Guide

pour l'élaboration des monographies de

vaccins pour usage vétérinaire

Pharmacopée Européenne

Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé

Edition 2008

© Conseil de l’Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France - 2009

La reproduction de ce fichier à des fins commerciales ou sa publication sur un site ouvert à la consultation publique est strictement interdite.

TABLE DES MATIÈRES

1. TEXTE NORMALISÉ POUR L'ÉLABORATION DES MONOGRAPHIES.....5
2. TITRE DES MONOGRAPHIES.....5
3. STRUCTURE ET CONTENU DES MONOGRAPHIES 6
3.1. VACCINS VIRAUX VIVANTS – PARAGRAPHES TYPES.....7
1. Définition 7
2. Production 7
***2-1. Préparation du vaccin*.....7**
***2-2. Substrat de multiplication du virus*.....7**
2-2-1. Oeufs de poule embryonnés 7
2-2-2. Cultures cellulaires 7
***2-3. Lots de semence (vaccins aviaires)* 7**
2-3-1. Agents étrangers.....7
***2-4. Choix du virus vaccinal*.....7**
2-4-1. Innocuité 7
2-4-2. Augmentation de la virulence 8
2.4.3 Pouvoir immunogène.....9
3. Essais effectués sur chaque lot.....9
3-1. Identification.....9
3-2. Contamination bactérienne et fongique 9
3-3. Mycoplasmes.....9
3-4. Agents étrangers.....9
3-5. Innocuité.....9
3-6. Titre en virus 10
3-7. Activité.....10
3.2. VACCINS VIRAUX INACTIVÉS – PARAGRAPHES TYPES 11
1. Définition 11
2. Production 11
***2-1. Préparation du vaccin*.....11**
***2-2. Substrat de multiplication du virus*.....11**
2-2-1. Oeufs de poule embryonnés 11
2-2-2. Cultures cellulaires 11
***2-3. Lots de semence (vaccins aviaires)* 11**
2-3-1. Agents étrangers.....11
***2-4. Choix de la composition du vaccin*.....11**
2-4-1. Innocuité 11
2-4-2. Pouvoir immunogène.....12
***2-5. Essais du fabricant*.....13**
2-5-1. Virus vivant résiduel.....13
2-5-2. Activité du lot 13
3. Essais effectués sur chaque lot.....13
3-1. Identification.....13
3-2. Contamination bactérienne et fongique 13

3-4. Virus vivant résiduel **13**
3-5. Agents étrangers **13**
3-6. Innocuité **13**
3-7. Activité **13**
3.3. VACCINS BACTÉRIENS VIVANTS – PARAGRAPHES TYPES **14**
1. Définition **14**
2. Production **14**
2-1. *Préparation du vaccin* **14**
2-2. *Choix de la souche vaccinale* **14**
2-2-1. Innocuité **14**
2-2-2. Augmentation de la virulence **15**
2-2-3. Pouvoir immunogène **15**
3. Essais effectués sur chaque lot **16**
3-1. Identification **16**
3-2. Innocuité **16**
3-3. Contamination bactérienne et fongique **16**
3-4. Titre en bactéries vivantes **16**
3-5. Activité **16**
3.4. VACCINS BACTÉRIENS INACTIVÉS – PARAGRAPHES TYPES **17**
1. Définition **17**
2. Production **17**
2-1. Préparation du vaccin **17**
2-2. Choix de la composition vaccinale **17**
2-2-1. Innocuité **17**
2-2-2. Pouvoir immunogène **18**
2-3. Essais du fabricant **19**
2-3-1. Activité du lot **19**
2-3-2. Endotoxines bactériennes **19**
3. Essais effectués sur chaque lot **19**
3-1. Identification **19**
3-2. Contamination bactérienne et fongique **19**
3-3. Innocuité **19**
3-4. Bactéries résiduelles **20**
3-5. Activité **20**

GUIDE POUR L'ÉLABORATION DES MONOGRAPHIES DE VACCINS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

1. TEXTE NORMALISÉ POUR L'ÉLABORATION DES MONOGRAPHIES

Les sections de ce guide fournissent les exemples les plus courants de la structure, des phrases et des termes devant être utilisés par les rapporteurs lors de la rédaction des monographies. Ces exemples sont donnés pour les monographies de différents types de produits, mais sont rédigés de manière à convenir à la plupart des produits de ce type (vaccins viraux vivants, par exemple). La disposition et les tournures de phrase classiques fournies par ces exemples doivent autant que possible être respectées lors de la rédaction d'une monographie. Il est cependant probable et attendu que, dans certains cas, l'adoption d'une approche différente, l'ajout ou le retrait de sections soit justifié pour tenir compte d'exigences hors norme et refléter les caractéristiques particulières d'un type de produit.

2. TITRE DES MONOGRAPHIES

Format recommandé : Vaccin + type (vivant, inactivé, etc.) + nom de la maladie + pour usage vétérinaire (dans les cas où un usage humain existe également) + espèce cible si nécessaire.

Exemples :

Vaccin inactivé de la maladie des œufs hardés

Vaccin inactivé de la bronchite infectieuse aviaire

Vaccin vivant sporulé de la fièvre charbonneuse pour usage vétérinaire

Vaccin vivant de la parvovirose canine

Remarque : le format recommandé n'est pas toujours approprié. Les vaccins destinés à protéger contre le virus parainfluenza canin ne sont pas appelés vaccins de la toux des chenils car il existe plusieurs agents impliqués dans cette maladie. Le titre rappelle alors le nom du microorganisme : Vaccin vivant du virus parainfluenza canin.

Un microorganisme donné peut être la cause de plusieurs maladies distinctes. Le titre de la monographie est alors généralement basé sur le nom scientifique de l'agent causal (*Vaccin de clostridium perfringens pour usage vétérinaire*, par exemple).

3. STRUCTURE ET CONTENU DES MONOGRAPHIES

Les indications portées entre [crochets] sont à remplacer dans les monographies par les informations appropriées, telles que le nom de l'animal considéré.

Les informations présentées *en italique* correspondent à des parties de sections susceptibles de varier d'une monographie à l'autre.

3.1. VACCINS VIRAUX VIVANTS – PARAGRAPHES TYPES

Remarque: la numérotation présentée sous cette section correspond à celle à employer lors de l'élaboration d'une monographie et est indépendante du chapitrage du présent guide.

1. DÉFINITION

Le [titre de la monographie] est une préparation *d'une/d'une ou plusieurs* souche(s) appropriée(s) de [virus]. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à *l'immunisation active* des [animaux] *et/ou à la protection passive de leur progéniture* contre [la maladie] *causée par [le virus]*.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié *dans des œufs de poule embryonnés ou en culture cellulaire* . *…Des adjuvants peuvent être ajoutés au vaccin.*

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. **Oeufs de poule embryonnés.** Si le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés, ils proviennent d'élevages exempts de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (*5.2.2*).

2-2-2. **Cultures cellulaires.** Si le virus vaccinal est multiplié dans des cultures cellulaires, elles satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la préparation des vaccins pour usage vétérinaire (*5.2.4*).

2-3. LOTS DE SEMENCE (VACCINS AVIAIRES)

2-3-1. **Agents étrangers.** Le lot de semence primaire satisfait à l'essai des agents étrangers dans les lots de semence (*2.6.24*). Lors de ces essais sur lot de semence primaire, utilisez des organismes n'ayant pas subi, en début d'essai, plus de 5 passages depuis le lot de semence primaire.

2-4. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (*5.2.6)* et une efficacité (*5.2.7)* satisfaisantes vis-à-vis des [animaux] auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous [liste de tous les essais de la section : nom (section 2-4-x)] peuvent être utilisés pour établir l'innocuité et l'efficacité.

2-4-1. **Innocuité.** Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration recommandées pour la vaccination *et (le cas échéant) pour les [animaux] de chacune des catégories auxquelles le vaccin est destiné,* en utilisant dans chaque cas des [animaux] *ayant au plus l'âge minimal recommandé pour la vaccination*. Utilisez le virus au niveau de passage le moins atténué présent entre le lot de semence primaire et un lot de vaccin.

2-4-1-1. *Innocuité générale.* Pour chaque essai, utilisez au minimum x [animaux] *ayant au plus l'âge minimal recommandé pour la vaccination et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2.)/exempts d'anticorps dirigés contre [le virus].* Administrez à chaque [animal] une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans une dose de vaccin. Observez les [animaux] au moins 1 fois par jour pendant *x* jours (21 jours pour les oiseaux et 14 jours pour les autres animaux).

L'essai n'est pas valable si plus de x pour cent des [animaux] présentent des signes anormaux ou meurent de causes non attribuables au virus vaccinal. Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun des [animaux] ne présente de signes notables de maladie ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal.

2-4-1-2. *Innocuité chez les [femelles] gestantes/gravides*. Si le vaccin *est destiné à/peut être administré à/n'est pas contre-indiqué chez* [la femelle] *gestante/gravide*, utilisez au minimum *x* [femelles] *gestantes/gravides au stade de gestation recommandé ou à plusieurs stades selon le schéma recommandé.* Administrez à chaque [femelle] une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à *x* fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans une dose de vaccin. Observez les [femelles] au moins 1 fois par jour jusqu'à *1 jour après* la mise bas.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucune des [femelles] ne présente de signes notables de maladie ni ne meurt de causes attribuables au vaccin et si aucun effet indésirable n'est observé, ni sur la gestation, ni sur la progéniture.

2-4-2. **Augmentation de la virulence.** L'essai de l'augmentation de la virulence consiste à administrer le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué présent entre le lot de semence primaire et un lot de vaccin, à [animaux : nombre, âge], *provenant d'un élevage EOPS (5.2.2)/exempts d'anticorps dirigés contre [le virus]* puis à effectuer des passages successifs, 5 si possible, sur d'autres groupes similaires et à rechercher le virus récupéré après le dernier passage pour déterminer l'augmentation de la virulence. Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme il est décrit ci-après et déterminez l'augmentation de la virulence sur le virus récupéré ayant subi le plus grand nombre de passages. Prenez les précautions nécessaires pour éviter une contamination virale à partir des passages précédents.

Administrez à chaque [animal] par [voie d'administration] *une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. Choisissez, parmi les voies d'administration recommandées, celle réputée la plus favorable au retour à la virulence.* … [Description de la préparation de la suspension]. Administrez 1 ml de [la suspension], par [voie d'administration] à *x* autres [animaux] de même âge. Procédez ainsi à 5 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, effectuez une 2de série de passages.

Effectuez l'essai de … (innocuité) (section 2-4-1) au moyen du virus vaccinal avant passage et du virus au niveau de passage maximal où le réisolement a été possible.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le virus avant passage et le virus au niveau de passage maximal ou si le virus n'est retrouvé à aucun niveau de passage de la 1re et de la 1re série.

2-4-3. **Pouvoir immunogène.** Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration recommandées en utilisant dans chaque cas des [animaux] *de/ayant au plus l'âge minimal recommandé pour la vaccination/pesant...* La quantité de virus vaccinal administrée à chaque [animal] n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Utilisez au moins *x* [animaux] de même origine *et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2)/exempts d'anticorps dirigés contre [le virus].* Administrez le virus vaccinal par l'une des voies recommandées à au moins *x* [animaux] selon le schéma recommandé et gardez-en au minimum *x* autres comme témoins. Après *x* jours, soumettez tous les [animaux] à une épreuve virulente en leur administrant par [voie d'administration] une quantité suffisante d'une forme virulente du [virus]. Observez les [animaux] au moins 1 fois par jour pendant *x* jours à compter de l'épreuve. …

L'essai n'est pas valable si … Le virus vaccinal satisfait à l'essai si …

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. **Identification.** *Le virus vaccinal* est identifié par l'utilisation de techniques appropriées *de biologie moléculaire /biochimie/culture cellulaire*.

3-2. **Contamination bactérienne et fongique.** Le vaccin et le liquide éventuellement délivré avec la préparation satisfont à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie *Vaccins pour usage vétérinaire (0062).*

Dans le cas de vaccins viraux vivants aviaires administrés uniquement par voie non parentérale, l'essai de stérilité est généralement remplacé par une spécification d'absence de microorganismes pathogènes et une limite de 1 microorganisme non pathogène par dose de vaccin.

3-3. **Mycoplasmes.** Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes (*2.6.7).*

3-4. **Agents étrangers.** Neutralisez le virus vaccinal à l'aide d'un immunosérum monospécifique dirigé contre [le virus] et inoculez le mélange à des cultures cellulaires sensibles aux virus pathogènes pour les [animaux]. Le vaccin satisfait à l'essai s'il ne se produit pas d'effet cytopathogène et s'il n'est observé aucun signe de la présence d'agents hémagglutinants ou hémadsorbants…

Le vaccin satisfait aux essais des agents étrangers dans les lots de produit fini (2.6.25). (VACCINS AVIAIRES)

3-5. **Innocuité.** Utilisez *2* [mammifères]/*10* [oiseaux EOPS] *ayant au plus l'âge minimal recommandé pour la vaccination* et *exempts d'anticorps dirigés contre [le virus]/de préférence exempts d'anticorps dirigés contre [le virus] ou dans les cas justifiés, utilisez des [animaux] ayant un faible taux de ces anticorps, n'ayant pas été vaccinés contre [la maladie] et pour qui l'administration du vaccin n'entraîne pas de réponse anamnestique.* Administrez à chaque [animal] par une voie recommandée 10 doses de vaccin. Observez les [animaux] au moins 1 fois par jour pendant *x* jours (21 jours pour les oiseaux et en général 14 jours pour les autres animaux).

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun des [animaux] ne présente de signes notables de maladie ni ne meurt de causes attribuables au vaccin.

3-6. **Titre en virus.** Titrez le virus vaccinal par inoculation à *des oeufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) ou à des cultures cellulaires appropriées (5.2.4)*. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans une dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-7. **Activité.** Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-4-x) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode appropriées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

3.2. VACCINS VIRAUX INACTIVÉS – PARAGRAPHES TYPES

Remarque: la numérotation présentée sous cette section correspond à celle à employer lors de l'élaboration d'une monographie et est indépendante du chapitrage du présent guide.

1. DÉFINITION

Le [titre de la monographie] est une préparation *d'une souche* appropriée [du virus], inactivée en maintenant des propriétés immunogènes appropriées. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à *l'immunisation active* des [animaux] *et/ou à la protection passive de leur progéniture* contre [la maladie] *causée par [le virus]*.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié *dans des oeufs de poule embryonnés et/ou en culture cellulaire*. La récolte de virus est inactivée. *Des adjuvants peuvent être ajoutés au vaccin.*

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. **Oeufs de poule embryonnés.** Si le virus vaccinal est multiplié dans des oeufs de poule embryonnés, ils proviennent d'un élevage sain.

2-2-2. **Cultures cellulaires.** Si le virus vaccinal est multiplié dans des cultures cellulaires, elles satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la préparation des vaccins pour usage vétérinaire (*5.2.4*).

2-3. LOTS DE SEMENCE (VACCINS AVIAIRES)

2-3-1. **Agents étrangers.** Le lot de semence primaire satisfait à l'essai des agents étrangers dans les lots de semence (*2.6.24*). Lors de ces essais sur lot de semence primaire, utilisez des organismes n'ayant pas subi, en début d'essai, plus de 5 passages depuis le lot de semence primaire.

2-4. CHOIX DE LA COMPOSITION DU VACCIN

Il doit être démontré que le vaccin possède une innocuité (*5.2.6)* et une efficacité (*5.2.7)* satisfaisantes vis-à-vis des [animaux] auxquels il est destiné.

Les essais décrits ci-après sous [liste de tous les essais de la section : nom (section 2-4-x)] peuvent être utilisés pour établir l'innocuité et l'efficacité.

2-4-1. **Innocuité.** Effectuez l'(es) essai(s) pour chacune des voies et des méthodes d'administration recommandées pour la vaccination *et (le cas échéant) pour les [animaux] de chacune des catégories auxquelles le vaccin est destiné,* en utilisant dans chaque cas des [animaux] ayant au plus l'âge minimal recommandé pour la vaccination. Utilisez un lot de vaccin dont l'activité est au moins égale à l'activité maximale susceptible d'être atteinte dans un lot de vaccin.

2-4-1-1. *Innocuité générale.* Pour chaque essai, utilisez au minimum *x* [animaux] *exempts d'anticorps dirigés contre [le virus]*. Administrez à chaque [femelle] une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à *x* fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu

dans une dose de vaccin. Observez les [animaux] au moins 1 fois par jour pendant *x* jours (à compter de la dernière administration).

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun des [animaux] ne présente de signes notables de maladie ni ne meurt de causes attribuables au vaccin.

2-4-1-2. *Innocuité chez [la femelle] gestante/gravide*. Si le vaccin *est destiné à/peut être administré à* [la femelle] *gestante/gravide*, utilisez au minimum *x* [femelles] *gestantes/gravides au stade de gestation recommandé ou à plusieurs stades selon le schéma recommandé*. Administrez à chaque [femelle] une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à *x* fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans une dose de vaccin. Observez les [femelles] au moins 1 fois par jour jusqu'à *1 jour après* la mise bas.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucune des [femelles] ne présente de signes notables de maladie ni ne meurt de causes attribuables au vaccin et si aucun effet indésirable n'est observé, ni sur la gestation, ni sur la progéniture.

2-4-2. **Pouvoir immunogène**

2-4-2-1. *Immunisation active.* Pour les vaccins revendiquant une protection active contre [la maladie], effectuez un essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration recommandées en utilisant dans chaque cas des [animaux] *de l'âge minimal recommandé pour la vaccination/pesant...* Le vaccin administré à chaque [animal] a une activité minimale.

Utilisez au moins *x* [animaux] de même origine *et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2)/exempts d'anticorps dirigés contre [le virus].* Administrez le vaccin à au moins *x* [animaux], *selon le schéma recommandé* et gardez-en au minimum *x* autres comme témoins. Après *x* jours, soumettez tous les [animaux] à une épreuve virulente en leur administrant par [voie d'administration] une quantité suffisante d'une forme virulente du [virus]. Observez les [animaux] au moins 1 fois par jour pendant *x* jours à compter de l'épreuve.

L'essai n'est pas valable si… Le vaccin satisfait à l'essai si…

2-4-2-2. Protection passive. Pour les vaccins revendiquant une protection passive contre [la maladie], effectuez un essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration recommandées en utilisant dans chaque cas des [animaux] de l'âge minimal recommandé pour la vaccination/pesant... Le vaccin administré à chaque [animal] a une activité minimale.

Utilisez au moins x [animaux] de même origine et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2)/exempts d'anticorps dirigés contre [le virus]. Administrez le vaccin à au moins x [animaux], selon le schéma recommandé et gardez-en au minimum x autres comme témoins. Après x jours, soumettez tous les [animaux] à une épreuve virulente en leur administrant par [voie d'administration] une quantité suffisante d'une forme virulente du [virus]. Observez les [animaux] au moins 1 fois par jour pendant x jours à compter de l'épreuve.

L'essai n'est pas valable si… Le vaccin satisfait à l'essai si…

2-5. ESSAIS DU FABRICANT

2-5-1. **Virus vivant résiduel.** La recherche de virus vivant résiduel est effectuée… [description du substrat et du déroulement de l'essai]. La quantité de récolte virale inactivée utilisée dans cet essai correspond à au moins *x* doses de vaccin. La récolte virale inactivée satisfait à l'essai si aucun virus vivant n'est détecté.

Remarque : il est actuellement attendu que cet essai soit effectué sur la récolte et sur le mélange de vracs d'antigènes (voir essai 3-4).

2-5-2. **Activité du lot.** Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai d'Activité (section 3-x) sur chaque lot de vaccin s'il a été réalisé en utilisant un lot de vaccin ayant une activité minimale. Lorsque cet essai n'est pas effectué, un autre essai validé approprié est effectué, les critères étant déterminés par rapport à un lot de vaccin qui a donné des résultats satisfaisants dans l'essai décrit sous Activité. *L'essai suivant peut être effectué.*

[Description de l'essai]

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. **Identification.** *Injecté/administré* à des [animaux] exempts d'anticorps dirigés contre [le virus], le vaccin stimule la production de tels anticorps.

3-2. **Contamination bactérienne et fongique.** Le vaccin et le liquide éventuellement délivré avec la préparation satisfont à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)*.

3-4. **Virus vivant résiduel.** Une recherche du virus vivant résiduel est effectuée en vue de confirmer l'inactivation [du virus].

[Description de l'(es) essai(s)]

3-5. **Agents étrangers.** Sur les [animaux] ayant servi a l'essai d'innocuité, effectuez une recherche d'anticorps. Le vaccin satisfait à l'essai s'il ne provoque pas l'apparition d'anticorps contre les agents suivants : (liste des antigènes).

3-6. **Innocuité.** Utilisez *au moins 2* [mammifères]/*10* [oiseaux EOPS] *ayant au plus l'âge minimal recommandé pour la vaccination* et *exempts d'anticorps dirigés contre [le pathogène]/de préférence,* exempts d'anticorps dirigés contre [le pathogène] *ou dans les cas justifiés, utilisez des [animaux] ayant un faible taux de ces anticorps, n'ayant pas été vaccinés contre [la maladie] et pour qui l'administration du vaccin n'entraîne pas de réponse anamnestique.* Administrez à chaque [animal] par une voie recommandée une double dose de vaccin. Observez les animaux au moins 1 fois par jour pendant *x* jours (21 jours pour les oiseaux et 14 jours pour les autres animaux).

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun des [animaux] ne présente de signes notables de maladie ni ne meurt de causes attribuables au vaccin.

3-7. **Activité.** Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai du pouvoir immunogène (section 2-4-x) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées.

3.3. VACCINS BACTÉRIENS VIVANTS – PARAGRAPHES TYPES

Remarque: la numérotation présentée sous cette section correspond à celle à employer lors de l'élaboration d'une monographie et est indépendante du chapitrage du présent guide.

1. DÉFINITION

Le vaccin [description de la composition du vaccin] vivant est une préparation d'une souche appropriée de [bactérie]. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des [animaux] *contre [la maladie] due [à la bactérie]*.

2. PRODUCTION

2-1. *PRÉPARATION DU VACCIN*

La souche vaccinale est cultivée dans un milieu approprié. … *Des adjuvants peuvent être ajoutés au vaccin.*

2-2. *CHOIX DE LA SOUCHE VACCINALE*

Il est démontré que la souche vaccinale est satisfaisante quant à son innocuité (*5.2.6*) et son efficacité (*5.2.7*) chez les [animaux] auxquel(le)s elle est destinée.
Les essais décrits ci-après sous [liste de tous les essais de cette section : nom (section 2-2-x)] peuvent être utilisés pour démontrer l'innocuité et l'efficacité.

2-2-1. **Innocuité.** Effectuez l'essai pour chacune des voies d'administration et des méthodes d'administration recommandées *et (le cas échéant) pour les [animaux] de chacune des catégories auxquelles le vaccin est destiné en utilisant dans chaque cas des [animaux] ayant au plus l'âge minimal recommandé pour la vaccination/pesant…* Utilisez le vaccin au niveau de passage le moins atténué présent entre le lot de semence primaire et un lot de vaccin.

2-2-1-1. *Innocuité générale*. Pour chaque essai, utilisez au minimum *x* [animaux] *ayant au plus l'âge minimal recommandé pour la vaccination* et *exempts d'anticorps dirigés contre [la bactérie]*. Administrez à chaque [animal] une quantité de souche vaccinale au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en bactéries vivantes susceptible d'être contenu dans une dose de vaccin. Observez les [animaux] au moins 1 fois par jour pendant *x* jours.

L'essai n'est pas valable si plus de x pour cent des [animaux] présentent des signes anormaux ou meurent de causes non attribuables au virus vaccinal. La souche vaccinale satisfait à l'essai si aucun des [animaux] ne présente de signes notables de maladie ni ne meurt de causes attribuables à la souche vaccinale.

2-2-1-2. *Innocuité chez les [femelles] gestantes/gravides.* Si le vaccin *est destiné à/peut être administré à/n'est pas contre-indiqué chez* [la femelle] *gestante/gravide*, utilisez au minimum *x* [femelles] *gestantes/gravides au stade de gestation recommandé ou à plusieurs stades selon le schéma recommandé*. Administrez à chaque [femelle] une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à *x* fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans une dose de vaccin. Observez les [femelles] au moins 1 fois par jour jusqu'à *1 jour après* la mise bas.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun des [animaux] ne présente de signes notables de maladie ni ne meurt de causes attribuables au vaccin et si aucun effet indésirable n'est observé, ni sur la gestation, ni sur la progéniture.

2-2-2. **Augmentation de la virulence.** L'essai de l'augmentation de la virulence consiste à administrer la souche vaccinale au niveau de passage le moins atténué présent entre le lot de semence primaire et un lot de vaccin, à [animaux : nombre, âge], exempts de la bactérie et d'anticorps dirigés contre la bactérie puis à effectuer des passages successifs, 5 si possible, sur d'autres groupes similaires et à rechercher les bactéries récupérées après le dernier passage pour déterminer l'augmentation de la virulence. Si les propriétés de la souche vaccinale permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme il est décrit ci-après et déterminez l'augmentation de la virulence sur les bactéries récupérées ayant subi le plus grand nombre de passages. Prenez les précautions nécessaires pour éviter une contamination bactérienne à partir des passages précédents.

Administrez à chaque [animal] par [voie d'administration] *une quantité de souche vaccinale permettant un réisolement de la bactérie pour les passages décrits ci-après. Choisissez, parmi les voies d'administration recommandées, celle réputée la plus favorable au retour à la virulence.* … [Description de la préparation de la suspension]. Administrez 1 ml de [la suspension], par [voie d'administration] à *x* autres [animaux] de même âge. Procédez ainsi à 5 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence des bactéries. Si la bactérie n'est plus détectée à l'un des passages, effectuez une 2de série de passages.

Effectuez l'essai de … (innocuité) (section 2-4-1) au moyen de la souche vaccinale avant passage et des bactéries au niveau de passage maximal où le réisolement a été possible.

La souche vaccinale satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre la bactérie avant passage et la bactérie au niveau de passage maximal ou si la bactérie n'est retrouvée à aucun niveau de passage de la 1re et de la 2de série.

2-2-3. **Pouvoir immunogène.** Effectuez l'essai pour chacune des voies d'administration et des méthodes d'administration recommandées pour la vaccination en utilisant dans chaque cas des [animaux] *de l'âge minimal recommandé pour la vaccination/pesant*… La quantité de souche vaccinale administrée à chaque [animal] n'est pas supérieure au titre minimal en bactéries vivantes qui sera indiqué sur l'étiquette et la souche est utilisée au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Utilisez au moins *x* [animaux] provenant de la même origine et *provenant d'un élevage EOPS (5.2.2.)/exempts d'anticorps dirigés contre [la bactérie]*. Administrez la souche vaccinale à au moins *x* [animaux] selon le schéma recommandé. Gardez au minimum *x* [animaux] comme témoins. Après *x* jours, soumettez tous les [animaux] à une épreuve virulente *en injectant/administrant* par [voie d'administration] une quantité de [souche virulente] suffisante pour provoquer des signes typiques de [la maladie] chez un [animal] exempt d'anticorps dirigés contre [la bactérie]. Observez les [animaux] au moins 1 fois par jour pendant *x* jours à compter de l'épreuve. ...

L'essai n'est pas valable si … Le vaccin satisfait à l'essai si …

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. **Identification.** *Chaque souche présente dans le vaccin* est identifiée par des méthodes morphologiques, sérologiques et/ou biochimiques appropriées et/ou par culture sur milieu sélectif.

3-2. **Innocuité.** Utilisez 2 [animaux] ayant au plus l'âge minimal recommandé pour la vaccination et *exempts d'anticorps dirigés contre [la bactérie]/de préférence exempts d'anticorps dirigés contre [la bactérie] ou, dans des cas justifiés, utilisez des [animaux] ayant un faible taux de ces anticorps, qui n'ont pas été vacciné(e)s contre [la maladie] et pour qui l'administration du vaccin n'entraîne pas de réponse anamnestique*. Administrez à chaque [animal] par une voie recommandée 10 dose(s) de vaccin. Observez les [animaux] au moins 1 fois par jour pendant 14 jours.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun des [animaux] ne présente de signes notables de maladie ni ne meurt de causes attribuables au vaccin.

3-3. **Contamination bactérienne et fongique.** Effectuez ce contrôle par examen microscopique et par ensemencement en milieux appropriés, ou vérifiez l'absence de microorganismes autres que [la bactérie] présente dans le vaccin selon les prescriptions de l'essai de stérilité décrit dans la monographie *Vaccins pour usage vétérinaire (0062).*

Le vaccin satisfait à l'essai s'il ne contient pas de microorganismes étrangers.

3-4. **Titre en bactéries vivantes.** Effectuez le dénombrement des bactéries vivantes sur milieu solide approprié à la culture de [bactérie + souche].

Le vaccin satisfait à l'essai si le nombre de bactéries vivantes contenues dans 1 dose n'est pas inférieur au titre minimal en [bactéries] vivantes indiqué sur l'étiquette.

3-5. **Activité.** Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-2-x) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre minimal en [bactérie] vivante indiqué sur l'étiquette.

3.4. VACCINS BACTÉRIENS INACTIVÉS – PARAGRAPHES TYPES

Remarque: la numérotation présentée sous cette section correspond à celle à employer lors de l'élaboration d'une monographie et est indépendante du chapitrage du présent guide.

1. DÉFINITION

Le vaccin inactivé (...) est une préparation *d'une/d'une ou plusieurs* souche(s) appropriée(s) de [*bactéries*], inactivée en maintenant des propriétés immunogènes appropriées. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des [animaux] *et/ou l'immunisation passive de leur progéniture contre [la maladie] causée par* [*la(es) bactérie(s)*].

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le vaccin est préparé selon un système de lot de semence. La semence est cultivée dans un milieu approprié pour garantir une croissance optimale dans les conditions d'incubation choisies. *Chaque souche fait l'objet d'une culture séparée et l'identité de chaque souche est vérifiée par une méthode appropriée.* Des paramètres tels que le taux de croissance sont contrôlés en cours de production par des méthodes appropriées ; les valeurs mesurées se situent dans les limites établies pour le vaccin considéré. La pureté des récoltes est vérifiée par des méthodes appropriées.

Après culture, les suspensions bactériennes sont récoltées séparément et inactivées par une méthode appropriée… *Le vaccin peut contenir un adjuvant.*

2-2. CHOIX DE LA COMPOSITION VACCINALE

Il est démontré que la*(es)* souche*(s)* vaccinale *est/sont* satisfaisante*(s)* quant à *son/leur* innocuité (5.2.6) et *son/leur* efficacité (*5.2.7*) vis-à-vis des [animaux] auxquel(le)s elle*(s) est/sont* destinée*(s).*
Les essais décrits ci-après sous [liste de tous les essais de cette section : nom (section 2-2-x)] peuvent être utilisés pour démontrer l'innocuité et l'efficacité.

2-2-1. **Innocuité**

2-2-1-1. *Essai de laboratoire.* Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration recommandées pour la vaccination *et (le cas échéant) pour les [animaux] de chacune des catégories auxquelles le vaccin est destiné/poissons de la masse corporelle minimale recommandée pour la vaccination,* en utilisant dans chaque cas des [animaux] *ayant au plus l'âge minimal recommandé pour la vaccination*. Utilisez un lot de vaccin dont l'activité est au moins égale à l'activité maximale susceptible d'être atteinte dans un lot de vaccin.

2-2-1-1-1. Innocuité générale. Pour chaque essai, utilisez au minimum *x* [animaux] *exempts d'anticorps dirigés contre [la(es) bactérie(s)]*. Administrez à chaque [animal] une double dose de vaccin (puis en fonction du programme de vaccination recommandé, une dose après le délai recommandé). Observez les [animaux] au moins 1 fois par jour pendant *x* jours à compter de la dernière administration. Enregistrez la température corporelle le jour précédant la vaccination, au moment de la vaccination, 4h après la vaccination (2 h, 4 h et 6 h dans des

cas spécifiques), puis quotidiennement pendant 4 jours ; notez pour chaque animal l'augmentation maximale de température.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun des [animaux] ne présente de signes notables de maladie ni ne meurt de causes attribuables au vaccin, (si l'augmentation moyenne de la température corporelle pour tous les animaux n'est pas supérieure à 1,5 °C et aucun animal ne présente une augmentation supérieure à 2,0 °C, dans des cas spécifiques).

2-2-1-1-2. Innocuité chez [la femelle] gestante/gravide. Si le vaccin *est destiné à/peut être administré à/n'est pas contre-indiqué chez* [la femelle] *gestante/gravide,* utilisez au minimum *x* [femelles] *gestantes/gravides* pendant les étapes d'intérêt de la gestation. Administrez à chaque [femelle] une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à *x* fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans une dose de vaccin. Observez les [femelles] au moins 1 fois par jour jusqu'à *1 jour après* la mise bas. Enregistrez la température corporelle le jour précédant la vaccination, au moment de la vaccination, 4h après (2 h, 4 h et 6 h dans des cas spécifiques), puis quotidiennement pendant 4 jours ; notez pour chaque animal l'augmentation maximale de température.

Le vaccin satisfait à l'essai si :

— aucun des [animaux] ne présente de signes notables de maladie ni ne meurt de causes attribuables au vaccin,
— dans des cas spécifiques, l'augmentation moyenne de la température corporelle pour tous les animaux n'est pas supérieure à 1,5 °C et aucun animal ne présente une augmentation supérieure à 2,0 °C,
— et aucun effet indésirable n'est observé, ni sur la gestation, ni sur la progéniture.

2-2-1-2. *Essais sur le terrain.* Les [animaux] utilisés pour les épreuves sur le terrain sont également utilisés pour évaluer l'innocuité. Effectuez l'essai pour les [animaux] de chacune des catégories auxquelles le vaccin est destiné. Enregistrez la température corporelle le jour précédant la vaccination, au moment de la vaccination et les 2 jours suivant la vaccination.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun des [animaux] ne présente de signes notables de maladie ni ne meurt de causes attribuables au vaccin et si l'augmentation moyenne de la température corporelle pour tous les [animaux] n'est pas supérieure à 1,5 °C et aucun [animal] ne présente une augmentation supérieure à 2,0 °C.

2-2-2. **Pouvoir immunogène**

2-2-2-1. *Immunisation active*. Pour les vaccins revendiquant une protection active contre [la maladie], effectuez un essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration recommandées en utilisant dans chaque cas des [animaux] *de l'âge minimal recommandé pour la vaccination/pesant*... Le vaccin administré à chaque [animal] a une activité minimale.

Utilisez au moins *x* [animaux] *exempts d'anticorps dirigés contre [la(es) bactérie(s)]*. Administrez le vaccin à au moins *x* [animaux], selon le schéma recommandé et gardez-en au minimum *x* autres comme témoins. Après *x* jours, soumettez tous les [animaux] à une épreuve virulente en leur administrant par [voie d'administration] une quantité suffisante d'une forme virulente de [la souche]. Observez les [animaux] au moins 1 fois par jour pendant *x* jours à compter de l'épreuve.

L'essai n'est pas valable si … Le vaccin satisfait à l'essai si …

2-2-2-2. Protection passive. Pour les vaccins revendiquant une protection passive contre [la maladie], effectuez un essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration recommandées en utilisant dans chaque cas des [animaux] de l'âge minimal recommandé pour la vaccination/pesant... Le vaccin administré à chaque [animal] a une activité minimale.

Utilisez au moins x [animaux] exempts d'anticorps dirigés contre [la(es) bactérie(s)]. Administrez le vaccin à au moins x [animaux], selon le schéma recommandé et gardez-en au minimum x autres comme témoins. Après x jours, soumettez tous les [animaux] à une épreuve virulente en leur administrant par [voie d'administration] une quantité suffisante d'une forme virulente de [la souche]. Observez les [animaux] au moins 1 fois par jour pendant x jours à compter de l'épreuve ...

L'essai n'est pas valable si … Le vaccin satisfait à l'essai si …

2-3. ESSAIS DU FABRICANT

2-3-1. **Activité du lot.** Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai */les essais* d'activité concerné(s) (section 3-x) sur chaque lot de vaccin *s'il a été réalisé/s'ils ont été réalisés* en utilisant un lot de vaccin ayant une activité minimale. Lorsque cet essai */ ces essais*, n'est/ne sont pas effectués, un autre essai validé approprié est effectué, les critères étant déterminés par rapport à un lot de vaccin qui a donné des résultats satisfaisants dans l'essai */ les essais* décrits sous Activité.

2-3-2. ***Endotoxines bactériennes****. Un essai d'endotoxines bactériennes (2.6.14) est effectué sur le lot final ou, si la nature de l'adjuvant le rend impossible, sur l'antigène en vrac ou le mélange d'antigènes en vrac immédiatement avant l'addition de l'adjuvant. La teneur maximale acceptable en endotoxines bactériennes est celle trouvée pour un lot de vaccin qui a satisfait aux essais d'innocuité 2-x décrits sous Choix de la composition vaccinale, ou à l'essai d'innocuité 3-x décrit sous Essais effectués sur chaque lot, effectué en utilisant x animaux. Lorsque le 2nd essai est utilisé, notez pour chaque animal l'augmentation maximale de température ; le vaccin satisfait à l'essai si l'augmentation moyenne de la température corporelle pour tous les animaux n'est pas supérieure à 1,5 °C. La méthode choisie pour déterminer la teneur en endotoxines bactériennes présentes dans le lot de vaccin utilisé dans l'essai d'innocuité pour déterminer le taux maximal acceptable d'endotoxines, est utilisée par la suite pour le contrôle des lots.*

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. **Identification.** *Injecté/administré* à des [animaux] exempts d'anticorps dirigés contre [la(es) bactérie(s)], le vaccin stimule la production de tels anticorps.

3-2. **Contamination bactérienne et fongique**. Le vaccin et le liquide éventuellement délivré avec la préparation satisfont à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)*.

3-3. **Innocuité.** Utilisez 2 [animaux] ayant au plus l'âge minimal recommandé pour la vaccination, *exempts d'anticorps dirigés contre [l'agent pathogène]/de préférence exempts d'anticorps dirigés contre [la(es) bactérie(s)]ou, dans des cas justifiés, utilisez des [animaux] ayant un faible taux de ces anticorps, n'ayant pas été vaccinés contre [la maladie] et pour lesquels l'administration du vaccin n'entraîne pas de réponse anamnestique/10 poissons au moins d'une des espèces auxquelles le vaccin est destiné et ayant, si possible, la masse*

corporelle minimale recommandée pour la vaccination. Administrez à chaque [animal] par une voie recommandée une double dose de vaccin. Observez les [animaux] au moins 1 fois par jour pendant *x* jours.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun [animal] ne présente de signes notables de maladie ni ne meurt de causes attribuables au vaccin ; *il peut se produire une augmentation transitoire de la température corporelle qui ne dépasse pas 2,0°C*.

3-4. **Bactéries résiduelles.** Décrire un essai de recherche des bactéries résiduelles vivantes lorsque l'essai 3-2. Contamination bactérienne et fongique décrit ci-dessus ne permet pas leur détection.

3-5. **Activité.** Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai ou des essais prescrits sous Pouvoir immunogène (section 2-2-x) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées.