

71 SG/12/CS2 B

Original : anglais  
Janvier 2003

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

Paris, 14–17 janvier 2003

La Commission des normes de l'OIE s'est réunie au siège de l'organisation du 14 au 17 janvier 2003. Le Professeur Marian Trusczyński a souhaité la bienvenue au Docteur Alejandro Schudel ainsi qu'aux membres de la Commission. Le Docteur Bernard Vallat a fait savoir qu'il regrettait de ne pouvoir assister à la réunion de la Commission en raison d'un voyage officiel aux États-Unis d'Amérique. Par la voie d'une lettre, le Docteur Vallat a exhorté les membres de la Commission à renforcer le processus de validation des trousseaux de diagnostic. Après avoir constaté que le Professeur Trusczyński participait à sa dernière réunion de la Commission, les membres n'ont pas tari d'éloges sur les trente années qu'il a consacrées au service de l'OIE.

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

### 1. Laboratoires de référence de l'OIE

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

##### *Centre collaborateur de l'OIE pour les maladies nouvelles et émergentes*

La Commission a reçu une demande d'obtention du statut de Centre collaborateur de l'OIE pour les maladies nouvelles et émergentes. Les membres de la Commission se sont interrogés sur la nécessité d'un tel centre et ont sollicité un complément d'informations.

##### *Centre collaborateur de l'OIE pour le bien-être animal*

La Commission a reçu un dossier de candidature incomplet au statut de Centre collaborateur de l'OIE pour le bien-être animal. La Commission a étudié la possibilité de désigner un Centre collaborateur dans ce domaine mais a décidé d'attendre le rapport du Groupe de travail de l'OIE sur le bien-être animal. Toute demande officielle adressée à l'OIE devrait d'abord être transmise à ce Groupe de travail.

La Commission recommande l'acceptation de la candidature suivante au statut de Laboratoire de référence de l'OIE :

##### *Cowdriose*

CIRAD-EMVT<sup>1</sup> Guadeloupe

Expert de référence désigné : Docteur Dominique Martinez

<sup>1</sup> Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement - Département d'élevage et de médecine vétérinaire du CIRAD

### *Circovirus 2 et syndrome cachectique multisystémique du post-sevrage chez le porc*

La Commission a débattu de l'opportunité de disposer d'un Laboratoire de référence pour le circovirus 2 et le syndrome cachectique multisystémique du post-sevrage chez le porc. Elle a décidé qu'un tel laboratoire n'était pas nécessaire pour l'instant.

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

L'OIE a été informé des changements d'expert qui sont intervenus dans les Laboratoires de référence de l'OIE. La Commission recommande leur acceptation.

### *Rage*

Le Docteur A. Liebenberg en remplacement du Docteur C. De Mattos au Onderstepoort Veterinary Institute, en Afrique du Sud.

### *Échinococcose/Hydatidose*

Le Docteur G. Christofi en remplacement du Docteur P. Economides au Central Veterinary Laboratory de Chypre.

### *Tuberculose bovine*

Le Docteur A. Bernardelli en remplacement du Docteur A. Reniero au Gerencia de Laboratorios (GELAB) del Servicio Nacional de Sanidad y Calidad, Agroalimentaria (SENASA), en Argentine.

## **1.3. Rapport annuel des Laboratoires de référence pour 2003**

Les rapports de 114 Laboratoires de référence sur 119 et de 8 Centres collaborateurs pour les animaux terrestres sur 9 sont parvenus à la Commission. Ses membres ont constaté une fois encore l'impressionnante diversité des activités engagées par les Laboratoires de référence et les Centres collaborateurs pour appuyer l'OIE dans la réalisation de ses objectifs, ainsi que le soutien constant apporté par les experts à la Commission des normes. L'ensemble des rapports sera transmis aux Pays Membres ainsi qu'à tous les Laboratoires de référence et Centres collaborateurs. Les activités internationales liées aux travaux de l'OIE sont récapitulées ci-après :

Activités générales	Taux de participation des Laboratoires de référence	Taux de participation des Centres collaborateurs
1a) Tests de diagnostic	109 (96%)	3 (38%)
1b) Identification des agents pathogènes	100 (88%)	3 (38%)
2 Production, contrôle et distribution des réactifs diagnostiques	88 (77%)	1 (13%)
3 Recherche	92 (81%)	2 (25%)
<b>Activités spécifiques de l'OIE</b>		
1 Harmonisation/standardisation internationale des méthodes	53 (46%)	5 (63%)
2 Préparation et fourniture de réactifs de référence internationaux	57 (50%)	4 (50%)
3 Recueil, analyse et diffusion des données épizootiologiques	44 (39%)	5 (63%)
4 Mise à disposition de consultants	61 (54%)	6 (75%)
5 Formation scientifique et technique	60 (53%)	8 (100%)
6 Organisation de réunions scientifiques internationales	29 (25%)	6 (75%)
7 Participation à des études scientifiques internationales	61 (54%)	6 (75%)
8 Publications	92 (81%)	6 (75%)

La Commission a passé en revue la liste des Laboratoires de référence qui n'ont pas envoyé de rapport annuel d'activités pour l'année 2001. Elle a recommandé qu'un laboratoire hongrois (pour la maladie d'Aujeszky) soit rayé de la liste, faute d'avoir remis un rapport annuel au cours des deux dernières années.

## 2. Standardisation internationale des tests de diagnostic et des vaccins

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

#### MALADIES DE LA LISTE A

*Peste des petits ruminants – Coordinateur : Docteur G. Libeau, CIRAD-EMVT Montpellier (France)*

La Commission n'a toujours pas reçu de notice d'information sur le sérum de référence international faiblement positif de l'OIE pour la méthode ELISA<sup>2</sup> de compétition.

*Péripneumonie contagieuse bovine – Coordinateur Docteur A. Pini, Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e del Molise 'G. Caporale', 64100 Teramo (Italie)*

Le Docteur A. Pini a fait savoir que le traitement par irradiation des sérums destinés à l'épreuve CF<sup>3</sup> était inadéquat, compte tenu de la réduction significative du titre des anticorps. La Commission demandera au Docteur Pini de procéder à l'irradiation d'une partie des sérums de référence destinés à la méthode ELISA de compétition et de tester l'innocuité d'une partie des sérums non irradiés en vue du test CF.

#### MALADIES DE LA LISTE B

*Rage – Coordinateur : Docteur F. Cliquet, AFSSA<sup>4</sup> Nancy (France)*

La Commission est d'avis qu'un sérum de référence international faiblement positif de l'OIE n'est pas dépourvu d'utilité. Elle aidera la Docteur Cliquet à obtenir un sérum négatif en anticorps rabiques d'origine canine de l'île Maurice.

*Leucose bovine enzootique – Coordinateur : Docteur L. Renström, National Veterinary Institute (SVA), 751 89 Uppsala (Suède)*

Un sérum potentiel a été découvert. Il donne de bons résultats lors du test AGID<sup>5</sup>. Une comparaison du sérum par trois laboratoires différents sera achevée en mars 2003.

*Rhinopneumonie équine – Coordinateur : Docteur J. Mumford, Animal Health Trust, Newmarket (Royaume-Uni)*

La Commission appuie la proposition du Docteur Mumford visant à prendre contact avec la Pharmacopée européenne à propos de l'empressement de cette dernière à adopter les propositions de normes pour l'herpès-virus équin. Par ailleurs, il a été suggéré de demander à la Pharmacopée européenne de se mettre en relation avec le Laboratoire de référence de l'OIE pour la rhinopneumonie équine aux États-Unis d'Amérique pour consultation.

La Commission a débattu de la nécessité éventuelle de posséder d'autres sérums de référence, notamment pour les maladies de la Liste A. Elle se mettra en rapport avec les Laboratoires de référence de l'OIE pour l'influenza aviaire hautement pathogène afin de déterminer la nécessité éventuelle de posséder des sérums de référence pour les méthodes ELISA et/ou AGID.

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

### 3.1. ELISA pour la sérologie de la rage

La Commission s'est réunie avec le Docteur Tony Fooks (Veterinary Laboratory Agencies [VLA], Royaume-Uni), le Docteur Serge Leterme (Synbiotics, France) et la Docteur Florence Cliquet (AFFSA, Nancy, France) pour débattre de l'utilisation de la méthode ELISA dans la détermination du titre des anticorps antirabiques induits par les vaccins. La comparaison de cette technique à la méthode FAVN<sup>6</sup> a démontré la plus faible sensibilité de la méthode immuno-enzymatique. La Commission proposera au Comité international d'ajouter la méthode ELISA pour la rage à la liste, en tant qu'épreuve de substitution. Une

---

<sup>2</sup> ELISA : méthode immuno-enzymatique

<sup>3</sup> CF : fixation du complément

<sup>4</sup> AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

<sup>5</sup> AGID : immuno-diffusion en gélose

<sup>6</sup> FAVN : neutralisation virale par anticorps fluorescents

mention sera ajoutée au chapitre du *Manuel des normes de l'OIE pour les tests de diagnostic et les vaccins* (le *Manuel*) en vue de préconiser le dépistage par la méthode ELISA et la confirmation des cas négatifs par neutralisation virale par FAVN ou RFFIT<sup>7</sup>. La Commission encouragera la Commission du Code à réexaminer la résolution, adoptée l'année dernière, concernant le chapitre du *Code zoosanitaire international* (le *Code*) consacré à la rage. Cette démarche aura pour objet de supprimer de ce chapitre du *Code* la référence à l'épreuve de titrage des anticorps neutralisants et de la remplacer par une référence à l'utilisation des épreuves figurant dans le *Manuel*.

### **3.2. Tests de recherche des protéines non structurales pour la fièvre aphteuse**

Un Groupe ad hoc sur l'évaluation des épreuves de recherche des protéines non structurales (NSP) pour le diagnostic de la fièvre aphteuse s'est réuni du 2 au 4 octobre 2002 au siège de l'OIE. La Commission a pris connaissance du rapport et des inquiétudes du Groupe à propos de la variabilité entre les trousseaux de diagnostic, l'absence de sérums de référence et la nécessité de valider les épreuves pour les espèces autres que les bovins (la version intégrale du rapport du Groupe ad hoc se trouve à l'[Annexe III](#)). La Commission des normes et le Groupe ad hoc ne ménagent aucun effort pour rassembler toutes les informations nécessaires à l'adoption, dans les meilleurs délais, de recommandations finales sur cette question.

### **3.3. Épreuve discriminante N1-N3 pour l'influenza aviaire**

La Commission a débattu de l'introduction éventuelle de l'épreuve N1-N3 dans le chapitre du *Manuel* consacré à l'influenza aviaire hautement pathogène. Elle a décidé d'inclure un bref descriptif à la fin du chapitre relatif au diagnostic et d'y placer un renvoi à la description de l'utilisation de différents sous-types de la neuraminidase dans la composition des vaccins.

## **4. Questionnaire sur la tuberculose bovine**

La Commission a examiné l'analyse, réalisée par le Laboratoire de référence de l'OIE pour la tuberculose de VLA Weybridge (Royaume-Uni), portant sur les protocoles de fabrication de la tuberculine. Elle a relevé la diversité des milieux en usage. En outre, elle a constaté le manque de cohérence entre fabricants quant à la méthodologie employée pour déterminer l'efficacité.

La Commission a entériné les recommandations suivantes du Laboratoire de référence de l'OIE : 1) les fabricants produiront la tuberculine sur la base de bonnes pratiques de fabrication (BPF) ; 2) les fabricants respecteront les méthodes standard de production de la tuberculine figurant dans le *Manuel* ; 3) les producteurs de tuberculine seront invités à se réunir pour discuter des difficultés liées à des problèmes techniques spécifiques.

## **5. Manuel des normes de l'OIE pour les tests de diagnostic et les vaccins**

Pour cette section du programme, le Docteur J.E. Pearson, consultant/rédacteur, s'est joint à la Commission.

La Commission a examiné les commentaires envoyés par les Pays Membres sur plusieurs chapitres de la cinquième édition du *Manuel*, dont la publication est prévue pour le début de l'année 2004. Plusieurs problèmes spécifiques ont été soulevés durant la discussion. Il a été décidé d'insérer la liste des fabricants de trousseaux de diagnostic en note de bas de page de certains chapitres. Compte tenu de l'emploi limité de la méthode ELISA de blocage en phase liquide dans le diagnostic de la fièvre aphteuse, il a été convenu de ne pas désigner cette méthode comme épreuve prescrite pour les échanges internationaux. Une mention sera ajoutée au chapitre sur la fièvre aphteuse afin de préciser que les vaccins de la fièvre aphteuse à virus vivants devraient être produits dans des installations de confinement biologique de niveau 4, comme indiqué dans le *Code*. Une note sera insérée à la fin des chapitres reprenant le nom d'un Laboratoire de référence afin de renvoyer le lecteur à la liste des Laboratoires de référence. De nouvelles informations seront disponibles sur les trousseaux de diagnostic de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). Une mention sera ajoutée à ces chapitres pour préconiser la production et l'évaluation de l'efficacité des vaccins de la maladie de Newcastle et de l'influenza aviaire dans des enceintes de confinement biologique de niveau 4, comme indiqué dans le *Code*.

Les experts de l'adénomatose pulmonaire ovine se sont réunis en 2002 et ont décidé de renommer la maladie en « adénocarcinome pulmonaire ovin ». Cette modification a été publiée dans *Jaagsiekte Sheep Retrovirus and Lung Cancer. Current Topics in Microbiology and Immunology* (2002), vol. 275. Éditeur : H.Y. Fan. La Commission a recommandé de saisir la Commission du Code de ce changement.

---

<sup>7</sup> RFFIT : test rapide d'inhibition de foyers fluorescents

## 6. Lignes directrices de la Commission des normes

### 6.1. Lignes directrices sur l'antibiorésistance

La Commission a examiné le projet de lignes directrices relatives à l'antibiorésistance, qui a été préparé par le Groupe ad hoc sur l'antibiorésistance. La Commission a marqué son accord pour que trois des quatre lignes directrices soient transmises à la Commission du Code et accompagnées d'une recommandation d'approbation par le Comité international en vue de leur inclusion éventuelle dans le *Code* (cf. Annexe IV). La Ligne directrice n° 2 devrait être intégrée dans le chapitre du *Manuel* sur l'antibiorésistance. La Ligne directrice n° 5 sur l'analyse des risques d'antibiorésistance a été transmise directement à la Commission du Code pour examen lors de sa prochaine réunion.

### 6.2. Lignes directrices de l'ILAC<sup>8</sup> relatives aux prescriptions en matière de compétences des fournisseurs de programmes d'essais d'aptitude

La Commission a passé en revue les lignes directrices de l'ILAC et a déterminé que les prescriptions techniques de ses propres lignes directrices étaient conformes à celles figurant dans le document de l'ILAC.

## 7. Rapport de la réunion du Groupe ad hoc sur l'influenza aviaire

La Commission a pris connaissance du rapport du Groupe ad hoc sur l'influenza aviaire. Elle a décidé de conserver le chapitre du *Manuel* en l'état jusqu'à l'adoption, par résolution du Comité international, des propositions de modification du chapitre du *Code* sur l'influenza aviaire hautement pathogène, lors de la Session générale de mai 2003. En cas d'adoption, la nouvelle définition de l'influenza aviaire serait publiée dans le *Manuel* (cinquième édition de 2004), plutôt que dans le *Code*. La nouvelle définition sera formulée comme suit : « une infection de la volaille provoquée soit par un virus A de l'influenza dont l'IVPI (indice de pathogénicité intraveineuse) sur poulets de six semaines est supérieur à 1,2, soit par un virus A de l'influenza de sous-type H5 ou H7 ».

## 8. Relations avec les autres commissions

### | COMMISSION DU CODE

#### 8.1. Rapport de la réunion du Groupe ad hoc sur l'ESB

La Commission a pris connaissance du rapport du Groupe ad hoc sur l'ESB. De nouvelles informations concernant les épreuves de diagnostic rapide seront ajoutées au *Manuel*, comme indiqué ci-dessus au point 5.

## 9. Questions diverses

### 9.1. Symposium commun OIE/WAVLD<sup>9</sup> prévu en Thaïlande en 2003

La Commission a examiné et approuvé le programme et la liste des orateurs proposés pour le Symposium commun sur la biotechnologie qui se tiendra en Thaïlande.

### 9.2. Lettre relative au dépistage de l'ESB

La Commission a pris connaissance de la lettre du Délégué allemand sur la nécessité d'inclure un protocole normalisé, pour la méthode de dépistage de l'ESB par immuno-empreinte, dans le chapitre ad hoc du *Manuel*. La Commission prendra contact avec le Laboratoire de référence du Royaume-Uni pour consultation.

### 9.3. Rapport à l'OIE sur la consultation de l'OMS<sup>10</sup> relative à la campylobactériose

La Commission a étudié le rapport du groupe consultatif d'experts de l'OMS sur la campylobactériose et a recommandé qu'il soit transmis au Groupe de travail de l'OIE sur la sécurité sanitaire des aliments.

---

<sup>8</sup> ILAC : Conférence internationale sur l'accréditation des laboratoires

<sup>9</sup> WAVLD : Association mondiale des spécialistes des laboratoires de diagnostic vétérinaire

<sup>10</sup> OMS : Organisation mondiale de la santé

#### **9.4. Mise à jour du Comité de l'Union européenne sur les techniques de diagnostic et les vaccins pour la fièvre aphteuse, la peste porcine classique et l'influenza aviaire**

Le Docteur Steve Edwards a informé les membres de la Commission sur l'état d'avancement des travaux relatifs aux techniques de diagnostic et aux vaccins de la fièvre aphteuse, de la peste porcine classique et de l'influenza aviaire du groupe de travail du Comité scientifique de la santé et du bien-être des animaux (SCAHAW) de l'Union européenne. Le Docteur Steve Edwards a représenté l'OIE au sein du sous-groupe chargé des épreuves diagnostiques, tandis que le Docteur Schudel apportait sa contribution au sous-groupe sur les vaccins. Le groupe a fait le point sur les épreuves diagnostiques et leur validation, puis a évalué la contribution éventuelle des nouvelles technologies. Des domaines précis nécessitant des études complémentaires ont été identifiés. Le groupe soumettra ses recommandations au Comité scientifique de l'UE de la santé et du bien-être des animaux, dont la contribution devrait permettre le financement des secteurs prioritaires à l'avenir.

#### **9.5. Réunion des consultants FAO/IAEA<sup>11</sup> sur « la validation et la certification par l'OIE des méthodes de diagnostic des maladies animales infectieuses »**

La Commission a entériné le rapport de la réunion des consultants FAO/IAEA et a fait les recommandations suivantes au Comité international de l'OIE : 1) l'aptitude à l'emploi doit constituer un critère de validation ; 2) le Centre collaborateur de l'OIE à la FAO/IAEA devra élaborer un modèle de validation pour faciliter la présentation d'une épreuve à l'OIE ; 3) l'OIE préparera un registre de tests et précisera leur niveau de validation ; 4) il est nécessaire de constituer des collections de référence à des fins de validation ; 5) les Laboratoires de référence de l'OIE seront étroitement liés aux efforts de validation ; 6) il est impératif de trouver les financements nécessaires à la mise en œuvre de ces propositions ; 7) l'OIE devra procéder à un examen exhaustif des procédures de validation des méthodes en vigueur ; 8) il convient d'accroître les pouvoirs de la Commission des normes pour lui donner les moyens d'accepter les méthodes dans les meilleurs délais. La synthèse du rapport se trouve à l'annexe V.

#### **9.6. Rapport du groupe d'experts chargé de la surveillance de la grippe équine à la Commission des normes de l'OIE**

La Commission a pris connaissance du rapport et de ses recommandations (cf. Annexe VI).

#### **9.7. Date des prochaines réunions de la Commission des normes**

La prochaine réunion de la Commission des normes aura lieu du 17 au 19 septembre 2003.

.../annexes

---

<sup>11</sup> FAO/AIEA : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture/Agence internationale de l'énergie atomique

**RÉUNION DE LA COMMISSION DES NORMES DE L'OIE**

**Paris, 14–17 janvier 2003**

---

**Ordre du jour**

1. Laboratoires de référence de l'OIE
2. Standardisation internationale des tests de diagnostic et des vaccins
3. Liste des épreuves prescrites et des épreuves de substitution
4. Questionnaire sur la tuberculose bovine
5. *Manuel des normes pour les tests de diagnostic et les vaccins* de l'OIE
6. Lignes directrices de la Commission des normes
7. Rapport du Groupe ad hoc sur l'influenza aviaire
8. Relations avec les autres commissions
9. Questions diverses





RÉUNION DE LA COMMISSION DES NORMES DE L'OIE  
Paris, 14-17 janvier 2003

Liste des participants

MEMBRES

---

**Prof. Marian Trusczyński**

(Présidente)

National Veterinary Research Institute  
57 Partyzantow St., 24-100 Pulawy  
POLOGNE

Tél. : (48-81) 886.32.70

Telex : 642401

Fax : (48-81) 887.71.00.

E-mail : mtrusczy@esterka.piwet.pulawy.pl

**Docteur Steve Edwards**

(Vice-Président)

VLA Weybridge, New Haw, Addlestone  
Surrey KT15 3NB  
ROYAUME-UNI

Tél. : (44-1932) 34.11.11

Fax : (44-1932) 34.70.46

E-mail : s.edwards@vla.defra.gsi.gov.uk

**Docteur Beverly Schmitt**

(Secrétaire général)

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

E-mail : beverly.j.schmitt@aphis.usda.gov

AUTRES PARTICIPANTS

---

**Docteur Peter Wright**

Canadian Food Inspection Agency, National Centre for  
Foreign Animal Disease, 1015 Arlington Street  
Winnipeg, Manitoba R3E 3M4  
CANADA

Tél. : (1-204) 789.20.09

Fax : (1-204) 789.20.38

E-mail : pwright@inspection.gc.ca

CENTRE COLLABORATEUR DE L'OIE

---

**Docteur Adama Diallo**

FAO/IAEA Centre for ELISA and Molecular Techniques in  
Animal Disease Diagnosis, Agence internationale de  
l'énergie atomique Wagramerstrasse 5  
P.O. Box 100, A-1400 Vienne

AUTRICHE

Tél. : (43-1) 2600.28355

Fax : (43-1) 2600.28222

E-mail : a.diallo@iaea.org

BUREAU CENTRAL DE L'OIE

---

**Docteur Alejandro Schudel**

Chef du Service scientifique et technique  
12 rue de Prony  
75017 Paris

FRANCE

Tél. : (33-1) 44.15.18.88

Fax : (33-1) 42.67.09.87

E-mail : a.schudel@oie.int

**Docteur Dewan Sibartie**

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

**Mme Sara Linnane**

Rédacteur en chef scientifique, Service scientifique et  
technique

E-mail : s.linnane@oie.int

INVITÉS

---

**Docteur Tony Fooks**

VLA Weybridge, New Haw, Addlestone, Surrey  
KT15 3NB  
ROYAUME-UNI

Tél. : (44-1932) 34.11.11

Fax : (44-1932) 34.70.46

E-mail : t.fooks@vla.defra.gsi.gov.uk

**Docteur F. Cliquet**

AFSSA Nancy, Laboratoire d'études sur la rage et la  
pathologie des animaux sauvages  
Domaine de Pixérécourt, BP 9  
54220 Malzéville

FRANCE

Tél. : (33-3) 83.29.89.50

Fax : (33-3) 83.29.89.56

E-mail : f.cliquet@afssa.fr

**Docteur Serge Leterme**

Président directeur général de Synbiotics Europe,  
2 rue A. Fleming  
69007 Lyon

FRANCE

Tél. : (33-4) 72.76.11.33

Fax : (33-4) 72.76.11.32

E-mail : s.leterme@synbiotics.fr

**Docteur James E. Pearson**

4016 Phoenix  
Ames, Iowa 50014,  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

E-mail : jpearson34@aol.com



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

**Paris, 2–4 octobre 2002**

Une réunion du Groupe ad hoc de l'OIE sur l'évaluation des tests de recherche des protéines non structurales pour le diagnostic de la fièvre aphteuse s'est tenue du 2 au 4 octobre 2002 au siège de l'OIE, à Paris. La réunion a été présidée par le Docteur Peter Wright, qui a également fait fonction de rapporteur.

La liste des participants figure à l'Annexe I.

## **1. Discussion générale**

Les paragraphes suivants reprennent les principaux points de la discussion qui, selon les experts, auront un impact sur la standardisation, la validation, la mise en œuvre et l'interprétation des tests de recherche des protéines non structurales (NSP) pour le diagnostic de la fièvre aphteuse.

Les épreuves de recherche des protéines non structurales offriront la possibilité de différencier les animaux vaccinés des porteurs sains du virus de la fièvre aphteuse. Cette différenciation repose sur le dépistage d'anticorps dirigés contre les protéines non structurales du virus de la fièvre aphteuse (FMDV) dans le sérum de l'animal. La présence de ces anticorps témoigne d'une réplication virale, même limitée, et de la détection de cette activité par le système immunitaire de l'hôte.

Plusieurs protéines non structurales associées à la réplication du FMDV ont déjà été recensées ; il s'agit, entre autres, des protéines L, 3A, 3B, 2C, 3D, 3AB et 3ABC. Ces protéines ont récemment été utilisées, soit individuellement, soit en combinaison, dans la préparation d'antigènes destinés au dépistage d'anticorps dans plusieurs techniques ELISA<sup>12</sup> ou de micro-empreinte.

Les vaccins de la fièvre aphteuse se composent de particules virales entières inactivées et d'un adjuvant. Durant la production de vaccins, les protéines non structurales associées à la réplication virale sont éliminées par divers procédés de purification. La pureté du vaccin est souvent éprouvée par inoculation répétée de l'espèce de destination, suivie de la détection d'anticorps dirigés contre les protéines non structurales. On peut s'attendre à trouver des anticorps de la protéine non structurale 3D, cette dernière faisant partie du virion de la fièvre aphteuse.

La vaccination aux doses normales confère généralement une protection, puisqu'elle empêche la manifestation clinique de la maladie lors d'une exposition ultérieure au virus de la fièvre aphteuse. Une réplication virale limitée peut toutefois intervenir dans la sphère pharyngée de l'animal exposé. Un animal est qualifié de porteur lorsque le virus est détectable dans les sécrétions oeso-pharyngées après le 28e jour. Le portage a une durée limitée et varie selon l'espèce-hôte. La menace représentée par les porteurs dans la diffusion du virus fait l'objet de nombreuses discussions.

À l'heure actuelle, les informations sur les animaux vaccinés et exposés ultérieurement au virus sauvage proviennent essentiellement des bovins. Bien qu'une faible réplication virale soit constatée chez la majorité des bovins vaccinés exposés au virus sauvage, ces derniers ne deviennent pas pour autant des animaux porteurs. En conditions expérimentales, le pourcentage des animaux qui deviennent porteurs est parfois très élevé ; en revanche, il peut être plus faible dans la réalité. Selon les circonstances (états immunologiques de la population, pathogénie, etc.), on observe une réponse humorale facilement détectable contre les protéines non structurales chez la majorité (mais pas la totalité) des animaux porteurs. Toutefois, la recommandation de stratégies axées sur les populations permet d'écarter le risque constitué par la non-détection des quelques animaux sans réaction.

---

<sup>12</sup> ELISA : méthode immuno-enzymatique

## 2. Épreuves disponibles

Plusieurs méthodes immuno-enzymatiques (ELISA) existent déjà dans le commerce ou seront bientôt disponibles. Les descriptifs suivants reposent sur les informations fournies par les experts et non par les fabricants.

- | UBI (United Biomedical Inc.) commercialise une méthode immuno-enzymatique indirecte basée sur un peptide 3B de synthèse. Le peptide est fixé directement à la surface de la microplaque. La révélation se fait à l'aide d'un conjugué à la protéine A pour les ruminants et d'une immoglobuline anti-porc pour les porcins.
- | Bommeli Diagnostics/Intervet propose une méthode immuno-enzymatique indirecte fondée sur un polypeptide 3ABC recombinant exprimé dans *Escherichia coli*. Le polypeptide 3ABC est purifié par affinité et adsorbé directement sur la plaque. La détection des puits positifs repose sur une anti-IgG<sub>1</sub> monoclonale pour les ruminants et une immoglobuline anti-porc polyclonale pour les porcins.
- | Embrabio commercialise une méthode immuno-enzymatique indirecte fondée sur un polypeptide 3ABC recombinant exprimé dans *E. coli*. Le polypeptide est purifié et fixé directement à la surface de la plaque. La détection est assurée par des anti-immunoglobulines polyclonales spécifiques de l'espèce. Cette méthode immuno-enzymatique est utilisée comme épreuve de dépistage, les réactions positives étant confirmées par EITB<sup>13</sup> (épreuve « Western Blot »).
- | Bayer met actuellement au point une méthode immuno-enzymatique indirecte fondée sur deux polypeptides synthétiques de la protéine 3B. Cette épreuve est destinée à être employée de pair avec leur vaccin.

Par ailleurs, plusieurs méthodes ELISA ont été élaborées par divers laboratoires nationaux ou internationaux.

- | Le « Pan American Foot-and-Mouth Disease Center, PAHO/WHO (Panaftosa) » possède une méthode immuno-enzymatique indirecte fondée sur un polypeptide 3ABC recombinant exprimé dans *E. coli*. Le polypeptide est purifié par électrophorèse préparative et fixé directement à la surface de la plaque. La détection est assurée par des anti-immunoglobulines polyclonales spécifiques de l'espèce. Cette méthode immuno-enzymatique est utilisée comme épreuve de dépistage, les réactions positives étant confirmées par immuno-empreinte. Une épreuve analogue a été employée en Espagne.
- | Le laboratoire IZSLER de Brescia (Italie) possède une méthode immuno-enzymatique indirecte fondée sur un polypeptide 3ABC recombinant du Panaftosa, exprimé dans *E. coli*. Cependant, le polypeptide n'est pas purifié, la capture s'effectuant par un anticorps monoclonal fixé à la surface de la plaque. La détection des puits positifs repose sur une anti-IgG<sub>1</sub> monoclonale pour les ruminants et une immoglobuline anti-porc polyclonale pour les porcins.
- | Le laboratoire IAH de Pirbright (Royaume-Uni) possède une méthode immuno-enzymatique indirecte fondée sur un polypeptide 3ABC recombinant exprimé dans *E. coli* semblable à celui du Panaftosa. Le polypeptide n'est pas purifié et est capturé par un anticorps polyclonal fixé à la surface de la plaque. La détection s'effectue à la fois avec des anticorps polyclonaux et monoclonaux anti-espèce.
- | Le laboratoire DVIVR de Lindholm (Danemark) possède une épreuve ELISA de compétition basée sur un polypeptide 3ABC recombinant exprimé dans un baculovirus. Le polypeptide n'est pas purifié, la capture s'effectuant par un anticorps monoclonal adsorbé sur la plaque. Dans cette épreuve, le même anticorps monoclonal est utilisé comme anticorps de compétition.

Il apparaît, à la lumière de ce descriptif, que ces épreuves ont un certain nombre de points en commun. Toutefois, on relève également quelques différences susceptibles d'influer sur les performances diagnostiques.

Toutes ces méthodes auraient été validées de façon plus ou moins approfondie. Il s'avère cependant impossible, en l'absence d'étalon, de comparer efficacement ces méthodes.

## 3. Méthode d'essai de référence

Il n'existe actuellement aucune méthode d'essai de référence approuvée par les experts. Or, il est indispensable de disposer d'une méthode d'essai qui servirait de référence lors de la comparaison avec d'autres méthodes. Il a été convenu, lors de la réunion, d'utiliser la méthode immuno-enzymatique indirecte mise au point par le Panaftosa, et

---

<sup>13</sup> EITB : immuno-empreinte

brèvement décrite plus haut, comme méthode de référence. Le protocole de cette méthode, qui figure déjà dans le *Manuel des normes pour les tests de diagnostic et les vaccins* de l'OIE (édition 2000), a été révisé et remis à jour durant la réunion en vue de l'édition 2004 du *Manuel*. Le clone original de *E. coli* a été remis à plusieurs laboratoires. Il est actuellement employé dans la production de la polyprotéine 3ABC recombinante. Cette polyprotéine recombinante serait mise à disposition en tant que réactif de référence à des fins de normalisation et de comparaison par des Laboratoires de référence sélectionnés (Panaftosa, INIA [Madrid, Espagne], IZSLER).

#### 4. Sérums standard de référence

Il n'existe actuellement aucun sérum standard de référence permettant l'étalonnage des méthodes d'essai sur les protéines non structurales ou la production de normes nationales ou de normes de travail. Les participants à la réunion ont reconnu que ces sérums étaient indispensables et qu'il convenait de préparer des sérums adaptés aux bovins, ovins et porcins. Trois sérums seront préparés selon les Lignes directrices de l'OIE applicables aux réactifs de référence internationaux destinés au titrage des anticorps. Il s'agira d'un sérum de référence fortement positif, d'un sérum faiblement positif et d'un sérum négatif, tels que définis par une courbe dose-réponse typique dans la méthode d'essai de référence. Comme on l'a souligné, ces sérums sont nécessaires pour définir des limites minimales de sensibilité analytique et prévoir un contrôle uniforme des opérations réalisées dans le cadre de ces différentes méthodes immuno-enzymatiques. Trois experts participant à la réunion ont accepté de préparer les sérums de référence destinés respectivement aux bovins, aux ovins et aux porcins. Par ailleurs, des dispositions seront prises pour assurer l'irradiation de ces sérums aux rayons gamma et faciliter ainsi leur distribution internationale.

#### 5. Sérum limite

Il est impossible de fixer un seuil ou une limite d'application universelle pour toutes les méthodes d'essai. Toutefois, les experts ont défini et approuvé une méthode permettant de déterminer un seuil ou une limite analytique sur la base de la dilution du sérum de référence faiblement positif (voir plus haut). Cette méthode sera expliquée dans l'édition 2004 du *Manuel* de l'OIE. Il sera loisible aux différents laboratoires de fixer leur propre seuil par d'autres moyens en fonction de l'usage spécifique de leur épreuve ; toutefois, la méthode évoquée ci-dessus pourra être employée comme référence à des fins de comparaison.

#### 6. Ensembles de vérification inter-laboratoires

Il sera bientôt nécessaire d'envisager une collaboration pour la mise au point d'ensembles de sérums destinés à comparer les performances diagnostiques des laboratoires, ainsi que les essais d'aptitude. La préparation de ces ensembles restera en suspens jusqu'à la disponibilité d'épreuves normalisées, étalonnées et harmonisées.

#### 7. Validation diagnostique

Les données concernant la validation diagnostique sont dispersées dans toute la littérature scientifique. Elles proviennent pour l'essentiel des bovins, même si l'on possède quelques informations sur les ovins et les porcins. Ce sont les expériences et les études réalisées sur le terrain par le Panaftosa qui constituent la source la plus importante de données sur l'estimation de la spécificité (DSp) et de la sensibilité diagnostique (DSn).

Les résultats du Panaftosa relatifs aux bovins sont résumés ci-après.

Description	n	ELISA		EITB	
		DSp%	DSn%	DSp%	DSn%
Bovins non exposés	12 804	99,05	–	100	–
Vaccination unique	3 500	98,49	–	100	–
Vaccination répétée (âge > 2 ans)	2 517	95,20	–	99,68	–
Vaccination répétée (âge < 2 ans*)	79 649	97,90	–	99,97	–
Infection naturelle (sans vaccination)	1 000	–	98,80	-	98,80

\* Données issues de plusieurs études sérologiques et épidémiologiques réalisées en Amérique du Sud

Les estimations de DS<sub>p</sub> et DS<sub>n</sub> sont présentées pour comparer les performances diagnostiques relevées par le Panaftosa. Ces estimations donnent une idée des possibilités offertes par ces méthodes, lorsqu'elles sont exploitées par le laboratoire qui a adapté ces réactifs et protocoles d'analyse.

Le Panaftosa a observé des résultats analogues chez les ovins et les porcins ; cependant, le nombre d'échantillons analysés était nettement inférieur que pour les bovins.

Le Panaftosa a également présenté le résultat d'expériences portant sur des paires d'échantillons de sécrétions œso-pharyngées (méthode de la curette œsophagienne) et de sang prélevés chez 78 bovins (34 non vaccinés et 44 vaccinés), infectés par le virus de la fièvre aphteuse ou exposés à ce dernier en conditions contrôlées. Indépendamment du statut en matière de vaccination, ces données semblent indiquer que la DS<sub>n</sub> de la combinaison ELISA/EITB par rapport aux prélèvements œso-pharyngés positifs ( $n = 428$ ) est égale à 100 %, le virus ayant été isolé avec succès à partir des prélèvements positifs. En revanche, la DS<sub>n</sub> de l'isolement à partir de prélèvements œso-pharyngés par rapport aux résultats positifs des méthodes ELISA/EITB ( $n = 861$ ) chez ces bovins s'élève à peine à 46,9 %.

Le tableau suivant reprend les estimations de la DS<sub>n</sub>, pour diverses autres méthodes ELISA, dans des conditions expérimentales caractérisées par la vaccination des bovins et leur infection ultérieure par le virus de la fièvre aphteuse.

Description	Sensibilité diagnostique (en %) des méthodes ELISA					
	A	B	C	D	E	F
Vacciné, infecté, ~ 30 jours post-infection	90,0	85,7	93,3	70,0	100	68,6
Vacciné, infecté, ~ 30-180 jours post-infection	92,6	78,6	90,3	80,2	100	75,5

Les résultats ci-dessus sont présentés uniquement pour comparaison. De 15 à 75 bovins ont participé à ces expériences. Dans certains cas, les mêmes animaux ont été soumis à plusieurs épreuves immuno-enzymatiques. Le deuxième groupe de résultats correspond à une succession de prélèvements sanguins effectués plus de 30 jours après l'infection. Outre les différences de conditions expérimentales, la variabilité reflète les écarts inhérents aux réactifs et aux méthodes analytiques ; elle s'explique également par l'absence d'étalonnage de ces techniques par rapport à un sérum de référence.

## 8. Vaccins classiques et vaccins à efficacité renforcée

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

## 9. Tests de dépistage et tests de confirmation

Une proposition a été faite en faveur du dépistage par les méthodes ELISA. La sensibilité diagnostique de ces épreuves devra être optimisée et rendue plus cohérente en les étalonnant par rapport à des sérums standard de référence internationale. On pourrait alors s'attendre à des taux prévisibles de résultats faussement négatifs. La confirmation des résultats réellement positifs nécessiterait alors la réalisation d'un nouveau test avec une épreuve dotée d'une spécificité diagnostique plus élevée. La seule épreuve de confirmation proposée actuellement est le test EITB, une méthode par immuno-empreinte mise au point au Panaftosa et décrite dans l'édition 2000 du *Manuel* de l'OIE. Le groupe d'experts a examiné le descriptif de cette technique, qui sera mis à jour pour l'édition 2004 du *Manuel*. Ce descriptif contiendra des critères plus rigoureux d'interprétation des résultats afin de les adapter à l'utilisation de la méthode comme épreuve de confirmation. Diverses activités générales concernant la technique par immuno-empreinte sont en cours d'évaluation dans plusieurs régions, à l'exception de l'Amérique du Sud, en vue d'apprécier notamment les estimations de la spécificité diagnostique dans différentes conditions d'élevage.

La nécessité de disposer de sérums standard de référence spécifiques pour l'EITB a par ailleurs été reconnue. Il pourrait s'agir des mêmes sérums que ceux employés pour la méthode ELISA. La définition et l'emploi de ces sérums (y compris un sérum limite) seront décrits dans l'édition 2004 du *Manuel*.

Les autres épreuves éventuelles de dépistage ou de confirmation seront évaluées à mesure de leur disponibilité.

## **10. Mise en œuvre et interprétation des épreuves**

Tout porte à croire, à la lumière de ce qui précède, que l'emploi des méthodes ELISA et EITB dans la recherche d'anticorps dirigés contre les protéines non structurales offre d'indéniables possibilités pour le suivi de l'évolution du statut de zone indemne de maladie. Elles présentent également des avantages durant la phase de guérison, après l'apparition d'un foyer de fièvre aphteuse, tant dans les populations vaccinées que dans les populations non exposées et vaccinées pour se prémunir contre la maladie, y compris avec des vaccins très performants. Par rapport aux méthodes d'essai existantes, ces épreuves sont de meilleurs indicateurs d'une infection antérieure chez les animaux vaccinés. Les données actuelles présagent de la plus grande efficacité de ces épreuves par rapport à l'isolement du virus à partir de sécrétions œso-pharyngées. On ne possède aucune information quant à la performance de ces épreuves par rapport à la détection du génome viral à partir de sécrétions œso-pharyngées. Les méthodes d'essai de référence élaborées et utilisées par le Panaftosa ont déjà permis d'évaluer le risque épidémiologique pour les bovins d'Amérique du Sud.

Les essais évoqués plus haut trouvent des applications dans la détection du portage chez les bovins vaccinés. Toutefois, la variabilité des estimations des performances diagnostiques, et notamment celle de la sensibilité diagnostique, nous empêche de préconiser une stratégie unique de prélèvement. L'étalonnage par rapport à des sérums standard de référence et l'harmonisation par rapport à des méthodes de référence, dans le cadre de comparaisons inter-laboratoires, devraient conduire à une amélioration de la situation. Cet objectif atteint, des stratégies d'échantillonnage pourront être élaborées sur la base de différentes méthodes immuno-enzymatiques, dont les résultats universellement acceptés fourniront la preuve de l'absence de circulation du virus chez les animaux vaccinés.

Une quantité beaucoup plus importante de données devront être recueillies sur les ovins et les porcins avant d'envisager l'utilisation de ces méthodes sérologiques chez ces espèces.

Il a été proposé que ce Groupe ad hoc se réunisse à la fin du premier semestre 2003 pour faire le point sur les progrès accomplis sur ces différents thèmes, préalablement à la présentation de son rapport à la Commission des normes de l'OIE.

---

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

**Liste des participants**

**MEMBRES**

---

**Docteur Peter Wright**

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

**Docteur Adama Diallo**

FAO/IAEA Centre for ELISA and Molecular Techniques in  
Animal Disease Diagnosis, Agence internationale de  
l'énergie atomique  
Wagramerstrasse 5  
P.O. Box 100,  
A-1400 Vienne  
AUTRICHE  
Tél. : (43-1) 2600.28355  
Fax : (43-1) 2600.28222  
E-mail : a.diallo@iaea.org

**Docteur Kris De Clercq**

Département de virologie, Section des maladies épizootiques,  
CODA-CERVA-VAR  
Groeselenberg 99  
B-1180 Uccle  
BELGIQUE  
Tél. : (32-2) 37.90.512  
Fax : (32-2) 37.90.666  
E-mail : kris.de.clercq@var.fgov.be

**Docteur Richard Jacobson**

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

**Docteur Emiliana Brocchi**

Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e  
dell'Emilia Romagna  
'B. Ubertini', Via A. Bianchi n° 925124 Brescia  
ITALIE  
Tél. : (390-30) 229.03.10  
Fax : (390-30) 229.03.77  
E-mail : ebrocchi@bs.izs.it

**Docteur Ingrid Bergmann**

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

**Docteur John Anderson**

Institute for Animal Health  
Ash Road, Pirbright, Woking  
Surrey GU24 0NF  
ROYAUME-UNI  
Tél. : (44.1483) 23.24.41  
Fax : (44.1483) 23.24.48  
E-mail : john.anderson@bbsrc.ac.uk

**BUREAU CENTRAL DE L'OIE**

---

**Docteur Bernard Vallat**

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

**Docteur Alejandro Schudel**

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

**Docteur Dewan Sibartie**

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



## **LIGNE DIRECTRICE DE L'OIE N° 1 SUR L'ANTIBIORESISTANCE :**

### **HARMONISATION DES PROGRAMMES NATIONAUX DE SUIVI ET DE SURVEILLANCE DE L'ANTIBIORESISTANCE CHEZ LES ANIMAUX ET DANS LES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE**

#### **1. Objet du document**

Le présent document fournit des critères pour :

- i) l'élaboration de programmes nationaux de suivi et de surveillance de l'antibiorésistance,
- ii) l'harmonisation des programmes nationaux actuels de suivi et de surveillance de l'antibiorésistance.

#### **2. Objet et définition du suivi et de la surveillance**

La surveillance et le suivi de l'antibiorésistance sont essentiels pour :

- i) suivre l'évolution de l'antibiorésistance chez les bactéries,
- ii) détecter de nouveaux mécanismes d'antibiorésistance,
- iii) fournir les données nécessaires à l'analyse des risques pour la santé publique et la santé animale,
- iv) étayer les recommandations politiques en matière de santé publique et de santé animale,
- v) fournir des informations destinées à la prescription de pratiques et de recommandations en vue d'une utilisation prudente.

Les programmes nationaux de suivi et de surveillance de l'antibiorésistance intégreront éventuellement les éléments suivants :

- i) des enquêtes scientifiquement conçues (y compris des programmes basés sur les statistiques),
- ii) la collecte de prélèvements et la réalisation d'épreuves diagnostiques de routine sur les animaux à la ferme, sur les marchés ou à l'abattoir,
- iii) un programme basé sur des animaux utilisés comme sentinelles, prévoyant la collecte de prélèvements sur des individus, dans des troupeaux ou parmi des vecteurs,
- iv) l'analyse des pratiques vétérinaires et des résultats des diagnostics de laboratoire.

Les pays devront réaliser une surveillance et un suivi actifs. Des informations supplémentaires seront éventuellement obtenues par surveillance et suivi passifs.

La surveillance ciblée est assurée par un dispositif actif de prélèvements destinés à atteindre les objectifs du programme. La surveillance passive intervient lors de la remise d'échantillons étrangers au programme à un laboratoire d'analyse.

#### **3. Étapes dans la mise en place de programmes de surveillance et de suivi de l'antibiorésistance**

##### **3.1. Généralités**

La surveillance régulière de l'antibiorésistance ou le suivi permanent des changements intervenant dans la prévalence des bactéries résistantes d'origine animale, alimentaire, environnementale et humaine constituent une composante essentielle de toute stratégie visant à limiter la propagation de l'antibiorésistance et à optimiser le choix des antimicrobiens à usage thérapeutique.

Par ailleurs, il convient d'envisager le suivi des bactéries prélevées à différents stades de la chaîne alimentaire sur des aliments d'origine animale, par exemple à la transformation, au conditionnement et à la vente au détail.

### **3.2. Stratégies d'échantillonnage**

#### **3.2.1. Généralités**

L'échantillonnage sera effectué sur une base statistique. La stratégie d'échantillonnage devra garantir :

- i) la représentativité de l'échantillon par rapport à la population concernée,
- ii) la robustesse de la méthode d'échantillonnage.

Les critères suivants seront pris en considération :

- i) la taille de l'échantillon,
- ii) l'origine de l'échantillon (animale, alimentaire),
- iii) l'espèce animale,
- iv) la catégorie animale au sein de l'espèce (classe d'âge, type de production),
- v) la stratification dans la catégorie,
- vi) le statut sanitaire des animaux (sains, malades),
- vii) le caractère aléatoire de l'échantillon (ciblé, systématique),
- viii) les spécimens prélevés (fèces, carcasse, aliments transformés).

#### **3.2.2. Taille de l'échantillon**

L'échantillon présentera les caractéristiques suivantes :

- i) une taille suffisante pour permettre la détection d'une résistance existante,
- ii) une taille raisonnable pour éviter le gaspillage de ressources.

Des informations détaillées sont fournies à l'Annexe A. L'échantillonnage sera réalisé selon les procédures opératoires standard.

### **3.3. Origine de l'échantillon**

#### **3.3.1. Animaux**

Chaque Pays Membre devra examiner ses systèmes d'élevage et décider, à l'issue d'une analyse des risques, de l'importance relative de l'antibiorésistance et de son impact sur la santé publique et la santé animale.

L'échantillonnage concernera entre autres les catégories suivantes d'animaux d'élevage : les vaches et les veaux, les porcs d'abattage, les poulets de chair, les poules pondeuses et/ou volailles diverses, ainsi que les poissons d'élevage.

#### **3.3.2. Produits alimentaires et aliments pour animaux**

Les aliments contaminés sont généralement considérés comme le vecteur principal de l'antibiorésistance des animaux aux humains. Les divers végétaux et produits maraîchers sont susceptibles d'avoir été en contact avec du fumier ou des déjections d'animaux d'élevage et peuvent, par conséquent, avoir été contaminés par des bactéries résistantes d'origine animale. Par ailleurs, il conviendra d'envisager éventuellement des programmes de suivi et de surveillance des aliments pour animaux, y compris des produits importés.

**Tableau 1.** Exemples d'origines et de types d'échantillon et résultats du suivi

Origine	Nature du prélèvement	Résultat	Besoin d'informations supplémentaires/stratification complémentaire
Troupeau d'origine		Prévalence de bactéries résistantes issues de populations animales (différents types de production) Relation résistance – usage d'antibiotiques	Par classe d'âge, type de production, etc. Emploi d'antibiotiques au fil du temps
Abattoir	Fèces	Prévalence de populations de bactéries résistantes issues d'animaux en âge d'abattage	
	Intestin	Idem	
	Carcasse	Hygiène, contamination en cours d'abattage	
Transformation, conditionnement	Produits carnés	Hygiène, contamination en cours de transformation et de manutention	
Commerce de détail	Produits carnés	Prévalence de bactéries résistantes d'origine alimentaire ; données d'exposition pour consommateurs	
	Légumes	Prévalence de bactéries résistantes issues de produits maraîchers ; données d'exposition pour consommateurs	
Origines diverses	Aliments pour animaux	Prévalence de bactéries résistantes issues d'aliments pour animaux ; données d'exposition pour animaux	

### 3.4. Spécimens d'échantillon à prélever

Dans le bétail, on prélèvera des échantillons de matières fécales ; chez la volaille, l'échantillonnage portera sur la totalité du cæcum. Un prélèvement d'au moins 5 g de matières fécales sera suffisant pour isoler les bactéries d'intérêt chez les bovins et porcins.

L'échantillonnage des carcasses à l'abattoir fournit des informations sur la pratique d'abattage, l'hygiène à l'abattage et le degré de contamination de la viande par les matières fécales durant l'abattage. Le prélèvement d'autres échantillons dans la chaîne de vente au détail fournit des informations sur l'évolution de la prévalence en amont de la consommation.

Les programmes actuels de suivi microbiologique de la transformation alimentaire et « d'analyse des risques et des points critiques pour leur maîtrise » (HACCP) sont susceptibles de constituer une source d'échantillons utiles pour le suivi et la surveillance de la résistance dans la chaîne alimentaire après abattage.

### 3.5. Isolats bactériens

Les catégories suivantes de bactéries seront éventuellement surveillées :

- i) les bactéries pathogènes des animaux,
- ii) les bactéries zoonotiques,
- iii) les bactéries commensales.

### 3.6. Bactéries pathogènes des animaux

Il est important de suivre l'antibiorésistance chez les agents pathogènes des animaux dans le but de :

- i) dépister des résistances émergentes pouvant constituer un risque pour la santé publique et la santé animale,
- ii) aider les vétérinaires à prescrire les remèdes adéquats.

Les informations relatives à l'apparition d'antibiorésistance chez les agents pathogènes des animaux proviennent généralement de matériels prélevés lors des examens cliniques de routine et envoyés aux laboratoires vétérinaires de diagnostic. Ces échantillons, qui proviennent souvent de cas cliniques graves ou récurrents, voire même d'échecs thérapeutiques, peuvent fournir des informations déformées.

**Tableau 2.** Exemples de bactéries pathogènes des animaux à inclure éventuellement dans la surveillance et le suivi de l'antibiorésistance

Animaux de destination	Agents pathogènes respiratoires	Agents pathogènes entériques	Agents pathogènes du pis	Autres agents pathogènes
Bovins	<i>Pasteurella</i> spp. <i>Haemophilus somnus</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella</i> spp.	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus</i> spp.	
Porcins	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Brachyspira</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.		<i>Streptococcus suis</i>
Volaille				<i>Escherichia coli</i>
Poissons				<i>Vibrio</i> spp. <i>Aeromonas</i> spp.

### 3.7. Bactéries zoonotiques

#### 3.7.1. Salmonella

*Salmonella* fera l'objet d'échantillonnages chez les bovins, porcins, poulets de chair et autres volailles. Les prélèvements seront effectués de préférence à l'abattoir afin de faciliter l'opération et limiter les frais concomitants. En outre, les programmes de suivi et de surveillance pourront également recourir à des isolats bactériens d'autres sources provenant de laboratoires nationaux désignés.

Les bactéries et les souches bactériennes seront isolées et identifiées conformément aux procédures reconnues à l'échelle internationale.

Les sérovars importants sur le plan épidémiologique, par exemple *S. typhimurium* et *S. enteritidis* seront inclus. Les autres sérovars d'intérêt seront choisis en fonction de la situation épidémiologique prévalant dans le pays.

Tous les sérotypes et, s'il y a lieu, tous les lysotypes des isolats de *Salmonella* seront déterminés selon les méthodes standard en vigueur dans les laboratoires nationaux désignés.

Des méthodes validées seront utilisées à cet effet.

#### 3.7.2. Campylobacter

*Campylobacter jejuni* et *C. coli* peuvent être isolés à partir des mêmes échantillons que les bactéries commensales. Ces bactéries seront isolées et identifiées conformément aux procédures acceptées universellement. Les isolats de *Campylobacter* seront identifiés au niveau de l'espèce.

Les méthodes par microdilution dans la gélose ou le bouillon de culture sont préconisées pour la détermination de la sensibilité de *Campylobacter*. Les programmes internes et externes de contrôle de la qualité seront rigoureusement respectés.

Des méthodes validées à l'aide de souches de référence adéquates devraient être disponibles dans un avenir proche.

#### 3.7.3. Escherichia coli entérohémorragique (EHEC)

*E. coli* entérohémorragique, par exemple le sérotype O157, qui est pathogène pour l'homme mais pas pour les animaux, sera éventuellement inclus dans les programmes de suivi et de surveillance de l'antibiorésistance.

### 3.8. Bactéries commensales

*Escherichia coli* et *enterococci* sont des bactéries commensales communes. Elles constitueraient un réservoir de gènes d'antibiorésistance susceptibles d'être transmis à des bactéries pathogènes pour les animaux ou pour l'homme. Il est préconisé d'isoler ces bactéries à partir d'animaux sains, de préférence à l'abattoir, pour assurer le suivi de l'antibiorésistance.

Des méthodes validées seront utilisées à cet effet.

### **3.9. Stockage des souches bactériennes**

Dans la mesure du possible, les isolats seront préservés jusqu'à l'issue de la procédure de déclaration. Il est préférable de les stocker de façon permanente. Les collections de souches bactériennes, constituées à l'occasion du stockage de la totalité des isolats de certaines années, permettront la réalisation d'études rétrospectives.

### **3.10. Utilisation des antimicrobiens dans la détermination de la sensibilité**

Les classes d'antimicrobiens importantes sur le plan clinique et utilisées en médecine humaine et vétérinaire feront l'objet d'un suivi. Cependant, il conviendra sans doute de limiter le nombre des antimicrobiens concernés en fonction des ressources financières nationales.

### **3.11. Nature des données à enregistrer et à conserver**

Les données concernant la sensibilité aux antimicrobiens feront l'objet d'une déclaration quantitative.

Des méthodes validées adéquates seront employées conformément au chapitre I.1.10. Laboratory methodologies for bacterial antimicrobial susceptibility testing de la cinquième édition du *Manuel des normes de l'OIE pour les tests de diagnostic et les vaccins*.

### **3.12. Enregistrement, conservation et interprétation des résultats**

Une attention particulière sera accordée à la conception de la base de données, compte tenu du volume et de la complexité des informations et de la nécessité de les préserver indéfiniment.

La conservation des données brutes (primaires et non interprétées) est essentielle pour l'évaluation de ces données à la lumière des divers problèmes, y compris ceux qui se manifesteront à l'avenir.

Si l'on envisage l'échange de données entre les différents types d'ordinateurs, on tiendra compte de la configuration matérielle minimale des systèmes informatiques (comparabilité de l'enregistrement automatique des données de laboratoire et envoi de ces données aux programmes de suivi de l'antibiorésistance). Les résultats seront conservés dans une base de données nationale adaptée. Ils seront enregistrés sur une base quantitative :

- i) sous la forme d'une distribution des concentrations minimales inhibitrices en milligrammes par litre,
- ii) ou de diamètre (en mm) des zones d'inhibition.

Les enregistrements comprendront au moins les informations suivantes :

- i) le programme d'échantillonnage,
- ii) la date de prélèvement,
- iii) l'espèce animale ou le type de bétail,
- iv) la nature de l'échantillon,
- v) la finalité de l'échantillonnage,
- vi) l'origine géographique du troupeau ou de l'animal,
- vii) l'âge de l'animal.

La déclaration des données de laboratoire comprendra les informations suivantes :

- i) le nom du laboratoire,
- ii) la date d'isolement,
- iii) la date de déclaration,
- iv) l'espèce bactérienne,

et, s'il y a lieu, les autres caractéristiques de typage, par exemple :

- v) le sérovar,
- vi) le lysotype,
- vii) le résultat de la sensibilité aux antimicrobiens ou du phénotype de résistance.

La proportion d'isolats considérés résistants sera notifiée, y compris les points de rupture définis.

Les points de rupture sont employés dans le cadre clinique pour classer les souches bactériennes en souches sensibles, modérément sensibles ou résistantes. Ces points de rupture, souvent désignés points de rupture cliniques ou pharmacologiques, sont déterminés sur une base nationale et varient selon les pays.

Le système de référence en vigueur doit être enregistré.

Pour la surveillance, on privilégiera le point de rupture microbiologique, qui repose sur la distribution des concentrations minimales inhibitrices ou du diamètre des zones d'inhibition des espèces bactériennes spécifiques. Lors de l'utilisation des points de rupture microbiologiques, seule la population bactérienne devenue résistante et s'éloignant manifestement de la distribution de la population sensible normale sera désignée comme résistante.

À défaut, on enregistrera le phénotype des isolats (profil de résistance).

### **3.13. Laboratoires de référence et rapports annuels**

Les pays désigneront un centre national de référence qui aura pour responsabilité de :

- i) coordonner les activités des programmes de surveillance et de suivi de l'antibiorésistance,
- ii) centraliser les informations au niveau national,
- iii) préparer un rapport annuel sur la situation de l'antibiorésistance dans le pays.

Le centre national de référence aura accès

- i) aux données brutes,
  - ii) aux résultats complets des activités relatives à la qualité assurance et à l'étalonnage inter-laboratoires,
  - iii) aux résultats des essais d'aptitude,
  - iv) aux informations sur la structure du système de suivi,
  - v) aux informations sur les méthodes de laboratoire choisies.
-

## Annexe A.

**Estimation de la taille de l'échantillon pour la détermination de la prévalence de l'antibiorésistance  
dans une grande population**

Prévalence attendue	Seuil de confiance					
	90 % de précision recherchée			95 % de précision recherchée		
	10 %	5 %	1 %	10 %	5 %	1 %
10 %	24	97	2 429	35	138	3 445
20 %	43	173	4 310	61	246	6 109
30 %	57	227	5 650	81	323	8 003
40 %	65	260	6 451	92	369	9 135
50 %	68	270	6 718	96	384	9 512
60 %	65	260	6 451	92	369	9 135
70 %	57	227	5 650	81	323	8 003
80 %	43	173	4 310	61	246	6 109
90 %	24	97	2 429	35	138	3 445

Calculs effectués d'après « Epi Info v6.04b to c Upgrade » (octobre 1997), Centers for Disease Control  
(logiciel du domaine public disponible sur le site <http://www.cdc.gov/epo/epi/epiinfo.htm>)

## **LIGNE DIRECTRICE DE L'OIE N°3 SUR L'ANTIBIORESISTANCE :**

### **SURVEILLANCE DES QUANTITES D'ANTIMICROBIENS EMPLOYES DANS L'ELEVAGE**

#### **1. Introduction**

##### **1.1. Objet**

Ce document a pour objet de décrire une démarche de surveillance des quantités d'antimicrobiens utilisés dans l'élevage.

##### **1.2. Champ d'application**

Cette ligne directrice est destinée aux Pays Membres de l'OIE en vue de recueillir les informations objectives et quantitatives qui permettront de déterminer les profils d'utilisation par espèce animale, classe d'antimicrobien, coefficient thérapeutique et type d'utilisation, et d'évaluer ainsi l'exposition aux antimicrobiens.

##### **1.3. Objectifs**

Ces données, qui sont essentielles à l'analyse des risques et à la planification, peuvent contribuer à l'interprétation des résultats de la surveillance de l'antibiorésistance et permettre de réagir de façon précise et ciblée aux situations créées par l'antibiorésistance. De plus, elles pourront contribuer à évaluer l'efficacité des efforts visant à encourager une utilisation prudente des antimicrobiens et la mise en œuvre de stratégies de réduction (en mettant en évidence, par exemple, des changements de pratique de prescription chez les vétérinaires). Elles permettront également de déterminer l'intérêt d'une modification éventuelle des pratiques de prescription des antimicrobiens ou l'impact de nouvelles pratiques de prescription sur les modes d'utilisation des antimicrobiens.

La collecte constante de ces données élémentaires contribuera par ailleurs à mettre en lumière les grandes tendances de l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux au fil du temps, ainsi que l'effet de cette évolution sur l'apparition de l'antibiorésistance chez les animaux.

Les informations de base que devront au moins recueillir les Pays Membres de l'OIE concerneront la quantité d'antimicrobiens (en kg de substance active) employée chaque année pour l'élevage d'animaux producteurs d'aliments. La nature de l'utilisation (thérapeutique ou stimulation de la croissance) ainsi que la voie d'administration (parentérale ou orale) seront également consignés.

Pour des raisons financières et d'efficacité administrative, les Pays Membres pourront envisager de regrouper les différentes données (informations médicales, animaux producteurs d'aliments, usage des antimicrobiens, etc.) dans un même programme. Un tel regroupement faciliterait la comparaison des données concernant l'usage vétérinaire et l'usage humain à des fins d'analyse du risque relatif et contribuerait à encourager une utilisation optimale des antimicrobiens.

##### **1.4. Développement et standardisation**

Les systèmes destinés à surveiller l'usage des antimicrobiens comprendront les éléments suivants :

- i) les sources des données concernant les antimicrobiens,
- ii) les catégories de données,
- iii) les autres informations pertinentes.

#### **2. Sources des données relatives à l'utilisation des antimicrobiens**

##### **2.1. Sources de base**

Les sources de données varient d'un pays à l'autre. Les informations pourront émaner, par exemple, des services douaniers, des statistiques d'importation et d'exportation, ainsi que des chiffres de production et de vente des produits manufacturés.



## 2.2. Sources directes

Les services d'enregistrement des médicaments vétérinaires, les grossistes, les détaillants, les pharmaciens, les vétérinaires, les magasins d'aliments pour animaux, les usines d'aliments pour animaux et les associations industrielles de ces pays pourront constituer des sources d'informations pratiques et efficaces. Ces informations seront recueillies, par exemple, par un mécanisme obligeant les fabricants à communiquer les informations adéquates aux autorités réglementaires dans le cadre de l'enregistrement des antimicrobiens.

## 2.3. Sources d'utilisation finale (vétérinaires et éleveurs d'animaux producteurs d'aliments)

Ces sources seront utiles lorsque les sources de base (ou les sources directes) ne permettront pas de recueillir régulièrement ces informations et lorsqu'il sera nécessaire d'obtenir des informations plus précises et spécifiques à l'endroit.

Une collecte périodique de ce type d'information peut s'avérer suffisante.

Il peut être important, lors de l'élaboration de recommandations écrites sur l'antibiorésistance, de tenir compte de facteurs comme la saisonnalité et les conditions pathologiques, l'espèce atteinte, les systèmes de production agricole (par exemple, l'élevage extensif ou élevage en parcs d'engraissement), la dose, la durée du traitement par antimicrobiens.

La collecte, le stockage et le traitement des données issues des sources d'utilisation finale peuvent se révéler inefficaces et onéreux en l'absence d'une conception et d'une gestion adéquates. En revanche, ces sources auront l'avantage de produire des informations précises et ciblées.

## 3. Catégories de données

### 3.1. Prescriptions concernant les données relatives à l'utilisation des antimicrobiens

Les **informations minimales** à recueillir concerneront la quantité (en kg de substance active) employée annuellement dans l'élevage d'animaux producteurs d'aliments. Ces informations seront mises en parallèle avec l'échelle de production (cf. section 3.4 plus bas).

- Pour les substances actives présentes sous la forme de composés ou de dérivés, on enregistrera la masse de la molécule active.
- Pour les antibiotiques exprimés en unités internationales, on indiquera le mode de calcul nécessaire à la conversion de ces unités en masse de molécule active.

Si le Pays Membre possède l'infrastructure nécessaire pour saisir les données de base sur l'usage vétérinaire d'un antimicrobien spécifique, il envisagera de fournir des **informations complémentaires** ventilées en plusieurs subdivisions ou niveaux de détail. Cette succession de niveaux comprendra les éléments suivants :

- i) La quantité absolue (en kg de substance active) d'antimicrobiens utilisée chaque année, par famille d'antimicrobiens ou, s'il y a lieu de fournir cette information, pour une entité chimique microbienne spécifique.
- ii) L'utilisation de l'antimicrobien actif spécifique (en kg) à des fins thérapeutiques ou de stimulation de la croissance.
- iii) La répartition de l'utilisation des antimicrobiens entre usage thérapeutique et stimulation de la croissance par espèce animale.
- iv) La répartition des données selon la voie d'administration, et plus spécifiquement par adjonction aux aliments ou à l'eau, par injection, par voie orale, par voie intra-mammaire, par voie intra-utérine et par voie topicale.
- v) Une ventilation supplémentaire de ces chiffres par saison et par région du Pays Membre peut être utile (remarque : tel sera notamment le cas en présence de conditions particulières d'élevage ou lors de déplacements d'animaux entre plusieurs endroits durant la production).

- vi) L'utilisation d'un logiciel de gestion informatisée de la pratique vétérinaire dans le cadre d'études ou d'enquêtes spécifiques et ciblées permettra d'envisager une répartition supplémentaire des données en vue d'analyser l'usage vétérinaire des antimicrobiens au niveau de la région, de la localité, du troupeau ou de l'animal. L'exploitation de ces informations dans un contexte local ou régional intéressera probablement les vétérinaires privés et la pratique vétérinaire en général, notamment lorsque des informations supplémentaires sont requises sur une nouvelle antibiorésistance spécifique.

### **3.2. Classes d'antimicrobiens**

La nomenclature des antimicrobiens se conformera aux normes internationales éventuelles.

Il conviendra de prendre des décisions sur le choix des classes d'antimicrobiens ainsi que sur les membres des classes à inclure dans le programme de collecte des données. Ces décisions seront fondées sur les mécanismes connus de l'activité et de la résistance antimicrobienne de l'antimicrobien concerné, ainsi que sur son efficacité relative.

### **3.3. Les espèces et les systèmes de production**

Les pays conserveront un registre de toutes les utilisations vétérinaires des antimicrobiens pour les différentes espèces d'animaux producteurs d'aliments (bovins, ovins, caprins, porcins, volailles, équins et poissons) et pour les maladies spécifiques. Ceci contribuera à découvrir d'éventuels usages non autorisés.

### **3.4. Autres informations pertinentes**

La répartition des animaux d'élevage selon l'espèce et la catégorie de production, avec mention, entre autres, du poids vif total, sera très précieuse pour analyser certains risques ou effectuer des comparaisons de l'usage vétérinaire et médical des antimicrobiens tant à l'intérieur des pays qu'entre ceux-ci. Par exemple, les données concernant le nombre total par catégorie et le poids (en kilos) des animaux producteurs d'aliments destinés annuellement à la production alimentaire nationale (bovins pour la production de viande, de lait et la traction animale, viande, fibres, volaille et moutons laitiers) seront des informations de base essentielles.

## **4. Conclusion**

Les données relatives à l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux sont essentielles à l'analyse des risques, ainsi que pour l'élaboration et la planification des programmes de suivi et de surveillance de l'antibiorésistance. Leur utilité concerne également la gestion actuelle de l'antibiorésistance au niveau de l'élevage, du district, de la région, du pays et de la planète.

---

## LIGNE DIRECTRICE DE L'OIE N°4 SUR L'ANTIBIORESISTANCE :

### UTILISATION RESPONSABLE ET PRUDENTE DES ANTIMICROBIENS EN MEDECINE VETERINAIRE

#### 1. Introduction

##### 1.1. Objet

Le présent document contient des conseils visant à assurer une utilisation responsable et prudente des antimicrobiens en médecine vétérinaire, tout en protégeant la santé publique et la santé animale. Les autorités compétentes chargées de l'enregistrement et du contrôle des groupes impliqués dans la production, la distribution et l'utilisation des antimicrobiens à usage vétérinaire ont des obligations spécifiques à remplir.

L'utilisation prudente est principalement conditionnée par l'issue de la procédure d'autorisation de mise sur le marché et la mise en œuvre de spécifications lors de l'administration d'antimicrobiens aux animaux.

##### 1.2. Les principes de l'utilisation prudente

L'utilisation prudente repose sur un ensemble de recommandations et de mesures pratiques destinées à empêcher et/ou à réduire la sélection de bactéries résistantes aux antimicrobiens chez les animaux dans le but de :

- i) préserver l'efficacité des agents antimicrobiens et garantir leur utilisation rationnelle chez les animaux afin de renforcer leur efficacité et leur innocuité chez les animaux,
- ii) respecter l'obligation éthique et la nécessité économique de maintenir les animaux en bonne santé,
- iii) prévenir ou limiter, dans la mesure du possible, le transfert des bactéries (ainsi que leurs déterminants de résistance) au sein des populations animales,
- iv) conserver l'efficacité des agents antimicrobiens employés dans l'élevage,
- v) empêcher ou restreindre le transfert des bactéries résistantes ou des déterminants de résistance des animaux vers l'homme,
- vi) préserver l'efficacité des agents antimicrobiens employés en médecine humaine et prolonger l'utilité des antimicrobiens,
- vii) prévenir la contamination des aliments d'origine animale par une concentration en résidus d'antimicrobiens supérieure à la limite maximale de résidus (LMR),
- viii) protéger la santé du consommateur en garantissant la sécurité sanitaire des aliments d'origine animale.

##### 1.3. Responsabilités

Les parties suivantes ont des responsabilités :

- i) les autorités réglementaires,
- ii) l'industrie pharmaceutique vétérinaire,
- iii) les pharmaciens,
- iv) les vétérinaires,
- v) les éleveurs.

#### 2. Les responsabilités des autorités réglementaires

##### 2.1. Les autorités réglementaires nationales

Les autorités réglementaires nationales sont responsables de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché. Elles jouent un rôle prépondérant dans la définition des conditions nécessaires à l'obtention de cette autorisation et dans la communication des informations adéquates au vétérinaire.

## 2.2 L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique doit fournir les informations nécessaires à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. Cette autorisation n'est délivrée qu'à l'issue d'une mise en conformité avec les critères d'innocuité, de qualité et d'efficacité. Il conviendra de réaliser une évaluation du risque potentiel, pour les animaux comme pour l'homme, de l'administration des agents antimicrobiens aux animaux destinés à la consommation. Cette évaluation portera sur les produits antimicrobiens individuels et ne sera pas généralisée à l'ensemble de la classe d'antimicrobiens à laquelle appartient le principe actif spécifique. On prévoira des conseils d'utilisation dans les cas où plusieurs gammes de doses ou durées de traitement sont proposées.

## 2.3 L'autorisation de mise sur le marché

Les autorités réglementaires s'efforceront d'écourter le processus d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau antimicrobien pour répondre au besoin spécifique du traitement prophylactique.

## 2.4 Les procédures d'enregistrement

Les pays, qui ne disposent pas des ressources nécessaires à la mise en œuvre d'une procédure efficace d'enregistrement des médicaments vétérinaires et qui dépendent principalement des importations pour leur approvisionnement, devront prendre les mesures suivantes :

- i) vérifier l'efficacité des contrôles administratifs portant sur les importations des médicaments vétérinaires,
- ii) s'assurer de la validité des procédures d'enregistrement du pays exportateur,
- iii) mettre en place l'indispensable coopération technique avec les autorités compétentes pour contrôler la qualité des médicaments vétérinaires importés, ainsi que la validité des conditions d'utilisation préconisées.

Les autorités réglementaires des pays importateurs devront exiger de l'industrie pharmaceutique les certificats de qualité préparés par l'autorité compétente du pays exportateur. Les pays ne ménageront aucun effort pour lutter activement contre le commerce, la distribution et l'utilisation de produits non autorisés et de médicaments de contrefaçon.

## 2.5 Le contrôle de la qualité des agents antimicrobiens

Les contrôles de qualité seront réalisés :

- i) conformément aux bonnes pratiques de fabrication,
- ii) de manière à garantir que les spécifications d'analyse des agents antimicrobiens employés comme substances actives soient conformes aux dispositions des monographies approuvées,
- iii) pour garantir, jusqu'à la date de péremption établie dans les conditions de stockage préconisées, la qualité et la concentration (stabilité) des agents antimicrobiens sous les doses de présentation mises en vente,
- iv) pour préserver la stabilité des antimicrobiens mélangés aux aliments pour animaux ou à l'eau potable,
- v) pour s'assurer que tous les antimicrobiens possèdent la qualité et la pureté requises pour garantir leur innocuité et leur efficacité.

## 2.6 Le contrôle de l'efficacité thérapeutique

### 2.6.1. Les essais précliniques

Les essais précliniques auront pour objectifs :

- i) de déterminer le spectre d'activité des agents antimicrobiens à l'encontre des agents pathogènes et non pathogènes (commensaux),
- ii) d'évaluer la capacité de l'agent antimicrobien à induire la sélection de bactéries résistantes *in vitro* et *in vivo*, en tenant compte des souches résistantes préexistantes,
- iii) de déterminer une posologie adaptée permettant de garantir l'efficacité thérapeutique de l'agent antimicrobien et de limiter la sélection des bactéries antibiorésistantes.

*2.6.1.1. La pharmacodynamique et la détermination du spectre d'activité des agents antimicrobiens à l'encontre des bactéries ciblées*

Les critères suivants seront pris en considération :

- i) le mode d'action,
- ii) les concentrations minimales inhibitrices et bactéricides,
- iii) l'activité en fonction du temps et de la concentration,
- iv) l'activité au site d'infection.

*2.6.1.2. La pharmacocinétique et la détermination des posologies permettant de préserver les niveaux d'efficacité antimicrobienne*

Les critères suivants seront pris en considération :

- i) la biodisponibilité selon la voie d'administration,
- ii) la concentration de l'antimicrobien au site d'infection et sa diffusion dans l'animal traité,
- iii) les mécanismes du métabolisme susceptibles d'inactiver les antimicrobiens,
- iv) les voies d'excrétion.
- v) L'utilisation d'associations d'agents antimicrobiens sera justifiée.

**2.6.2. Les essais cliniques**

Des essais cliniques seront réalisés pour confirmer la validité des indications thérapeutiques revendiquées ainsi que les posologies déterminées durant la phase préclinique.

Les critères suivants seront pris en considération :

- i) la diversité des cas cliniques observés lors des essais multicentriques,
- ii) l'adéquation entre les protocoles et les bonnes pratiques cliniques,
- iii) l'éligibilité des cas cliniques étudiés en fonction de critères adéquats de diagnostics cliniques et bactériologiques,
- iv) les paramètres qualitatifs et quantitatifs d'évaluation de l'efficacité du traitement.

**2.7. L'évaluation de la capacité des antimicrobiens à sélectionner des bactéries résistantes**

La partie demandant l'autorisation de mise sur le marché devra, dans la mesure du possible, fournir des données recueillies chez les espèces animales de destination, dans les conditions d'utilisation envisagées.

Les facteurs suivants seront éventuellement pris en compte :

- i) la concentration du composé actif dans l'intestin de l'animal (où résident la majorité des agents pathogènes susceptibles de provoquer des intoxications alimentaires) à la dose définie,
- ii) le degré d'exposition de l'homme aux bactéries résistantes responsables des intoxications alimentaires,
- iii) le degré de résistance croisée dans une même classe d'antimicrobiens, de même qu'entre différentes classes,
- iv) le niveau préexistant de résistance des agents pathogènes présentant un risque pour la santé publique (détermination de base).

Des études complémentaires seront éventuellement requises pour confirmer l'évaluation de la capacité potentielle des antimicrobiens à induire la sélection de bactéries résistantes. La plus grande prudence sera de mise lors de l'interprétation des résultats.

**2.8. La détermination de la dose journalière admissible, de la limite maximale de résidus et des périodes d'attente pour les composés antimicrobiens**

- i) Lors de la détermination de la dose journalière admissible (DJA) et de la LMR d'une substance antimicrobienne, l'évaluation de l'innocuité portera également sur les possibilités d'effets biologiques sur la flore intestinale de l'homme.
- ii) Il conviendra de déterminer la DJA pour chaque agent antimicrobien, ainsi que la LMR pour chaque aliment d'origine animale.
- iii) Pour chaque médicament vétérinaire contenant des agents antimicrobiens, des périodes d'attente seront déterminées de façon à produire des aliments conformes à la LMR, qui prennent en considération :
  - a) la LMR fixée pour l'agent antimicrobien en question,
  - b) la composition du produit et la forme pharmaceutique,
  - c) l'espèce animale de destination,
  - d) la posologie et la durée du traitement,
  - e) la voie d'administration.

Le demandeur devra indiquer les méthodes de détermination des résidus présents dans l'aliment à des fins réglementaires.

**2.9. La protection de l'environnement**

Une étude d'impact sur l'environnement de l'usage proposé de l'antimicrobien sera réalisée. Tous les efforts seront entrepris pour limiter au maximum la contamination de l'environnement par les antimicrobiens.

**2.10. La préparation d'un résumé des caractéristiques du produit pour chaque médicament vétérinaire**

Le résumé des caractéristiques du produit contient toutes les informations nécessaires à une utilisation adéquate des médicaments vétérinaires et constitue la référence officielle pour leur étiquetage et leur notice. Ce résumé renfermera toujours les informations suivantes :

- i) les propriétés pharmacologiques,
- ii) l'espèce animale de destination,
- iii) les indications thérapeutiques,
- iv) les bactéries de destination,
- v) la posologie et la voie d'administration,
- vi) les périodes d'attente,
- vii) les incompatibilités,
- viii) la date de péremption,
- ix) l'innocuité pour l'opérateur,
- x) les précautions particulières avant usage,
- xi) les précautions particulières en vue de l'élimination adéquate des médicaments non utilisés.

Les antimicrobiens considérés importants pour le traitement des maladies graves de l'homme seront utilisés chez les animaux uniquement en l'absence d'alternative ou en cas d'inadéquation des solutions de remplacement.

On veillera à faire figurer ces conseils sur l'étiquette du produit ou sur la notice d'information.

L'administration par voie orale sera utilisée avec prudence.

## **2.11. La surveillance des antimicrobiens après leur mise sur le marché**

Les informations obtenues grâce aux programmes de pharmacovigilance, y compris celles concernant le manque d'efficacité, s'intégreront dans une stratégie globale visant à réduire l'antibiorésistance.

### **2.11.1. Surveillance spécifique**

Une surveillance spécifique sera éventuellement envisagée après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché en vue d'évaluer l'impact de l'utilisation d'un antimicrobien spécifique. Le programme de surveillance devra non seulement apprécier l'évolution de la résistance chez les agents pathogènes des animaux de destination, mais également chez les pathogènes susceptibles de provoquer des intoxications alimentaires et/ou des agents commensaux. Une telle surveillance contribuera par ailleurs à l'épidémiosurveillance globale de l'antibiorésistance.

### **2.11.2. Épidémiosurveillance globale**

Il est essentiel d'assurer la surveillance des bactéries des animaux résistantes aux agents antimicrobiens. Les autorités compétentes mettront en œuvre un programme conforme au *Code zoosanitaire international* de l'OIE.

## **2.12. La distribution des agents antimicrobiens à usage vétérinaire**

Les autorités compétentes s'assureront que tous les agents antimicrobiens utilisés chez les animaux seront :

- i) prescrits par un vétérinaire ou une autre personne autorisée ayant bénéficié d'une formation adéquate,
- ii) fournis par un professionnel habilité de la santé animale,
- iii) distribués exclusivement par les circuits de distribution reconnus/autorisés,
- iv) administrés aux animaux par un vétérinaire ou sous la supervision d'un vétérinaire ou d'une autre personne autorisée.

## **2.13. Le contrôle de la publicité**

La publicité relative aux antimicrobiens sera régie par un code de normes publicitaires. En outre, les autorités compétentes veilleront à ce que la publicité pour les produits antimicrobiens :

- i) respecte l'autorisation de mise sur le marché, notamment en ce qui concerne le contenu du résumé des caractéristiques du produit,
- ii) se limite aux professionnels agréés, conformément à la législation nationale en vigueur dans chaque pays.

## **2.14. La formation des utilisateurs d'antibiotiques**

La formation des utilisateurs d'antibiotiques devra se concentrer sur :

- i) la fourniture d'informations relatives à la prévention des maladies et aux stratégies de gestion,
- ii) la capacité des antimicrobiens à provoquer la sélection de bactéries résistantes chez les animaux producteurs d'aliments,
- iii) la nécessité de respecter les recommandations d'utilisation responsable des agents antimicrobiens dans les élevages d'animaux en vertu des dispositions de l'autorisation de mise sur le marché.

## **2.15. La recherche**

Les autorités compétentes encourageront le financement public et privé de la recherche, conformément aux recommandations de l'OIE (*Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* [2001], **20** [3], 829–839).

### **3. Les responsabilités de l'industrie pharmaceutique vétérinaire**

#### **3.1. L'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires**

L'industrie pharmaceutique vétérinaire a pour responsabilités de :

- i) fournir toutes les informations sollicitées par les autorités réglementaires nationales,
- ii) garantir la qualité de ces informations conformément aux bonnes pratiques de fabrication, aux bonnes pratiques de laboratoire et aux bonnes pratiques cliniques,
- iii) mettre en place un programme de pharmacovigilance et, sur demande, une surveillance spécifique de la sensibilité et de la résistance bactérienne.

#### **3.2. La mise sur le marché et l'exportation des médicaments vétérinaires**

S'agissant de la mise sur le marché et de l'exportation des médicaments vétérinaires :

- i) seuls les médicaments vétérinaires homologués et approuvés officiellement seront commercialisés et livrés et ce, exclusivement par les circuits de distribution reconnus/autorisés ;
- ii) seront exportés uniquement les médicaments vétérinaires approuvés dont la mise sur le marché a été autorisée dans le pays (exportateur) ou dont la qualité est certifiée par une autorité réglementaire ;
- iii) l'autorité réglementaire nationale devra disposer des informations nécessaires pour évaluer la quantité d'agents antimicrobiens mise en vente.

#### **3.3. La publicité**

L'industrie pharmaceutique vétérinaire devra :

- i) communiquer l'information dans le respect des dispositions de l'autorisation décernée,
- ii) veiller à décourager la publicité pour des antimicrobiens adressée directement aux éleveurs.

#### **3.4. La formation**

L'industrie pharmaceutique vétérinaire devra participer aux programmes de formation prévus à la section 2.14.

#### **3.5. La recherche**

L'industrie pharmaceutique vétérinaire devra contribuer à la recherche mentionnée dans la section 2.15.

### **4. Les responsabilités des pharmaciens**

Les pharmaciens délivreront les antimicrobiens à usage vétérinaire uniquement sur ordonnance. Tous les produits seront étiquetés de manière adéquate (cf. section 5.5.).

Les pharmaciens apporteront leur appui aux lignes directrices concernant l'utilisation responsable des antimicrobiens et conserveront un enregistrement détaillé de :

- i) la date de délivrance,
- ii) le nom du prescripteur,
- iii) le nom de l'utilisateur,
- iv) le nom du produit,
- v) le numéro de lot,
- vi) la quantité fournie.

Par ailleurs, les pharmaciens seront impliqués dans les programmes de formation sur l'utilisation responsable des antimicrobiens mentionnés dans la section 2.14.



## 5. Les responsabilités des vétérinaires

La promotion des bonnes pratiques d'élevage en vue de limiter le recours aux antimicrobiens dans le bétail constitue la préoccupation majeure du vétérinaire.

Les vétérinaires prescriront uniquement des antimicrobiens pour les animaux placés sous leur garde.

### 5.1. L'utilisation éventuelle d'agents antimicrobiens

En la matière, les vétérinaires sont chargés de procéder à un examen clinique adéquat de l'animal et, à l'issue de ce dernier, de :

- i) prescrire des antimicrobiens uniquement lorsque cela s'avère nécessaire,
- ii) choisir judicieusement l'antimicrobien en fonction de leur expérience quant à l'efficacité du traitement.

Il peut s'avérer nécessaire, dans certaines circonstances, de traiter un groupe d'animaux exposés à des bactéries pathogènes en l'absence de diagnostic précis et d'informations sur la sensibilité aux antimicrobiens afin de prévenir la propagation des cas cliniques de la maladie ou pour des raisons de bien-être animal.

### 5.2. Les critères de choix d'un antimicrobien

#### 5.2.1. L'efficacité attendue du traitement se fonde sur :

- i) l'expérience clinique du vétérinaire,
- ii) l'activité à l'encontre des bactéries pathogènes impliquées,
- iii) la voie d'administration adéquate,
- iv) la pharmacocinétique/distribution tissulaire connue pour confirmer l'activité de l'agent thérapeutique choisi au niveau du site d'infection,
- v) l'histoire épidémiologique de l'élevage, notamment en termes de profils d'antibiorésistance des bactéries pathogènes concernées.
- vi) En cas d'échec du traitement antibiotique de première ligne ou de récurrence de la maladie, le traitement de seconde ligne se basera de préférence sur les résultats des épreuves diagnostiques.

Pour limiter le risque d'apparition d'une antibiorésistance, il est conseillé de diriger les antimicrobiens contre les bactéries présumées responsables de l'infection.

#### 5.2.2. Les combinaisons d'antimicrobiens

Les associations d'antimicrobiens permettent d'exploiter leur synergie et de renforcer l'efficacité thérapeutique ou d'élargir le spectre d'activité des antimicrobiens. De plus, l'association de plusieurs antimicrobiens peut conférer une certaine protection contre la sélection de souches résistantes en présence de bactéries présentant un taux élevé de mutation envers un antimicrobien spécifique.

Toutefois, certaines associations d'antimicrobiens peuvent parfois favoriser l'apparition d'une antibiorésistance.

### 5.3. Utilisation adéquate de l'agent antimicrobien de choix

La prescription d'agents antimicrobiens doit indiquer de manière précise le régime de traitement, la dose, les intervalles entre les doses, la durée de traitement, la période d'attente et la quantité de médicament à administrer en fonction de la concentration et du nombre d'animaux.

#### 5.3.1. L'utilisation hors RCP (résumé des caractéristiques du produit) des médicaments vétérinaires

Bien que tous les produits à usage médical doivent être prescrits et utilisés conformément aux spécifications de l'autorisation de mise sur le marché, le prescripteur jugera de l'utilité éventuelle de les adapter à des circonstances exceptionnelles.

#### **5.4. L'enregistrement**

Toutes les informations seront regroupées sous une même forme ou dans une base de données unique. Ces informations devront :

- i) permettre le contrôle des quantités de médicaments employées dans l'élevage,
- ii) comprendre la liste de tous les médicaments livrés à chaque élevage,
- iii) comprendre une liste des périodes d'attente des médicaments ainsi qu'un système autorisant la mise à jour des informations,
- iv) contenir un enregistrement des sensibilités aux antimicrobiens,
- v) présenter des remarques concernant la réponse des animaux au traitement,
- vi) permettre l'étude des effets indésirables au traitement antimicrobien, de même que l'absence de réaction imputable à une antibiorésistance. Toute suspicion d'effet indésirable sera portée à l'attention des autorités réglementaires compétentes.

#### **5.5. L'étiquetage**

Les médicaments fournis par un vétérinaire seront correctement étiquetés et présenteront au moins les informations suivantes :

- i) le nom du propriétaire/gardien ou de la personne chargée des animaux,
- ii) l'adresse des élevages où se trouvent les animaux,
- iii) le nom et l'adresse du vétérinaire prescripteur,
- iv) l'identification de l'animal (ou du groupe d'animaux) auquel l'agent microbien a été administré,
- v) la date de délivrance,
- vi) la mention « À usage vétérinaire »,
- vii) l'avertissement « Maintenir hors de portée des enfants »,
- viii) la période d'attente, de même que son absence éventuelle.

L'étiquette ne devra pas masquer la date de péremption de la préparation, le numéro de lot ou les autres informations importantes fournies par le fabricant.

#### **5.6. La formation**

Les organisations professionnelles vétérinaires devront participer aux programmes de formation mentionnés dans la section 2.14.

### **6. Les responsabilités des éleveurs**

Les éleveurs sont chargés, avec le concours éventuel d'un vétérinaire, d'empêcher l'apparition de foyers de maladie et de mettre en œuvre les programmes de santé et de bien-être dans leurs exploitations.

Les éleveurs auront l'obligation de :

- i) élaborer avec le vétérinaire chargé des animaux un plan sanitaire reprenant les principales mesures préventives (programme pour les mammites, programmes de vaccination et de vermifugation, etc.),
- ii) recourir aux agents antimicrobiens uniquement sur ordonnance et conformément aux dispositions de cette dernière,
- iii) utiliser les agents antimicrobiens en respectant l'espèce, les utilisations et les doses indiquées sur les étiquettes approuvées/enregistrées, en conformité avec les instructions figurant sur l'étiquette du médicament ou les conseils d'un vétérinaire connaissant bien les animaux et le site d'élevage,
- iv) isoler les animaux éventuellement malades pour éviter le transfert de bactéries résistantes,
- v) observer les conditions de stockage des antimicrobiens dans l'élevage, conformément aux dispositions du prospectus et de la notice,

- vi) respecter les conditions d'hygiène concernant les contacts entre personnes (vétérinaires, éleveurs, propriétaires, enfants) et entre les animaux sous traitement,
- vii) observer les périodes d'attente préconisées pour s'assurer que les niveaux de résidus dans les aliments d'origine animale ne présentent aucun risque pour le consommateur,
- viii) éliminer les antimicrobiens excédentaires en respectant l'environnement ; les médicaments partiellement utilisés seront employés uniquement avant la date de péremption, pour la condition prescrite et, dans la mesure du possible, en concertation avec le vétérinaire prescripteur,
- ix) conserver tous les rapports de laboratoire comprenant les tests bactériologiques et les épreuves de sensibilité (ces données seront mises à la disposition du vétérinaire chargé du traitement des animaux),
- x) conserver un relevé adéquat des médicaments utilisés, ainsi que les informations suivantes :
  - a) le nom du produit ou de la substance active, de même que le numéro de lot,
  - b) le nom du fournisseur,
  - c) la date d'administration,
  - d) l'identification de l'animal (ou du groupe d'animaux) auquel l'agent microbien a été administré,
  - e) le diagnostic ou les conditions cliniques traitées,
  - f) la quantité administrée de l'agent antimicrobien,
  - g) les périodes d'attente,
  - h) le résultat des tests de laboratoire,
  - i) l'efficacité de la thérapie,
- xi) informer le vétérinaire responsable des problèmes de récurrence de la maladie.

---



## Réunion des consultants FAO/IAEA sur « Les lignes directrices de l'OIE pour la validation et la certification des méthodes de diagnostic des maladies animales infectieuses »

18–20 novembre 2002, Vienne, Autriche

### 1. Généralités

L'un des principaux objectifs poursuivis par l'Office international des épizooties (OIE) consiste à proposer des lignes directrices visant à réglementer le commerce des animaux et des produits d'origine animale dans un contexte de maladies infectieuses. Les lignes directrices et les normes sont publiées dans le *Code zoosanitaire international* (le *Code*), qui regroupe les maladies infectieuses des animaux les plus importantes au sein d'une Liste A et une Liste B, dans lesquelles sont définies les prescriptions nécessaires pour réduire le risque encouru par les pays importateurs. Le *Manuel des normes de l'OIE pour les tests de diagnostic et les vaccins* (le *Manuel*) décrit spécifiquement les épreuves diagnostiques et les essais connexes prévus pour chacune de ces maladies et les vaccins concernés. Dans le *Manuel*, l'OIE fournit une liste d'épreuves diagnostiques pour les maladies de la Liste A et de la Liste B, qui sont désignées comme des épreuves prescrites ou des épreuves de substitution pour les échanges internationaux. On entend par épreuves prescrites, les épreuves qui, en vertu du *Code*, seront réalisées sur les animaux préalablement à leur transport international. Les épreuves de substitution sont adaptées au diagnostic d'une maladie dans un cadre local, bien qu'elles soient susceptibles d'être utilisées lors de l'importation ou de l'exportation d'animaux à l'issue d'une convention bilatérale. Par ailleurs, les chapitres contiennent souvent la description d'autres épreuves présentant un intérêt pratique dans certaines circonstances locales ou des tests en cours d'élaboration. Toutes les épreuves décrites ont été « validées », c'est-à-dire que leurs résultats peuvent être utilisés en toute confiance pour prévoir le statut infectieux de l'animal soumis à ces essais (par exemple, identification d'une réaction positive ou négative de l'animal pour l'analyte ou le processus déterminé par l'épreuve).

La validation concerne l'évaluation d'un procédé en vue de déterminer son aptitude à un emploi particulier, par exemple l'identification d'un produit ou d'une réaction. Elle permet d'apprécier quantitativement les performances de la méthode, les erreurs éventuelles et la probabilité d'apparition de ces erreurs. De manière générale, elle devra fournir des critères de fiabilité (spécificité, sensibilité, exactitude, etc.), de reproductibilité (importance du contrôle interne de la qualité, variabilité intra-laboratoire et inter-laboratoires, etc.) et de pertinence (relation avec le statut biologique en vue d'une prise de décision). Une épreuve n'est donc validée qu'à l'issue de l'étude d'une multitude de variables.

« Les principes de validation des épreuves diagnostiques pour les maladies infectieuses » sont exposés dans le chapitre I.1.3 de l'édition 2000 du *Manuel*. Il s'agit en fait d'un résumé de la mise au point d'une épreuve, des études de faisabilité, de l'optimisation et de la normalisation des réactifs, de la caractérisation des performances de la méthode (sensibilité et spécificité) et de l'interprétation des résultats de l'analyse. Dans la mesure où le *Manuel* propose des principes de validation d'épreuves sans fournir de normes de validation, le terme « épreuve validée » donne lieu à diverses interprétations. Par exemple, beaucoup de personnes estiment que la validation d'une épreuve est un processus limité dans le temps et non une évaluation continue des performances de l'épreuve pendant toute la durée de son utilisation, comme cela est clairement énoncé dans ces principes. Par conséquent, il conviendra de clarifier de nombreux points pour « harmoniser » la validation et l'utilisation des épreuves :

- *La détermination de la finalité de l'épreuve ;*
- *Le processus de validation*

Le processus de validation vise à déterminer l'utilité ou la pertinence d'une méthode par rapport à un problème précis en fournissant des caractéristiques de performance. Quelle est la nature des échantillons et des acteurs impliqués dans ce processus ?

- *Les procédures de reconnaissance de l'épreuve (certification d'une épreuve validée)*

À l'heure actuelle, une épreuve prescrite ou une épreuve de substitution est adoptée par le Comité international de l'OIE, sur recommandation de la Commission des normes de l'OIE, lors de la Session générale annuelle de l'OIE. La nature des données requises par la Commission des normes pour effectuer cette évaluation n'est pas clairement définie. La présentation des données et la demande de classification d'une épreuve sont généralement du ressort des Délégués des Pays Membres de l'OIE.

La portée des épreuves diagnostiques prescrites et des épreuves de substitution listées dans le *Manuel* se limite aux échanges internationaux ; les laboratoires d'essai ne sont pas contraints d'effectuer ces épreuves à d'autres fins.

La nécessité d'améliorer le système actuel d'homologation et de certification des épreuves diagnostiques pour les maladies animales infectieuses est devenue patente. C'est dans cette perspective qu'une réunion de consultants a été convoquée pour débattre de la validation et de la certification des épreuves diagnostiques des maladies animales infectieuses. Cette consultation s'est déroulée sur l'initiative du Sous-programme de production et de santé animale de l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) et de son laboratoire, le Centre collaborateur de l'OIE pour les méthodes ELISA<sup>14</sup> et les techniques moléculaires appliquées au diagnostic des maladies animales. Cette rencontre avait pour objectif d'axer la discussion sur deux thèmes principaux :

- la validation en termes « d'aptitude à l'emploi »,
- le processus par lequel l'épreuve (trousses/réactifs) peut être certifiée par l'OIE pour un emploi déterminé.

Les conclusions et les recommandations de cette réunion seront remises au directeur général de OIE sous la forme de propositions destinées à améliorer la gestion de la santé animale en termes d'évaluation du risque.

## 2. Conclusions et recommandations

La gestion des maladies animales répond à des impératifs économiques, sanitaires et environnementaux. L'évaluation du risque constitue la pierre angulaire de la gestion des maladies. L'évaluation des animaux et de leurs produits constitue un facteur important de l'analyse des risques. L'analyse diagnostique représente une activité importante dans ce processus ; toutefois, son utilité se limite à des contextes spécifiques. Par conséquent, les épreuves peuvent être classées en fonction de leur aptitude à l'emploi. On peut regrouper les divers emplois en six grandes catégories.

---

### Aptitudes à l'emploi

---

#### Emplois

1) Démonstration du statut de population « indemne » d'infection (prévalence apparente égale à 0)\*

- a) « indemne » avec et/ou sans vaccination
- b) « indemne » sur le plan historique
- c) recouvrement du statut « indemne » d'infection après l'apparition de foyers

\*Remarque : Absence apparente d'infection – il est impossible de fournir des preuves absolues de l'absence d'infection au sein de populations

2) Démonstration de l'absence d'infection chez des animaux ou des produits particuliers destinés au commerce

3) Éradication de l'infection dans certaines populations

4) Diagnostic de confirmation de cas cliniques

5) Estimation de la prévalence de l'infection pour faciliter l'analyse des risques (enquêtes, classification du statut sanitaire des troupeaux, mise en œuvre de mesures prophylactiques d'une maladie)

6) Détermination du statut immunitaire (post-vaccination) d'animaux ou de populations spécifiques

---

L'importance de la sensibilité d'analyse et de la spécificité analytique varie selon la finalité de l'épreuve. Toutefois, la répétabilité et la reproductibilité sont des facteurs essentiels, qui seront toujours pris en considération. Outre ces caractéristiques de performance, il conviendra de tenir compte d'autres facteurs, par exemple la stratégie d'échantillonnage, l'estimation de la prévalence de la maladie, les caractéristiques de la population, l'évaluation clinique, la faisabilité (y compris économique), l'efficacité des services vétérinaires et la réponse de l'hôte aux organismes et à leurs variants.

---

14 ELISA : méthode immuno-enzymatique

**Recommandation :**

Face aux progrès considérables réalisés par l'OIE dans la mise en œuvre des épreuves prescrites à des fins de commerce international, il est recommandé que l'OIE envisage désormais d'adopter l'approche élargie suivante pour la réalisation des épreuves.

- Il est recommandé que l'OIE accorde la priorité à l'adoption d'un processus d'évaluation des épreuves diagnostiques à des fins précises. Les six catégories d'emplois reprises plus haut constitueront le fondement de la classification et de la validation des épreuves. Les épreuves seront classées selon leur aptitude à l'emploi pour chacune des maladies décrites dans le *Manuel*.
- Il n'existe actuellement aucune ligne directrice concernant la présentation d'une épreuve après validation initiale. La préparation d'un modèle standard est préconisée. Ce modèle servira à normaliser les méthodes de validation, à fournir des orientations durant le processus de validation, à promouvoir la qualité des épreuves diagnostiques, à appuyer le processus graduel de validation et à faciliter la mise en place d'un processus d'enregistrement. Dans cette perspective, un registre des épreuves diagnostiques sera élaboré et administré par l'OIE, avec l'appui d'autres organisations (FAO, AIEA, OMS) et, dans la mesure du possible, l'aide d'experts indépendants. Ce registre comprendra plusieurs niveaux de validation, qui devront être respectés par les concepteurs. Ces niveaux seront décrits dans le modèle (qui sera conçu et proposé par un groupe d'experts).
- Il est recommandé que les Laboratoires de référence de l'OIE constituent des collections de sérums/échantillons en vue de fournir des références analytiques, des ensembles d'évaluation et des essais d'aptitude. Dans la mesure où le manque de financement constitue une entrave majeure à tout progrès dans ce domaine, il est recommandé à l'OIE de sensibiliser les donateurs nationaux et internationaux quant à l'importance d'assurer un financement adéquat et continu de ces efforts.
- Il est recommandé à l'OIE de réexaminer la procédure de validation des épreuves et de présentation des données. Cette démarche sera basée sur le modèle et l'aptitude à l'emploi.
  - 1) Le concepteur d'une épreuve respectera les prescriptions du modèle standard pour obtenir la validation d'une nouvelle épreuve.
  - 2) L'ensemble de validation sera évalué dans son intégralité par d'autres laboratoires (qui n'étaient pas engagés dans la procédure de validation initiale).
  - 3) Les laboratoires d'évaluation auront une expérience irréprochable de travail avec les épreuves de la maladie concernée (au moins un Laboratoire de référence de l'OIE, dans la mesure du possible).
  - 4) Le modèle et les documents justificatifs seront soumis à l'OIE pour évaluation.
  - 5) L'OIE acceptera l'épreuve après évaluation positive et indépendante des résultats par des pairs. L'OIE fournit un avis indépendant sur la destination (emplois) à laquelle l'épreuve était censée répondre au moment de l'évaluation de l'OIE. Toute modification ultérieure sera soumise à une nouvelle évaluation et démonstration de l'équivalence ou de l'amélioration.

Par ailleurs, il a été recommandé que l'OIE et son Centre collaborateur FAO/AIEA organisent une réunion en 2003 qui rassemblera tous les acteurs (utilisateurs, concepteurs d'épreuve, firmes privées, donateurs, etc.). Elle aura pour objectif de préparer le modèle standard et d'aborder les problèmes relatifs aux matériels de référence.





**Conclusions et recommandations  
de la réunion du Groupe d'experts chargé de la surveillance des vaccins  
contre la grippe équine pour l'année 2003**

Ces recommandations, qui concernent la composition des vaccins pour l'année à venir (2003), ont été formulées à l'issue d'une réunion du Groupe d'experts chargé de la surveillance.

***Activité grippale (janvier 2002 - décembre 2002)***

Des foyers de grippe équine ont été signalés au Benelux, au Canada, en France, en Allemagne, en Israël, en Italie, en Suède, au Royaume-Uni et aux États-Unis d'Amérique (USA). Il s'agissait d'une activité essentiellement sporadique n'ayant pas entraîné d'épizootie. Aucun cas de propagation de la grippe équine à des pays indemnes de la maladie n'a été rapporté.

L'activité grippale était toujours liée aux virus H3N8. Aucune circulation éventuelle du sous-type H7N7 du virus (équin-1) dans la population équine n'a été mise en évidence par épreuve sérologique ou virologique. Toutefois, les laboratoires de diagnostic devront poursuivre leur surveillance sérologique et virologique et veiller, lors de l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) à des fins de diagnostic rapide, à employer les amorces spécifiques des sous-types H7N7 et H3N8 du virus.

***Caractéristiques des isolats récents***

Il s'est avéré, lors des épreuves d'inhibition de l'héماغglutination par antisérum de furet post-infectieux, que les isolats européens de 2002 étaient apparentés antigéniquement aux souches prototypes A/eq/Newmarket/2/93 et A/eq/Suffolk/89 de la lignée européenne, malgré une légère hétérogénéité entre les isolats. Tous les isolats provenant des États-Unis et du Canada étaient similaires sur le plan antigénique aux souches prototypes A/eq/Newmarket/1/93 et A/eq/Kentucky/94 de la lignée américaine.

Les séquences d'héماغglutinine (HA1) de la majorité des virus européens de 2002 (y compris les résultats du séquençage direct de spécimens supplémentaires) étaient identiques à celles du virus en circulation l'année précédente, même si certains de ces virus étaient plus proches, sur le plan génique, aux virus qui ont circulé entre 1991 et 1995. Les isolats de 2002 originaires des États-Unis étaient géniquement similaires à d'autres isolats américains récents.

Si les experts se sont félicités du renforcement de la surveillance, ils ont néanmoins souligné la nécessité de redoubler d'efforts pour accroître le nombre de virus isolés et élargir la zone géographique d'intervention, et augmenter ainsi les chances de dépister rapidement les nouveaux variants antigéniques.

***Recommandations relatives à la composition des vaccins contre la grippe équine***

Entre janvier et décembre 2002, les virus des lignées américaine et européenne du sous-type H3N8 ont été à l'origine de nouveaux foyers sporadiques sur leur continent respectif.

Il est recommandé de préparer les vaccins pour 2003 avec les composants suivants :

- une souche analogue à A/eq/Newmarket/1/93 (H3N8) ou A/eq/Kentucky/94 (H3N8)
- une souche analogue à A/eq/Newmarket/2/93 (H3N8)

\*Les souches A/eq/Suffolk/89 et A/eq/Borlänge/91, intervenant actuellement dans la préparation des souches vaccinales, restent acceptables.

***Réactifs de référence***

Des réactifs de référence spécifiques des souches vaccinales recommandées sont disponibles à des fins de standardisation du contenu des vaccins par diffusion radiale simple (DRS). Elles peuvent être obtenues en s'adressant au National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC).

Annexe VI (suite)

Trois antisérums de la grippe équine, y compris des antisérums aux souches vaccinales recommandées, sont disponibles comme préparations biologiques de référence de la Pharmacopée européenne pour les tests sérologiques des vaccins contre la grippe équine par hémolyse radiale unique. Ces antisérums, destinés à être employés comme étalons primaires dans les épreuves sérologiques de diagnostic, sont par ailleurs disponibles auprès du Laboratoire de référence de l'OIE de Newmarket (UK).

<b>Réactifs de référence pour SRD</b>	<b>Préparations biologiques de référence de la Pharmacopée européenne pour l'analyse sérologique des vaccins contre la grippe équine</b>	<b>Normes primaires de l'OIE pour les épreuves sérologiques de diagnostic</b>
NIBSC Blanche Lane South Mimms Potters Bar Herts EN6 3QG Royaume-Uni Fax : (+44-1707) 64.67.30 e-mail : <a href="mailto:enquiries@nibsc.ac.uk">enquiries@nibsc.ac.uk</a>	Direction européenne pour la qualité des médicaments BP 907 F-67029 Strasbourg Cedex France Site Web : <a href="http://www.pheur.org">http://www.pheur.org</a>	Animal Health Trust Lanwades Park Kentford Newmarket Suffolk, CB8 7UU Royaume-Uni Fax : (+44-8700) 50.24.61 e-mail : <a href="mailto:info@aht.org.uk">info@aht.org.uk</a>



