

## CHAPITRE 1.1.7.

# NORMES POUR LE SÉQUENÇAGE A HAUT DEBIT, LA BIOINFORMATIQUE ET LA GENOMIQUE COMPUTATIONNELLE

---

## INTRODUCTION

*Il convient d'utiliser le séquençage à haut débit, la bioinformatique et la génomique computationnelle (SHD-BCG) dans les enquêtes sur la santé animale et la salubrité des aliments conformément aux normes pour les tests en laboratoire, exactement comme un autre outil ou une autre procédure de laboratoire. Comme le SHD-BCG est une procédure relativement nouvelle, l'objectif de ce chapitre est d'aider les laboratoires à définir des normes permettant l'intégration de ces capacités dans le champ opérationnel du laboratoire de manière à inspirer confiance aux utilisateurs des résultats.*

## A. CONSIDERATIONS GENERALES

Les données de séquençage jouent un rôle de plus en plus important dans le diagnostic et la gestion des infections microbiennes, y compris dans la caractérisation des agents infectieux, de leurs caractéristiques phénotypiques et de leur épidémiologie. Par conséquent, il incombe aux laboratoires d'adopter des politiques et des pratiques destinées à générer, analyser et gérer les données de séquençage génomique sur la base d'informations exactes et interprétées avec rigueur.

On s'attend de plus en plus, pour l'identification et la caractérisation complète d'un microorganisme, à ce que les principales caractéristiques de son génome soient décrites. Pour les virus, cela peut concerner tout le génome alors que pour les bactéries et les parasites, cela peut se limiter à des séquences partielles. Cependant, comme la technologie de séquençage évolue très rapidement, des séquences complètes du génome de ces microorganismes de plus grande taille pourront d'ici peu être générées en routine, une fois les procédures bioinformatiques adéquates développées.

Les normes décrites ici s'appliquent à la production de données de séquençage génomique durant les enquêtes sur des infections d'animaux à titre individuel, de populations d'animaux et de leur environnement. Elles s'appliquent à l'obtention, à la gestion et à l'utilisation de ces données dans le cadre des pratiques acceptées pour les enquêtes vétérinaires et du système d'assurance qualité des laboratoires.

## B. CONDUITE D'INVESTIGATIONS VETERINAIRES INCORPORANT LE SHD-BCG

Les données de séquençage des microorganismes comme celles générées par le SDH ou par des approches métagénomiques ne sont qu'un outil, certes puissant, contribuant à l'investigation des problèmes de santé animale et de salubrité des aliments. L'analyse des données du séquençage doit être confiée à des experts compétents. L'interprétation de ces données en relation avec l'investigation des maladies doit être conduite par des vétérinaires qualifiés compétents, conformément aux exigences des normes pour le diagnostic des maladies animales.

Le séquençage et l'analyse du séquençage des infections associées aux cas, aux foyers et aux investigations sur les maladies animales et sur la salubrité des aliments par les laboratoires doivent faire l'objet d'un enregistrement et d'une analyse conjointement avec toutes les autres informations relatives à la notification et à l'enregistrement

de ce type de cas ou de maladies. Ces données doivent être considérées comme indispensables à ce type de rapports et d'enregistrements.

Le SHD-BCG peut être déployé à de nombreuses fins lorsqu'il s'agit de détecter des agents infectieux et de les caractériser, soit dans des matériels biologiques comme des échantillons de diagnostic ou de surveillance, soit une fois propagés dans des cultures ou sous forme d'isolats. S'il s'agit de l'utiliser pour le diagnostic primaire, les utilisateurs de cette technologie devraient prendre en compte les objectifs de leurs analyses par rapport aux objectifs normaux des tests tels qu'ils sont définis dans le Chapitre 1.1.6 *Validation des épreuves diagnostiques pour les maladies infectieuses des animaux terrestres*. Le SHD-BCG peut aussi être utilisé comme essai de confirmation pour des microorganismes détectés lors d'autres essais primaires ou pour apporter une caractérisation supplémentaire de ces microorganismes.

En plus des objectifs généraux des tests, le SHD-BCG offre des opportunités spécifiques pour

- i) la détection, l'identification et la caractérisation de microorganismes non identifiés auparavant ;
- ii) l'amélioration du diagnostic de maladies connues ;
- iii) l'amélioration du diagnostic de maladies émergentes ou ré-émergentes à l'étiologie connue ou non ;
- iv) le développement de tests diagnostiques uniques et « universels », capables d'identifier chaque agent pathogène potentiel ;
- v) la détection simultanée et rapide de nombreux agents dans des maladies à l'étiologie multifactorielle ;
- vi) l'étude, avec une capacité accrue, de la dynamique évolutionnaire des agents pathogènes dans les fermes, au niveau local, national et mondial ;
- vii) la compréhension approfondie de l'épidémiologie des maladies infectieuses et de la phylogéographie des agents infectieux ;
- viii) la traçabilité accrue des maladies infectieuses et des modes de transmission des agents pathogènes ainsi que pour une utilisation en épidémiologie médico-légale ;
- ix) une caractérisation plus étendue de « populations » d'agents pathogènes connus (p. ex. souches minoritaires pertinentes, mutants fuyants) qui, à leur tour, faciliteront la conception de meilleurs vaccins, antiviraux, etc. ;
- x) de meilleurs liens entre le génotype et les phénotypes des agents pathogènes, chose rendue possible grâce au séquençage de tout le génome de nombreuses souches (y compris des souches de référence) d'un seul agent.

## C. NORMES POUR L'UTILISATION DE SHD-BCG

### 1. Sélection d'une plateforme ou d'un service technologique

Les laboratoires peuvent choisir de s'équiper à l'interne pour le SHD-BCG, de s'approvisionner auprès de prestataires commerciaux de services ou de soumettre les échantillons à des Centres de référence désignés.

Pour un laboratoire qui voudrait se doter de ces technologies, il existe toute une série de plateformes de séquençage disponibles sur le marché permettant de générer des données de séquençage à partir des échantillons testés. Le choix de la plateforme doit se baser sur une évaluation de l'objectif prévu ou d'une combinaison d'objectifs, comme souligné dans la section B ci-dessus.

Il importe en premier lieu de s'assurer que la technologie choisie est adaptée à l'objectif prévu et qu'elle est appropriée à la production de données de séquençage à partir du type de génomes prévus pour l'étude. D'autres considérations prendront en compte le temps requis pour effectuer un cycle de séquençage, y compris la préparation de l'échantillon ; l'équipement auxiliaire nécessaire et le coût des licences annuelles ou des conventions de service, y compris le programme d'entretien recommandé par le fabricant ; l'existence d'une expertise apportée en soutien par le fournisseur ; le coût des réactifs par cycle de séquençage et la disponibilité probable des réactifs dans le pays concerné ; les exigences en personnel et la formation requise pour faire fonctionner l'équipement et pour effectuer les analyses bioinformatiques associées ainsi que les exigences en

matière de gestion des données. Les systèmes actuellement disponibles ont été évalués, mais de nouveaux modèles et de nouvelles technologies apparaîtront vraisemblablement à une fréquence soutenue.

Lorsqu'un laboratoire ou un service vétérinaire nomme un prestataire externe de services SHD-BCG, il doit s'assurer que le prestataire de services répond aux normes définies dans le présent chapitre.

## 2. Échantillonnage et production de rapports

Le SHD-BCG est un nouvel outil technologique dans la gestion des maladies animales et son utilisation doit être adoptée dans le cadre de processus éprouvés et acceptés pour la gestion de la santé animale et de la salubrité des aliments, y compris dans les investigations cliniques ou épidémiologiques sur le terrain et dans l'échantillonnage d'animaux, de populations animales ou dans d'autres situations épidémiologiques pertinentes. L'utilisation de cette technologie doit être adaptée à l'objectif de l'enquête et la stratégie d'échantillonnage comme les échantillons prélevés doivent être appropriés à ladite enquête et reposer sur la compréhension de la pathogénèse et de l'épidémiologie de l'infection concernée ou de la pathogénèse et de l'épidémiologie probables de tout nouvel agent infectieux supposé. De telles enquêtes doivent être menées sous la supervision de vétérinaires aux qualifications adéquates.

Dans les laboratoires où le SHD-BCG est utilisé, il doit être géré dans le cadre du système d'assurance qualité du laboratoire. De ce fait, les résultats du SHD-BCG doivent être interprétés dans le contexte de la pathogénèse et de l'épidémiologie de l'infection chez l'espèce animale concernée. Les résultats doivent faire l'objet de rapports par des enquêteurs vétérinaires compétents qui disposent de l'autorité pour poser le diagnostic de maladies animales selon le système d'assurance qualité du laboratoire et dans la juridiction où l'enquête est menée.

## 3. Échantillons et préparation des échantillons

Les échantillons doivent être prélevés et expédiés au laboratoire de test selon les normes énumérées au Chapitre 1.1.2 *Prélèvement, expédition et stockage des échantillons pour le diagnostic*. Les informations normales et complètes sur les particularités de l'animal, le cas ou la raison du prélèvement ainsi que les informations épidémiologiques pertinentes doivent être enregistrées dans les processus d'admission au laboratoire, comme pour toute expédition au laboratoire.

Comme pour tous les autres processus de laboratoire, garantir l'intégrité des prélèvements et des échantillons à tester est essentiel. Les acides nucléiques, qu'il s'agisse d'ADN ou d'ARN, doivent être extraits des échantillons. Dans certains cas, des méthodes d'enrichissement destinées à augmenter la quantité d'agent pathogène contenant des acides nucléiques peuvent être utilisées pour maximiser la sensibilité de la technique, en prenant soin toutefois de ne pas biaiser les résultats en fonction de l'objectif poursuivi. Des précautions pour garantir l'intégrité et la qualité des acides nucléiques doivent être prises, comme pour toute autre technique moléculaire (p. ex. réaction de polymérisation en chaîne [PCR]) de la manière décrite dans le Chapitre 2.1.2. *Les biotechnologies dans le diagnostic des maladies infectieuses et le développement des vaccins*. Une fois les acides nucléiques extraits des échantillons, ils nécessitent d'autres manipulations (p. ex. transcription inverse de l'ARN en ADN complémentaire) pour pouvoir être utilisés dans le SHD. Les différentes plateformes technologiques requièrent des ensembles spécifiques de réactifs pour générer le matériel final (« bibliothèques ») prêt pour le séquençage. Des kits commerciaux existent pour ce faire.

Le SDH est une technologie extrêmement sensible permettant de détecter quelques molécules d'acide nucléique. Des précautions pour éviter les contaminations croisées doivent donc être prises, comme c'est le cas pour de nombreuses autres techniques moléculaires utilisées pour détecter les acides nucléiques (p. ex. PCR). La séparation des zones de travail qui présentent la possibilité de contaminations croisées avec des acides nucléiques provenant d'autres analyses constitue une condition essentielle. De plus, le SDH est très souvent employé dans le « multiplexage » de plusieurs échantillons lors d'une réaction unique. Les échantillons individuels sont « étiquetés » durant l'une des étapes de leur préparation au moyen de courtes séquences indicées et liées à des molécules d'acide nucléique. Afin d'éviter des artéfacts durant l'analyse bioinformatique des données de séquençage obtenues, les séquences indexées doivent être d'une qualité suffisante et d'une conception garantissant leur fiabilité puisqu'elles servent de signature pour la bibliothèque d'étiquettes utilisée pour le SHD.

Toute utilisation de la technologie de SHD-BDG doit inclure des contrôles positifs et négatifs appropriés pour l'investigation, incorporés grâce au processus de préparation des échantillons en vue du cycle de séquençage ainsi qu'au cycle même de la plateforme technologique. Des contrôles adéquats doivent être utilisés pour vérifier

chaque étape de la procédure, comprenant la qualité de l'acide nucléique, la préparation de la bibliothèque, les contaminations croisées (y compris le multiplexage), la sensibilité et la reproductibilité.

Comme pour toute autre méthode diagnostique, la confirmation des résultats pourra nécessiter le ré-échantillonnage du prélèvement d'origine, qui doit donc être protégé des contaminations croisées et stocké de manière appropriée.

#### 4. Création de données de séquençage

Même si les plateformes de SHD diffèrent considérablement dans leurs détails, il est possible de suivre les principes de base du contrôle qualité correspondant à cette technologie et de formuler des recommandations générales pour garantir une qualité acceptable des mesures. Les mesures de contrôle adéquates peuvent comprendre l'utilisation de témoins positifs, négatifs et sans matrice, analysés lors de répétitions du test ainsi qu'un système de notification de la qualité. La plupart des plateformes offrent la possibilité d'insérer des témoins dans les réactifs et d'utiliser les mesures de CQ des témoins pour surveiller la plateforme et la performance du réactif. Des mesures complémentaires des performances spécifiques de cette technique peuvent être utilisées pour contrôler la performance de la plateforme et pour identifier les cycles de séquençage aberrants.

Les mesures de qualité servant à l'évaluation de la performance analytique des tests basés sur le SHD comprennent les éléments suivants.

- i) La profondeur de la couverture : elle indique le nombre de lectures de séquences fournissant des informations sur un nucléotide donné. Lorsque la surveillance continue de la qualité montre que la profondeur de la couverture pour un nucléotide donné est inférieure à la couverture minimale validée, une confirmation doit être apportée en utilisant d'autres méthodes (p. ex. séquençage de Sanger) ou un séquençage complémentaire.
- ii) L'uniformité de la couverture : ce paramètre décrit comment la profondeur de la couverture se distribue sur la ou les zones cibles du test. Des écarts de l'uniformité de la couverture par rapport à la plage validée indiquent éventuellement des erreurs dans le processus de test.
- iii) Les biais GC : la teneur en GC (abondance relative de nucléotides G et C) dans une zone cible nuit à l'efficacité des réactions de séquençage ainsi qu'à l'uniformité de la couverture. Lorsque cela est possible, l'ampleur du biais GC dans la ou les zones cibles du test devrait être déterminée durant la validation et surveillée pour évaluer la performance du test.
- iv) Les indices de qualité de la transmission de base : Il s'agit d'observations issues de la plateforme du rapport signal-bruit, indicatrices de la probabilité que la transmission de base soit correcte. Un seuil brut acceptable pour la qualité de la transmission de base devrait être établi durant la validation et incorporé dans les filtres bioinformatiques pour éliminer les données de mauvaise qualité pendant l'analyse.
- v) Le déclin de l'intensité du signal ou de la longueur des séquences : en fonction de leur utilisation exacte, de la plateforme et de la chimie du SHD, les séquences ont une distribution typique de longueur de séquence et d'intensité du signal. L'intensité attendue du signal sur toutes les séquences (ou distribution des longueurs de séquences) doit être établie pendant la validation et surveillée pour chaque analyse. Des déviations dans la distribution des longueurs de séquences peuvent indiquer un problème dans les jeux de données.
- vi) La qualité de la cartographie : il s'agit d'une mesure de l'incertitude quant à la localisation correcte d'une lecture à un emplacement du génome au sein d'une zone cible. Il convient d'établir des valeurs acceptables (p. ex. proportion de séquences localisées sur la cible) durant la validation du flux de travail bioinformatique et la proportion des séquences non localisées sur la cible surveillée durant chaque analyse.
- vii) Contrôles internes : la plupart des plateformes offrent la possibilité d'insérer des témoins internes à très basse fréquence durant le cycle de séquençage. Les mesures de qualité de ces séquences peuvent être comparées aux mesures de la qualité rapportées auparavant.

#### 5. Bioinformatique

L'utilisation de compétences spécialisées en bioinformatique constitue une exigence absolue pour tout laboratoire désireux de se doter d'installations de SHD-BCG. Même si les plateformes et leur logiciel d'appui pour des analyses spécifiques dans des situations cliniques définies devenaient accessibles, l'utilisation d'ensembles de ce type n'enlèverait rien à la responsabilité des laboratoires, qui doivent être capables d'analyser de manière compétente leurs propres données.

L'analyse bioinformatique qui assemble les séquences génomiques d'un agent pathogène à partir des données brutes et l'analyse secondaire consécutive constituent les éléments fondamentaux du SHD-BCG. Les approches utilisées doivent donc être transparentes et une description de l'ensemble de logiciels, des versions du logiciel, des bases de données ou des séquences de référence utilisées doit faire partie de chaque rapport d'analyse de séquence. Les logiciels utilisés pour ces analyses doivent être facilement disponibles (payants ou en accès libre) afin d'être évalués par la communauté internationale.

Comme pour toute procédure de laboratoire, l'assurance qualité mérite une attention particulière. La méthode de test doit inclure les critères d'acceptation ou de rejet pour chaque essai reposant sur une analyse satisfaisante des contrôles. Les données de séquençage doivent être documentées et présenter des indices de qualité et de couverture minimale satisfaisants pour chaque nucléotide de la séquence consensus finale.

L'adéquation du logiciel de bioinformatique choisi à des analyses données peut être évaluée en testant sa performance par comparaison avec les ensembles de données de référence contenant des données relatives aux agents dont la présence dans l'échantillon testé est attendue.

## 6. Gestion des données

Les données générées lors des opérations de SHD-BCG sont essentielles pour arriver au diagnostic ou pour atteindre les autres objectifs scientifiques de l'investigation, telle la caractérisation de l'agent, et font partie intégrante du processus. À ce titre, les laboratoires doivent impérativement disposer de politiques, de processus et de systèmes de support pour traiter, gérer et stocker les données générées.

Les différentes plateformes de technologie SHD produisent des données brutes de formats et de phases de pré-analyse différents ; il est donc nécessaire que les laboratoires aient des politiques et des processus spécifiques à la plateforme technologique qu'ils utilisent. Les systèmes de gestion des données comprennent les aspects de conservation des données, la durée de leur conservation et les stratégies de sauvegarde pour éviter une perte accidentelle ou un effacement intentionnel. Des métadonnées décrivant la création et l'analyse des données de séquençage sont essentielles pour que le processus lui-même puisse être analysé ou répété.

Lorsqu'une analyse de séquence aboutit à un résultat significatif pour la santé animale, notamment en lien avec les échanges commerciaux ou à l'échelle internationale, il est impératif que les données sur lesquelles l'analyse repose soient tenues à disposition pour un éventuel audit ou pour une analyse de confirmation, et ce, pour une durée proportionnelle à l'importance du résultat, tout particulièrement lorsque celui-ci est susceptible d'être contesté. Une incapacité à produire les données requises pour une analyse indépendante pourrait en effet mener à l'invalidation du résultat.

Les données de séquençage doivent être stockées d'une manière permettant de les relier clairement aux métadonnées associées à l'échantillon soumis à l'analyse. Comme c'est la norme pour les investigations de laboratoire, ces métadonnées comprendront des informations sur l'animal testé, son propriétaire et sa localisation géographique ainsi que des informations cliniques et épidémiologiques concernant la population animale.

## 7. Validation des systèmes de test aux fins prévues

Les concepts de validation des tests tels que présentés dans le Chapitre 1.1.6 sont largement applicables au SHD-BCG. Toutes les procédures, y compris le traitement des échantillons (extraction de l'acide nucléique, étiquetage, enrichissement de la cible), le séquençage, la bioinformatique et la production de rapports doivent être documentés dans des procédures opérationnelles normalisées avant que la validation ne débute. Les données de validation de l'étape 1 doivent être acquises pour confirmer la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) analytiques de la technique ainsi que sa répétabilité. Pour les tests basés sur le séquençage, la sensibilité analytique peut être définie comme la probabilité que l'essai détecte les variations de la séquence ciblée, le cas échéant, avec une probabilité donnée (p. ex. confiance à 95 %), tandis que la spécificité analytique peut être définie comme la probabilité qu'un essai ne détecte aucune variation de la séquence lorsqu'aucune n'est présente selon une probabilité définie. Par ailleurs, chaque type d'échantillon a des caractéristiques propres qui doivent être prises en compte, p. ex. écouvillons nasaux, sérums ou fèces. Les échantillons bien décrits avec des concentrations connues de l'analyte cible ou des analytes non cibles et des composants de la matrice peuvent être utilisés pour évaluer la performance analytique. Cela devrait inclure, au moins, des dilutions en série de chaque type d'échantillon contenant des microorganismes définis afin de documenter les limites de détection de génomes entiers ou de séquences génétiques données et représentatives du type d'échantillon pour lequel les installations de SHD-BCG du laboratoire seront utilisées. Pour les investigations sur les maladies virales, les échantillons de

test peuvent être préparés de manière à contenir des virus représentatifs de plusieurs familles de virus dont les agents sont susceptibles d'être présents dans les échantillons de test du type à investiguer lors d'opérations de routine. La documentation du système de SHD-BCG du laboratoire pour détecter ces virus sera établie. Les mêmes principes s'appliquent aux marqueurs génétiques, aux bactéries ou autres microorganismes pour lesquels les installations de SHD-BCG seront utilisées lors d'opérations de routine planifiées. Dans toutes ces analyses conçues pour établir la sensibilité et la spécificité, les étapes de préparation de l'échantillon feront partie de chaque évaluation, puisqu'elles peuvent être cruciales pour bien des aspects de la performance globale du test.

Plusieurs facteurs compliquent la validation des tests de séquençage de nouvelle génération (NGS) en tant qu'essais diagnostiques primaires, dont :

- i) le poids de la validation analytique et diagnostique requise (Chapitre 1.1.6) ;
- ii) le coût opérationnel de cette technologie ;
- iii) les défis de la validation du déroulement des opérations d'analyse des données ;
- iv) les besoins importants en investissements dans le matériel informatique et en expertise ;
- v) le temps nécessaire pour obtenir un résultat (qui, à l'heure actuelle, se compte en jours par comparaison aux quelques heures suffisant aux analyses moléculaires spécifiques telle la PCR).

Les essais diagnostiques de confirmation auxiliaires ou secondaires doivent être validés uniquement pour leur performance analytique (par exemple sensibilité et spécificité analytiques) ainsi que pour leur répétabilité et leur reproductibilité initiale (étape 1) et non pas pour l'intégralité de l'analyse (sensibilité et spécificité diagnostiques, étape 2).

Il est notoire qu'il n'est pas toujours pratique de produire de grands ensembles de données sur la performance d'un test comme c'est le cas lors du calcul de la sensibilité et de la spécificité diagnostiques d'un test, mais d'autres points de la validation, telle la démonstration de la répétabilité du test entre les laboratoires effectuant les mêmes investigations, devrait être accomplis.

## 8. Assurance qualité

Les analyses qui recourent au SHD-BCG à des fins d'enquête sur la santé animale et sur la salubrité des aliments doivent être effectuées conformément aux exigences du système d'assurance qualité du laboratoire, ses caractéristiques répondant aux exigences énumérées dans le Chapitre 1.1.5 *Gestion de la qualité dans les laboratoires de diagnostic vétérinaire*. Lorsque le laboratoire est accrédité, ces analyses doivent faire partie du champ d'accréditation du laboratoire.

Des ensembles de données de référence par rapport auxquels l'utilité des logiciels de bioinformatique peut être vérifiée ont été développés. Les laboratoires qui utilisent le SHD-BCG devraient s'assurer que leurs logiciels de bioinformatique correspondent aux critères de performance attendus par rapport aux normes sur les données.

Lorsque des programmes d'essais d'aptitude sont développés, les laboratoires utilisant le SHD-BCG devraient y participer.

## 9. Interprétation des résultats

Le SHD-BCG peut être utilisé à de nombreuses fins, depuis la découverte d'un agent pathogène jusqu'à son diagnostic ou à la caractérisation d'agents infectieux connus. Par conséquent, l'interprétation des résultats obtenus se fera dans le contexte de la situation clinique et épidémiologique spécifique, avec l'assurance d'une performance satisfaisante par rapport aux contrôles spécifiés et aux paramètres de l'assurance qualité. Comme pour tous les autres tests de laboratoire, ces considérations ne constituent qu'une partie de tous les paramètres à prendre en compte.

## RÉFÉRENCES

BELAK S., KARLSSON O.E., LEIJON M. & GRANBERG F. (2013). High-throughput sequencing in veterinary infection biology and diagnostics. *Rev. Sci. Tech.*, **32**, 893–915.

GRANBERG F., BÁLINT, A. & BELÁK, S. (2016). Novel technologies applied for the nucleotide sequencing and comparative sequence analysis of the genomes of infectious agents in veterinary medicine. *Rev. Sci. Tech.*, **35**, 25–41.

MARSTON D.A., McELHINNEY L.M., ELLIS R.J., HORTON D.L., WISE E.L., LEECH S.L., DAVID D., DE LAMBALLERIE X. & FOOKS A.R. (2013). Next generation sequencing of viral RNA genomes. *BMC Genomics*, **14**, 444.

VAN BORM S., WANG J., GRANBERG F. & COLLING A. (2016). Next-generation sequencing workflows in veterinary infection biology: towards validation and quality assurance. *Rev. Sci. Tech.*, **35**, 67–81.

\*  
\* \*

**N. B.** : il existe un Centre collaborateur de l'OMSA pour la génomique virale et la bioinformatique  
(veuillez consulter le site web de l'OMSA pour la liste actualisée :  
<https://www.woah.org/fr/ce-que-nous-proposons/reseau-dexpertise/laboratoires-de-reference/#ui-id-3>).  
Veuillez contacter le Centre collaborateur de l'OMSA pour toute information complémentaire sur le SHD-BCG.

**N. B.** : ADOPTE POUR LA PREMIERE FOIS EN 2016.