



Guide pour l'élaboration des monographies **DE VACCINS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE**

En cas de mort de l'animal, une question doit être émise si une réaction suffisante d'un résultat positif n'est obtenue. Une réaction appropriée doit être émise pour éviter toute souffrance. Les Prescriptions Générales, des placements peuvent être utilisées pour la monographie et l'utilisation de la monographie est encouragée quant elle entraîne l'éducation de l'utilisation d'animaux ou d'effrance.

essais prescrits dans les monographies dans les cas appropriés

quides, après reconstitution dans les limites approuvées pour la

ntien, sa teneur est attendue (voir également calcium ci-dessous).

imum 1,25 mg d'aluminium par g de produit fini lorsqu'un adsorbant à base de calcium est indiqué.

imum 1,3 mg de calcium (Ca) par g de produit fini lorsqu'un adsorbant à base de calcium est indiqué.

8) : au maximum 0,2 g/L en produit fini lorsque le formaldéhyde a été utilisé dans la préparation du produit fini.

imum 2,5 g/L dans le produit fini lorsque le formaldéhyde a été utilisé pendant la préparation du produit fini.

3,0 pour cent m/m lorsque le formaldéhyde a été utilisé pendant la préparation du produit fini.

- la mention des substances susceptibles de provoquer des réactions secondaires, des contre-indications pour l'utilisation du vaccin,
- dans le cas des vaccins cryodesséchés :
 - le nom ou la composition et le volume du liquide de reconstitution à ajouter,
 - la période pendant laquelle le vaccin doit être utilisé après reconstitution.

01/2017:0062



VACCINS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Vaccina ad usum veterinarium

Dans le cas des vaccins combinés, pour chacun des composants faisant l'objet d'une monographie de la Pharmacopée, les dispositions de cette monographie s'appliquent avec, le cas échéant, les modifications indiquées dans les chapitres 5.2.6. Evaluation de l'innocuité des vaccins et immunosérums vétérinaires et 5.2.7. Evaluation de l'efficacité des vaccins et immunosérums vétérinaires. Si un produit immunologique pour usage vétérinaire est destiné à un usage mineur, certains essais peuvent être exclus sous réserve de l'accord de l'Autorité compétente⁽¹⁾.

1. DÉFINITION

Les vaccins pour usage vétérinaire sont des préparations contenant des substances antigéniques destinées à induire une immunité active spécifique contre des maladies provoquées par des bactéries, des toxines, des virus, des champignons ou des parasites. Ces vaccins, vivants ou inactivés, induisent une immunité active, qui peut être transmise passivement par les anticorps d'origine maternelle, envers les agents infectieux qu'ils contiennent, et parfois également envers des organismes

Pharmacopée Européenne

EDQM
1^{re} Révision
Edition 2016

Guide pour l'élaboration des monographies
**DE VACCINS POUR USAGE
VÉTÉRINAIRE**

Pharmacopée Européenne

1^{re} révision
Edition 2016

Version française

2016

La reproduction de ce fichier à des fins commerciales ou sa publication sur un site internet payant est strictement interdite. En cas de réutilisation de ce fichier, totale ou partielle, il est demandé d'indiquer clairement la source et d'informer l'EDQM (publications.info@edqm.eu).

Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM)

Conseil de l'Europe

7, allée Kastner

CS 30026

F-67081 STRASBOURG

FRANCE

Image de couverture : © Black-passion.ch

Directeur de la publication : **Dr S. Keitel**

Mise en page : **EDQM**

www.edqm.eu

© Conseil de l'Europe, 2016

TABLE DES MATIÈRES

1		
2		
3	1. TEXTE NORMALISÉ POUR L'ÉLABORATION DES MONOGRAPHIES.....	4
4	2. TITRE DES MONOGRAPHIES.....	4
5	3. STRUCTURE ET CONTENU DES MONOGRAPHIES.....	5
6	3.1 VACCINS VIRAUX VIVANTS – PARAGRAPHES TYPES.....	6
7	1. Définition	6
8	2. Production	6
9	2-1. <i>Préparation du vaccin</i>	6
10	2-2. <i>Substrat de multiplication du virus</i>	6
11	2-2-1. Œufs de poule embryonnés	6
12	2-2-2. Cultures cellulaires	6
13	2-3. <i>Lots de semence (Vaccins aviaires)</i>	6
14	2-3-1. Agents étrangers	6
15	2-4. <i>Choix du virus vaccinal</i>	6
16	2-4-1. Innocuité	7
17	2-4-2. Augmentation de la virulence	7
18	2-4-3. Pouvoir immunogène	8
19	3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT	9
20	3-1. Identification	9
21	3-2. Contamination bactérienne et fongique	9
22	3-3. Mycoplasmes	9
23	3-4. Agents étrangers	9
24	3-5. Titre en virus	9
25	3-6. Activité	9
26	3.2. VACCINS VIRAUX INACTIVÉS – PARAGRAPHES TYPES	10
27	1. Définition	10
28	2. Production	10
29	2-1. <i>Préparation du vaccin</i>	10
30	2-2. <i>Substrat de multiplication du virus</i>	10
31	2-2-1. Œufs de poule embryonnés	10
32	2-2-2. Cultures cellulaires	10
33	2-3. <i>Lots de semence (Vaccins aviaires)</i>	10
34	2-3-1. Agents étrangers	10
35	2-4. <i>Choix de la composition du vaccin</i>	10
36	2-4-1. Innocuité	11
37	2-4-2. Pouvoir immunogène	11
38	2-5. <i>Essais du fabricant</i>	12
39	2-5-1. Virus vivant résiduel	12
40	2-5-2. Activité du lot	12
41	3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT	12
42	3-1. Identification	12
43	3-2. Contamination bactérienne et fongique	13
44	3-4. Virus vivant résiduel	13
45	3-5. Agents étrangers spécifiés	13
46	3-6. Activité	13
47		

1	3.3. VACCINS BACTÉRIENS VIVANTS – PARAGRAPHES TYPES	14
2	1. Définition	14
3	2. Production	14
4	2-1. <i>Préparation du vaccin</i>	14
5	2-2. <i>Choix de la souche vaccinale</i>	14
6	2-2-1. Innocuité	14
7	2-2-2. Augmentation de la virulence	15
8	2-2-3 Pouvoir immunogène	15
9	3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT	16
10	3-1. Identification	16
11	3-2. Contamination bactérienne et fongique	16
12	3-3. Titre en bactéries vivantes	16
13	3-4. Activité	16
14	3.4. VACCINS BACTÉRIENS INACTIVÉS – PARAGRAPHES TYPES	17
15	1. Définition	17
16	2. Production	17
17	2-1. <i>Préparation du vaccin</i>	17
18	2-2. <i>Choix de la composition du vaccine</i>	17
19	2.2.1. Innocuité	17
20	2-2-2 Augmentation de la virulence	18
21	2-3. <i>Essais du fabricant</i>	18
22	2-3-1. Activité du lot	18
23	2-3-2. Endotoxines bactériennes	19
24	3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT	20
25	3-1. Identification	20
26	3-2. Contamination bactérienne et fongique.....	20
27	3-3. Bactéries vivantes résiduelles	20
28	3-4. Activité	20
29		

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, voire l'ajout ou le retrait de sections soient justifiés 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 concerné : 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 de 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. **Œufs 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.

1 2-4-1. **Innocuité.** Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui
 2 seront recommandées pour la vaccination *et (le cas échéant) pour les [animaux] de chacune des*
 3 *catégories auxquelles le vaccin est destiné (en utilisant dans chaque cas des [animaux] ayant au plus*
 4 *l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination).* Utilisez le virus vaccinal au niveau de
 5 passage le moins atténué présent dans un lot du vaccin.
 6

7 2-4-1-1. *Innocuité générale.* Pour chaque essai, utilisez au minimum x [animaux] *ayant au plus l'âge*
 8 *minimal qui sera recommandé pour la vaccination et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2.)/exempts*
 9 *d'anticorps dirigés contre [le virus].* Administrez à chaque [animal] une quantité de virus vaccinal au
 10 moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans une dose de
 11 vaccin. Utilisez chacune des voies d'administration recommandées, sauf s'il a été démontré que l'une
 12 d'entre elles a les effets les plus sévères. Observez les [animaux] au moins 1 fois par jour pendant
 13 x jours (21 jours pour les oiseaux et 14 jours pour les autres animaux).
 14

15 *L'essai n'est pas valable si plus de x pour cent des [animaux] présentent des signes anormaux ou*
 16 *meurent de causes non attribuables au virus vaccinal.* Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun
 17 [animal] ne présente de réaction anormale, locale ou générale, de signes de maladie, ni ne meurt de
 18 causes attribuables au virus vaccinal.
 19

20 2-4-1-2. *Innocuité chez les [femelles] gestantes/gravides.* Si le vaccin est destiné à/peut être
 21 *administré à/n'est pas contre-indiqué chez [la femelle] gestante/gravide, utilisez au minimum*
 22 *x [femelles] gestantes/gravides au stade de gestation recommandé ou à plusieurs stades, selon le*
 23 *schéma recommandé.* Administrez à chaque [femelle] une quantité de virus vaccinal au moins
 24 équivalente à x fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans une dose de vaccin.
 25 Observez les [femelles] au moins 1 fois par jour jusqu'à 1 jour après la mise bas.
 26

27 Le vaccin satisfait à l'essai si aucune [femelle] ne présente de réaction anormale, locale ou générale,
 28 de signes de maladie, ni ne meurt de causes attribuables au vaccin et si aucun effet indésirable n'est
 29 observé, ni sur la gestation ni sur la progéniture.
 30

31 *Remarque : l'essai d'innocuité générale est uniquement effectué chez les femelles gestantes lorsque*
 32 *le vaccin leur est spécifiquement destiné. Au minimum, 8 animaux sont utilisés. (Dans certains cas*
 33 *particuliers de produits utilisés de longue date, des monographies existantes n'exigent que*
 34 *5 animaux. Sont, par exemple, concernées les monographies suivantes : Vaccin vivant du virus*
 35 *parainfluenza bovin (1176), Vaccin vivant du virus syncytial respiratoire bovin (1177), Vaccin vivant*
 36 *de l'adénovirose canine (1951), Vaccin vivant du virus parainfluenza canin (1955), Vaccin vivant de*
 37 *la maladie de Carré pour le chien (0448), Vaccin vivant de la parvovirose canine (0964), Vaccin*
 38 *vivant de la maladie de Carré pour mustélidés (0449), Vaccin vivant de la panleucopénie infectieuse*
 39 *du chat (0251) et Vaccin vivant de la rhinotrachéite infectieuse bovine (0696).*
 40

41 2-4-2. **Augmentation de la virulence.** Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6 en
 42 utilisant [animaux : nombre, âge], *provenant d'un élevage EOPS (5.2.2.)/exempts d'anticorps dirigés*
 43 *contre [le virus].* Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes
 44 par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée. Sinon, effectuez un passage comme il est
 45 décrit ci-après.

1
2 Administrez à chaque [animal] du 1^{er} groupe, par [voie d'administration], *une quantité de virus*
3 *vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. Choisissez, parmi les*
4 *voies d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, celle réputée la plus favorable*
5 *au retour à la virulence. ... [Description de la préparation de la suspension]. Administrez x mL de [la*
6 *suspension], par [voie d'administration] à chaque [animal] du groupe suivant. Procédez ainsi à*
7 *4 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté*
8 *à l'un des passages, renouvelez le passage par administration à un groupe de 10 animaux.*

9
10 Si le 5^e groupe d'animaux ne présente aucun signe d'une augmentation de la virulence indiquant une
11 réversion pendant la période d'observation, il n'est pas nécessaire de procéder à des essais
12 supplémentaires. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes
13 cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 8 animaux auquel a été
14 administré le matériel utilisé pour le premier passage et un autre groupe semblable auquel a été
15 administré l'organisme récupéré lors du dernier passage.

16
17 *Effectuez l'essai de ... (innocuité) (section 2-4-1) au moyen du matériel utilisé pour le 1^{er} passage et*
18 *du virus récupéré lors du dernier passage.*

19
20 Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'augmentation de la virulence n'est constaté entre le
21 matériel utilisé pour le premier passage et l'organisme récupéré lors du dernier passage, ou si le virus
22 n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 2 animaux/5 oiseaux et d'une répétition du
23 passage sur 10 animaux/oiseaux.

24
25 **2-4-3. Pouvoir immunogène.** Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes
26 d'administration qui seront recommandées pour la vaccination en utilisant dans chaque cas des
27 [animaux] *de/ayant au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination/pesant...* La
28 quantité de virus vaccinal administrée à chaque [animal] n'est pas supérieure au titre minimal en
29 virus qui sera indiqué sur l'étiquette et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera
30 présent dans un lot de vaccin.

31
32 Utilisez au moins x [animaux] de même origine *et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2)/exempts*
33 *d'anticorps dirigés contre [le virus]. Administrez le virus vaccinal par l'une des voies recommandées*
34 *à au moins x [animaux], selon le schéma recommandé, et gardez-en au minimum x autres comme*
35 *témoins. Après x jours, soumettez tous les [animaux] à une épreuve virulente en leur administrant,*
36 *par [voie d'administration], une quantité suffisante d'une forme virulente [du virus]. Observez les*
37 *[animaux] au moins 1 fois par jour pendant x jours à compter de l'épreuve. ...*

38
39 L'essai n'est pas valable si... Le vaccin satisfait à l'essai si...

40
41 *Remarque : l'épreuve virulente est généralement effectuée 21 jours après la dernière vaccination*
42 *pour les oiseaux, 20-22 jours après la dernière vaccination pour les autres animaux, sauf si le*
43 *modèle de maladie spécifique impose un délai plus court/ long.*

1 3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

2
3 3-1. **Identification.** *Le virus vaccinal est identifié à l'aide de techniques appropriées de biologie*
4 *moléculaire/biochimie/culture cellulaire./Mélangez le vaccin, dilué si nécessaire, à un immunosérum*
5 *monospécifique du [virus] : le vaccin n'exerce plus de pouvoir infectieux lorsqu'il est inoculé à des*
6 *œufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) ou à des cultures cellulaires*
7 *sensibles (5.2.4).*

8
9 3-2. **Contamination bactérienne et fongique.** Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé
10 pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie *Vaccins pour usage*
11 *vétérinaire (0062).*

12
13 Les vaccins viraux vivants aviaires congelés ou cryodesséchés produits sur des œufs embryonnés, qui
14 ne sont pas destinés à une administration par injection, satisfont soit à l'essai de stérilité prescrit dans
15 la monographie *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)*, soit à l'essai suivant : effectuez le contrôle de la
16 contamination bactérienne et fongique par une technique quantitative ; effectuez des essais pour
17 identifier les microorganismes retrouvés dans le vaccin ; le vaccin ne contient pas de microorganisme
18 pathogène et contient au maximum 1 microorganisme non pathogène par dose.

19
20 Tout diluant utilisé pour la reconstitution du vaccin satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la
21 monographie *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)*. (*VACCINS AVIAIRES*)

22
23 *Remarque : la dernière phrase concerne les vaccins aviaires et le vaccin vivant de Bordetella*
24 *bronchiseptica pour le chien.*

25
26 3-3. **Mycoplasmes (2.6.7).** Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

27
28 3-4. **Agents étrangers.** Neutralisez le virus vaccinal à l'aide d'un immunosérum monospécifique
29 approprié dirigé contre [le virus] et inoculez le mélange à des cultures cellulaires sensibles aux virus
30 pathogènes pour les [animaux]. Le vaccin satisfait à l'essai s'il ne se produit pas d'effet
31 cytopathogène et s'il n'est observé aucun signe de la présence d'agents hémagglutinants ou
32 hémadsorbants...

33
34 Le vaccin satisfait aux essais des agents étrangers dans les lots de produit fini (2.6.25). (*VACCINS*
35 *AVIAIRES*)

36
37 3-5. **Titre en virus.** Titrez le virus vaccinal en l'inoculant *dans des œufs de poule embryonnés issus*
38 *d'élevage EOPS (5.2.2) ou à des cultures cellulaires appropriées (5.2.4)*. Le vaccin satisfait à l'essai
39 si le titre en virus dans une dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

40
41 3-6. **Activité.** Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène
42 (section 2-4-x) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas
43 nécessaire d'effectuer cet essai pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du
44 vaccin, la dose vaccinnante 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 œufs 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. Œufs de poule embryonnés. Si le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés, ils proviennent d'un élevage sain (5.2.13) (*VACCINS AVIAIRES*)/exempt 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 le 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.

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

7
 8 2-4-1-1. *Innocuité générale.* Pour chaque essai, utilisez au minimum 8* [animaux] *exempts*
 9 *d'anticorps dirigés contre [le virus]/ayant au plus l'âge minimal recommandé pour la vaccination.*
 10 *S'il s'agit de poulets, ils proviennent d'un élevage exempt de microorganismes pathogènes spécifiés*
 11 *(EOPS) (5.2.2). S'il s'agit d'espèces autres que le poulet, les [animaux] n'ont pas été vaccinés et*
 12 *sont exempts d'anticorps dirigés contre [la maladie].* Administrez à chaque [animal], par une voie et
 13 une méthode qui seront recommandées, une dose de vaccin. Observez les [animaux] au moins 1 fois
 14 par jour pendant x (14) jours (à compter de la dernière administration).

15
 16 L'essai n'est pas valable en cas de mortalité non spécifique. Le vaccin satisfait à l'essai si aucun
 17 [animal] ne présente de réaction anormale, locale ou générale, de signes de maladie, ni ne meurt de
 18 causes attribuables au vaccin.

19
 20 2-4-1-2. *Innocuité chez [la femelle] gestante/gravide.* Si le vaccin est destiné à/peut être administré
 21 à/n'est pas contre-indiqué chez [la femelle] gestante/gravide, utilisez au minimum 8 [femelles]
 22 gestantes/gravides au stade de gestation qui sera recommandé ou à plusieurs stades, selon le schéma
 23 qui sera recommandé. Administrez à chaque [femelle] une quantité de virus vaccinal équivalente à
 24 une dose de vaccin. Si le schéma de vaccination recommandé comprend l'administration d'une
 25 seconde dose, administrez une dose supplémentaire après un intervalle d'au moins 14 jours.
 26 Observez les [femelles] au moins 1 fois par jour jusqu'à 1 jour après la mise bas.

27
 28 Le vaccin satisfait à l'essai si aucun [animal] ne présente de réaction anormale, locale ou générale, de
 29 signes de maladie, ni ne meurt de causes attribuables au vaccin et si aucun effet indésirable n'est
 30 observé, ni sur la gestation ni sur la progéniture.

31
 32 *Remarque : si, au moment de l'élaboration de la monographie, le nombre d'animaux utilisés pour
 33 l'essai d'innocuité était inférieur à 8 (c.-à-d. 5), ce chiffre reste inchangé (par exemple, pour les
 34 vaccins destinés aux chats, chiens, veaux, furets et visons).

35 36 2-4-2. **Pouvoir immunogène**

37
 38 2-4-2-1. *Vaccins destinés à l'immunisation active.* Pour les vaccins revendiquant une protection
 39 active contre [la maladie], effectuez un essai pour chacune des voies et des méthodes
 40 d'administration qui seront recommandées en utilisant dans chaque cas des [animaux] de l'âge
 41 minimal qui sera recommandé pour la vaccination/pesant... Le vaccin administré à chaque [animal]
 42 a une activité minimale.

43
 44 Utilisez au minimum x [animaux] de même origine *et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2)/exempts*
 45 *d'anticorps dirigés contre [le virus].* Administrez le vaccin à au moins x [animaux], selon le schéma

1 *qui sera recommandé, et gardez-en au minimum x autres comme témoins. Après x jours, soumettez*
 2 *tous les [animaux] à une épreuve virulente en leur administrant, par [voie d'administration], une*
 3 *quantité suffisante d'une forme virulente du [virus]. Observez les [animaux] au moins 1 fois par jour*
 4 *pendant x jours à compter de l'épreuve. ...*

5
 6 L'essai n'est pas valable si... Le vaccin satisfait à l'essai si...

7
 8 *2-4-2-2. Vaccins destinés à la protection passive. Pour les vaccins revendiquant une protection*
 9 *passive contre [la maladie], effectuez un essai pour chacune des voies et des méthodes*
 10 *d'administration qui seront recommandées en utilisant dans chaque cas des [animaux] de l'âge*
 11 *minimal qui sera recommandé pour la vaccination... Le vaccin administré à chaque [animal] a une*
 12 *activité minimale.*

13
 14 *Utilisez au moins x [animaux] de même origine et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2)/exempts*
 15 *d'anticorps dirigés contre [le virus]. Administrez le vaccin à au moins x [animaux], selon le schéma*
 16 *qui sera recommandé, et gardez-en au minimum x autres comme témoins. Après x jours, soumettez*
 17 *tous les [animaux] à une épreuve virulente en leur administrant, par [voie d'administration], une*
 18 *quantité suffisante d'une forme virulente du [virus]. Observez les [animaux] au moins 1 fois par jour*
 19 *pendant x jours à compter de l'épreuve. ... (A la fin de la période d'observation, ...)*

20
 21 *L'essai n'est pas valable si... Le vaccin satisfait à l'essai si...*

22 23 24 2-5. ESSAIS DU FABRICANT

25
 26 **2-5-1. Virus vivant résiduel.** La recherche de virus vivant résiduel est effectuée... [Description du
 27 substrat et du déroulement de l'essai]. La quantité de récolte virale inactivée utilisée dans cet essai
 28 correspond à au moins x doses de vaccin. La récolte virale inactivée satisfait à l'essai si aucun virus
 29 vivant n'est détecté.

30
 31 *Remarque : il est actuellement attendu que cet essai soit effectué sur la récolte et sur le mélange*
 32 *d'antigènes en vrac (voir essai 3-4).*

33
 34 **2-5-2. Activité du lot.** Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai d'activité (section 3-x) sur chaque lot
 35 de vaccin s'il a été réalisé en utilisant un lot de vaccin ayant une activité minimale.

36 Lorsque cet essai n'est pas effectué, un autre essai validé approprié est mis en œuvre, les critères
 37 étant déterminés par rapport à un lot de vaccin qui a donné des résultats satisfaisants dans l'essai
 38 décrit sous Activité. *L'essai suivant peut être effectué.*

39
 40 *[Description de l'essai]*

41 42 3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

43
 44 **3-1. Identification.** Le vaccin contient l'antigène ou les antigènes indiqué(s) sous Définition.

1
2 **3-2. Contamination bactérienne et fongique.** Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé
3 pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie *Vaccins pour usage*
4 *vétérinaire (0062)*.

5
6 **3-3. Virus vivant résiduel.** Cet essai peut ne pas être effectué pour la libération des lots, comme
7 indiqué dans la monographie *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)*.

8
9 La recherche de virus vivant résiduel est effectuée pour confirmer l'inactivation [du virus].

10
11 *[Description de l'essai/des essais]*

12
13 **3-4. Agents étrangers spécifiés.** Utilisez au moins 2 [mammifères] ayant au plus l'âge minimal qui
14 sera recommandé pour la vaccination et exempts d'anticorps dirigés contre [le pathogène]/de
15 préférence, exempts d'anticorps dirigés contre [le pathogène] ou, dans les cas justifiés, utilisez des
16 [animaux] ayant un faible taux de ces anticorps, n'ayant pas été vaccinés contre [la maladie] et
17 pour qui l'administration du vaccin n'entraîne pas de réponse anamnétique. Administrez à chaque
18 [animal], par une voie recommandée, une double dose de vaccin, puis une dose supplémentaire
19 après 14 jours. Observez les [animaux] au moins une fois par jour pendant 14 jours à compter de
20 la dernière administration. Prélevez un échantillon de sang à la fin de la période d'observation. Le
21 vaccin satisfait à l'essai s'il ne provoque pas l'apparition d'anticorps dirigés contre les agents
22 suivants : (liste des antigènes).

23
24 *Remarque : un renvoi au chapitre 5.2.13 ayant été ajouté pour les œufs de poule embryonnés,*
25 *l'essai des agents étrangers spécifiés n'est pas obligatoire pour les vaccins aviaires vivants.*

26
27 **3-6. Activité.** Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai du pouvoir immunogène (section 2-4-x)
28 lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées.
29

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 ou de plusieurs souches appropriées de [bactérie(s)]. Le vaccin contient au minimum xx et au maximum xx bactéries vivantes par dose. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à *l'immunisation active des [animaux] contre [la maladie] due [à la(aux) bactérie(s)].*

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 doit être démontré que la souche vaccinale 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 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 et des méthodes d'administration qui seront 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 qui sera recommandé pour la vaccination/pesant...)* Utilisez la souche vaccinale au niveau de passage le moins atténué présent dans un lot du vaccin.

2-2-1-1. Innocuité générale. Pour chaque essai, utilisez au minimum x [animaux] *ayant au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et exempts d'anticorps dirigés contre [la(es) bactérie(s)].* Administrez à chaque [animal] une quantité de souche vaccinale au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en bactérie(s) vivante(s) susceptible d'être contenu dans une dose de vaccin. Utilisez chacune des voies d'administration recommandées, sauf s'il a été démontré que l'une d'entre elles a les effets les plus sévères. 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 à la souche vaccinale. La souche vaccinale satisfait à l'essai si aucun [animal] ne présente de réaction anormale, locale ou générale, de signes de maladie, ni ne meurt de causes attribuables au vaccin.

1
2 2-2-1-2. *Innocuité chez les [femelles] gestantes/gravides. Si le vaccin est destiné à/peut être*
3 *administré à/n'est pas contre-indiqué chez [la femelle] gestante/gravide, utilisez au minimum*
4 *x [femelles] gestantes/gravides au stade de gestation recommandé ou à plusieurs stades, selon le*
5 *schéma recommandé. Administrez à chaque [femelle] une quantité de souche vaccinale au moins*
6 *équivalente à x fois le nombre maximal de bactéries vivantes susceptibles d'être contenues dans une*
7 *dose de vaccin. Observez les [femelles] au moins 1 fois par jour jusqu'à 1 jour après la mise bas.*
8

9 Le vaccin satisfait à l'essai si aucun [animal] ne présente de réaction anormale, locale ou générale,
10 de signes de maladie, ni ne meurt de causes attribuables au vaccin et si aucun effet indésirable n'est
11 observé, ni sur la gestation ni sur la progéniture.
12

13 2-2-2. **Augmentation de la virulence.** Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6 en
14 utilisant des [animaux : nombre, âge], exempts de [la(les) bactérie(s)] et d'anticorps dirigés contre
15 [la(les) bactérie(s)]. Si les propriétés de la souche vaccinale permettent des passages successifs sur
16 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée. Sinon, effectuez un passage
17 comme décrit ci-après. Administrez à chaque [animal] du 1^{er} groupe, par [voie d'administration],
18 une quantité de souche vaccinale permettant un réisolement de la/des bactérie(s) pour les
19 passages décrits ci-après.
20

21 *Choisissez, parmi les voies d'administration recommandées qui seront pour la vaccination, celle*
22 *réputée la plus favorable au retour à la virulence. ... [Description de la préparation de la*
23 *suspension]. Administrez x mL de [la suspension], par [voie d'administration], à x autres [animaux]*
24 *du groupe suivant. Procédez ainsi à 4 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence*
25 *des bactéries. Si les bactéries ne sont plus détectées à l'un des passages, renouvelez le passage par*
26 *administration à un groupe de 10 animaux.*
27

28 Si le 5^e groupe d'animaux ne présente aucun signe d'une augmentation de la virulence indiquant une
29 réversion pendant la période d'observation, il n'est pas nécessaire de procéder à des essais
30 supplémentaires. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes
31 cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 8 animaux auquel a été
32 administré le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et un autre groupe semblable auquel a été
33 administrée la bactérie récupérée lors du dernier passage.
34

35 *Effectuez l'essai de ... (innocuité) (section 2-4-1) au moyen du matériel utilisé pour le 1^{er} passage*
36 *et du virus récupéré lors du dernier passage.*
37

38 La souche vaccinale satisfait à l'essai si aucun signe d'augmentation de la virulence n'est constaté entre
39 le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et la bactérie récupérée lors du dernier passage ou si la bactérie
40 n'est pas retrouvée à l'issue d'un passage initial sur 2 animaux/5 oiseaux et d'une répétition du passage
41 sur 10 animaux/oiseaux.
42

43 2-2-3. **Pouvoir immunogène.** Effectuez l'essai pour chacune des voies d'administration et des
44 méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination en utilisant dans chaque cas
45 des [animaux] *de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination/pesant...* La quantité de

1 souche vaccinale administrée à chaque [animal] n'est pas supérieure au titre minimal en bactéries
 2 vivantes qui sera indiqué sur l'étiquette et la souche est utilisée au niveau de passage le plus atténué
 3 qui sera présent dans un lot du vaccin.

4
 5 Utilisez au moins x [animaux] de même origine et *provenant d'un élevage EOPS (5.2.2.)/exempts*
 6 *d'anticorps dirigés contre [la(es) bactérie(s)]*. Administrez la souche vaccinale à au moins
 7 x [animaux], selon le schéma recommandé, et gardez-en au minimum x autres comme témoins.
 8 Après x jours, soumettez tous les [animaux] à une épreuve virulente en injectant/administrant, par
 9 [voie d'administration], une quantité de [souche virulente] suffisante pour provoquer des signes
 10 typiques de [la maladie] chez un [animal] exempt d'anticorps dirigés contre [la(es) bactérie(s)].
 11 Observez les [animaux] au moins 1 fois par jour pendant x jours à compter de l'épreuve. ...

12
 13 L'essai n'est pas valable si ... Le vaccin satisfait à l'essai si ...

14 15 3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

16
 17 **3-1. Identification.** *La souche vaccinale est identifiée par des méthodes appropriées./Chaque*
 18 *souche présente dans le vaccin est identifiée par des méthodes morphologiques, sérologiques et*
 19 *biochimiques appropriées, et par culture sur milieu sélectif.*

20
 21 **3-2. Contamination bactérienne et fongique.** Effectuez ce contrôle par examen microscopique et
 22 par ensemencement en milieux appropriés, ou vérifiez l'absence de microorganismes autres que
 23 [la(es) bactérie(s)] présente(s) dans le vaccin selon les prescriptions de l'essai de stérilité décrit dans
 24 la monographie *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)*.

25
 26 Le vaccin satisfait à l'essai s'il ne contient pas de microorganismes étrangers. Tout diluant utilisé
 27 pour la reconstitution du vaccin satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie *Vaccins*
 28 *pour usage vétérinaire (0062)*.

29
 30 **3-3. Titre en bactéries vivantes.** Effectuez le dénombrement des bactéries vivantes sur milieu
 31 solide approprié à la culture de [bactérie + souche]. Le vaccin satisfait à l'essai si le nombre de
 32 bactéries vivantes contenues dans une dose n'est pas inférieur au titre minimal en [bactérie] vivant
 33 indiqué sur l'étiquette.

34
 35 **3-4. Activité.** Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène
 36 (section 2-2-x) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas
 37 nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot
 38 représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre minimal en [bactérie(s)]
 39 vivante(s) 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 de plusieurs souche(s) appropriée(s) de [bactérie(s)], inactivées 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 [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 faisant l'objet d'une culture séparée dont l'identité 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 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 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 qui seront 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 qui sera recommandé pour la vaccination / pour chacune des espèces auxquelles le vaccin sera destiné, en utilisant des poissons de la masse corporelle minimale recommandée 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 du vaccin.

2-2-1-1-1. *Innocuité générale.* Pour chaque essai, utilisez au minimum 8 [animaux] *exempts d'anticorps dirigés contre [la(es) bactérie(s)]*. Administrez à chaque [animal] une dose de vaccin. Si le schéma de vaccination recommandé comprend l'administration d'une seconde dose, administrez une dose supplémentaire après un intervalle d'au moins 14 jours. 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, 4 h après la vaccination (2 h, 4 h et 6 h dans des cas spécifiques), puis journallement pendant 4 jours ; notez pour chaque [animal] l'augmentation maximale de température.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun [animal] ne présente de réaction anormale, locale ou générale, de signes de maladie, ni ne meurt de causes attribuables au vaccin ([dans des cas spécifiques] 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).

2-2-1-1-2. *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 8 [femelles] gestantes/gravides aux stades d'intérêt de la gestation. Administrez à chaque [femelle] une quantité de souche vaccinale au moins équivalente à x fois le nombre maximal de bactéries susceptibles d'être contenues 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, 4 h après la vaccination (2 h, 4 h et 6 h dans des cas spécifiques), puis journallement pendant 4 jours ; notez pour chaque [animal] l'augmentation maximale de température.

Le vaccin satisfait à l'essai si :

- aucun [animal] ne présente de réaction anormale, locale ou générale, de signes 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,
- 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.

Remarque : l'essai d'innocuité est uniquement effectué chez les femelles gestantes lorsque le vaccin leur est exclusivement destiné. Généralement, 8 animaux sont utilisés (dans certains cas particuliers, uniquement pour des produits utilisés de longue date, seuls 5 animaux sont nécessaires).

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, puis journallement pendant les 2 jours suivant la vaccination ; notez pour chaque [animal] l'augmentation maximale de température.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun [animal] ne présente de réaction anormale, locale ou générale, de signes 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. *Vaccins destinés à l'immunisation active.* Pour les vaccins revendiquant une protection active contre [la maladie], effectuez un essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées en utilisant dans chaque cas des [animaux] de l'âge minimal qui sera 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 qui sera 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. *Vaccins destinés à la protection passive.* Pour les vaccins revendiquant une protection passive contre [la maladie], effectuez un essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées en utilisant dans chaque cas des [animaux] de l'âge minimal qui sera 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 qui sera 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 décrit(s) 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 2-x d'innocuité décrits sous Choix de la composition vaccinale.

1 *La méthode choisie pour déterminer la teneur en endotoxines bactériennes présentes dans le lot de*
2 *vaccin utilisé dans l'essai d'innocuité pour déterminer le taux maximal acceptable d'endotoxines est*
3 *utilisée par la suite pour le contrôle des lots.*

4 5 3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

6
7 3-1. **Identification.** Le vaccin contient l'antigène ou les antigènes indiqués sous Définition.

8
9 3-2. **Contamination bactérienne et fongique.** Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé
10 pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie *Vaccins pour usage*
11 *vétérinaire (0062).*

12
13 3-3. **Bactéries vivantes résiduelles.** Décrire un essai de recherche des bactéries vivantes résiduelles
14 lorsque l'essai 3-2. Contamination bactérienne et fongique décrit ci-dessus ne permet pas leur
15 détection.

16
17 3-5. **Activité.** Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai ou des essais prescrits sous Pouvoir
18 immunogène (section 2-2-x) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées.

www.edqm.eu

Le Conseil de l'Europe est la principale organisation de défense des droits de l'homme du continent. Sur ses 47 États membres, 28 sont aussi membres de l'Union européenne. La Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM) est une direction du Conseil de l'Europe qui a pour mission de contribuer au droit essentiel des êtres humains d'avoir accès à des médicaments et des soins de santé de bonne qualité, ainsi que de promouvoir et de protéger la santé publique.