

CHAPITRE 1.1.10.

BANQUES DE VACCINS

RESUME

Les banques de vaccins fournissent des réserves d'antigènes ou de vaccins, constituées soit de vaccins prêts à l'emploi ou de composants antigéniques qui peuvent être formulés rapidement dans le produit final pour une utilisation d'urgence ou toute autre campagne de vaccination. Elles peuvent être créées pour une utilisation à l'échelle nationale ou internationale. Pour certaines banques internationales en particulier, il est important de définir les droits de prélèvement des membres du consortium qui les contrôle et d'établir des mécanismes de gouvernance claire. Pour les banques gérées par des organisations intergouvernementales comme l'OMSA, un financement adapté doit être en place ainsi que des critères d'éligibilité pour l'accès à la banque. Les banques de vaccins peuvent être déployées par les Autorités vétérinaires à différentes fins, allant de la vaccination de masse systématique aux vaccinations d'urgence ou aux interventions stratégiques.

Stocker des antigènes plutôt que des vaccins formulés dans les banques offre comme principal avantage la capacité à stocker l'antigène vaccinal en vrac sous forme de stocks concentrés qui conservent leur efficacité de manière prolongée en cas de stockage à des températures basses. Les sérotypes appropriés et les souches, seuls ou combinés, peuvent également être sélectionnés dans la banque en fonction des besoins au moment du déploiement. L'inconvénient des banques d'antigènes réside dans le délai qui s'écoule entre la décision du déploiement et la disponibilité de la formulation finale du vaccin. Ce délai peut, dans une certaine mesure, être raccourci en testant préalablement des lots d'essai des vaccins au cours du processus d'acceptation par la banque, à condition qu'un accord ait été trouvé avec les autorités compétentes pour fournir un certificat pour une mise sur le marché anticipée sur la base de tests restreints en cas de besoin.

Les vaccins formulés prêts à l'emploi peuvent être distribués rapidement et sont disponibles pour une utilisation immédiate pendant toute leur durée de conservation. L'un de leurs inconvénients réside dans leur durée de conservation définie, celle-ci étant généralement beaucoup plus courte celle des antigènes d'une banque stockés à basse température. Pour les agents pathogènes qui possèdent plusieurs sérotypes et/ou présentent une grande variété de souches aux caractéristiques antigéniques différentes, la formulation arrêtée des vaccins prêts à l'emploi peut aussi ne pas protéger suffisamment contre une infection par la souche spécifique d'un foyer donné.

Qu'il s'agisse de stocker des vaccins à base d'antigènes ou des vaccins formulés prêts à l'emploi, des programmes doivent être en place afin de reconstituer les stocks avant l'expiration de la durée de conservation ou, si possible, d'effectuer des rotations des stocks, voire de les remplacer en temps utile. L'utilisation de vaccins ou d'antigènes périmés n'est pas acceptable et ceux-ci doivent être jetés et détruits.

La planification des éléments constitutifs d'une banque de vaccins et de la quantité de matériel à stocker doit faire intervenir tous les acteurs pertinents, dont les autorités compétentes, les administrateurs de la banque de vaccins, les fabricants de vaccins et les laboratoires de référence. Combinés aux recommandations des laboratoires de référence concernant l'appariement des souches sauvages et des souches vaccinales, les outils informatiques, dont la modélisation et l'évaluation du risque épidémiologique, peuvent être utiles pour décider des quantités et des souches à inclure dans une banque. Les informations pertinentes qui éclaireront la planification incluent l'épidémiologie de la maladie concernée, la zone géographique de l'occurrence, la nature de l'agent pathogène, les schémas de production animale, de déplacements et d'échanges commerciaux d'animaux ou de produits animaux, la couverture vaccinale préexistante de la population ainsi que la logistique de la distribution des vaccins d'une banque donnée.

Les principes réglementaires de la production de vaccins s'appliquent de la même manière aux banques de vaccins ainsi qu'aux vaccins produits et doivent se conformer aux exigences du Chapitre 1.1.8 du Manuel terrestre et aux normes de l'OMSA spécifiques aux maladies figurant dans la Partie 2 du Manuel terrestre.

A. DEFINITION D'UNE BANQUE DE VACCINS

Les banques de vaccins se définissent comme des réserves stratégiques d'antigènes ou de vaccins. Les banques peuvent être constituées de stocks physiques d'antigènes ou de vaccins stockés dans des installations prévues à cet effet ou peuvent reposer sur des accords contractuels avec des fabricants qui fourniront les quantités convenues d'un ou de plusieurs vaccins donnés dans un laps de temps spécifique. Les approches hybrides sont également possibles. Les banques peuvent détenir soit le composant antigénique, soit le vaccin formulé prêt à l'emploi, soit les deux. Les vaccins peuvent être déployés à différentes fins, qui vont de la vaccination de masse systématique aux vaccinations d'urgence ou aux interventions stratégiques..

B. TYPES DE BANQUES

Les banques de vaccins peuvent être classées en fonction de leur couverture géographique ou de la nature du produit stocké.

Un pays peut détenir sa propre banque nationale ou faire partie d'un groupe plus large de pays partageant une banque, qui disposent soit de droits de prélèvement prédéfinis soit d'un mécanisme *ad hoc* pour déterminer ces droits de prélèvement. Ces consortiums internationaux reposent sur le partage du risque et peuvent se trouver dans une même région géographique ou avoir, pour une maladie donnée, le même statut et une approche similaire en matière de prévention et de lutte. La banque peut se trouver sur le territoire de l'un ou de plusieurs des membres du groupe ou être conservée par le(s) producteur(s). Les organisations intergouvernementales ont elles aussi reconnu la nécessité de mettre sur pied des banques pour soutenir et prioriser un accès immédiat à des vaccins de qualité, en particulier pour les pays à faibles et moyens revenus, et pour éviter ainsi les délais associés aux procédures d'achats conventionnelles. Un système adéquat de gouvernance doit être établi pour toutes les banques de vaccins.

Certains antigènes vaccinaux peuvent être stockés sous forme de stocks concentrés et conserver leur efficacité pendant plusieurs années à des températures inférieures à -70°C , selon la stabilité de l'antigène. Ces antigènes doivent être formulés dans les vaccins avant le déploiement. Avec cette approche, la composition du vaccin, y compris le choix des souches et son activité, peut être ajustée selon les besoins, pour autant qu'une flexibilité de cet ordre ait été intégrée dans le processus d'autorisation du vaccin concerné (généralement appelé autorisation d'un vaccin multi-composants). La formulation des antigènes en prévision d'une utilisation doit être effectuée par le fabricant de l'antigène ou dans une structure gérée par les membres de la banque et spécialement prévue à cet effet. Dans ce dernier cas, l'établissement devra disposer d'une autorisation adéquate pour formuler le produit final dans le respect des principes des bonnes pratiques de fabrication (BPF) ou d'autres normes de fabrication appliquées dans le pays concerné. Dans ces situations, la banque d'antigène assumera elle-même les responsabilités du titulaire de la licence du produit pour le vaccin délivré (également appelé autorisation de mise sur le marché ou enregistrement du produit). La fabrication et la libération des vaccins doivent être autorisés par les autorités réglementaires nationales là où le vaccin est produit. Si le vaccin est utilisé dans un autre pays, son importation et son utilisation requièrent l'autorisation du pays dans lequel il est déployé. Selon le pays concerné, les autorités délivrant les autorisations peuvent exiger que les vaccins libérés par les banques de vaccins répondent aux mêmes normes que les vaccins commerciaux utilisés chez les animaux de rente ou appliquer des normes moins exigeantes, notamment lorsque les animaux vaccinés ne sont pas destinés à entrer dans la chaîne alimentaire (p. ex. vaccination et abattage sanitaire ultérieur) L'autorisation de l'Autorité compétente nationale couvrira également des aspects comme l'étiquetage du produit et la documentation, telle la notice du produit, conformément aux conditions d'utilisation approuvées et détaillées dans un résumé des caractéristiques du produit (RCP) ou dans un document équivalent.

En sus de garantir les autorisations appropriées pour la fabrication, la formulation et le stockage, les dispositions régissant les banques de vaccins doivent définir clairement toutes les exigences essentielles, notamment : le délai entre la réception de la commande et la livraison, les permis d'importation, les formalités douanières, le transport ainsi que le maintien de la chaîne du froid. Dans le cas d'une banque d'antigènes, des dispositions spécifiques sont recommandées pour garantir que l'adjudication de l'approvisionnement en antigène(s) inclue l'exigence d'un

approvisionnement conjoint en échantillons témoins (voir sections D. *Quantités de vaccin nécessaires dans une banque* et F. *Acquisition d'antigènes ou de vaccins pour une banque*). Les dispositions contractuelles avec les fabricants devraient comprendre le stockage, la formulation, la disponibilité des réactifs et de flacons de taille adaptée ainsi que la fourniture des vaccins formulés.

Les avantages principaux des banques de vaccins détenant des antigènes résident dans la rapidité de transformation de ces derniers pour obtenir le vaccin final autorisé par comparaison avec la production de vaccins à partir de la semence de travail, mais aussi dans la longue durée de conservation des antigènes ainsi que dans la possibilité de leur combinaison flexible pour répondre aux différentes stratégies de vaccination. Néanmoins, il y a toujours un délai incompressible entre le moment où la formulation est commandée et celui où le vaccin formulé prêt à l'emploi est disponible, qui peut ne pas convenir pour une vaccination rapide dans les situations d'urgence. Lorsque des autorisations appropriées ont été obtenues auprès de l'Autorité compétente responsable de la libération des lots, communément appelées certificats de libération anticipée, ce délai peut être réduit. Une libération anticipée est possible en situation d'urgence (par exemple un foyer de fièvre aphteuse [FA] dans un pays précédemment indemne de cette maladie tel que le prévoit le Chapitre 3.1.8. *Fièvre aphteuse [infection par le virus de la fièvre aphteuse]*), pour autant que la qualité du système de production soit contrôlée conformément aux normes de l'OMSA (Chapitre 1.1.8 *Principes de production des vaccins vétérinaires* du *Manuel terrestre* de l'OMSA). Des tests restreints peuvent être acceptables au moment de la libération, pour autant que des tests complets du produit fini aient été réalisés en amont sur un lot de vaccin représentatif du produit final à libérer, notamment en ce qui concerne la méthode de production ou le type et la quantité d'antigène.

Les vaccins formulés prêts à l'emploi peuvent être déployés rapidement et ont une formulation prédéterminée avec une durée de conservation limitée, indiquée dans le dossier d'enregistrement du produit (et validée par les analyses adéquates). La durée de conservation autorisée dépendra des caractéristiques des vaccins lorsqu'ils sont stockés dans des installations appropriées dont la température est contrôlée comme décrit dans la documentation du produit.

Le principal avantage des vaccins formulés prêts à l'emploi est leur disponibilité pour une utilisation immédiate, même si ceci doit être mis en balance avec ce qui reste de la durée de conservation autorisée des vaccins formulés prêts à l'emploi lorsqu'on y accède, dans la mesure où cela pourrait conduire à une période d'utilisation très restreinte en comparaison avec les vaccins formulés à la demande à partir des stocks d'antigènes mis en banque. Un autre inconvénient des vaccins formulés prêts à l'emploi pour les agents pathogènes qui possèdent plusieurs sérotypes et/ou présentent une variété considérable de souches aux caractéristiques antigéniques différentes réside dans le fait que la formulation arrêtée du vaccin prêt à l'emploi peut ne pas protéger suffisamment contre la souche spécifique d'un foyer donné.

Pour toutes les banques, qu'il s'agisse de stocker des vaccins à base d'antigènes ou des vaccins formulés prêts à l'emploi, il faut renouveler les stocks à l'expiration de la durée de conservation autorisée de l'antigène ou, respectivement, du vaccin formulé. Les antigènes et les vaccins formulés dont la durée de conservation autorisée est dépassée ne devraient pas être utilisés et doivent être jetés et détruits dans des installations spécialisées appropriées (Lombard & Füssel, 2007), à moins que des études pertinentes aient été effectuées et que l'autorisation réglementaire pour une extension de la durée de conservation ait été obtenue. Il faut songer en temps voulu aux commandes à faire pour le renouvellement ainsi qu'à la gestion de la période-entre la date de péremption du stock actuel et l'arrivée du nouveau. Une autre solution peut consister à effectuer une rotation et une reconstitution des stocks d'antigènes ou de vaccins formulés prêts à l'emploi afin de garantir un approvisionnement continu du produit pendant la durée de conservation. Une rotation des stocks est relativement facile à mettre en œuvre pour les fabricants là où un marché existe pour le vaccin concerné. La rotation requiert davantage de prévoyance de la part des banques destinées à une utilisation d'urgence, mais certaines banques mettent des antigènes ou des vaccins à disposition de pays non-membres en cas d'urgence ou de pays à faibles ou moyens revenus en temps utile pour garantir qu'ils soient utilisés avant la date d'expiration prévue.

Les autorités responsables du contrôle des maladies peuvent conclure des accords contractuels pour un approvisionnement à long terme avec un ou plusieurs fabricants plutôt que de mettre sur pied des banques de vaccins physiques. Cette approche évite les coûts substantiels en capitaux nécessaires à la mise sur pied et à l'entretien des installations complexes qui sont requises pour le stockage et la production de vaccins. En outre, la responsabilité pour obtenir et conserver les autorisations réglementaires repose sur les épaules du fabricant et non sur celle du détenteur de la banque de vaccins. Les coûts pour entretenir les installations et pour effectuer les tests nécessaires afin de démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité, conformément avec les normes minimales définies dans le *Manuel terrestre* de l'OMSA, ont considérablement augmenté, à mesure que les exigences ont été développées au fil des ans. Les fabricants commerciaux disposent des installations nécessaires et les exploitent

quotidiennement en fonction de ces normes, alors qu'il peut être difficile pour des fabricants de vaccins non commerciaux de répondre aux normes requises. C'est particulièrement le cas lorsque les pays demandent une autorisation réglementaire complète avant d'autoriser l'utilisation du vaccin chez des animaux d'espèce destinées à la production alimentaire, même en cas de circonstances exceptionnelles. Avec des accords à long terme de ce type, un contrat est conclu selon lequel les fabricants conviennent de fournir des quantités définies d'un ou de plusieurs vaccins qui répondent aux spécifications techniques approuvées dans un laps de temps spécifié à réception d'une commande. De cette manière, les risques et les bénéfices sont répartis entre le contractant et le fabricant. Les contractants bénéficient du fait que la disponibilité d'un vaccin approprié est garantie en cas de besoin et les fabricants bénéficient d'une source prévisible de financement pour entretenir leurs installations, leurs licences et leurs stocks, même si les vaccins ne sont pas utilisés pour contrôler un foyer.

C. SELECTION DES VACCINS POUR UNE BANQUE

En fonction de la maladie ciblée et de la probabilité des besoins éventuels, il peut être nécessaire de disposer d'un certain nombre de souches vaccinales. Les autorités compétentes en concertation avec les administrateurs de la banque de vaccins et les laboratoires de référence concernés décident des souches vaccinales qui doivent être détenues et si elles doivent être stockées sous forme de composant antigénique séparé pour une formulation ultérieure ou sous forme de vaccin formulé prêt à l'emploi. La valeur de toute banque de vaccins dépend de la pertinence de ce qu'elle détient pour une utilisation sur le terrain, en particulier pour les agents pathogènes dont il existe plusieurs sérotypes et/ou qui présentent une variété de souches considérable aux caractéristiques antigéniques différentes.

Le risque qu'un foyer ne soit pas couvert de manière adéquate par un vaccin mis en banque doit être atténué par une surveillance continue de la situation sanitaire mondiale, tenant compte des systèmes d'information sur la santé animale comme celui du portail WAHIS¹ de l'OMSA, ainsi que des mises à jour sur les différentes maladies faites dans les rapports périodiques des réseaux des Laboratoires de référence internationaux ; l'atténuation du risque doit également être soutenue par la caractérisation génétique et antigénique effectuée par les laboratoires et organisée par les Laboratoires de référence et autres structures adaptées. Il peut être nécessaire d'ajouter des souches vaccinales au portefeuille des banques ou, si aucune souche adéquate n'est disponible, d'en développer une le plus rapidement possible pour l'inclure ultérieurement dans la banque. Une étroite collaboration est donc requise entre les laboratoires de référence, les fabricants, les organisations internationales de santé animale et les gestionnaires des banques afin de garantir que les souches nouvelles émergentes soient rapidement identifiées et mise à disposition des fabricants pour qu'ils évaluent leur potentiel de souches semences potentielles en vue de nouveaux vaccins.

Le monde est une communauté interdépendante où s'observe une circulation rapide et importante des personnes, des animaux et des produits animaux ; par ailleurs, le risque bioterroriste de dissémination délibérée d'un agent pathogène grandit, ce qui s'accompagne d'une augmentation du risque d'incursion de maladies et rend les prévisions concernant une menace particulière difficiles. Il faut encourager une coopération et une collaboration plus étroites entre les différents Laboratoires de référence internationaux, régionaux et nationaux, les banques de vaccins, les organisations et les autorités nationales, régionales et internationales ainsi que les mécanismes de concertation avec les fabricants de vaccins. Les appréciations du risque structurées, de préférence réalisées au niveau national ou régional, doivent servir à déterminer l'antigène ou le vaccin à stocker selon un niveau de priorité convenable. Dans le cas de la fièvre aphteuse, un outil spécifique (Pragmatist) a été mis à disposition dans ce but. Une gestion efficace du risque de FA n'est possible qu'en connaissant les souches qui circulent activement, le degré de correspondance antigénique entre ces souches et les antigènes viraux stockés dans la banque de vaccins. Ceci repose à son tour sur la soumission continue des souches à l'origine de foyers aux laboratoires de référence pour étudier leur appariement avec les vaccins. Les autorités sont encouragées à partager autant d'informations que possibles entre elles pour permettre des évaluations et une gestion du risque performantes, tout en reconnaissant qu'il peut s'avérer nécessaire de restreindre la quantité d'informations relatives au stockage des antigènes ou des vaccins rendues publiques, pour des raisons à la fois de sécurité nationale et, dans certains cas, de confidentialité commerciale.

1 <https://wahis.woah.org/#/home>

D. QUANTITES DE VACCIN NECESSAIRES DANS UNE BANQUE

Décider du nombre de doses de vaccin nécessaires est complexe et englobe des questions d'épidémiologie, de vaccinologie, de logistique et de ressources (humaines, techniques et financières).

Les facteurs qui vont influencer la décision comprennent les éléments suivants :

- i) nature de la maladie en question (sérotypes, souches, pathogénèse, voies et rapidité de la propagation, présence et compétence des vecteurs, etc.) ;
- ii) caractéristiques des vaccins disponibles : sérotypes, souches, types de formulation (vaccins monovalents ou polyvalents), compatibilité avec les stratégies DIVA (DIVA : différenciation des animaux infectés de ceux qui ont été vaccinés), efficacité des vaccins et appariement antigénique entre les souches sauvages et les souches vaccinales;
- iii) nombre, espèces, localisation et densité des animaux à protéger ;
- iv) types de vaccination d'urgence susceptibles d'être appliquées, et nombre de doses du régime de vaccination avec ou sans rappel ;
- v) exigences logistiques (disponibilité de personnel formé, installations de stockage, maintien de la chaîne du froid, transport, matériel de vaccination, consommables, etc.) ;
- vi) épidémiologie actuelle de la maladie et prévisions à l'échelle mondiale, régionale et nationale ;
- vii) schémas de la production animale, de la circulation et des échanges commerciaux d'animaux ;
- viii) analyse du risque d'introduction et de propagation de la maladie concernée (pouvant inclure une modélisation épidémiologique) ;
- ix) application d'un programme d'intervention (dont analyse bénéfico-risque et coût-bénéfice, élaboration d'arbres décisionnels, sensibilisation et adhésion des parties prenantes).

Les décisions concernant la quantité de produit nécessitent inéluctablement de parvenir à un compromis entre les répercussions économiques potentielles de la maladie, le coût fixe lié à la tenue de la banque de vaccins, les coûts d'acquisition, de stockage et de remplacement, la capacité des bénéficiaires à maintenir la chaîne du froid et le nombre probable de doses nécessaires. La stratégie post-vaccinale de contrôle et de surveillance de la maladie influence également la décision quant au nombre de doses de vaccin nécessaires.

La quantité minimale de vaccin sera basée sur la stratégie vaccinale du pays, décrite dans son plan d'urgence. Dans le cas de la fièvre aphteuse, un outil de modélisation (VADEMOS) a été développé afin d'estimer la demande actuelle et future en vaccins au niveau national, régional et mondial. L'acquisition de doses supplémentaires auprès d'autres banques ou de sources commerciales est susceptible de prendre un temps considérable. Il serait donc bénéfique en termes de coûts, de temps et de volume que plusieurs banques de vaccins coopèrent au niveau national ou régional ou d'envisager la création de banques de vaccins régionales ou internationales.

Si nécessaire, les banques de vaccins pourront adopter une approche équilibrée combinant une proportion d'antigènes stockés (souches principales et optionnelles) et une proportion de vaccins formulés prêts à l'emploi (pour livraison rapide).

E. CONSIDERATIONS REGLEMENTAIRES

La fabrication d'un vaccin, y compris des vaccins destinés à être exportés pour intégrer une banque de vaccins dans un pays tiers, nécessite une autorisation de la part de l'autorité nationale compétente du pays dans lequel le vaccin est produit, généralement sous la forme d'une licence de fabrication. De manière analogue, le déploiement et l'utilisation d'un vaccin nécessitent l'autorisation de l'autorité nationale compétente du pays dans lequel il est utilisé. Chez les Membres de l'OMSA, les autorités nationales compétentes devraient s'assurer que les vaccins répondent au moins aux normes minimales définies dans les chapitres généraux pertinents (à savoir Chapitres 1.1.8, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.2) ainsi que dans les chapitres spécifiques aux maladies du *Manuel terrestre* de l'OMSA (tels que 3.1.8 *Fièvre aphteuse*). Les autorités nationales compétentes pourront appliquer les normes de l'OMSA ou des exigences plus strictes, comme spécifié dans leur législation nationale. En plus d'autoriser des produits en conformité avec l'ensemble des exigences réglementaires dans les périodes inter-épidémiques, la plupart des pays ont également mis en place des systèmes pour approuver des produits plus rapidement et selon des exigences réduites en termes

de données dans les situations d'urgence ou lorsqu'il n'est pas envisagé de générer un paquet complet de données. En cas d'urgence sanitaire, les pays peuvent également autoriser l'utilisation de produits non autorisés ou de produits autorisés dans un autre pays, en s'appuyant sur les données existantes pour le produit concerné et en exerçant des contrôles spécifiques sur leur importation et leur utilisation. Compte tenu des différentes approches adoptés par différents pays et pour différentes maladies, ceux qui ont l'intention d'utiliser des antigènes et/ou des vaccins prêts à l'emploi fournis par une banque de vaccins doivent s'assurer qu'ils sont conscients des exigences réglementaires pour la production, l'autorisation et l'utilisation de vaccins fournis par la banque ainsi que de la manière dont répondre à ces exigences.

Pour les banques de vaccins, les considérations supplémentaires suivantes s'appliquent, dont les détails figurent tout au long du présent chapitre, comme il convient :

- i) conditions de stockage :
 - a) installations,
 - b) confinement de l'antigène ou du vaccin stocké,
 - c) étiquetage de l'antigène ou du vaccin stocké ;
- ii) surveillance de l'antigène stocké concentré ;
- iii) transport jusqu'aux installations de stockage ;
- iv) transport pour le déploiement :
 - a) transport d'antigène(s) pour reformulation,
 - b) transport de vaccins pour utilisation.

Lors de la préparation et de l'obtention de l'autorisation réglementaire pour la fabrication, la banque de vaccins devra démontrer que ces opérations sont conduites conformément aux chapitres pertinents du *Manuel terrestre* de l'OMSA et aux exigences nationales.

Les pays qui demandent des vaccins à une banque de vaccins doivent également s'assurer que leurs plans d'urgence incluent des accords pour les permis d'importation, les formalités douanières et le maintien de la chaîne du froid, s'il y a lieu.

F. ACQUISITION D'ANTIGENES OU DE VACCINS POUR UNE BANQUE

En fonction du type de banque et de la maladie concernée, l'acquisition des vaccins ou des antigènes appropriés dépendra de leur disponibilité dans le commerce, des institutions gouvernementales ou d'autres installations de production. Quelle que soit leur provenance, les antigènes et les vaccins doivent être produits dans des installations autorisées, conformément aux exigences réglementaires de manufacture, et répondre aux critères de qualité spécifiés dans l'autorisation réglementaire correspondante.

Les banques de vaccins peuvent se procurer les antigènes ou les vaccins directement ou par l'intermédiaire d'appels d'offres internationaux. Elles peuvent souhaiter demander conseil aux autorités délivrant les autorisations pour s'assurer que les normes indiquées dans les spécifications techniques pour l'acquisition sont parfaitement alignées sur le contenu de l'autorisation réglementaire. Les appels d'offres garantissent non seulement un prix compétitif, mais aussi un médicament vétérinaire produit à un niveau de qualité acceptable, les normes étant au minimum celles exposées dans le présent *Manuel terrestre* de l'OMSA. Lorsqu'il existe une reconnaissance officielle par l'OMSA du statut de la maladie, les vaccins utilisés dans les Pays Membres concernés doivent être conformes aux normes du *Manuel terrestre* de l'OMSA. Lors du processus de sélection des fournisseurs, il est recommandé de ne pas se cantonner à l'offre la moins chère mais également de tenir compte des critères techniques et de qualité ainsi que des capacités de livraison. Ce processus peut s'effectuer par étapes en commençant par évaluer si la proposition technique répond aux spécifications techniques avant d'évaluer l'offre commerciale des candidats éligibles. La spécification technique doit établir si les fournisseurs sont capables de produire les vaccins ou antigènes souhaités ainsi que les quantités requises dans l'intervalle donné tout en incluant le temps requis pour satisfaire aux tests de conformité nécessaires ou obligatoires tels que la stérilité, l'innocuité et l'efficacité.

G. STOCKAGE DES VACCINS OU DES ANTIGÈNES DANS UNE BANQUE

Il est important que les zones de stockage des banques de vaccins respectent des normes de qualité reconnues (ex. : Chapitre 1.1.8), qui englobent également la sécurité des locaux (ex. : accès restreint aux locaux, registres, continuité de l'alimentation électrique). Les zones de stockage des banques de vaccins doivent être régulièrement inspectées par les autorités compétentes en vue de garantir leur conformité permanente. Dans le cas d'un vaccin disposant d'une autorisation réglementaire, les conditions de stockage, avant libération, de l'antigène tout comme du vaccin formulé stocké font partie intégrante de l'autorisation. De manière analogue, l'emplacement et le fonctionnement des zones de stockage entre dans le champ d'application du certificat de BPF (ou d'autres normes de fabrication) approuvé par l'autorité nationale compétente. Tout écart dans les conditions ou les zones approuvées pour le stockage nécessite par conséquent une autorisation de l'autorité réglementaire concernée. Si des antigènes sont stockés dans un endroit, mais formulés et finis dans un autre, les deux sites doivent être couverts par « l'enveloppe BPF » et des dispositions doivent avoir été convenues et être en place pour le transfert de matériel entre les deux.

Si la banque de vaccins partage ses locaux avec un laboratoire ou une autre structure où sont traités des agents pathogènes, les installations de stockage de la banque doivent être complètement indépendantes et protégées par un système de surpression avec filtration à l'aide de filtres à particules de haute efficacité (HEPA) aux entrées d'air. En cas d'exposition éventuelle à une infection significative, le personnel de surveillance et d'entretien doit respecter une procédure de quarantaine avant d'entrer dans la banque.

Le stockage des antigènes ou des vaccins dans une banque doit être adapté au produit. L'antigène peut être un organisme tué ou inactivé chimiquement, une sous-unité dérivée par technologie recombinante ou un vaccin vivant basé sur une souche atténuée ou recombinante. Les antigènes peuvent être concentrés sous forme liquide à l'état congelé et conservés à des températures inférieures à -70°C dans des récipients appropriés correctement étiquetés (voir, par exemple, Chapitre 3.1.8, section C.6). Les vaccins lyophilisés et leurs diluants doivent être stockés conformément aux spécifications du fabricant, généralement à $+4^{\circ}\text{C}$ ou -20°C , ou de manière appropriée. Des solutions de stockage, des équipements et des unités d'alimentation électrique de secours doivent être en place. Pour toutes les méthodes de stockage, il est essentiel que les vaccins ou antigènes soient conservés de manière optimale et surveillés régulièrement et que leur stockage soit documenté convenablement afin d'avoir l'assurance qu'ils seront aptes à l'emploi au moment voulu. Les responsables des banques de vaccins doivent donc s'assurer que les dispositions nécessaires sont en place pour surveiller leurs réserves de manière systématique, comme spécifié dans la licence du produit, et inclure, si nécessaire et à des intervalles de temps appropriés, un programme de tests pour garantir l'intégrité du composant antigénique ou une efficacité acceptable du produit final. Par exemple, les installations de stockage doivent être équipées de systèmes d'alarme et d'enregistrement de la température en continu afin de détecter un écart par rapport à la plage requise ; une inspection périodique des récipients contenant les antigènes doit également être menée afin de repérer les fissures ou fuites éventuelles. Dans ce contexte, les responsables peuvent envisager la possibilité de demander des contrôles indépendants ou faire davantage confiance à la surveillance/vérification des procédures de test du fabricant.

Dans le cas de banques détenant des antigènes, la stabilité des stocks doit être analysée de manière systématique. Pour ce faire, il est nécessaire de disposer d'échantillons de petit volume en quantité suffisante, représentatifs du stock d'antigène en vrac, échantillons et vrac qui seront stockés côte à côte.

Lorsqu'il est nécessaire de conserver les antigènes ou les vaccins sur un autre site que le site principal de production, les autorités compétentes s'assureront que des tests appropriés soient effectués avant que les antigènes ne soient formulés en vaccins finis. Tout nouvel antigène sera conservé dans une zone de quarantaine définie jusqu'à ce que les tests nécessaires aient été effectués pour l'accepter officiellement dans la banque.

H. CALENDRIER DU DEPLOIEMENT

Le calendrier du déploiement aborde tous les aspects de la mise sur le marché de l'antigène pour la formulation en produit final ainsi que la mise sur le marché du vaccin formulé prêt à l'emploi et sa livraison à destination.

La demande de déploiement doit être établie par les autorités compétentes de la région ou du pays demandeur, la décision du déploiement étant prise en accord avec la gouvernance et la direction de la banque de vaccins. L'autorisation émise par les autorités compétentes définira les conditions qui doivent être remplies pour la libération du vaccin, dans la chaîne de distribution, après les contrôles du fabricant. Ceci peut prendre différentes formes et

aller de la simple licence d'importation pour des lots spécifiques de vaccins à une libération officielle des lots par l'autorité de contrôle, selon les termes de la licence et les pays où la libération et l'utilisation du vaccin est prévue. Si elle a été autorisée pour les situations d'urgence, une libération anticipée peut être possible ou, dans le cas contraire, elle peut n'être possible qu'une fois tous les tests effectués et vérifiés. Les membres des banques de vaccins s'assureront que les accords concernant la libération des lots sont parfaitement compris et approuvés par leurs autorités compétentes respectives afin d'éviter tout délai en cas de besoin.

Pour faire le meilleur usage possible d'une banque de vaccins, l'ordre de déploiement doit être éclairé, s'il y a lieu, par les résultats d'un laboratoire de diagnostic (de préférence un Laboratoire de référence) ayant la capacité de caractériser l'agent à l'origine de la maladie et de faire correspondre la souche obtenue sur le terrain aux antigènes stockés disponibles ou aux vaccins formulés prêts à l'emploi. Ces dernières années, le devenir des animaux vaccinés et les implications de la vaccination ont fait l'objet d'une attention particulière, comme stipulé dans le Chapitre 4.18 *Vaccination du Code terrestre*. Pour de nombreuses maladies, des vaccins DIVA ont été développés parallèlement à des tests diagnostiques compagnons permettant d'attester que les animaux vaccinés et leurs produits sont exempts d'infection. Pour que le déploiement de vaccins DIVA soit réussi, il faut que les tests diagnostiques compagnons soient utilisés. Un aspect important de l'autorisation de vaccins avec une déclaration DIVA est de vérifier que la déclaration faite pour la combinaison du vaccin et du test compagnon a été vérifiée par le fabricant selon des normes acceptables et en ligne avec les orientations générales et spécifiques du *Manuel terrestre* de l'OMSA (p. ex., pour les vaccins contre la FA, Chapitre 3.1.8. Section C.5.4 *Purity: testing for antibody against NSP*). L'utilisation de vaccins et de tests compagnons ayant été vérifiés de manière indépendante comme répondant aux normes de l'OMSA est très utile pour les pays.

Les autorités compétentes doivent disposer de plans d'intervention destinés à garantir que le vaccin stocké est distribué et administré pour répondre aux objectifs de contrôle de la maladie. En cas de foyer, la vitesse de mise en œuvre du programme de vaccination est essentielle pour réduire le nombre d'établissements infectés, la durée de l'épidémie et, pour certaines maladies, le nombre d'animaux devant être abattus. Les autorités compétentes doivent s'assurer que les installations nécessaires à la chaîne du froid pour les vaccins et diluants sont disponibles, s'il y a lieu, que les protocoles vaccinaux sont définis à l'avance, que les équipes chargées de la vaccination sont constituées et correctement formées, que tous les autres éléments nécessaires, à savoir la documentation, les équipements, les réactifs et les vêtements, sont disponibles en quantité suffisante pour permettre une éventuelle campagne de vaccination et que les parties prenantes sont sensibilisées au besoin d'une telle campagne (voir Chapitre 3.5. *Communication du Code terrestre* de l'OMSA). L'exécution périodique d'exercices et de simulations doit être envisagée.

I. CONSIDERATIONS POUR LES BANQUES DE VACCINS GERÉES PAR DES ORGANISATIONS INTERGOUVERNEMENTALES

Les banques de vaccins gérées par des organisations intergouvernementales comme l'OMSA peuvent faire appel à des fonds spécifiques pour leur financement afin de parvenir à prévenir et à contrôler des maladies données. De tels mécanismes ont été utilisés pour mettre en place des banques de vaccins destinées à lutter contre la FA, la peste des petits ruminants, l'influenza aviaire ou encore la rage en vaccinant les chiens ; ils peuvent être envisagés pour d'autres maladies animales dans l'avenir.

Le soutien financier des donateurs, dans le contexte de l'aide internationale ou en ayant recours à d'autres mécanismes financiers tels que les fonds en fiducie ou des financements complémentaires, doit permettre à une organisation intergouvernementale (régionale ou mondiale) de gérer des banques de vaccins régionales ou mondiales agréées et conservées par les fabricants sélectionnés grâce à des appels d'offres internationaux spécifiques. Les mécanismes de financement faisant appel à des donateurs multiples permettent le partage des coûts (établissement ou réapprovisionnement) ainsi qu'une gestion des exigences en fonction des donateurs.

Les critères d'éligibilité sont définis pour les pays ayant accès à de telles banques de vaccins ainsi que des lignes directrices concernant l'utilisation des banques de vaccins régionales et mondiales. En fonction des maladies, ces banques possèdent des vaccins produits et livrés sur demande (livraisons planifiées) ou des mécanismes spécifiques pour la rotation et la reconstitution des stocks.

Les avantages des banques de vaccins régionales (ou mondiales) sont nombreux et visent à :

- i) réduire les coûts (économies d'échelle) ;
- ii) faciliter la livraison de quantités déterminées de vaccins de haute qualité conformes aux normes de l'OMSA ;
- iii) livrer davantage de doses à moindre coût avec un accès à plus de souches vaccinales ;
- iv) réduire les risques associés au stockage des vaccins ;
- v) faciliter la mise en œuvre harmonisée de stratégies de contrôle des maladies à l'échelle régionale ou mondiale ;
- vi) créer des incitations à l'application de programmes de contrôle des maladies ;
- vii) diminuer le nombre de procédures d'acquisition ;
- viii) encourager l'utilisation de vaccins conformes aux normes de qualité de l'OMSA pour les programmes nationaux et internationaux de contrôle des maladies.

Certains mécanismes financiers permettent également aux pays ou aux organisations intergouvernementales d'acheter directement auprès de ces banques.

La collaboration entre les banques de vaccins (dont celles gérées par des organisations intergouvernementales) et les organisations régionales est une manière économique d'augmenter la quantité de vaccins d'urgence disponibles. Il faut prendre soin de vérifier que les banques de vaccins et les organisations régionales qui collaborent travaillent bien selon des normes identiques ou équivalentes. Les droits de prélèvement doivent être clairement définis et un contact régulier doit être maintenu entre les banques de vaccins et les organisations régionales afin de confirmer la qualité des vaccins. Dans le cas des banques partagées, la conformité réglementaire doit être abordée à un stade précoce pour s'assurer que le vaccin produit par la banque est fabriqué selon les normes de qualité de l'OMSA et que son utilisation sera, de ce fait, facilement acceptée dans les pays destinataires.

Certaines banques de vaccins s'appuient également sur des accords d'approvisionnement à long terme qu'elles concluent avec des fournisseurs sélectionnés et qui peuvent comporter des mécanismes de reconstitution des stocks et de production sur demande pour les livraisons non urgentes ou planifiées ainsi que des formules de rachat. Même si les banques de vaccins détiennent souvent des stocks physiques d'antigènes ou de vaccins, il est également possible de créer des banques de vaccins virtuelles possédant un stock physique réduit. Des contrats de service spécifiques entre le détenteur de la banque et les fabricants exploitant l'une des solutions mentionnées ci-dessus doivent présenter clairement les obligations, les spécifications tarifaires, les délais maximaux de livraison et les pénalités contractuelles en cas de non-respect des conditions inscrites au contrat de service.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2004). Position paper on requirements for vaccines against foot-and-mouth disease, EMA/CVMP/775/02-FINAL 01/12/2004, available at (last accessed on 29 May 2015)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004592.pdf

European Medicines Agency (2022). Guideline on data requirements for multi-strain dossiers for inactivated veterinary vaccines, EMA/CVMP/IWP/105506/2007 Rev. 2 available at (last access 10 June 2022)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-data-requirements-multi-strain-dossiers-inactivated-veterinary-vaccines-revision-2_en.pdf

FORMAN A.J. & GARLAND A.J.M. (2002). Foot and mouth disease: the future of vaccine banks. *Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz.*, **21**, 601–612.

LOMBARD M. & FUESSEL A.-E. (2007). Antigen and vaccine banks: technical requirements and the role of the European antigen bank in emergency foot and mouth disease vaccination, *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **26**, 117–134.

'Prioritization of Antigen Management with International Surveillance Tool (Pragmatist)'. Available at the website of the European Commission for the Control of Foot-and-Mouth Disease (EuFMD), last accessed 10 June 2022 at <https://www.fao.org/eufmd/resources/pragmatist/en/>

'Vademos, Model for Vaccine Demand'. Available at the website of the European Commission for the Control of Foot-and-Mouth Disease (EuFMD), last accessed 10 June 2022 at <https://www.fao.org/eufmd/resources/vademos-model-for-vaccine-demand/en/>

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH (WOAH: FOUNDED AS OIE). OIE Vaccine Banks. *OIE Bulletin*, No. 3. OIE, Paris, France, pp. 9–11.

*

* *

N. B. : ADOPTE POUR LA PREMIERE FOIS EN 2008 SOUS LE TITRE « LIGNES DIRECTRICES POUR LES NORMES INTERNATIONALES APPLICABLES AUX BANQUES DE VACCINS ». DERNIERES MISES A JOUR ADOPTEES EN 2023.