</sup> SIDA: syndrome d'immunodéficience acquise

## II. Objectifs de ce document

Le présent document a pour but de fournir des orientations aux fabricants désireux de développer des vaccins vétérinaires à ADN, lorsqu'il s'agit de vaccins à ADN plasmidique bactérien. Il traite des vaccins utilisant de l'ADN plasmidique non amplifiable dans les cellules eucaryotes. En revanche, le présent document n'aborde pas les développements récents impliquant de l'ADN plasmidique sur vecteurs vivants ou capable de s'amplifier chez l'animal vacciné par quelque mécanisme que ce soit.

Étant donné que les formulations finales des vaccins à ADN peuvent comporter un mélange de plasmides codant pour différents immunogènes isolés d'un ou de plusieurs agents pathogènes (virus, bactéries ou parasites) (vaccins à ADN monovalents et polyvalents), le terme « formulation finale du vaccin » désigne, aux fins du présent document, un plasmide, ou une série de plasmides, utilisés dans une espèce donnée pour induire une réponse immune. Certains vaccins peuvent comporter un ou plusieurs gènes codant pour des molécules « non-antigéniques » biologiquement actives, telles que les cytokines, afin d'accroître leur efficacité.

Le développement des vaccins à ADN poursuit un but prophylactique, mais aussi thérapeutique vis-à-vis de certaines maladies infectieuses ou d'autres pathologies telles que des troubles du métabolisme ou des cancers. Étant donné que le contrôle de fabrication et le contrôle qualité de l'ADN plasmidique seront essentiellement les mêmes pour chacune des indications susmentionnées, les présentes lignes directrices s'appliquent aux vaccins à ADN à usage thérapeutique aussi bien que prophylactique.

Plusieurs aspects de ces lignes directrices peuvent également s'appliquer aux vaccins basés sur l'ARN, bien que les prescriptions puissent varier, notamment pour ce qui concerne les tests d'innocuité à effectuer sur ces types de vaccins. N'entrent pas dans le cadre du présent document : les vaccins à ADN plasmidique utilisés en thérapie génique ; les vaccins à ADN introduit dans des cellules eucaryotes, les vaccins où l'ADN plasmidique codant pour l'immunogène recherché est porté par une cellule bactérienne ; et les vaccins à acide nucléique purement chimiques, utilisant par exemple des oligonucléotides de synthèse.

Ce document est à lire en parallèle avec les chapitres du *Manuel terrestre* de l'OIE et les lignes directrices sur le même sujet, car les produits considérés dans ce document sont couverts par l'ensemble des prescriptions normatives applicables aux vaccins vétérinaires. L'expérience acquise dans la production d'autres produits biologiques peut servir de base pour les contrôles à effectuer sur les produits biologiques à ADN plasmidique. Par conséquent, les présentes lignes directrices se limiteront aux aspects particuliers concernant cette forme originale de vaccination et aux tests et études de développement des vaccins à ADN, sachant que chaque vaccin devra être considéré au cas par cas. Ces lignes directrices entendent aider les fabricants à mettre au point les tests et les études à réaliser pendant la phase de développement des vaccins vétérinaires à ADN. Elles pourront également être consultées par les instances réglementaires chargées de préparer des directives en matière de vaccins à ADN.

## III. Aspects particuliers

Parmi les questions centrales liées aux vaccins à ADN figurent la source de l'ADN introduit dans le vecteur, y compris les promoteurs et les amplificateurs chez les eucaryotes ; les sites d'addition terminaison/polyadénylation ; les marqueurs de la résistance aux antibiotiques ; et d'autres marqueurs de sélection. Afin de minimiser le risque d'intégration chromosomique, il convient de rechercher et d'évaluer l'homologie des séquences d'ADN plasmidique avec les séquences connues du génome de l'espèce animale cible. Dans ce contexte les connaissances actuelles sur la recombinaison sont limitées et la décision d'exclure des séquences particulières devra être évaluée expérimentalement. On utilise souvent des promoteurs viraux et des signaux de terminaison et de polyadénylation de virus et de mammifère ; néanmoins, ce sont les résultats des études d'expression et d'innocuité qui dicteront le choix des séquences régulatrices de contrôle à utiliser pour les vaccins à ADN plasmidique.

Les questions suivantes devront être examinées avant de démarrer les études d'innocuité sur le terrain :

1. Il existe un risque que l'ADN plasmidique internalisé par les cellules de l'animal vacciné s'intègre dans un ou plusieurs de ses chromosomes, perturbant l'homéostasie cellulaire normale, ce qui peut causer des maladies telles que le cancer. Lorsque de l'ADN est injecté dans un animal, une petite part seulement des molécules d'ADN pénètre dans les cellules, tandis que les autres restent confinées dans les espaces interstitiels avant d'être détruites. Les études de distribution tissulaire ont montré que la séquence plasmidique peut être détectée par amplification PCR<sup>2</sup> de l'ADN purifié dérivé

<sup>2</sup> PCR: amplification en chaîne par la polymérase

d'organes internes et de tissus périphériques, mais dans presque tous les cas le signal décroît en quelques semaines jusqu'à devenir indétectable dans tous les sites à l'exception du site d'inoculation. De même, la probabilité d'intégration d'une molécule internalisée d'ADN plasmidique dans le chromosome est faible ; étant donné que l'oncogénèse et d'autres processus pathologiques sont des processus multifactoriels, le risque de mutagénèse consécutive à l'insertion est extrêmement faible. A ce jour, aucun cas d'intégration d'ADN plasmidique dans l'ADN chromosomique d'un animal vacciné n'a été constaté. Toutefois, la probabilité de ces phénomènes d'intégration peut varier suivant la séquence d'ADN du vaccin à ADN plasmidique, l'espèce animale, le type de tissu, la voie d'administration, la quantité de plasmide administré et l'âge de l'animal vacciné.

2. Les vaccins à ADN plasmidique peuvent déclencher des réactions immunitaires indésirables :

Le mécanisme de la réponse immune à un immunogène qui s'exprime suite à l'injection d'ADN reste mal connu. Cela pose le problème d'éventuels effets indésirables dans le système immunitaire, dont des réactions auto-immunes.

Bien que l'ADN puisse présenter une très faible capacité immunogène, certaines séquences d'ADN bactérien ont un effet mitogène ou immunostimulant avéré (x). Cette propriété, potentiellement avantageuse pour un certain nombre de vaccins à ADN, fait actuellement l'objet d'études approfondies. A ce jour, les essais cliniques réalisés sur des vaccins à ADN chez l'homme n'ont révélé aucune réponse immune induite vis-à-vis de l'ADN double-brin.

3. Le recours complémentaire à des gènes codant pour des cytokines ou de molécules de co-stimulation peut comporter d'autres risques :

L'administration conjointe d'un gène codant pour une cytokine s'avère extrêmement intéressante pour induire un type spécifique de réponse immune. Toutefois, elle peut avoir des effets néfastes, particulièrement si la cytokine a été introduite dans un plasmide d'expression, dont l'expression ne peut aboutir. En outre, il convient d'éviter d'induire une réponse immune vis-à-vis d'une cytokine codée qui pourrait avoir des conséquences fâcheuses et indésirables pour le receveur du vaccin.

4. L'immunogène exprimé peut lui aussi avoir une activité biologique indésirable :

Il peut arriver qu'un immunogène codé fasse preuve d'une activité biologique indésirable, auquel cas il conviendra de prendre des mesures appropriées, telles que la délétion par mutagénèse, afin de supprimer l'activité biologique indésirable tout en conservant la capacité d'induire la réponse immune recherchée. L'absence d'effet délétère du produit de l'expression d'un gène administré sous forme de protéine recombinée n'écarte pas nécessairement le risque de toxicité associé au transgène exprimé, puisque l'expression du vaccin à ADN plasmidique a lieu à l'intérieur de la cellule.

#### **IV. Points à considérer pour les vaccins à ADN plasmidique**

Comme cela a été souligné précédemment, les prescriptions normatives applicables aux vaccins vétérinaires doivent être prises en compte lors du développement d'un vaccin à ADN plasmidique. Cette information doit être présentée conformément au modèle de présentation imposé par le pays dans lequel le vaccin à ADN plasmidique sera commercialisé. Les indications suivantes sont proposées pour illustrer le niveau de précision requis et les points à traiter dans une demande d'enregistrement.

##### **A. Partie analytique :**

Le développement du plasmide vaccinal sera décrit en détail. En particulier, des informations précises seront fournies sur le gène codant pour la protéine qui provoque la réponse immune recherchée, ainsi que sur la construction du plasmide entier et la cellule bactérienne hôte. L'origine du gène d'intérêt sera décrite en détail ; le nom du micro-organisme ou de la cellule d'où le gène est dérivé, l'origine de la source, l'espèce, l'historique des passages, le sous-type et la stratégie d'isolement choisie seront indiqués. Le choix du gène ou des gènes utilisés sera motivé ; la séquence du gène sauvage ainsi que les propriétés immunogènes de la protéine pour laquelle il code à l'état naturel seront indiquées.

Les étapes de la construction du plasmide vaccinal entier utilisé seront décrites, en indiquant la source du ou des plasmides utilisés et les sous-clones générés pendant le processus de clonage. Les composantes fonctionnelles, telles que les séquences régulatrices (origines de la réplication, promoteurs viraux/eucaryotes, introns, terminateurs) et les marqueurs de sélection devront être clairement indiqués, avec des précisions sur l'origine et les fonctions de ces éléments. Les données séquentielles sur le plasmide entier seront fournies, y compris une carte des sites de restriction des enzymes utilisées ; le choix de chaque élément ou région spécifique de l'ADN utilisés sera motivé. L'homologie entre les séquences d'ADN du vaccin à ADN plasmidique et les séquences d'ADN décrites dans la littérature chez l'espèce animale cible aura été préalablement vérifiée et les résultats de cette vérification seront fournis. Une



attention particulière sera accordée à la nature du marqueur de sélection. L'utilisation de certains marqueurs de sélection tels que les marqueurs de résistance aux médicaments, et de certaines séquences, telles que les longues répétitions terminales (LRT) et les oncogènes, est à éviter. Le choix de la cellule bactérienne hôte utilisée pour la production du plasmide sera motivé et la source, le phénotype et le génotype seront décrits. La démonstration devra être apportée que la cellule hôte est indemne de virus bactériophages et de toute autre contamination par des agents adventices.

L'identité du plasmide vaccinal après transfection dans la cellule hôte destinée à la production sera confirmée, de même que le phénotype de la cellule transfectée. Les réarrangements plasmidiques étant inacceptables, des informations seront fournies sur la stabilité du plasmide dans la cellule bactérienne. Il conviendra également d'examiner comment des gènes procaryotes, par exemple des marqueurs de sélection, s'expriment dans une cellule eucaryote.

#### **a) Lot mère de semence**

La production de vaccins à ADN plasmidique sera basée sur un système bien défini de lot-mère de semence<sup>3</sup> et de lots de semence de travail<sup>4</sup>. Les procédures de clonage et de culture utilisées pour préparer le lot-mère de semence seront décrites. L'origine, la forme, le stockage, l'utilisation, la durée et le taux d'utilisation escomptés devront être précisés en détail pour tous les lots de semence. Le lot-mère de semence devra être intégralement caractérisé, en décrivant les traits phénotypiques sur lesquels repose l'indentification. La séquence entière du vaccin à ADN plasmidique devra être établie au stade du lot-mère de semence. Les lots de semences de travail devront être correctement caractérisés et satisfaire aux critères d'acceptation en vigueur. Il conviendra d'établir la viabilité du système hôte-plasmide dans le lot-mère de semence et les lots de semence de travail lors du stockage et de la récupération. Il devra être démontré que le lot-mère de semence et les lots de semence de travail sont indemnes d'agents microbiens étrangers.

#### **b) Fabrication, validation et contrôles en cours de fabrication**

Les vaccins à ADN plasmidique doivent être considérés de la même façon que les vaccins bactériens ou viraux fabriqués suivant des méthodes traditionnelles, pour lesquels le contrôle des matières premières et des processus de fabrication s'avère aussi important que celui du produit final. L'accent devra être résolument mis sur les contrôles en cours de fabrication afin de s'assurer que le vaccin est sûr et efficace, et qu'il a été caractérisé de manière exhaustive. Il conviendra de veiller à la qualité de tous les réactifs utilisés lors de la production, y compris la composition des milieux de fermentation. Un grand nombre de procédures générales de contrôle qualité des produits biologiques s'appliquent également aux vaccins à ADN, notamment les études d'activité, le contrôle des endotoxines et les tests de stabilité et de stérilité.

Tout changement dans la composition du produit (adjuvant, agents de conservation) ou dans sa fabrication (processus, site ou échelle) lors de la production de lots aux stades clinique ou post-autorisation peut avoir de graves conséquences en termes de qualité, d'innocuité et/ou d'efficacité. Le fabricant d'un vaccin à ADN plasmidique qui introduit un changement dans la production du vaccin devra démontrer que le produit obtenu est équivalent à celui qui avait fait l'objet d'évaluations précliniques ou de contrôles cliniques à un stade antérieur. Ces changements seront évalués au cas par cas afin de déterminer quelles informations devront être fournies par le fabricant pour démontrer que la version modifiée est comparable à la version précédente.

Les procédures et les matériels utilisés pour la fermentation et la récolte seront décrits en détail. Des indications seront fournies sur l'homogénéité des conditions de fermentation et de récolte, la croissance des cultures et le rendement de l'ADN plasmidique. Les contrôles pertinents en cours de fabrication seront définis ainsi que les critères de rejet applicables à la fermentation et à la récolte.

Le degré minimal et maximal de croissance cellulaire et l'échelle pouvant être atteinte pendant la production seront spécifiés, sur la base des informations relatives à la stabilité du système hôte-cellule/plasmide en-deçà et au-delà du degré de fermentation utilisé pour la production au moment de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Les caractéristiques de l'hôte et du plasmide à l'issue de la fermentation seront élucidées. Cette information portera, a minima, sur le nombre de copies de plasmide, la carte de restriction des enzymes utilisée et le rendement respectif des cellules hôtes et du vaccin à ADN plasmidique.

---

<sup>3</sup> MSC: *Master cell seed* (lot-mère de semence)

<sup>4</sup> WSC: *Working cell seed* (lot de semence de travail)

Les méthodes utilisées pour extraire le vaccin à ADN plasmidique et pour éliminer et/ou réduire la concentration de matières indésirables seront décrites en détail, et les processus mis en œuvre seront expliqués et validés.

L'efficacité d'élimination des contaminants lors du processus de purification sera établie en indiquant la différence de niveau de contamination avant et après chaque étape de purification. Les lots seront acceptés si ce niveau ne dépasse pas les limites supérieures d'acceptation pour chaque contaminant. Une attention particulière sera accordée à l'élimination de l'ADN génomique bactérien et des endotoxines.

Des contrôles en cours de fabrication validés seront mis au point pour chaque contaminant potentiel et les limites supérieures d'acceptation seront établies pour les contrôles de routine des lots, en se basant sur les résultats de tests ayant démontré l'innocuité de cette concentration.

### **c) Contrôles de routine du vaccin en vrac et du produit final**

#### Caractérisation

Chaque lot devra faire l'objet d'un choix approprié de tests visant à caractériser le vaccin à ADN plasmidique afin d'en confirmer l'identification. Néanmoins, les tests spécifiques permettant de caractériser correctement un vaccin à ADN plasmidique lot par lot dépendront de la nature du vaccin à ADN plasmidique et des méthodes de production et de purification utilisées. De manière générale, la séquence du vaccin à ADN plasmidique sera entièrement décrite, l'analyse de restriction étant la principale méthode pour confirmer l'identification ; l'expression *in vitro* ou *in vivo* du vaccin à ADN plasmidique sera également envisagée, associée à une confirmation de l'identification de l'immunogène exprimé.

D'autres tests pourront s'avérer nécessaires en fonction de la méthode de purification et de production utilisée.

#### Activité biologique

Les vaccins à ADN plasmidique peuvent contenir des gènes portés par un ou plusieurs plasmides et codant pour des molécules autres que l'immunogène d'intérêt, par exemple des cytokines.

Lorsque les vaccins à ADN plasmidique contiennent des molécules biologiquement actives de ce type, il sera procédé à l'expression *in vitro* de ces dernières ; cette expression sera ensuite analysée au moyen d'un titrage biologique approprié. L'activité biologique de chaque lot sera déterminée par une méthode de titrage appropriée et bien caractérisée, utilisée avec une préparation interne de référence. L'expression *in vitro* de la molécule biologiquement active sera réalisée par transfection d'une lignée cellulaire appropriée et la protéine exprimée sera caractérisée ; l'immunofluorescence ou le Western blot pourront être utilisés à cette fin. La corrélation entre la méthode *in vitro* utilisée et l'activité ou l'efficacité biologiques dans l'espèce animale cible devra être avérée.

#### Contenu de l'ADN

La quantification d'un vaccin à ADN plasmidique est généralement réalisée en mesurant l'absorbance à 260 nm. La quantité d'ADN total par ml ou par dose devra être déterminée pour chaque lot du produit fini.

#### Contrôle des contaminants

La pureté de chaque lot de vaccin devra être évaluée et le niveau de contaminants ne devra pas dépasser les limites spécifiées pour chaque contaminant d'origine bactérienne identifié. Chaque lot de vaccin sera soumis à un contrôle des endotoxines, à moins qu'il ait été démontré que l'hôte bactérien est indemne d'endotoxines et qu'aucune endotoxine n'a été trouvée dans trois lots successifs, ou bien qu'elles sont présentes mais en quantités ne dépassant pas les limites autorisées pour garantir l'innocuité du produit. Le degré de contamination par l'ADN chromosomique, l'ARN et les protéines sera évalué et des valeurs limites seront fixées ; les critères de refus seront définis et spécifiés. Des tests complémentaires pourront être requis en fonction du processus de production mis en œuvre et des résultats des études de purification, de validation et d'innocuité dans l'espèce cible.

### Intégrité

Il conviendra de déterminer l'intégrité structurelle du produit du vaccin à ADN plasmidique dont l'efficacité aura été démontrée. Par exemple, le vaccin à ADN plasmidique sera évalué en utilisant le rapport entre ADN dénaturé et ADN surenroulé mis en évidence par électrophorèse sur gel d'agarose ou par une méthode équivalente, et le pourcentage d'ADN circulaire sera déterminé, car les coupures réduisent considérablement le potentiel d'absorption cellulaire et par conséquent restreignent l'immunogénicité. Il conviendra de déterminer et de spécifier la valeur limite d'acceptation, qui devra être compatible avec la préparation utilisée pour déterminer l'efficacité.

### Stabilité

La stabilité génotypique et phénotypique sera évaluée en analysant les séquences et l'expression du lot-mère de semence, au niveau de passage le plus élevé utilisé pour la production.

### Test d'activité du lot

L'activité du vaccin à ADN plasmidique devra être évaluée au moyen d'un test d'activité approprié. Le choix de la méthode appropriée dépendra de la composition du vaccin, de la nature de la maladie, de l'immunogène exprimé et de la réponse immune recherchée. Les tests qui mesurent les marqueurs biologiques pertinents en corrélation avec l'efficacité sont à encourager, mais les tests d'activité devront être conçus au cas par cas. Quel que soit le test utilisé, il faudra utiliser une préparation interne de référence approuvée qui aura été créée à partir d'un lot de vaccin correctement caractérisé. L'expression *in vitro* de l'immunogène recherché sera mesurée au moyen de tests qualitatifs et quantitatifs de type ELISA<sup>5</sup>.

Les tests d'expression *in vitro* entièrement validés seront considérés suffisants pour établir l'activité des lots et seront donc utilisés en priorité, afin d'éviter de recourir à des animaux, sous réserve que la corrélation entre l'expression de l'immunogène *in vitro* et l'activité chez l'espèce animale cible ait été établie pour la préparation de référence.

### Tests d'innocuité des lots

L'innocuité des lots sera contrôlée au moyen de tests de routine, avec au minimum 10 doses du produit administrées à des animaux de laboratoire d'une espèce appropriée.

## **B. Tests d'innocuité**

Les tests d'innocuité seront réalisés conformément aux normes de l'OIE applicables aux vaccins. Ces contrôles utiliseront des lots ayant un contenu en ADN et une activité le plus élevés possible. Les points ci-après décrivent les points spécifiques à analyser :

### **a) Études de surdosage**

Des études de surdosage seront réalisées en administrant au moins 10 fois la dose recommandée du produit final à des animaux de laboratoire ainsi qu'à des animaux de l'espèce hôte pour laquelle le produit est recommandé.

### **b) Études de biodistribution**

La biodistribution tissulaire des vaccins à ADN plasmidique dans l'espèce animale cible sera analysée. Les données de biodistribution obtenues pour un type de plasmide devraient pouvoir s'appliquer à tous les plasmides qui ont la même structure et ne se différencient que par le gène cloné codant pour l'immunogène, à la condition que les gènes étrangers insérés soient approximativement de même taille.

La distribution de l'ADN dans l'espèce animale cible peut varier en fonction de la quantité de vaccin à ADN plasmidique administrée et de la route d'injection de l'ADN. Les études de localisation devront donc inclure un lot de production ayant une activité maximale ; elles seront conçues pour déterminer la distribution de l'ADN après administration par la voie indiquée sur la notice du produit. L'étendue de la distribution d'ADN et de l'absorption cellulaire par les tissus cibles et périphériques, y compris les

---

<sup>5</sup> ELISA: titrage immuno-enzymatique

ganglions lymphatiques drainants, sera analysée au moyen des méthodes les plus sensibles à plusieurs intervalles de temps (p. ex. : 1 jour, 7 jours et 1 mois après la vaccination). La fréquence de l'échantillonnage sera fonction des informations sur la durée de l'expression génique et de la persistance de l'ADN dans l'organisme de l'animal vacciné.

#### **c) Élimination des résidus**

Le vaccin à ADN plasmidique ne devra pas persister au-delà des limites raisonnables pour ce produit, soit ne pas dépasser 30 copies du plasmide par  $10^5$  cellules hôtes dans le site d'injection après 60 jours.

#### **d) Recombinaison**

L'intégration du vaccin à ADN plasmidique dans un ou plusieurs chromosomes de l'espèce animale cible devra être évitée.

La possibilité que des produits codant pour des facteurs de virulence « non atténués » se recombinent avec des souches sauvages ou vaccinales de l'agent pathogène cible devra être évaluée.

#### **e) Intégration et tumorigénèse**

Ces études porteront sur le vaccin dans sa formulation finale et non, dans le cas des vaccins polyvalents, sur chaque vaccin à ADN plasmidique individuel lorsque le produit final est une combinaison de plusieurs fractions d'ADN.

L'analyse sera graduelle. La première étape consistera à tester la persistance de l'ADN plasmidique dans les tissus cibles et le ou les ganglions lymphatiques drainants. Si de l'ADN plasmidique est détecté, le risque d'intégration sera élucidé au moyen des méthodes les plus sensibles disponibles. Les plasmides d'ADN ayant une structure semblable à celle des plasmides déjà testés ne feront pas l'objet d'un nouveau test, dès lors que les études de distribution montrent que les niveaux de plasmides dans les tissus périphériques sont comparables. Si l'intégration est détectée ou suspectée, il conviendra de réaliser des tests de tumorigénèse sur un animal de laboratoire sensible. L'incidence des tumeurs dans l'espèce animale cible, notamment au niveau du site d'injection et dans les tissus cibles fera l'objet d'un suivi et sera consignée à l'issue de chaque test lors des contrôles d'innocuité et d'efficacité.

On prévoira d'inclure des évaluations de la tumorigénèse dans les études sur la durée d'immunité (voir ci-dessous les études d'efficacité). Il conviendra de consigner toute mutation due à une insertion et toute apparition de tumeur. Les tumeurs devront être examinées pour déceler l'ADN plasmidique.

Étant donné que l'intégration du vaccin à ADN plasmidique peut perturber l'activité génique, l'apparition du moindre signe clinique de maladie dans l'espèce cible après la vaccination fera l'objet de surveillance et de suivi dans le cadre de la vaccinovigilance.

#### **f) Toxicité pour la reproduction**

L'impact des vaccins à ADN plasmidique sur les performances de la reproduction sera évalué au moyen d'études normalisées comme pour les autres types de vaccin.

Ces études évalueront le risque de migration de l'ADN vers les tissus gonadiques et le risque de transfert d'ADN dans les cellules de lignée germinale des animaux vaccinés mâles et femelles. Les études de distribution mentionnées précédemment devront être approfondies afin de fournir les informations nécessaires.

#### **g) Examen des fonctions immunologiques**

Des études spécifiques seront consacrées au risque d'effets secondaires sur le système immunitaire, en particulier lorsque des cytokines sont utilisées comme adjuvants moléculaires.

#### **h) Tests d'innocuité sur le terrain**

Les tests d'innocuité sur le terrain seront réalisés en utilisant des animaux de l'espèce cible. Les événements indésirables constatés seront consignés par des personnes qui ignorent la répartition des groupes de traitement et à quel groupe appartient chaque animal. La présence d'ADN plasmidique sera recherchée dans les lésions associées à un événement pathologique survenu après la vaccination. Les tumeurs devront être examinées pour déceler la présence d'ADN plasmidique.

### **C. Contrôles d'efficacité**

Les contrôles d'efficacité seront réalisés conformément aux normes de l'OIE applicables aux vaccins vétérinaires.

Les normes applicables aux contrôles d'efficacité des vaccins vétérinaires s'appliquent également aux vaccins à ADN plasmidique. Les tests devront porter sur des lots dont le contenu et l'activité d'ADN sont à un niveau minimum. Des études sur la relation dose-réponse viseront à établir la dose protectrice minimum. Les tests d'efficacité devront être mis en corrélation avec l'efficacité chez l'animal hôte au moment des études d'efficacité. Les études détermineront la corrélation entre les paramètres immunologiques ou les biomarqueurs et l'efficacité pour les animaux de l'espèce cible. La durée de protection conférée sera indiquée. Les données obtenues serviront à déterminer le calendrier de vaccination recommandé sur la notice du produit.

### **D. Appréciation du risque**

La nécessité de procéder à une appréciation du risque environnemental associé à un vaccin à ADN plasmidique sera déterminée au cas par cas ; les vaccins à ADN plasmidique ne se répliquant pas dans les cellules eucaryotes, cette appréciation peut ne pas s'avérer nécessaire. Toutefois, il peut s'avérer nécessaire d'évaluer le potentiel de recombinaison susceptible d'induire un effet délétère chez l'hôte ou de provoquer des changements génotypiques/phénotypiques chez l'agent pathogène visé. Les procédures de cette évaluation suivront les orientations énoncées dans les sections consacrées aux vaccins issus de la biotechnologie dans le chapitre 1.1.7 du *Manuel terrestre*.

## **V. Définitions**

Les définitions ci-dessous s'appliquent uniquement aux termes utilisés dans les présentes lignes directrices. Ces termes peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

### **Vaccin à ADN plasmidique**

Un plasmide est une molécule circulaire d'ADN bactérien non chromosomique capable de se répliquer de manière autonome dans les cellules des bactéries. Il comporte habituellement plusieurs gènes, dont certains induisent une résistance à plusieurs antibiotiques ; cette résistance est souvent utilisée pour différencier les organismes qui contiennent le plasmide de ceux qui ne le contiennent pas. L'ADN plasmidique peut être présent sous plusieurs formes : surenroulé, entaillé, relâché ou linéaire.

Dans le cadre du présent document, les vaccins à ADN plasmidique sont définis comme des préparations purifiées d'ADN plasmidique conçues pour contenir un ou plusieurs gènes visant à produire l'immunogène vaccinal, ainsi que des gènes incorporés dans la construction génique pour s'exprimer dans un système hôte approprié. Dans le cadre de ce document, le vaccin consiste en un ADN plasmidique non amplifiable dans les cellules eucaryotes.

### **Insertion de gènes étrangers**

Les gènes insérés incluent notamment des gènes codant pour des immunogènes protecteurs et des adjuvants moléculaires induisant une réponse immune protectrice dans l'espèce animale cible.

### **Cellule bactérienne hôte**

La cellule bactérienne hôte est la bactérie utilisée pour l'amplification du plasmide. Elle ne contient pas elle-même le plasmide.

### **Cellule mère**

Suspension homogène de cellules bactériennes, déjà transformées par le vaccin à ADN plasmidique, réparties en fractions aliquotes dans des récipients individuels pour stockage.

Tous les récipients sont soumis au même traitement durant le stockage ; une fois retirés du lieu de stockage et utilisés, les récipients ne doivent pas regagner le stock.

### Lot de semence de travail

Suspension homogène de cellules bactériennes dérivées d'une ampoule unique de lot-mère de semence et réparties en fractions aliquotes dans des récipients individuels pour stockage. Tous les récipients sont soumis au même traitement ; une fois retirés du lieu de stockage, les récipients ne doivent pas regagner le stock.

En règle générale, une seule fraction aliquote, ou une quantité définie d'aliquotes, est utilisée pour fabriquer un lot de vaccin. Il peut arriver qu'un lot de semence de travail n'ait pu être élaboré, auquel cas le fabricant peut commencer à partir d'une fraction aliquote du lot-mère de semence.

### Plasmide purifié en vrac

Le plasmide purifié en vrac est le vaccin à ADN plasmidique purifié avant la formulation finale. Il est obtenu à partir d'une ou de plusieurs collectes en vrac, puis conservé dans un ou plusieurs récipients formant un lot de production homogène unique, puis utilisé dans la préparation du dosage final.

### Formulation finale du vaccin

La préparation finale du vaccin peut contenir une ou plusieurs séries de plasmides assemblés en une formulation finale. Le vaccin à ADN peut être lyophilisé et/ou contenir des excipients et/ou des adjuvants.

### Références

1. BUREAU M.F., NAIMI S., TORERO IBAD R., SEGUIN J., GEORGER C., ARNOULD E., MATON L., BLANCHE F., DELAERE P. & SCHERMAN D. (2004). Intramuscular plasmid DNA electrotransfer: biodistribution and degradation. *Biochim. Biophys. Acta*, **1676**, 138–148.
2. COHEN J. (1993). Naked DNA points way to vaccines. *Science*, **259** (5102), 1745–1749.
3. EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS (EMA) (1998). Note for Guidance: DNA Vaccines Non-Amplifiable in Eukaryotic Cells for Veterinary Use. CVMP/IWP/07/98-Final EMA, 7 Westferry Circus, Canary Wharf, Londres E14 4HB, Royaume-Uni.
4. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (1996). Points to Consider on Plasmid DNA Vaccines for Preventive Infectious Disease Indications DOCKET No. 96N-0400. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) HFM-630), 1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448, États-Unis d'Amérique.
5. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (2005). Draft Guidance for Industry : Considerations for Plasmid DNA Vaccines for Infectious Disease Indications. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Office of Communication, Training and Manufacturers Assistance (HFM-40), 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448, États-Unis d'Amérique.
6. KIM B.M., LEE D.S., CHOI J.H., KIM C.Y., SON M., SUH Y.S., BAEK K.H., PARK K.S., SUNG Y.C., KIM W.B. (2003). *In vivo* kinetics and biodistribution of a HIV-1 DNA vaccine after administration in mice. *Arch. Pharm. Res.*, **26**, 493–498.
7. LEDWITH B.J., MANAM S., TROILO P.J., BARNUM A.B., PAULEY C.J., GRIFFITHS T.G. 2ND, HARPER L.B., BEARE C.M., BAGDON W.J. & NICHOLS W.W. (2000). Plasmid DNA vaccines: investigation of integration into host cellular ADN following intramuscular injection in mice. *Intervirology*, **43**, 258–272.
8. LEDWITH B.J., MANAM S., TROILO P.J., BARNUM A.B., PAULEY C.J., GRIFFITHS T.G. 2ND, HARPER L.B., SCHOCK H.B., ZHANG H., FARIS J.E., WAY P.A., BEARE C.M., BAGDON W.J. & NICHOLS W.W. (2000). Plasmid DNA vaccines: assay for integration into host genomic DNA. *Dev. Biol. (Basel)*, **104**, 33–43.
9. PILLING A.M., HARMAN R.M., JONES S.A., McCORMACK N.A., LAVENDER D. & HAWORTH R. (2002). The assessment of local tolerance, acute toxicity, and DNA biodistribution following particle-mediated delivery of a DNA vaccine to minipigs. *Toxicol. Pathol.*, **30**, 298–305.
10. RHODES G.H., ABAI A.M., MARGALITH M., KUWAHARA-RUNDELL A., MORROW J., PARKER S.E. & DWARKI V.J. (1994). Characterization of humoral immunity after DNA injection. *Dev. Biol. Stand.*, **82**, 229–236.

11. ULMER J.B., DONNELLY J.J., DECK R.R., DEWITT C.M. & LIU M.A. (1995). Immunization against viral proteins with naked DNA. *Ann. NY Acad. Sci.*, **772**, 117–125.
  12. ULMER J.B., DONNELLY J.J., PARKER S.E., RHODES G.H., FELGNER P.L., DWARKI V.J., GROMKOWSKI S.H., DECK R.R., DEWITT C.M. & FRIEDMAN A. (1993). Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science*, **259** (5102), 1691–1692.
  13. UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE (2007). Veterinary Services Memorandum Draft No. 266: General Licensing Considerations – DNA Vaccines. Center for Veterinary Biologics (CVB), USDA.
  14. WANG Z., TROILO P.J., WANG X., GRIFFITHS T.G., PACCHIONE S.J., BARNUM A.B., HARPER L.B., PAULEY C.J., NIU Z., DENISOVA L., FOLLMER T.T., RIZZUTO G., CILIBERTO G., FATTORI E., MONICA N.L., MANAM S. & LEDWITH B.J. (2004). Detection of integration of plasmid DNA into host genomic DNA following intramuscular injection and electroporation *Gene Ther.*, **11**, 711–721.
  15. WORLD HEALTH ORGANIZATIONS (2005). Guidelines for assuring the quality and nonclinical safety evaluation of DNA vaccines, Annex 1. Fifty-sixth meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS). WHO Technical Report Series. Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse.
  16. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1998). Guidelines for assuring the quality of DNA vaccines, Annex 3. Forty-seventh meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS). WHO Technical Report Series. 878. Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse.
-

---

© **Organisation mondiale de la santé animale (OIE), 2007**

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

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

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

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