



INSTRUCTIONS RELATIVES A LA CONCEPTION,
A L'EQUIPEMENT ET A LA DOTATION EN PERSONNEL,
D'UNE UNITE DE PRODUCTION DE VACCIN ANTIRABIQUE
A USAGE VETERINAIRE

par Docteur P. Reculard, Consultant à court terme
du Service de Santé publique vétérinaire, OMS

Ce document décrit les exigences à respecter lors de la mise en place d'une unité produisant annuellement environ un demi-million de doses de vaccin antirabique préparé sur cultures cellulaires et destiné à un usage vétérinaire. Ces instructions sont destinées aux preneurs de décision désireux d'étudier la faisabilité d'un tel projet dans le contexte de leur pays et également au personnel de laboratoire envisageant d'améliorer ou d'établir une unité de production de ce type.

Dans ce document on décrit une technique de production de l'antigène sur cellules de lignée continue cultivées dans des flacons roulants. Son remplacement par un procédé de culture en fermenteur est recommandé si l'on souhaite produire des quantités supérieures à celles mentionnées ci-dessus. Il convient cependant de noter que cette technologie exige des investissements importants.

Des procédés nouveaux de production de l'antigène rabique (cultures cellulaires sur microporteurs ou en suspension dans un bioréacteur sous perfusion) sont en cours d'expérimentation et pourraient devenir disponibles dans un avenir relativement proche. Ces procédés devraient être moins exigeants, en particulier pour ce qui concerne l'espace nécessaire et le niveau de contrôle de l'environnement de travail. Cependant les cycles de fabrication et de contrôle restent identiques dans leurs grandes lignes quelque soit le procédé. On estime donc que le passage à ce type de technologie ne devrait entraîner de modifications majeures ni de l'arrangement ni des caractéristiques du laboratoire décrits dans ce document.

Ce document a été préparé sous la direction du Docteur F.-X. Meslin, Service de Santé publique vétérinaire, Division des Maladies transmissibles, OMS, Genève, et avec l'appui du Programme méditerranéen de Lutte contre les Zoonoses.

This document is not issued to the general public, and all rights are reserved by the World Health Organization (WHO). The document may not be reviewed, abstracted, quoted, reproduced or translated, in part or in whole, without the prior written permission of WHO. No part of this document may be stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means - electronic, mechanical or other - without the prior written permission of WHO.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas destiné à être distribué au grand public et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Il ne peut être commenté, résumé, cité, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, sans une autorisation préalable écrite de l'OMS. Aucune partie ne doit être chargée dans un système de recherche documentaire ou diffusée sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit - électronique, mécanique, ou autre - sans une autorisation préalable écrite de l'OMS.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.



INSTRUCTIONS RELATIVES A LA CONCEPTION,
A L'EQUIPEMENT ET A LA DOTATION EN PERSONNEL,
D'UNE UNITE DE PRODUCTION DE VACCIN ANTIRABIQUE
A USAGE VETERINAIRE

par Docteur P. Reculard, Consultant à court terme
du Service de Santé publique vétérinaire, OMS

CORRIGENDUM

Page 9, paragraphe 1; LIRE:
le matériel, (au lieu de "la matériel")

Page 12, 1.4.2c; LIRE:
- 1 centrifugeuse réfrigérée de paillasse, 6 000 t/m, (au lieu de "t/m 4")

Page 23, 3.3.2 Equipement; LIRE:
- plusieurs unités de filtration, dont des supports de filtres à disques
plats en acier inoxydable de diamètres 293 mm et 142 mm ...
(au lieu de "293 m/m et 142 m/m")

Page 23, 3.3.2 Equipement; LIRE:
- Une cuve de mélange ... turbine;
ET AJOUTER:
- Des balances de diverses capacités (10 kg, 200 gm, et une balance de
précision au 1/10 mg);

- Une pompe péristaltique de transfert;

- 2 chariots de transport.

Dans la zone stérile ...

Page 29, 4.2.3; LIRE:
un taux d'humidité relative compris entre 40% et 65% ...
(au lieu de "4° et 65°C")

Page 35, 5. Froid; LIRE:
- Containers pour
semences ... (au lieu de "sémences")

Page 36, 7. Hottes à flux laminaires; LIRE:
- (0.3 μ) (air en
recyclage, UV
et Guillotine) (au lieu de "0.3u")

Page 37, 8. Filtration; LIRE:
- diamètre 142 mm (au lieu de "m/m")
diamètre 293 mm (au lieu de "m/m")

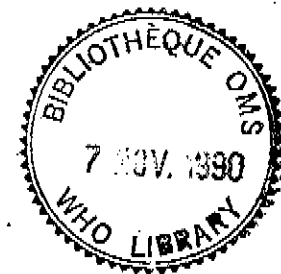
Page 40, 21. Plastiques autoclavables LIRE:
Bouchons en silicone Rhodorsil de diverses tailles (diamètre de
24 mm à 61 mm) (au lieu de "24 à 61 m/m")

This document is not issued to the general public, and all rights are reserved by the World Health Organization (WHO). The document may not be reviewed, abstracted, quoted, reproduced or translated, in part or in whole, without the prior written permission of WHO. No part of this document may be stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means - electronic, mechanical or other - without the prior written permission of WHO.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas destiné à être distribué au grand public et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Il ne peut être commenté, résumé, cité, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, sans une autorisation préalable écrite de l'OMS. Aucune partie ne doit être chargée dans un système de recherche documentaire ou diffusée sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit - électronique, mécanique, ou autre - sans une autorisation préalable écrite de l'OMS.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.



INSTRUCTIONS RELATIVES A LA CONCEPTION, A L'EQUIPEMENT ET
A LA DOTATION EN PERSONNEL, D'UNE UNITE DE PRODUCTION DE VACCIN
ANTIRABIQUE, A USAGE VETERINAIRE

	<u>Page</u>
AVANT PROPOS	2
OBJECTIF	3
Chapitre 1: Production du vaccin antirabique	4
1.1 Introduction	4
1.2 Site de production	5
1.3 Bâtiments	5
1.4 Equipement	10
1.5 Personnel	14
Chapitre 2: Contrôles du vaccin antirabique	15
2.1 Introduction	15
2.2 Bâtiments	15
2.3 Equipement	17
2.4 Personnel	17
Chapitre 3: Services communs avec d'autres unités de production	19
3.1 Introduction	19
3.2 Laverie centrale	19
3.3 Service de préparation des milieux	21
3.4 Service de répartition et conditionnement	23
3.5 Autres services communs	26
Chapitre 4: Animaleries	29
4.1 Introduction	29
4.2 Animaleries centrales pour petits animaux de laboratoire	29
4.3 Animaleries particulières au contrôle du vaccin antirabique..	29
Annexe 1 Liste des équipements en matériel et des principales	32
matières	
Annexe 2 Plans et figures	45

AVANT-PROPOS

L'évolution des techniques de cultures cellulaires ainsi que les progrès réalisés en virologie au cours des dernières décennies, ont permis le développement de nouveaux vaccins viraux, en utilisant les antigènes (virions complets ou fractions antigéniques) récoltés dans les cultures après l'infection des cellules par le virus choisi.

Les vaccins contre la rage (humaine et animale) sont au nombre de ceux qui ont bénéficié de cette avancée technologique.

Cependant, malgré ces progrès, la plupart des vaccins rabiques utilisés à travers le monde sont encore préparés à partir de tissus nerveux prélevés sur des animaux infectés expérimentalement. Ils sont constitués, après broyage des cerveaux, par une suspension de matière cérébrale (moutons, agneaux, souriceaux nouveaux-nés).

Il y a une explication simple à cette situation qui est d'ordre économique. En effet les vaccins de tissus nerveux peuvent être produits, même en grande quantité, dans un laboratoire conventionnel avec très peu d'équipement, donc à faible coût.

Au contraire, la fabrication des vaccins rabiques provenant de cultures cellulaires exige, quelque soit l'échelle de la production, des locaux protégés, spécialement aménagés, ayant chacun sa fonction particulière. Elle nécessite une infrastructure appropriée ainsi qu'un appareillage spécifique. Elle doit être servie par des moyens généraux importants. Enfin, elle doit être confiée à un personnel qualifié et exercé aux techniques de cultures cellulaires et virales.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande partout où cela est possible, l'utilisation des vaccins rabiques inactivés, préparés à partir de cultures cellulaires, pour les avantages qu'ils présentent. Ce sont:

1. Sécurité et innocuité

L'absence de tissu nerveux diminue considérablement les risques de réactions allergiques et d'accidents neurologiques graves qui sont dus le plus souvent à la présence de myéline. D'autre part, l'inactivation complète du virus de cultures cellulaires est aisément contrôlable, garantissant ainsi l'absence de pouvoir pathogène résiduel pour les espèces cibles.

2. Activité

Grâce aux améliorations successives apportées dans les procédés de fabrication, il existe maintenant des vaccins rabiques de cultures cellulaires qui sont inactivés, stabilisés, adjuvés et dont l'activité est supérieure à celle des "anciens" vaccins. Ainsi ces nouveaux vaccins permettent d'immuniser les animaux en une seule intervention, avec une durée de protection au moins égale à deux ans.

C'est pourquoi ces Instructions traitent spécialement des moyens nécessaires à la production de vaccins rabiques provenant de cellules animales multipliées et infectées in vitro.

De plus, ce guide est volontairement limité à l'exposé des conditions requises pour la préparation de vaccin rabique liquide et adjuvé, destiné à la protection des animaux. Il ne comprend donc pas les installations et équipements nécessaires à la purification du virus, ni ceux destinés à la lyophilisation, lesquels ne sont indispensables que pour la production du vaccin antirabique à usage humain.

OBJECTIF

Il s'agit d'aider les Etats membres :

- (i) à évaluer la dimension de l'unité de production de vaccin antirabique à usage vétérinaire qui satisferait leurs besoins;
- (ii) à concevoir l'unité de production comme une partie d'un ensemble qui doit être servi par une infrastructure et des moyens généraux qui sont entre autres garants de la qualité des productions qui y sont entreprises;
- (iii) à choisir la structure des bâtiments, leur arrangement, leurs équipements, le matériel spécifique, ainsi que le personnel qui garantiront au mieux la sécurité et l'efficacité.

Dans ce guide, à plusieurs reprises, il est fait référence aux recommandations techniques parues dans les rapports publiés par l'OMS, en particulier les suivants:

OMS, Série de Rapports techniques, No 709, 1983 (Septième rapport du Comité d'Experts sur la Rage);

OMS, Série de Rapports techniques, No 658, 1981, (Trente-et-unième rapport du Comité d'experts OMS de la Standardisation biologique), Annexe 3 - Normes relatives au vaccin antirabique à usage vétérinaires.

Ces rapports doivent être consultés en même temps que ces Instructions, car ils en sont complémentaires.

Enfin, lorsque des fabricants ou fournisseurs sont mentionnés dans ce guide (voir liste des équipements et principales matières premières, page 32-44), les références qui y sont données ne signifient aucune préférence de la part de l'OMS. Elles sont seulement citées à titre d'exemple.

CHAPITRE 1 : PRODUCTION DU VACCIN ANTIRABIQUE

1.1 INTRODUCTION

1.1.1 Les dispositions générales mentionnées dans le rapport du Comité OMS d'Experts de la Standardisation biologique (OMS, Série de Rapports techniques, No 760, 1987, page 171, paragraphe 2), relatives aux établissements producteurs et aux laboratoires de contrôle sont applicables aux laboratoires de production des vaccins antirabiques à usage vétérinaire.

1.1.2 De façon à définir les dimensions des locaux, les équipements, les appareils, ainsi que les principes de fonctionnement, il est nécessaire de fixer au préalable une capacité de fabrication. La capacité choisie est comprise dans une fourchette de 400 000 à 500 000 doses annuelles de vaccin prêt à l'emploi.

En effet, cet objectif peut être atteint en échelle "semi-industrielle" pour laquelle la technologie des cultures cellulaires et virales en flacons "roulants" est utilisable dans un espace compact et sans recourir à une mécanisation en chaîne.

1.1.3 La production des vaccins viraux de cultures cellulaires est basée sur le principe des lots de semences (voir OMS, Série de Rapports techniques, No 709, 1983, paragraphe 4.3) soit: des semences virales issues d'une souche du virus rabique et, lorsque l'on utilise des cellules de lignées, des semences cellulaires.

Or, la qualité et la quantité de virus rabique produit dans les cultures peuvent être très différentes selon le "couple" souche virale/cellule utilisé.

Il est donc important de noter que dans ce Manuel les données sont établies en prenant en compte les rendements moyens obtenus avec l'un des meilleurs systèmes connus pour la production de vaccin rabique à usage vétérinaire: les cellules de la lignée BHK (baby hamster kidney) infectées par la souche de virus rabique Pasteur-PV adaptée à ces cellules.

Dans ce système, 3 à 5 x 10⁶ cellules infectées permettent d'obtenir dans 1 ml de récolte la suspension virale nécessaire à la fabrication d'une dose de vaccin final conforme aux recommandations de l'OMS (activité > à 1 UI) (voir OMS, Série de Rapports techniques, No 709, 1983, paragraphe 5.4).

En conséquence, les locaux sont dimensionnés et équipés pour la production annuelle de 500 litres de cultures cellulaires et virales en flacons roulants, répartis en 20 lots de 25 litres, échelonnées sur 10 mois de l'année.

Remarque. Pour une production à l'échelle industrielle, égale ou supérieure à 1 million de doses annuelles, le procédé de cultures en fermenteurs est le plus approprié. Mais cette technologie exige de très lourds investissements. Elle nécessite d'autre part la présence d'ingénieurs de maintenance, de scientifiques et de techniciens hautement qualifiés et expérimentés dans cette discipline. Cependant, dans ce cas, les structures sont les mêmes, et le cycle de fabrication du vaccin est identique. Ainsi, dans l'hypothèse où l'on disposerait à l'avenir d'une méthode simplifiée de cultures en fermenteur, les locaux de production tels que décrits dans ce guide

seraient utilisables pour l'application de ce procédé, sans modifications importantes.

1.1.4 Dans ce guide, l'unité de production du vaccin antirabique à usage vétérinaire est conçue comme étant un élément dans un ensemble où sont préparés d'autres vaccins viraux et bactériens. En effet, l'infrastructure et les services généraux dont il faut disposer représentent un coût tel qu'il ne peut être raisonnablement supporté par cette seule production de vaccin contre la rage animale.

1.2. SITE DE PRODUCTION

Il est sans doute utile de rappeler que toute construction doit résulter d'une étude de terrain indispensable, même s'il s'agit d'un bâtiment ajouté à un ensemble de constructions voisines existantes. L'étude d'un site de productions biologiques comprend les principales rubriques suivantes:

- topographie et activités du voisinage existantes, ou prévues;
- voies d'accès;
- nature du sol et du sous-sol;
- inondabilité et autres risques climatiques;
- alimentation en eau - qualité et quantité pouvant être fournies;
- alimentation électrique - voltage, puissance disponible, risques de coupures, etc.;
- possibilités d'approvisionnement en azote liquide, en carboglace, en gaz, en oxygène, en CO₂, en azote pur, etc.;
- moyens de protection contre l'incendie;
- moyens de communications téléphoniques, et télex;
- moyens de décontamination et d'évacuation des effluents liquides gazeux, et déchets solides.

1.3. BATIMENTS

1.3.1 Insertion dans un plan d'ensemble

1.3.1a Compte tenu des risques inhérents à la manipulation du virus rabique, les locaux affectés à la fabrication du vaccin doivent être indépendants des autres bâtiments et réservés exclusivement à cette fabrication pendant toute la campagne de production. Cependant, entre deux campagnes, si les locaux sont disponibles, ils pourront (après désinfection complète) être utilisés pour la préparation d'un autre vaccin viral inactivé. Ils seront de même désinfectés avant la reprise de la production du vaccin antirabique.

1.3.1b En référence au paragraphe 1.1.3, ce bâtiment est supposé être placé dans un ensemble regroupant les productions de plusieurs vaccins ou autres produits biologiques.

Dans cette optique, il bénéficie des moyens communs aux différentes unités: laverie centrale, service de préparation des milieux, service de répartition, conditionnement, stockage des produits finis, services généraux, laboratoires de contrôle.

Une façon pratique de réaliser un tel ensemble consiste à placer les bâtiments de production et de contrôle sous un hangar clos, qui à la manière d'un boîtier les sépare du milieu extérieur (voir plan d'un ensemble de production biologique, plan numéro 1, page 45). Ce système facilite les liaisons entre les unités et permet d'assurer une maintenance des installations sans pénétrer dans les zones de travail. Il implique l'alimentation des bâtiments par de l'air pulsé, en ventilation continue. Il est particulièrement recommandé dans les pays où la température peut être très élevée. En effet, le hangar crée une zone "tampon" qui fait écran entre les bâtiments et le milieu extérieur.

1.3.2 Choix d'un type de construction

1.3.2a Les bâtiments implantés sur le site peuvent être:

- ou bien construits "en dur";
- ou bien construits par fixation sur une plate forme en béton et assemblage de panneaux préfabriqués joints dans les conditions de parfaite étanchéité;
- ou bien constitués de modules "monoblocs", ou assemblés, transportables (voir figure numéro 1 en page 46), équipés de façon à être utilisés soit comme laboratoire, soit comme une animalerie.

1.3.2b La construction traditionnelle "en dur" permet le choix à volonté de la géométrie des bâtiments, des dimensions et de la répartition des pièces, en ménageant une circulation rationnelle à travers des zones distinctes. Ce type de construction prévaut pour le bâtiment qui abrite les moyens généraux, en raison de l'importance et de la diversité des machines ainsi que des règles de sécurité.

Pour tous les autres bâtiments, dans chaque pays concerné, le coût de la construction traditionnelle doit être comparé à celui de bâtiments préfabriqués. Cependant, il faut toujours vérifier que les entreprises auxquelles il est fait appel ont bien l'expérience et les moyens pour assurer la qualité et les normes telles que définies dans un cahier des charges.

1.3.2c Les constructions réalisées par assemblage de panneaux préfabriqués sont intéressantes car elles permettent facilement des extensions et des modifications des locaux. L'assemblage est rapide. Les figures 2 et 3 à la page 47 montrent un exemple de laboratoires réalisés par l'assemblage de panneaux larges de 1,20 m et hauts de 3,10 m. Ces panneaux peuvent être obscurs, ou vitrés par carreaux fixes, ou porteurs de fenêtres ou de portes. Le cloisonnement intérieur se fait également par assemblage et raccordement de panneaux au moyen de cornières et de joints qui assurent l'étanchéité de chaque pièce. Le système offre assez de souplesse pour choisir les dimensions adéquates de chaque pièce, de même que l'emplacement des couloirs et des sas d'entrée en zones.

A titre d'exemple, les plans placés en annexe de ce guide comprennent plusieurs bâtiments, dont celui affecté à la production du vaccin antirabique, qui mesurent environ 30 m x 13 m. En panneaux de 1,20 m, ils seraient constitués de 2 x 25 panneaux sur la longueur et de 2 x 11 panneaux sur la largeur.

1.3.2d Un autre système de construction préfabriquée est basé sur l'assemblage et la juxtaposition de "modules" dont il existe des modèles de dimensions variables et dont la combinaison permet de choisir la solution la mieux adaptée aux besoins. Dans les grands modules, des cloisonnements peuvent être faits comme précédemment.

D'autre part, il existe des modules "monobloc" transportables avec leur équipement complet. Mais les dimensions de ces blocs sont peu compatibles avec la production d'un tel vaccin, même si plusieurs modules sont juxtaposés. Ainsi les modules commercialisés par la Société IFFA-CREDO ont une longueur de 13,5 m pour une largeur de 3 m, ce qui limite leur aménagement intérieur à 2 ou 3 pièces communicantes, en alignement, sans couloir (voir figures numéros 4 et 5 et Caractéristiques d'une structure modulaire en pages 48 et 49). Néanmoins, ces bâtiments "monobloc" peuvent être intéressants pour des centres de production car ils sont bien adaptés à des cas particuliers, tels que la création d'une petite unité de contrôle indépendante ou l'installation d'animaleries séparées et isolées.

1.3.3 Caractéristiques principales du bâtiment de production du vaccin antirabique vétérinaire

1.3.3a Il est dimensionné et aménagé pour permettre de répondre à l'objectif fixé: environ 500 000 doses annuelles de vaccin produit à partir de cultures cellulaires de lignée BHK infectées par une souche Pasteur adaptée. Le plan présenté ici (voir plan d'une unité de production d'un vaccin antirabique à usage vétérinaire - plan numéro 2, page 51) est inscrit dans un bâtiment rectangulaire de 30 m sur 13 m.

1.3.3b La construction et les installations intérieures doivent être telles qu'elles garantissent la sécurité du fonctionnement en protégeant d'une part le milieu extérieur de la diffusion du virus de la rage, et d'autre part les locaux de production de toute contamination extérieure.

1.3.3c Quelque soit le type de construction choisi, la hauteur sous plafond doit être au moins égale à 3 m pour permettre le logement et le déplacement du gros matériel. De même, tous les sols doivent être dotés d'un revêtement procurant une surface lisse, continue, ne retenant pas la poussière, sans toutefois être glissants. Les murs et plafonds doivent être traités par des peintures ou revêtements plastifiés également lisses, imperméables, faciles à nettoyer et sans anfractuosités.

Les surfaces de travail (paillasse et tables mobiles) doivent être faites d'un matériau absorbant les chocs pour réduire le risque de casse du verre. Elles doivent être facilement désinfectables et résistantes à l'eau de javel et à l'alcool.

L'ensemble des locaux doit pouvoir être périodiquement désinfecté.

1.3.3d Les zones "stériles" doivent constituer des blocs étanches et indépendants, accessibles par des sas différents. Elles sont alimentées en air stérilisé par passage sur des filtres absolus, amené par des gaines de ventilations indépendantes et facilement accessibles.

Ces zones stériles doivent être approvisionnées en eau uniquement sous la forme d'eau pure, stérile. Elles ne comportent ni éviers, ni évacuation par canalisation, ni syphons au sol, les liquides répandus devant être éponnés et introduits dans des containers autoclavables.

L'éclairage de ces zones est réalisée soit par la lumière électrique soit par des surfaces vitrées non-ouvrables et parfaitement étanches.

Enfin, il est recommandé de réduire au maximum les interventions pour l'entretien et la maintenance des principaux équipements à l'intérieur des zones, en plaçant dans des "locaux techniques" accessibles de l'extérieur les divers systèmes d'alimentation (branchements électriques, arrivée et commandes par vannes de fluides, gaz, armoires de régulations thermiques, etc.).

1.3.4 Description des pièces et annexes

1.3.4a Le bâtiment comprend 3 zones distinctes. Le plan numéro 2 en page 51 montre la répartition des pièces dans chaque zone, ainsi que les modalités de circulation entre les zones:

- La zone 1 est une zone propre, alimentée en air dépoussiéré, en légère pression P_1 ;
- La zone 2, accessible par les sas S1 et S2, est une zone stérile non virulente, alimentée par de l'air conditionné, filtré sur filtres absolus (qualité H.E.P.A.) et maintenue en surpression $P_2 > P_1$;
- La zone 3 est une zone stérile où se font les manipulations du virus rabique avant son inactivation, donc virulente, accessible par les sas S3 et S4. Elle est également alimentée en air conditionné et stérile. Pour éviter la sortie du virus de cette zone la meilleure solution consiste à y réaliser une pression négative. Mais, compte tenu du coût très élevé de ce système, on peut également pulser de l'air stérile en réalisant une surpression P_3 inférieure à la surpression P_2 , à la condition que dans chaque zone les gaines de ventilation soient indépendantes et que l'air en extraction de la zone virulente soit décontaminé (circulation sur résistances chauffantes 180°C par exemple).

1.3.4b Zone 1

Elle comporte: un hall d'entrée, des vestiaires, 2 toilettes, un bureau, une réserve pour le petit matériel et les matières premières en cours d'utilisation, 2 couloirs d'accès vers les sas d'entrée du personnel: S1 et S2 en zone stérile non-virulente, S3 et S4 en zone virulente. Chaque sas est ainsi doublé, l'un étant réservé aux hommes et le second aux femmes. Ces sas sont conçus pour le déshabillage, le passage par une douche et le rehabillage en tenues de sécurité placées dans des emballages stériles (comportant combinaisons de travail, bottes, coiffes, lunettes de protection ainsi que masques et gants à usage unique) (voir figures numéros 6 et 7 en page 50).

La zone 1 comporte également une salle de montage et de stérilisation. En effet, bien que disposant d'une laverie centrale équipée pour cette fonction, il est très fortement recommandé de stériliser sur place le matériel en utilisant autoclave et four à double entrée pour stocker directement en sortie le matériel dans les zones stériles protégées. L'expérience montre que l'on évite ainsi de nombreux risques de contaminations "subtiles" qui sont le fléau des laboratoires préparant des cultures cellulaires en grand volume. Ainsi la laverie centrale assure le lavage et le rinçage du matériel tandis que la fin du cycle de préparation, montages et stérilisation, sont effectués dans la zone 1 du bâtiment "rage".

Pour les mêmes raisons les milieux sont filtrés et répartis dans ce bâtiment. En conséquence, le service central de préparation des milieux fait les pesées et les mélanges des constituants, leur mise en solutions, puis les milieux sont acheminés, non stériles, dans la zone 1 du bâtiment "rage" pour être placés en containers dans le sas matériel SM₁. Le passage d'une tubulure assure la connection avec la zone stérile 2 où se font la filtration stérilisante puis la répartition de ces milieux, sous hotte à flux laminaire.

1.3.4c Zone 2

Elle comprend:

- une pièce de stockage du matériel stérile en sortie d'autoclave (A₁) et de four (F);
- une pièce de filtration et de répartition des milieux en relation avec le sas matériel SM₁. Elle est équipée d'une hotte à flux laminaire vertical "Biohazard" à 2 postes;
- une chambre froide pour le stockage des milieux filtrés (température de +2° à +8°C);
- une chambre étuve pour l'incubation des milieux avant utilisation, à 37°C (± 0,5°C);
- une pièce destinée spécialement aux cultures cellulaires, équipée d'une hotte à flux laminaire Biohazard à 4 postes (2,50 m) et communiquant avec une chambre étuve à 37°C (± 0,5°C) où sont placés les portiques mobiles de "Rollers" pour flacons tournants (voir figure numéro 8, page 52);
- Une pièce de transfert du virus en fin d'inactivation, en relation avec un sas matériel SM₃ muni d'un bac de décontamination. Cette pièce est équipée d'une hotte à flux laminaire vertical à 1 poste;
- Une pièce de préparation du vaccin final (addition du stabilisant et de l'adjuvant). Elle est équipée d'une hotte à flux vertical à 2 postes et communique avec une chambre froide pour stockage du vaccin, sous forme de produit fini en vrac.

1.3.4d Zone 3

La zone virulente est, dans ce plan, bien séparée des précédentes, étant servie et desservie par un couloir qui lui est réservé. Ce couloir conduit aux sas pour le personnel (S3 et S4) et à un autoclave à double entrée (A2) passage obligatoire pour la décontamination, avant sortie, du matériel virulent. L'entrée du matériel stérile dans la zone 3 se fait à travers le sas matériel SM₂ qui est en relation avec la zone 2.

La zone 3 comprend une pièce de cultures cellulaires et virales qui communique avec une chambre étuve réglable entre 30°C et 38°C, avec une précision de $\pm 0,5^\circ\text{C}$. Dans cette chambre sont placés les portiques mobiles de "Rollers" supportant les flacons de cultures.

La pièce de culture communique également avec une chambre froide (température de +2° à +8°C) destinée à recevoir le produit des récoltes virales en cours de transformation jusqu'à leur inactivation. Le sas SM₃ permet le passage du flacon contenant le virus inactivé vers la pièce de transfert (fin d'inactivation) en zone 2 stérile, non virulente.

NOTA. Les chambres étuves et chambres froides des trois zones peuvent être intégrées dans la construction du bâtiment, mais elles peuvent également être installées par des fabricants de chambres démontables et transformables. Cette dernière solution offre plus de souplesse en cas de passage à une technologie de culture en fermenteurs, ou d'une affectation différente donnée au bâtiment.

1.4. EQUIPEMENT

La liste ci-dessous établie donne, zone par zone, l'essentiel du matériel nécessaire à la production du vaccin rabique inactivé, absorbé.

1.4.1 Zone 1

1.4.1a Pièce des montages et des stérilisations:

- 1 autoclave à double entrée, alimenté en vapeur propre, muni d'une pompe à vide, d'un purgeur, avec enregistrement des cycles sur diagrammes. Equipement annexe: 2 chariots et 2 paniers transporteurs;
- 1 four de stérilisation à 180°C. Côtés minimales: 100 x 60 x 120 cm, avec évacuation de l'air chaud par vanne. Gamme de chauffage programmable de 50°C à 250°C et enregistrement des cycles de chauffage;
- 2 chariots de transport: 120 x 80 cm, h = 80 cm;
- 1 paillasse mobile pour montages, 200 x 80 cm, h = 90 cm;
- 1 pompe peristaltique de transfert de liquides;
- 1 appareil à souder les emballages plastiques;

1.4.1b Pièce de stockage en azote liquide:

- 4 containers de 40 litres à large ouverture, équipés de canisters (4 x 6) et de racks pour tubes ou ampoules de 2 ml et 5 ml (pour semences cellulaires);
- 1 réservoir d'azote liquide de 200 litres, placé à l'extérieur et relié à la pièce par une canalisation protégée;

1.4.1c Pièce de stocks congelés:

- 2 congélateurs à -85°C (pour semences virales) de capacité d'environ 350 litres équipés d'un dispositif de sécurité par N_2 liquide (ou CO_2).
- 1 congélateur à $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, d'une capacité voisine de 300 litres pour stockage des sérums, antibiotiques, beta-propiolactone, etc.;

1.4.1d Pièce de réserve pour petit matériel:

- 1 machine à glace pilée;
- 1 coffre (1 m^3) à carboglace.

1.4.2 Zone 2

1.4.2a Pièce de stockage du matériel stérile:

- Un système "Milli Q" ou équivalent de production d'eau pure;
- 2 chariots de transport (120 x 80 cm, h = 80 cm).

1.4.2b Pièce de filtration et répartition des milieux:

- 1 hotte à flux laminaire vertical (type Biohazard) à 2 postes, hauteur utile sur paillasse ≥ 75 cm;
- 2 bonbonnes de filtration sous pression, en acier inoxydable, de 20 litres;
- 1 bonbonne de filtration sous pression de 5 litres (idem). (Pression par air comprimé filtré ou, mieux, par azote pur anhydre).
- 2 filtres à disque plat en acier inoxydable (diamètre 293 mm), avec joints et raccords;
- 2 filtres à disque plat en acier inoxydable (diamètre 142 mm), avec joints et raccords;
- 2 agitateurs magnétiques (grand modèle);
- 2 agitateurs magnétiques (petit modèle);

- 1 pH mètre;
- 1 bain-marie chauffant (plage de 20° à 60°C), thermostaté, de capacité 30 litres;
- 1 réfrigérateur (+2° à +8°C), d'une capacité de 100 litres;
- 1 pompe doseuse de distribution-répartition (réglable de 10 ml à 1 litre).

1.4.2c Pièce de cultures cellulaires:

- 1 hotte à flux laminaire vertical (type Biohazard) à 4 postes, hauteur utile sur paillasse ≥ 75 cm. Elle peut être remplacée par un plafond laminaire au centre de la pièce (surface de travail 200 x 150 cm);
- Portiques mobiles de rotation des flacons de culture ("roller system") - voir figure numéro 8 en page 52: batterie de "Rollers" sur un portique de type Bellco. (Exemple: Rollers Bellco, 2 portiques de 9 modules, pour 180 flacons de 2 litres - côtés 76 x 62 cm, h = 2,50 m; ou 3 portiques de 6 modules, h = 1,75 m);
- 1 microscope, standard;
- 1 microscope à statif inversé.
- 1 pH mètre;
- 1 appareil vibreur d'homogénéisation des suspensions cellulaires;
- 1 bain-marie thermostaté, 30 litres;
- 2 agitateurs magnétiques;
- 1 centrifugeuse réfrigérée de paillasse, 6 000 t/m⁴, capacité 4 x 300 ml;
- 1 balance électronique, type Dyana, portée 200 kg;
- 1 réfrigérateur (+ 2° à + 8°C), 100 litres.

1.4.2d Pièce de transfert en fin d'inactivation du virus:

- 1 hotte à flux vertical à 1 poste;
- 1 échangeur de température à circulation, thermostaté;
- 1 pH mètre;
- 1 agitateur magnétique.

1.4.2e Pièce de préparation du vaccin final:

- 1 hotte à flux vertical à 2 postes;
- 1 agitateur magnétique.

1.4.3 Zone 3

Pièce des cultures et récoltes virales:

- 1 hotte à flux laminaire vertical (type Biohazard) à 4 postes, analogue à celle prévue en 1.4.2c. Elle peut de même être remplacée par un plafond laminaire central;
- 1 pompe péristaltique de transfert des liquides;.
- 1 pompe doseuse de distribution analogue à celle prévue en 1.4.2b;
- 1 microscope standard avec équipement pour la fluorescence;
- 1 microscope à statif inversé;
- 1 pH mètre;
- 1 bain-marie thermostaté;
- 4 agitateurs magnétiques (2 petits et 2 grands modèles);
- 1 balance électronique, type Dyana, portée 200 kg;.
- une centrifugeuse réfrigérée, 4 000 t/m (capacité, 6 x 1 litre);
- 2 bonbonnes de filtration sous pression en acier inoxydable de capacité 20 litres;.
- 4 carters de filtration pour cartouches filtrantes de 0,75 m², avec joints et raccords;
- 1 filtre à disque plat en acier inoxydable, diamètre 293 mm, avec joints et raccords;
- portiques mobiles de "Rollers" analogues à ceux prévus en 1.4.2c, soit 3 portiques de 9 modules ou 5 portiques de 6 modules, pour 300 flacons de 2 litres;
- 1 appareil d'ultrafiltration équipé de cassettes P.C. 100 000 avec raccords et pompe volumétrique à vitesse variable;
- 1 congélateur, de -15° à -20°C, capacité 100 litres;
- 1 autoclave à double entrée, analogue à celui décrit en 1.4.1a.

1.4.4 Réceptacles de contenance diverses, utilisables dans les différentes zones

1.4.4a 12 bidons en acier inoxydable d'une capacité de 30 litres, à col large, et fermés par bouchons à vis en inox, munis de 3 tubulures: haute, basse, et prise d'air.

1.4.4b Flacons en verre borosilicaté pyrex de diverses capacités, depuis 5 ml jusqu'à 15 litres.

1.4.4c Flacons en polypropylène ou téflon avec bouchons à vis étanches pour stockage des semences virales.

1.4.4d Cryotubes étanches de 2 et de 5 ml, pour stockage des semences cellulaires en azote liquide, ou ampoules scellables, en verre résistant à -180°C.

1.4.5 Matériel divers

Verrerie et petit matériel, usuels en virologie

1.5. PERSONNEL

Nombre et qualifications

1.5.1 Conformément aux normes générales de fabrication (Série de rapports techniques OMS, No. 658, 1981, paragraphe 2), la production de vaccin rabique est assurée par un personnel qui, pendant toute la durée des campagnes, ne manipule aucun autre agent infectieux. Le bon état de santé de ce personnel doit être contrôlé et attesté par un certificat. De plus, toutes les personnes travaillant dans les secteurs de production et de contrôle du vaccin doivent être immunisées et avoir un titre en anticorps au moins égal à 0,5 UI/ml de sérum. Les personnes non concernées par la production ou le contrôle n'ont pas accès dans les zones stériles de travail.

1.5.2 Il est recommandé de soumettre à l'approbation de l'Autorité nationale de contrôle les qualifications des personnes responsables de la production (de même que celles responsables des contrôles) qui seront chargées en tant que telles de la signature des protocoles.

1.5.3 Le personnel nécessaire pour assurer la production comprend au minimum:

- 1 scientifique responsable, chef de l'unité, ayant obtenu un diplôme d'études supérieures en biologie (3^e cycle), complétées par des études spécifiques et une expérience pratique en microbiologie et en virologie. De plus, il aura bénéficié d'un stage de formation dans un laboratoire travaillant sur la rage (obtention du virus en cultures cellulaires, analyses et contrôles);

- 1 technicien "hautement" qualifié, possédant un diplôme universitaire de sciences biologiques et ayant acquis une bonne expérience dans le domaine des cultures cellulaires, de la virologie et de la microbiologie;

- 4 techniciens spécialement formés aux techniques de cultures cellulaires, travaillant principalement en zones stériles. Il est préférable de disposer de 2 hommes et de 2 femmes. En effet, certaines manipulations délicates des cultures cellulaires sont plus souvent mieux réalisées par un personnel féminin, alors que d'autres tâches, physiquement plus pénibles, conviennent mieux à un personnel masculin;

- 2 employés de laboratoire, affectés à la zone non-stérile (zone 1).

CHAPITRE 2 : CONTROLES

2.1 INTRODUCTION

2.1.1 Certains contrôles des vaccins produits sur cultures cellulaires sont nécessairement effectués dans l'unité de production. Il s'agit de l'examen macroscopique et microscopique des cultures cellulaires avant et après l'infection par le virus, ainsi que celui des cellules "témoins". De même, le contrôle de stérilité par incubation à l'étuve des milieux filtrés avant leur utilisation est également fait "in situ".

2.1.2 A cette exception près, les contrôles du vaccin en cours de fabrication et tous les contrôles du produit fini doivent être effectués dans une unité indépendante de l'unité de production.

NOTA. Le service des contrôles doit être également capable d'assurer le contrôle des matières premières.

2.1.3 Les plans des laboratoires, les qualifications du personnel concerné, ainsi que les protocoles des contrôles doivent recevoir l'approbation préalable de l'Autorité nationale de contrôle.

2.1.4 Lorsque plusieurs vaccins sont fabriqués sur le même site, comme énoncé au Chapitre 1, paragraphe 1.3, les contrôles de laboratoire de ces divers vaccins peuvent être groupés dans un même bâtiment.

2.1.5 Les contrôles sur animaux doivent être effectués dans des installations physiquement distinctes. Elles sont décrites au Chapitre 4: animaleries.

2.1.6 L'ensemble des contrôles, c'est à dire, les épreuves in vitro, les essais sur animaux, de même que les contrôles effectués sur les lieux de la production, relèvent de l'autorité du cadre scientifique responsable vis à vis de l'Autorité nationale de tutelle.

2.2. BATIMENTS

2.2.1 Caractéristiques du bâtiment de contrôle

2.2.1a De la même façon que pour les bâtiments de production, le choix peut être fait entre une construction en "dur", un bâtiment fait de l'assemblage d'éléments préfabriqués, ou la juxtaposition de modules.

2.2.1b Il n'est pas nécessaire de disposer de zones stériles. L'ensemble étant conçu comme une zone propre ventilé par de l'air conditionné, construit avec les mêmes matériaux que ceux conseillés pour les bâtiments de production, dont les surfaces des sols, murs et plafonds sont également lisses et facilement désinfectables.

2.2.1c Dans les pièces où doivent être effectuées des manipulations stériles, celles-ci peuvent être faites soit sous protection d'un bec à gaz, soit sous hotte à flux laminaire.

2.2.1d Le bâtiment n'est pas nécessairement alimenté en vapeur et ne nécessite pas de laverie ou d'appareil de stérilisation car les petits volumes à décontaminer peuvent être traités par des antiseptiques. Les récipients et matériels divers sont, après usage, placés en containers étanches destinés à être acheminés vers la laverie centrale. D'autre part, cette laverie fournit aux laboratoires de contrôle le matériel stérile. Les milieux prêts à l'emploi peuvent être fournis par le service central de préparation des milieux.

2.2.2 Descriptif des pièces du laboratoire de contrôle

2.2.2a Le plan du service des contrôles, plan numéro 3 en page 53, donne un exemple de répartition des locaux au sein de ce laboratoire.

2.2.2b Dans cet exemple, un couloir central donne accès aux différentes pièces ayant chacune leur affectation propre. Ainsi plusieurs sections sont individualisées:

- 1 laboratoire de contrôle de stérilité (absence de bactéries, de champignons et de mycoplasmes);
- 1 laboratoire de contrôle des vaccins bactériens (2 pièces);
- 1 laboratoire de contrôle des vaccins viraux (3 pièces);
- 1 laboratoire commun d'analyses physiques, chimiques et biochimiques.

Le couloir dessert également une chambre étuve comportant 2 compartiments à températures réglables séparément, une chambre froide, une pièce de décontamination et de mise en containers étanches du matériel à autoclaver, et une échantillothèque.

A l'entrée du bâtiment se trouvent placés d'un côté les bureaux et de l'autre côté un double sas par lequel le personnel change de tenue et pénètre dans la zone de travail.

2.2.2c Dans chaque section les surfaces de travail sont calculées en fonction du volume des activités de contrôle qui dépendent à la fois de l'éventail des vaccins à contrôler et aussi du nombre de lots réceptionnés de chacun de ces vaccins.

2.2.2d En ce qui concerne les vaccins viraux, quelque soit le volume des contrôles, il est recommandé de disposer d'au moins 3 pièces de contrôle non communicantes:

- une pièce réservée aux cultures cellulaires dans laquelle aucune souche virale n'est introduite;
- 2 pièces affectées aux épreuves nécessitant l'utilisation de matériel virulent. Cette division procure une souplesse de travail et surtout une sécurité dans les contrôles en évitant de manipuler au cours d'une même journée et dans une même pièce plusieurs souches de virus différents.

2.3. EQUIPEMENT

2.3.1 Chaque section est pourvue du matériel de base spécifique de la discipline concernée.

2.3.2 Chaque pièce comporte des paillasse avec arrivée de gaz, d'air comprimé, des prises de courant, un évier, eau chaude et froide.

2.3.3 Le bâtiment est alimenté en eau déminéralisée et dispose en plus d'un poste de production d'eau pure, stérile, obtenue avec un appareil du type "Milli-Q" ou équivalent.

2.3.4 Chacune des pièces affectées aux cultures cellulaires et à la virologie est équipée d'une hotte à flux laminaire vertical, type Biohazard, à 2 postes.

2.3.5 Le laboratoire de contrôle dispose du matériel indispensable au contrôle du vaccin rabique à usage vétérinaire.

En plus du petit matériel usuel en virologie (voir liste des équipements en matériel et matières premières en pages 32 à 44), les contrôles nécessitent:

- 1 microscope équipé pour l'immunofluorescence;
- 2 compartiments réglables en étuve - l'un à 37°C, l'autre à 33°C, ($\pm 0,5^\circ$);
- et, dans la section chimie-biochimie: le matériel pour tests immuno-enzymatiques avec un lecteur multicanaux, servant aux dosages de la glycoprotéine et de la nucléocapside virales, ainsi qu'un spectrophotomètre, muni d'un équipement de lecture en u.v.

2.3.6 Bien que non-indispensables, il est souhaitable de disposer d'une étuve à CO₂ et d'une ultra-centrifugeuse permettant la sédimentation du virus rabique, et sa séparation sur gradient de saccharose, pour l'analyse qualitative de l'antigène viral obtenu.

2.3.7 Enfin, une place suffisante doit être réservée dans l'échantillothèque aux prélèvements effectués aux diverses étapes de production. Les armoires verticales, à tiroirs, sont les mieux adaptées à cet usage. L'échantillothèque doit comporter au minimum 3 armoires: une à +4°C, une à -30°C, une à -80°C.

Les échantillons de virus rabique avant inactivation sont conservés à -80°C; le virus inactivé et le vaccin final adjuvé sont conservés à +4°C.

2.4. PERSONNEL

2.4.1 De même que précédemment, l'importance des effectifs dépend du volume total des contrôles à assumer.

2.4.2 Dans tous les cas, la responsabilité de ces contrôles incombe à un directeur qui est un scientifique, ayant un diplôme d'études supérieures en sciences et possédant une solide expérience des contrôles de qualité dans le domaine des produits biologiques.

2.4.3 Il est assisté de deux adjoints, également scientifiques et expérimentés dans les techniques de contrôles usuels en bactériologie, virologie, chimie et biochimie. Il est recommandé qu'au moins l'un d'entre eux ait effectué un stage dans un laboratoire de contrôle de vaccins rabiques.

2.4.4 Pour assurer les contrôles spécifiques du vaccin antirabique, deux techniciens employés à temps partiel suffisent à cette tâche. L'un doit être formé aux techniques d'analyses (chimiques et biochimiques), l'autre aux techniques de cultures cellulaires et virales.

2.4.5 Ce personnel doit être immunisé contre la rage et soumis périodiquement à un contrôle sérologique (taux d'anticorps circulants \geq à 0,5 UI/ml de sérum).

CHAPITRE 3 : SERVICES COMMUNS

3.1 INTRODUCTION

Ces services offrent les moyens qui peuvent être mis en commun pour le fonctionnement de l'ensemble du centre de production. De ce fait, ils jouent un rôle primordial. Leur conception, les installations et les équipements doivent faire l'objet d'une étude approfondie, car toute défaillance ou insuffisance de l'un d'entre eux peut compromettre les objectifs visés. Ils comprennent:

- une laverie centrale;
- un service de préparaton des milieux;
- un service de répartition et conditionnement comportant en fin de chaine le stockage et l'expédition des vaccins;
- un magasin central;
- l'administration générale;
- le service des moyens généraux proprement dit. Ce dernier est au "coeur" de l'ensemble car il contribue en permanence non seulement au bon fonctionnement des unités de production et de contrôle mais aussi à celui des services communs précités.

3.2. LAVERIE CENTRALE

3.2.1 Caractéristiques

3.2.1a Il existe de nombreux exemples où les surfaces des laveries ont été sous-estimées. Il importe donc de définir un espace suffisant pour le lavage et la stérilisation du matériel provenant des unités de production et de contrôle. Cet espace comprend également des zones d'attente du matériel avant lavage, et de stockage après stérilisation. A titre indicatif la surface totale d'une laverie doit être à peu près le cinquième de la surface des laboratoires auxquels elle fournit ses services. Ainsi, sur le site de production tel que représenté sur le plan numéro 1, page 45, la surface prévue pour la laverie centrale est de 390 m², soit 1/5 de la surface des bâtiments installés sous le hangar central.

3.2.1b Cependant, ce rapport de surface n'est qu'un ordre de grandeur. Il doit être éventuellement modifié en fonction du volume de matériel plus ou moins important qui passe par cette laverie.

3.2.1c La laverie (plan numéro 4 présenté en page 54) comprend 4 parties principales:

- une pièce de réception du matériel sale;
- une pièce de trempage et de lavage;
- une pièce de montages et stérilisations;
- une pièce de stockage du matériel propre.

Dans chacune des pièces des espaces suffisants doivent rester libres pour la circulation sans gêne de chariots et véhicules transporteurs de matériel.

3.2.2 Equipement

3.2.2a La laverie est approvisionnée en courant électrique, en vapeur, en eau déminéralisée, et éventuellement en gaz par les services généraux. Elle a également besoin d'eau distillée. Pour satisfaire ce besoin, il y a souvent avantage à installer sur place des distillateurs à simple effet ou à double effet (bi-distillation) pour l'utilisation de l'eau soit à la sortie des appareils, soit stockée en bac en acier inoxydable, maintenue à la température de 80°C.

3.2.2b La pièce de lavage est équipée de bacs (en acier inoxydable ou revêtus intérieurement d'un plastique inerte et résistant à la chaleur). Les uns servent au trempage préalable du matériel dans un bain détersif, les autres servent au lavage à la brosse, et aux rinçages en eau déminéralisée et en eau distillée. Elle est également équipée de lave-pipettes automatiques.

Lorsque le matériel est en quantité importante et comprend des objets encombrants (grands flacons de verre, bidons en acier inoxydable, etc.), l'utilisation d'une machine à laver automatique et à programmes multiples peut être intéressante, principalement dans les pays où le coût de la main d'oeuvre est élevé.

3.2.2c La pièce de stérilisation est équipée d'un grand meuble-paillasse pour la préparation du matériel propre avant stérilisation qui comporte de nombreuses manipulations, telles que: conditionnement des pipettes dans des cylindres, rangement en boîtes des bouchons, fermetures des flacons au papier aluminium, montages des tubulures et des systèmes de raccordement, montage des filtres, etc.

La stérilisation est ensuite effectuée soit par autoclavage (bidons, montages sur tubes souples, bouchons, filtres, etc.) ou par chaleur sèche en four électrique (verrerie). Il est recommandé de disposer de 2 autoclaves de tailles différentes pour avoir une plus grande souplesse de travail. Les autoclaves et le four ont les mêmes spécifications que celles indiquées pour les appareils installés dans le bâtiment de production du vaccin antirabique (Chapitre 1, paragraphe 1.4.1a).

3.2.2d Remarques concernant le lavage du matériel venant de l'unité de production de vaccin antirabique.

- Le matériel ayant servi aux cultures cellulaires et virales parvient à la laverie après décontamination par autoclavage. Celle-ci provoque une coagulation des protéines et des débris cellulaires sur les parois des récipients. Dans ces conditions, un lavage convenable n'est possible qu'après trempage dans des bacs contenant une solution de détergent approprié (7X, par exemple) ou après traitement par une solution de trypsine. Ainsi l'utilisation de flacons de cultures en plastique, à usage unique (voir liste des équipements et matières premières), outre le fait qu'ils sont le meilleur "support" pour l'ancrage des cellules, permet en même temps de réduire considérablement la quantité de matériel à traiter en laverie pour la production de vaccin;

- Il est important de rappeler que la multiplication et la survie en bon état physiologique des cellules cultivées "in vitro" exige une parfaite propreté du matériel utilisé. C'est pourquoi, en fin de lavage, la verrerie doit être rincée en solution acide puis plusieurs fois à l'eau déminéralisée en circulation continue, puis une dernière fois en eau distillée (ou bidistillée);

- D'excellents résultats sont obtenus en effectuant le cycle complet du lavage et des rinçages en machines conçues spécialement à cet effet et dont il existe plusieurs modèles depuis l'appareil "de laboratoire" jusqu'aux modèles "industriels".

3.2.3 Personnel

- Un chef d'équipe a pour fonction d'organiser et planifier le travail en fonction des demandes des diverses unités, et de contrôler l'ensemble des opérations;

- L'équipe travaillant sous ses ordres est plus ou moins grande selon la charge de travail, et elle est répartie en plusieurs postes: réception du matériel, trempage et lavage; stérilisation; montage et emballage.

Il est toujours utile de pouvoir changer de poste les employés et en particulier d'avoir au moins deux personnes très bien formées et exercées aux procédures d'utilisation des machines (machines à laver, autoclaves, fours, etc.).

3.3. SERVICE DE PREPARATION DES MILIEUX

3.3.1 Caractéristiques

3.3.1a Etant de dimensions sensiblement inférieures à celles de la laverie, ce service peut être inscrit dans l'un des bâtiments "standard" du centre de production et de contrôle. Dans l'exemple présenté dans le plan d'ensemble (Plan numéro 1, page 45) il est situé dans le prolongement du service des vaccins viraux, au voisinage de la laverie centrale.

3.3.1b Les locaux du service de préparation des milieux comprennent plusieurs pièces (voir plan numéro 5 en page 55), soit:

- un bureau;
- un magasin de matières premières;
- une chambre froide;
- une chambre étuve à 37°C, $\pm 0,5^\circ$;
- une pièce de pesées, mélanges, mises en solutions;
- une pièce de filtration et de distribution.

La pièce de filtration constitue une zone protégée (marquée en couleur verte). Elle est alimentée en air filtré (filtres absolus) et est en surpression. Le personnel y accède par un sas où il revêt des tenues de protection.

Dans le magasin sont rangées les matières premières, exceptées celles qui doivent être gardées à une température de +2° à +8°C. Les matières premières qui peuvent être contrôlées doivent porter une étiquette bien visible montrant qu'elles ont favorablement passé le contrôle.

La chambre froide est utilisée en partie pour le rangement des matières premières thermosensibles, en partie pour le stockage des milieux prêts à l'emploi.

La chambre étuve sert à l'incubation des milieux filtrés avant prélèvements pour les contrôles.

3.3.1c Les milieux stérilisables par la chaleur sont autoclavés à la laverie centrale.

3.3.1d Rappelons d'autre part que les milieux de cultures destinés à la fabrication du vaccin antirabique sur cultures cellulaires sont de préférence livrés non filtrés au bâtiment de production qui en assure lui-même la stérilisation.

3.3.2 Equipement

L'équipement principal est constitué par:

- 1 réfrigérateur température de +2° à +8°C et de capacité 200 litres;
- 1 congélateur à température de -15 à -20°C. et de capacité 200 litres;
- plusieurs unités de filtration, dont des supports de filtres à disques plats en acier inoxydable de diamètres 293 m/m et 142 m/m avec joints et raccords;
- plusieurs bonbonnes de filtration sous pression, en acier inoxydable, de capacités 2 litres, et de 20 litres;
- des agitateurs magnétiques;
- 1 bain-marie chauffant (température de 20° à 60°) thermostaté de capacité 30 litres;
- des cuves à enveloppes chauffantes de capacités 40 l. et 120 litres;
- 2 pH mètres (d'une précision de ± 0.05 pH);
- Une cuve de mélange en acier inoxydable (capacité 150 litres) avec turbine;

Dans la zone stérile de filtration:

- une hotte à flux laminaire horizontal à 2 postes
- un appareil de répartition à pompe doseuse pour la distribution des milieux filtrés.

3.3.3 Personnel

3.3.3a Le nombre de personnes préparant les milieux peut facilement être réduit de moitié lorsqu'on utilise des milieux secs du commerce (en poudre) qui contiennent l'essentiel des constituants requis et qui ont cet avantage d'être de qualité constante.

3.3.3b Le service doit être placé sous la responsabilité d'un scientifique ayant une bonne expérience de la préparation des milieux en grands volumes.

3.3.3c Il a sous ses ordres des techniciens qui doivent avoir reçu une formation spéciale. Dans la mesure du possible, il y a avantage à former ce personnel sur place.

Comme estimation approximative du nombre de personnes nécessaires, interchangeables aux divers postes de travail, on admet qu'une personne est requise pour 2 000 litres de milieux et réactifs divers à préparer dans une année.

3.4. SERVICE DE REPARTITION ET DE CONDITIONNEMENT

3.4.1 Introduction

Ce service a pour fonction la répartition des divers vaccins inactivés produits sur le site. Si des vaccins vivants sont produits, il est préférable de les répartir en fin de chaîne de fabrication. Sinon, une pièce du service de répartition doit être réservée à ces produits.

Le service de répartition doit être conçu de façon à assurer la protection des produits contre toute contamination extérieure ou intérieure, donc comme une zone stérile, protégée.

3.4.2 Caractéristiques du bâtiment

3.4.2a Les caractéristiques générales de ce bâtiment sont les mêmes que celles décrites pour le bâtiment de production du vaccin antirabique (voir Chapitre 1, paragraphe 1.3.2).

3.4.2b La zone stérile est alimentée en air conditionné et filtré. Elle doit être étanche et en surpression.

De même que dans le bâtiment rage, l'entrée en zone se fait par un sas double (hommes et femmes) où le personnel revêt une tenue de protection (en emballage stérile).

De même, toutes les surfaces doivent être lisses, ne retenant pas la poussière, et facilement désinfectables.

Un équipement de désinfection par vapeurs de formol doit être prévu pour le traitement de chaque pièce séparément.

Ces pièces sont alimentées en électricité, gaz, oxygène, air comprimé.

3.4.2c Le bâtiment ne comporte pas de laverie ni d'équipement de stérilisation dans la mesure où la laverie centrale, qui en est proche, fournit le matériel stérile en containers étanches.

3.4.3 Descriptif des pièces et des annexes situées dans le bâtiment

3.4.3a Le plan du service de répartition et de conditionnement (plan numéro 6, page 56) montre la disposition des pièces de répartition et de conditionnement, situées à l'intérieur d'une zone stérile, où la circulation se fait par un couloir latéral.

3.4.3b De part et d'autre de cette zone stérile le bâtiment abrite:

- à l'entrée - un bureau, une chambre froide destinée aux produits en vrac en attente de répartition, et l'accès aux sas d'entrée en zone stérile;
- en sortie de zone stérile, et en communication par un sas - une pièce d'emballage des produits conditionnés pour leur expédition.

3.4.3c Ce local a pour annexe une chambre froide de stockage. D'autre part, il ouvre sur un quai d'embarquement à l'extérieur.

3.4.3d Les dimensions des locaux doivent être adaptées aux volumes de la totalité des produits à répartir.

Rappelons, en ce qui concerne le vaccin antirabique à usage vétérinaire, que 500 000 doses annuelles réparties en 20 lots successifs représentent pour chaque lot 25 litres de vaccin à distribuer en ampoules unitaires (1 ml) ou en flacons multidoses (ces derniers ne doivent être utilisés que pour des campagnes de vaccination de masse).

Notons également que parfois la préférence est donnée à un volume de 2 ml par dose pour minimiser les pertes du vaccin à l'emploi, auquel cas les quantités de vaccin à répartir sont doublées.

3.4.3e Pièces de la zone stérile:

- Dans le cadre d'un service central de répartition et de conditionnement, au minimum 2 pièces de répartition doivent être prévues de façon à pouvoir mettre en ampoules ou en flacons des vaccins différents au cours d'une même période de travail. Pour parfaire la sécurité des opérations, l'accès à ces pièces se fait par une entrée (sas) à deux portes;

- Faisant suite aux pièces de répartition, une pièce de contrôle est installée pour le mirage des ampoules ou flacons. L'inspection des ampoules ou flacons contenant en phase liquide une suspension particulaire plus ou moins trouble est effectuée de manière visuelle: c'est le cas du vaccin antirabique. Seul le contrôle des produits en solution limpide peut être fait par des machines trieuses. Mais ces dernières sont d'un coût élevé;

- La pièce d'étiquetage et de conditionnement en boîtes est la dernière pièce de la zone stérile. Les opérations peuvent y être faites manuellement, ou avec l'aide de machines plus ou moins sophistiquées. Il est également possible de réduire les manipulations dans cette pièce, si les locaux de répartition sont équipés de machines assurant à la fois la répartition et l'étiquetage des récipients.

3.4.3f Dans la pièce d'emballage un espace suffisant doit être réservé pour le stockage de boîtes, cartons ou caisses servant à préparer les expéditions.

3.4.4 Equipements

3.4.4a Pièces de répartition:

- Elles sont équipées de machines à répartir choisies en fonction des récipients à remplir, des volumes unitaires, et des exigences de travail (ampoules ou flacons, types de fermeture, cadences, possibilité ou non d'étiquetage simultané);

- L'alimentation en air stérile dans ces pièces doit permettre la répartition des vaccins dans des conditions rigoureuses d'aseptie. C'est pourquoi l'air stérile, après passage sur des filtres absolus, peut être diffusé dans les pièces par des bouches conventionnelles, mais une méthode plus efficace consiste à créer depuis le plafond une "tente" d'air laminaire vertical au dessus et autour de la machine à répartir. Une autre méthode, moins onéreuse, consiste à placer les machines sous des hottes (type Biohazard) montées sur pieds mobiles et munies de volets latéraux démontables;

- Le petit matériel comporte essentiellement des agitateurs magnétiques et des containers à double enveloppe pour la réfrigération des flacons contenant des vaccins thermosensibles.

3.4.4b Pièce de contrôle optique:

Elle est équipée d'une visionneuse à écran grossissant, et éventuellement d'une trieuse automatique.

3.4.4c Pièce de conditionnement:

Elle est dotée du petit matériel d'étiquetage manuel, et éventuellement, d'une machine automatique.

3.4.4d Pièce d'emballage:

Pour un emballage manuel il suffit de disposer d'une grande table de manutention. Dans la chambre froide voisine, des rayonnages doivent délimiter des espaces séparés, pouvant être aisément distingués par des codes pour ne pas mélanger les stocks de produits différents.

3.4.4e Des chariots de transport doivent être disponibles dans le bâtiment. Il conviendrait de disposer au minimum de: 1 chariot à l'entrée, 2 en zone stérile et un dans l'aire d'emballage de stockage et d'expédition.

3.4.5 Personnel

Le nombre de personnes employées dépend du volume de travail réparti sur l'année. Au sein d'une petite équipe, il est utile que les employés soient interchangeableables à différents postes.

Le personnel est placé sous les ordres d'un chef d'équipe qui supervise l'ensemble des activités, et tient l'inventaire des stocks de produits. Il est très utile que le chef d'équipe, ou un autre employé du service, ait les capacités suffisantes pour effectuer les réglages courants sur les machines.

3.5 AUTRES SERVICES COMMUNS

3.5.1 Magasin central

Des locaux séparés (voir plan numéro 1 en page 45) ou inclus dans l'un des bâtiments doivent être réservés pour la réception et le stockage des matières premières, du petit matériel en réserve, et des principales pièces détachées nécessaires aux réparations et à l'entretien du gros matériel.

Il faut aussi tenir compte de l'obligation de garder certains produits à basse température.

Il convient également de prévoir, pour les matières non contrôlées, un emplacement de stockage distinct de celui où se trouvent les matières acceptées par le service de contrôle interne à l'établissement et reconnues par un étiquetage portant les codes et numéros de contrôle.

Dans un site qui produit plusieurs types de vaccins, deux personnes au minimum sont nécessaires pour assurer la gestion du magasin central.

3.5.2 Administration

Le bâtiment administratif doit être implanté de préférence près de l'entrée du campus dans un environnement agréable, à l'abri d'odeurs ou de bruits gênants.

Il comporte des bureaux en nombre suffisant pour la direction, les secrétariats, la comptabilité et les archives. Ces dernières collectent, entre autres documents, la totalité des fiches où sont répertoriés les principales données et les résultats en conformité avec les protocoles de production et de contrôle. Ces fiches concernent chaque lot des différents vaccins fabriqués. Pour le vaccin antirabique à usage vétérinaire on trouvera des modèles de fiches dans la publication OMS, Série de rapports techniques, No 658, 1981, annexe 3.

Il est également souhaitable d'inclure dans le bâtiment une salle de réunion pouvant également faire office de bibliothèque, ainsi qu'un service médical comportant une infirmerie dotée d'une pharmacie d'urgence et un cabinet pour les visites d'un médecin.

Enfin, s'il n'existe pas de commodités pour prendre des repas à l'extérieur, une cantine doit être prévue car les règles d'hygiène élémentaire et la sécurité interdisent toute entrée et toute consommation de denrées alimentaires dans les laboratoires et leurs annexes.

3.5.3 Moyens généraux

3.5.3a Le service ainsi nommé est à la fois le cœur et le poumon de l'ensemble. Il a donc un rôle primordial. C'est à la fois le fournisseur d'énergies, d'eau, d'air ventilé, de chaleur, de froid, etc., et le centre de maintenance des équipements (entretien et interventions d'urgence).

3.5.3b Une étude détaillée de l'ensemble des besoins à couvrir est par conséquent nécessaire dès que les objectifs de production sont connus. Il est recommandé de majorer dès ce moment les besoins si une croissance de la production ou la création d'unités nouvelles est projetée à court ou moyen terme.

Etant donné les compétences particulières qui sont requises, l'estimation de ces besoins, la définition des machines et équipements divers, ainsi que les plans de la centrale et des réseaux de distribution doivent être faits en étroite collaboration avec des ingénieurs spécialisés dans ces domaines.

3.5.3c Les principales rubriques concernant les activités de ce service sont les suivants:

- Alimentation en électricité. Elle provient généralement d'une ligne extérieure sous haute tension; un transformateur est installée à l'entrée du campus. Dans le bâtiment central des services généraux la distribution est faite vers chaque bâtiment à partir d'un tableau central de commandes. Dans chaque bâtiment les lignes alimentant chaque local sont tirées à partir d'armoires protégées (courant tri-phasé). Les dispositifs de sécurité adaptés à chaque cas particulier doivent être installés.

D'autre part il est indispensable de palier à toute panne ou coupure du courant. A cet effet un ou plusieurs groupes électrogènes doivent être placés dans le bâtiment des moyens généraux, ayant une puissance suffisante pour alimenter en priorité les chambres étuves, chambres froides, congélateurs, appareils de cultures, et animaleries. Une cuve pour le fuel doit être installée à proximité;

- Alimentation en vapeur. Dans le bâtiment une batterie de chaudières fournit la vapeur nécessaire, en particulière pour la stérilisation du matériel (autoclaves, ou fermenteurs "in situ");

- Alimentation en eau. Eau naturelle et eau déminéralisée, produite par passage sur des échangeurs, groupés également dans le bâtiment central des services généraux;

- Ventilation des bâtiments. Du fait de la complexité des équipements en ventilation, seuls des ingénieurs et des techniciens spécialistes peuvent recommander les systèmes les mieux adaptés à chaque cas en fonction des conditions climatiques, du volume des locaux et des particularités des différents laboratoires, en tenant compte aussi des zones stériles qui doivent être alimentées en air filtré par des circuits de circulation indépendants;

- Traitement des déchets. Les eaux usées sont évacuées dans une station d'épuration, tandis que la destruction des déchets solides est réalisée par incinération.

3.5.3d Le personnel du service des moyens généraux a pour mission d'assurer les prestations ci-dessus énumérées de même que l'entretien et la maintenance des installations. Il doit aussi pouvoir effectuer des réparations d'urgence et confectionner certains petits appareils et outils divers. C'est pourquoi il est utile de doter ce service d'ateliers de travail. Ces derniers portent le numéro 10 sur le plan d'un ensemble de productions biologiques (plan numéro 1 en page 45).

Le chef du service doit être un ingénieur hautement qualifié et expérimenté. Il doit être assisté par un ou plusieurs ingénieurs de maintenance.

Une équipe doit être formée de personnes appartenant à divers corps de métiers, comprenant: electricien(s), electronicien(s), mécanicien(s), chauffagiste(s), frigoriste(s), plombier(s), menuisier(s).

Il est également utile que ce personnel soit formé (sur place) aux techniques de lutte contre l'incendie.

CHAPITRE 4 : ANIMALERIES

4.1 INTRODUCTION

Les contrôles sur animaux dépendent directement du service central des contrôles (voir Chapitre 2, paragraphe 1.6).

Cependant, ils sont effectués dans des animaleries qui doivent être physiquement séparées des laboratoires et dans la mesure du possible logées dans un bâtiment spécial (blocs 14a et 14b), en marge du centre de production et de contrôle, comme représenté dans le plan d'ensemble, plan numéro 1 en page 45.

De même, le personnel animalier ne doit avoir aucune activité dans les laboratoires.

4.2. ANIMALERIES CENTRALES POUR PETITS ANIMAUX DE LABORATOIRE

4.2.1 Selon les vaccins produits sur le site, les contrôles nécessitent l'utilisation en nombre plus ou moins important d'animaux d'espèces différentes tels que souris, cobayes, lapins, etc., qui sont ou bien achetés au fur et à mesure des besoins ou bien proviennent d'un élevage sur place. Ce choix doit être fait en fonction des ressources locales et également en fonction des coûts.

4.2.2 Pour chaque espèce animale il est recommandé de disposer dans l'animalerie de pièces séparées (a) pour élevage (si nécessaire), (b) pour le stockage des animaux en attente d'utilisation, (c) pour l'observation des animaux en cours de contrôle.

4.2.3 Les animaleries doivent être ventilées en renouvelant 10 à 15 fois l'air/heure, en respectant un taux d'humidité relative compris entre 4° et 65°C et une température ambiante comprise entre 18° et 24°C.

4.2.4 Il faut également disposer en annexe d'un local suffisamment spacieux pour le lavage et la stérilisation du matériel sale, le stockage du matériel propre, de la nourriture et des litières.

4.2.5 Les principales indications relatives à la construction, à l'équipement et au fonctionnement de ces animaleries peuvent être consultées dans le Manuel OMS (document BLG/UNDP/78.1) qui a pour objet la production et le contrôle de vaccins bactériens.

- (Un plan d'une animalerie centrale (plan numéro 7) est présenté en page 57)

4.3. ANIMALERIES PARTICULIERES AUX CONTROLES DU VACCIN ANTIRABIQUE A USAGE VETERINAIRE

4.3.1 Nature des contrôles sur animaux

4.3.1a Les contrôles du vaccin antirabique sont ceux qui figurent dans la publication OMS, Série de rapports techniques, No 658, 1981, comprenant:

- un contrôle d'absence de toxicité anormale effectué sur souris et sur cobayes;
- des contrôles d'inactivation et d'innocuité sur souris;

- un contrôle d'activité sur souris selon le test du NIH, par vaccination suivie d'épreuve virulente.

4.3.1b Des contrôles de stabilité au moyen du même test (OMS, Série de rapports techniques No 709, 1983, paragraphe 5.4).

4.3.1c D'autre part, il est également nécessaire d'évaluer l'antigénicité du vaccin sur l'espèce cible, c'est à dire le chien, par la vaccination suivie de prises de sang pour dosages des anticorps spécifiques. Il est aussi important d'estimer la durée de protection conférée par un vaccin nouvellement fabriqué sur les premiers lots de production. Cela nécessite de conserver des chiens vaccinés pendant 1 an, 2 ans, voire 3 ans avant de les éprouver par une souche sauvage virulente en même temps que des témoins.

4.3.2 Caractéristiques des animaleries utilisées pour les contrôles du vaccin antirabique

4.3.2a En raison des risques de contamination par le virus rabique, seul le contrôle de toxicité anormale du vaccin fini peut être effectué dans l'animalerie centrale.

4.3.2b Tous les tests comportant l'inoculation de virus-vaccin avant l'inactivation, ou/et de souches d'épreuves, doivent être pratiqués dans des locaux séparés de l'animalerie centrale et réservés à cet usage (voir le plan numéro 1 d'un ensemble de productions biologiques, page 45).

4.3.2c Deux types d'animaleries sont nécessaires au contrôle du vaccin antirabique à usage vétérinaire: une animalerie pour souris et un chenil.

4.3.2d Il est important de bien savoir que la construction d'un chenil conçu et équipé pour des épreuves virulentes qu'impliquent l'utilisation d'une souche sauvage de virus rabique, de même que son fonctionnement, représentent une lourde charge pour la production. Il faut noter également que ces épreuves sur chiens ne sont généralement effectuées que pour quelques lots de vaccins, au début de la production; elles servent en effet à contrôler sur l'espèce concernée la protection conférée par ce vaccin, obtenu selon un protocole de fabrication définitivement fixé. C'est pourquoi, dans chaque Etat, il conviendrait d'étudier la possibilité de réaliser ces épreuves dans un établissement du pays (ou à l'étranger) qui serait déjà doté d'une animalerie d'isolement suffisamment protégée et qui accepterait cette prise en charge (par exemple: dans un centre régional d'études sur la rage).

4.3.2e Si le contrôle sur chiens est limité à la vaccination et à des prises de sang pour titrages d'anticorps, un chenil conventionnel d'une capacité de 15 à 20 chiens est suffisant. Les animaux peuvent être placés en cage dans une pièce fermée, ou bien logés dans des niches ouvrant sur des travées cimentées, entourées de grilles. Les annexes de ce chenil comportent un local pour stockage du matériel et de la nourriture, et une pièce mesurant environ 8 m² équipée d'une table de contention pour les prises de sang.

4.3.2f Par contre, si l'on doit installer un chenil pour des épreuves virulentes sur chiens, il faut le placer dans un bâtiment fermé où il constitue une zone isolée, en conditions d'étanchéité comparables à celles existant dans le bâtiment de production du vaccin antirabique sur cultures cellulaires. Pour des raisons pratiques il y a avantage à installer dans le même bâtiment l'animalerie des contrôles sur souris qui forme une seconde zone, distincte du chenil, et qui ne nécessite pas le même degré de protection (excepté si on y manipule une souche de virus sauvage).

Un exemple de la disposition de ces locaux est donné dans le plan d'une animalerie pour le contrôle du vaccin antirabique sur souris et sur chiens (plan numéro 8) en page 58.

Afin de renforcer la sécurité, le bâtiment est lui-même isolé du milieu extérieur par un haut mur d'enceinte (environ 4 m), avec 2 portails coulissants pour l'entrée. Il doit être conçu pour empêcher la pénétration d'animaux "sauvages" (petits rongeurs en particulier).

4.3.3 Animalerie pour souris

4.3.3a Cette animalerie comprend:

- une entrée par un couloir avec sas pour le personnel qui y change de vêtement de travail, et de chaussures. Par ce même sas sont introduits les souris "neuves", le matériel, les aliments et la nourriture;
- un magasin-réserve pour le stockage de la nourriture et des litières;
- 2 pièces pour le logement des souris (en boîtes de 5 et 10) sur étagères, communiquant chacune avec un box d'inoculation. La première pièce est réservée aux vaccinations, la seconde aux épreuves virulentes. Il n'existe pas de local pour stocker les souris, car celles-ci doivent être introduites dans l'animalerie juste avant leur utilisation;
- en sortie, un sas de décontamination, par formol ou autre procédé actif, où l'on place les sacs poubelles contenant litières, déchets ou cadavres avant de les incinérer. Le matériel est immergé dans une solution antiseptique (formol ou eau de javel) avant d'être envoyé en laverie.

4.3.3b Pour contrôler la production annuelle de 20 lots de vaccin, tels que prévus dans ce guide (mais indépendamment de la dimension des lots), l'animalerie doit être équipée pour le logement dans un même temps de 300 souris, en 60 cages. Des cages constituées d'un bac en plastique, recouvert d'une grille inox avec mangeoire et biberon, le tout stérilisable par autoclavage, sont les plus convenables. La figure numéro 9 en page 59 montre un modèle de ces cages.

4.3.3c Il est recommandé de ventiler cette animalerie en y créant une légère surpression et de décontaminer l'air en sortie par passage à travers un conduit où la température est portée à 180°C (ou un tout autre système actif).

4.3.4 Chenil "isolé" pour vaccinations suivies d'épreuves virulentes

4.3.4a L'ensemble des locaux formant le chenil constitue une zone hautement isolée de l'extérieur. Cette zone est matérialisée sur le plan d'une animalerie protégée (plan numéro 8) en page 58. Elle forme un ensemble étanche, dont la ventilation est réglée pour y créer une pression négative.

L'air en sortie d'extraction doit également être stérilisé par brûlage à travers un conduit à 180°C.

Les eaux usées (eaux de lavages du chenil en particulier) doivent être conduites dans une cuve de décontamination, avant rejet vers l'extérieur.

Toutes ces mesures de sécurité sont justifiées par la haute virulence des souches du virus d'épreuve.

4.3.4b Ce chenil comprend:

- un sas d'entrée pour le personnel, avec douche et compartiment d'habillement en tenue complète de protection;
- un sas d'entrée pour le matériel propre, la nourriture, et par lequel on fait aussi entrer les chiens d'expérience;
- l'animalerie, axée sur un couloir central, avec sols comportant des pentes suffisantes pour le drainage des eaux de nettoyage, est dotée de plusieurs points d'eau acheminée sous pression. Les chiens sont logés de chaque côté du couloir dans des boxes de sécurité à structures métalliques, dont des modèles sont présentés sur les figures numéros 10 et 11 en page 60;
- l'allée centrale communique avec: une pièce laboratoire équipée d'une hotte à flux vertical à 1 poste, type Biohazard, pour la préparation des suspensions du virus rabique d'épreuve; une pièce avec table de contention pour les inoculations et prélèvements sur chiens; et une pièce-réserve pour le stockage de matériel et de la nourriture;
- en sortie de l'animalerie, une pièce équipée d'un autoclave à double porte (1 à 2 m³) pour la décontamination du matériel et des vêtements. Il sert également à la stérilisation des déchets solides et des cadavres d'animaux placés préalablement dans des sacs poubelles en plastique.

4.3.4c A l'extérieur du chenil, en prolongement de la sortie d'autoclave, les produits stérilisés sont évacués par un sas de décontamination des surfaces d'emballage qui est commun avec l'animalerie pour souris. Une fois évacués à l'extérieur du mur d'enceinte, les sacs de déchets et les cadavres d'animaux sont brûlés dans l'incinérateur, tandis que le matériel est dirigé vers la laverie pour son recyclage.

4.3.5 Personnel

4.3.5a Le personnel est obligatoirement vacciné contre la rage et est soumis à un suivi périodique (8 à 12 mois) du taux des anticorps neutralisants spécifiques.

4.3.5b Si l'animalerie souris et le chenil sont groupés dans un même lieu, deux personnes suffisent au fonctionnement de l'ensemble.

4.3.5c Il est recommandé qu'au moins l'un des animaliers ait effectué un stage de formation pratique dans un centre de contrôle sur animaux, et spécialement dans une unité contrôlant ou étudiant la rage canine.

ANNEXE 1

Liste des équipements en matériel
et des principales matières
utilisés pour la production et le contrôle
du vaccin antirabique vétérinaire

Cette liste ne comprend que les principaux équipements, petit matériel et fournitures diverses les plus usuels.

Elle est complétée par l'indication de fabricants ou revendeurs. Cependant, il existe le plus souvent d'autres fournisseurs d'appareils ou produits équivalents. Ceux qui sont cités ne font l'objet d'aucune préférence de la part de l'OMS.

A: EQUIPEMENT

NOMENCLATURE	FOURNISSEURS POTENTIELS	PRIX APPROXIMATIF PAR UNITE en 1986 (HT) (Francs français)
<u>1. Stérilisation</u>		
- Autoclaves (1-2m ³) avec programmes automatisés	AMSCO, USA OLSA, Italie LEQUEUX, France	300 000
- Fours Pasteur	LEQUEUX, France HERAEUS GmbH, RFA	100 000
<u>2. Lavage</u>		
- Machines à laver: modèle laboratoire	HAMO (Flobio France - distributeurs) GALLAY, Suisse	25 000
- modèle industriel	BETTER BUILT Machinery Corp., USA	
- Machines à laver les ampoules ou flacons pour répartition	ARENCO GmbH, RFA STRUNCK & Co., RFA STRUERS, Danemark	
- Machine à laver les cages d'animaux	BETTER BUILT Machinery Corp., USA	
<u>3. Production d'eau</u>		
- Déminéralisateurs à lits séparés (100 l./heure)	WATCO, France	100 000
- Distillateurs	OLSA, Italie	
- Générateurs d'eau pure - système "Milli Q" (100 l./heure)	MILLIPORE CORPORATION, USA	50 000

NOMENCLATURE	FOURNISSEURS POTENTIELS	PRIX APPROXIMATIF PAR UNITE en 1986 (HT) (Francs français)
4. Répartition		
- Machines à répartir	ARENCO GmbH, RFA STRUNCK & Co., RFA STRUERS, Danemark	
- Machines à imprimer	HAPA A.G.	
- Pompes doseuses séquentielles type Perifill	BIOBLOCK Scientific, France	18 000
5. Froid		
- Containers pour sémences en azote liquide (40 l.) (pour 180 ampoules de 2 ml.)	Société AIR LIQUIDE, France BIOBLOCK Scientific, France	6 000
- Congélateurs à -30°C (300 l.)	FRIGIDAIRE KELVINATOR (Flobio France - distributeurs)	4 000
- Congélateurs à -85°C (380 l.)	FROID - LABO REVCO (Flobio France - distributeurs)	50 000
- Machines à glace pilée	INCO - ZIEGRA, RFA	15 000
- Réfrigérateurs +2+8°C (200 l.)	FRIGIDAIRE KELVINATOR (Flobio France - distributeurs)	4 000

NOMENCLATURE	FOURNISSEURS POTENTIELS	PRIX APPROXIMATIF PAR UNITE en 1986 (HT) (Francs français)
6. <u>Chaud</u>		
- Etuves de laboratoire, vol. 110 l.		6 000
- Etuves à CO ₂	ASSAB (Flobio France - distributeurs)	38 000
- Bains thermostatés (cuve 20 l. et thermostat)	BIOBLOCK Scientific, France ROUCAIRE, France	5 000
- Cuves acier inox à double enveloppe - avec échangeurs de chaleur.	ROUCAIRE, France	25 000 à 35 000
7. <u>Hottes à flux laminaires</u>		
Avec filtres absolus HEPA type BIOHAZARD (0.3u) (air en recyclage UV - et Guillotiné)	FLOW G. Luc. Company, USA GELMAN Instrument, Italie E.S.I., France A.D.S., France N.E.U., France	
Hottes à 1 poste		30 000
Hottes à 2 postes		40 000
Hottes à 4 postes		100 000

NOMENCLATURE	FOURNISSEURS POTENTIELS	PRIX APPROXIMATIF PAR UNITE en 1986 (HT) (Francs français)
8. Filtration		
- Filtres plats à membranes avec accessoires diamètre 142 m/m diamètre 293 m/m	SARTORIUS France SARTORIUS-WERKE, RFA MILLIPORE France	diamètre 142: 15 000 diamètre 293: 20 000
- Carters de filtration avec accessoires pour cartouches 0,75 m ²	PALL France	30 000
- Appareil de contrôle d'intégrité des membranes	SARTORIUS France SARTORIUS-WERKE, RFA	15 000
- Bonbonnes de filtration sous pression 20 l. 5 l.	SARTORIUS France SARTORIUS-WERKE, RFA	10 000 8 000
9. Concentration		
Appareil d'ultrafiltration (sur cassettes à membranes: pc = 100 000)	MILLIPORE France	80 000
Pompe volumétrique à vitesse variable	BIOBLOCK Scientific, France	5 000
10. Mélanges		
Cuve de mélange en acier inox (200 l.) + turbine	LABO. MODERNE, France	12 000

NOMENCLATURE	FOURNISSEURS POTENTIELS	PRIX APPROXIMATIF PAR UNITE en 1986 (HT) (Francs français)
<u>11. Pesées</u>		
- Balances universelles pesée 3-4 kg. précision 0,1 g.	METTLER, Suisse SARTORIUS France	7 000
- Balances d'analyses 200 g.; précision 0,1 mg.	SARTORIUS-WERKE, RFA	18 000
- Balances industrielles 150 kg. précision 1 g. type DYANA		7 000
<u>12. Centrifugation</u>		
- Centrifugeuses réfrigérées 6000 t/m 4x300 ml. 6000 t/m 6x1 l.	SIGMA	35 000 70 000
- Ultracentrifugeuse	BECKMAN Instrument Inc., USA	130 000
<u>13. Cultures cellulaires et virales</u>		
- Système "Roller" module de base (10 x flacons de 2 litres)	BELCO Equipment System, USA	25 000
- Etages supplémentaires		5 000
- Flacons en verres	BELCO Equipment System, USA	

NOMENCLATURE	FOURNISSEURS POTENTIELS	PRIX APPROXIMATIF PAR UNITE en 1986 (HT) (Francs français)
14. <u>Microscopes</u>	OLYMPUS, France	
- Binoculaires à 3 objectifs	ZEISS, RFA	8 000
- Statif normal ou inversé	ZEISS, RFA	à 12 000
- Equipement pour fluorescence		20 000
15. <u>pH mètres</u>		
- pH mètre numérique classique	BECKMAN Instrument Corp., USA	3 500
- pH mètre "de poche"	BIOBLOCK Scientific, France	1 300
16. <u>Tests</u> <u>immuno-enzymatiques</u>		
- Equipement titertek avec lecteur multicanaux et imprimante	FLOW laboratory, USA	50 000
17. <u>Homogénéisation</u>		
- Système vibreur étanche/flacon de 10 l.	CHEMAP A.C., Suisse	
18. <u>Cages pour animaux</u>		
- souris	IFFA-GREDO, France	
- chiens		

19. Petit matériel divers

Plusieurs fabricants. Peuvent être obtenus par les principaux revendeurs de matériel de laboratoire.

- Agitateurs magnétiques
- Agitateurs type vortex
- Agitateurs de microplaques
- Pompes péristaltiques de transfert "Masterflex"
- Bidons en acier inox de 30 litres - type fûts à bière
- Becs Meker
- Pincés hémostatiques
- Pincés de serrage à vis
- Cellules de comptage
- "Aid-pipettes" électriques
- Micropipettes type Eppendorf

20. Verrerie

Qualité verre borosilicate - "Pyrex"

CORNING GLASS WORKS, Corning, NY 14830, USA
JENAER GLASSWERK SCHOTT U.G. Mainz, RFA

- Flacons cylindriques classiques
Capacité depuis 2 ml. à 500 ml.
- Flacons cylindriques gradués
Capacité 1 l., 2 l., 5 l., 10 l., 15 l.
- Erlans, éprouvettes, pipettes de diverses capacités,
tubes à essais, etc.

21. Plastiques autoclavables

- Flacons cylindriques, éprouvettes, entonnoirs, etc.
- Flacons en polycarbonate et polypropylène avec bouchons à vis étanches pour stockage à -85°C.
- Tubes à vis et bouchons étanches pour prélèvement (5-10-20 ml.)
- Bouchons en silicone Rhodorsil de diverses tailles (diamètre de 24 à 61 m/m)
- Raccord cannelés en polypropylène, des trois formes en I, en T et en Y.
- Tubulures souples (de différents diamètres) en silicone

22. Plastiques à usage unique

- Tubes spéciaux à fermeture étanche pour stockage de sémences en azote liquide (en immersion)
- Pipettes (sous emballage stérile) (de 1 à 10 ml.)
- Cones (sous emballage stérile) pour pipettes Eppendorf
- Microplaques à 96 trous + couvercle (stériles)
- Seringues à usages uniques (stériles avec aiguilles) de 1,2 et 5 ml.
- Vacutainers pour prises de sang
- Tuyau souple en Rhodonsil (diamètre 8x12 et 8x14)
- Gants de chirurgie (latex) stériles
- Filtres à air à usage unique type pneumofiltre avec embouts cannelés, stériles
- Sacs "poubelle" autoclavables
- Flacons pour cultures cellulaires (traités spécialement "TC")
Fabricants principaux:
FALCON
CORNING
GREINER
- Flacons plats de surface 25, 75 et 150 cm²
- Flacons cylindriques pour rollers, de surface 850 cm²
(prix par quantité: Rollers 850 cm² entre 30 et 40F)

23 Vêtements de protection

Société ADS, France

- Combinaisons (plastifiées, ininflammables)
- Chaussures et bottes
- Cagoules, masques, bonnets,
- Lunettes

(coût approximatif 2 000 Francs français par équipement complet)

B: MILIEUX ET PRINCIPALES MATIERES PREMIERES

1. Milieux de cultures cellulaires et virales

Fabricant: FLOW ou GIBCO

	<u>quantité par lot</u>	<u>quantité pour 20 lots</u>	<u>Prix total approx. en Francs français (1986)</u>
Milieu MEM (poudre qsp. 50 litres)	100.0 l.	2 000 l.	24 000
Sérum de veau foetal	3.5 l.	70 l.	56 000
Sérum de veau nouveau-né	3.5 l.	70 l.	14 000
Bovine Sérum Albumine FV (poudre)	75.0 g.	1 500 g.	15 000
Bouillon Tryptose Phosphate Broth	5.0 l.	100 l.	5 000

2. Trypsine
1/250

Fournisseurs: FLOW-DIFCO-GIBCO, etc.

Sol. en PBS sans Ca-Mg	15 g.	300 g.	6 000
------------------------	-------	--------	-------

3. Additifs: acides aminés, sucres, sels minéraux, etc.

Fabricant: MERK

	<u>quantité par lot</u>	<u>quantité pour 20 lots</u>	<u>Prix total approx. en Francs français (1986)</u>
- Tricine	2 kg.	40 kg.] approx. 16 000
- L glutamine	500 g.	10 kg.	
- L histidine	50 g.	1 kg.	
- L alanine	25 g.	500 g.	
- Glycocolle	100 g.	2 kg.	
- Saccharose		150 kg.	
- Glucose		2 kg.	
- Sorbitol		4 kg.	
- Tween 80		1 l.	
- Tween 20		1 l.	
- Bicarbonate de sodium		5 kg.	
- Chlorure de calcium		1 kg.	
- Sulfate de magnésium		0.5 kg.	
- Chlorure de magnésium		0.5 kg.	
- Phosphate monosodique		1 kg.	
- Phosphate disodique		0.5 kg.	
- Chlorure de sodium		20 kg.	
- Citrate trisodique		2 kg.	

4. Agent d'inactivation du virus

Fabricant: Société FLUKA

Bétapropiolactone (à conserver à -20°C.)	65 ml.	1 300 ml.	13 000
---------------------------------------------	--------	-----------	--------

5. AdjuvantFabricant: SUPERFOS Speciality Chemicals, 2950 Vedbaek, Danemark

	<u>quantité par lot</u>	<u>quantité pour 20 lots</u>	<u>Prix total approx. en Francs français (1986)</u>
Alhydrogel	3.500 l.	70 l.	3 000

6. Divers

- Détergeant 7 x pour trempage de la vaisselle (Société FLOW)
- Alcool à 90°
- Lessive de soude
- Acide chloridrique
- Formol à 40%
- Ammoniaque etc

7. Réactifs particuliers aux tests immuno-enzymatiques et à l'immunofluorescence

- Eau oxygénée
 - Orthophenylène diamine
 - Anticorps conjugués à la peroxydase
 - Antigènes de référence
 - Anticorps antinucléocapside fluorescents
- } Fabricant:
Institut Pasteur de Paris

Coût approximatif du total des milieux et réactifs utilisés dans une année -
170 000 F. pour 500 000 doses, soit approximativement 0,32 FF/dose.

C: BATIMENTS1. Constructeurs et installateurs de bâtiments préfabriqués

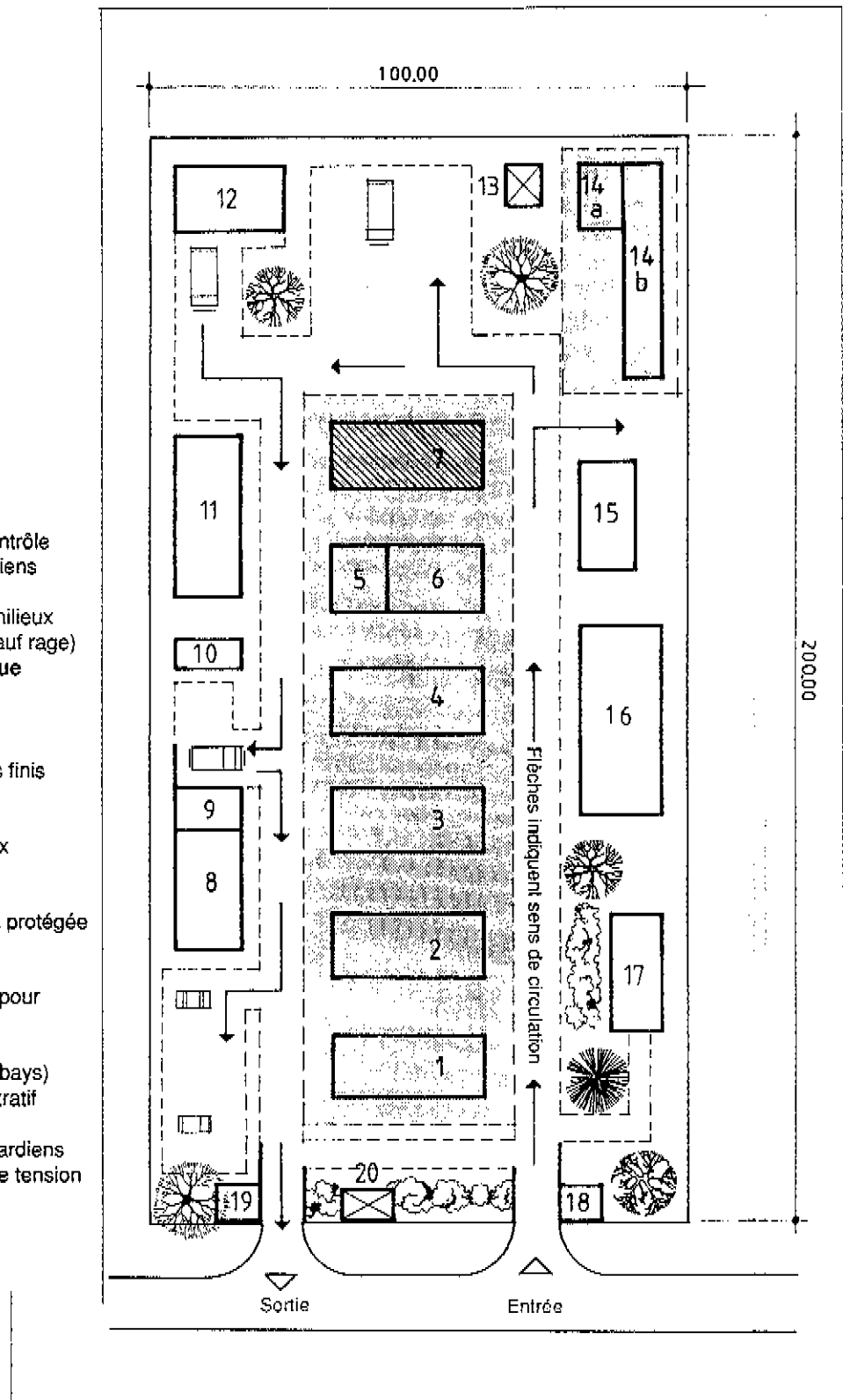
- TRANSLOKO, France
- IFFA, France

2. Constructeurs et installateurs d'équipements de ventilation

- ESI, France

PLAN D'UN ENSEMBLE DE PRODUCTIONS BIOLOGIQUES *
(Circulation sous hangar)

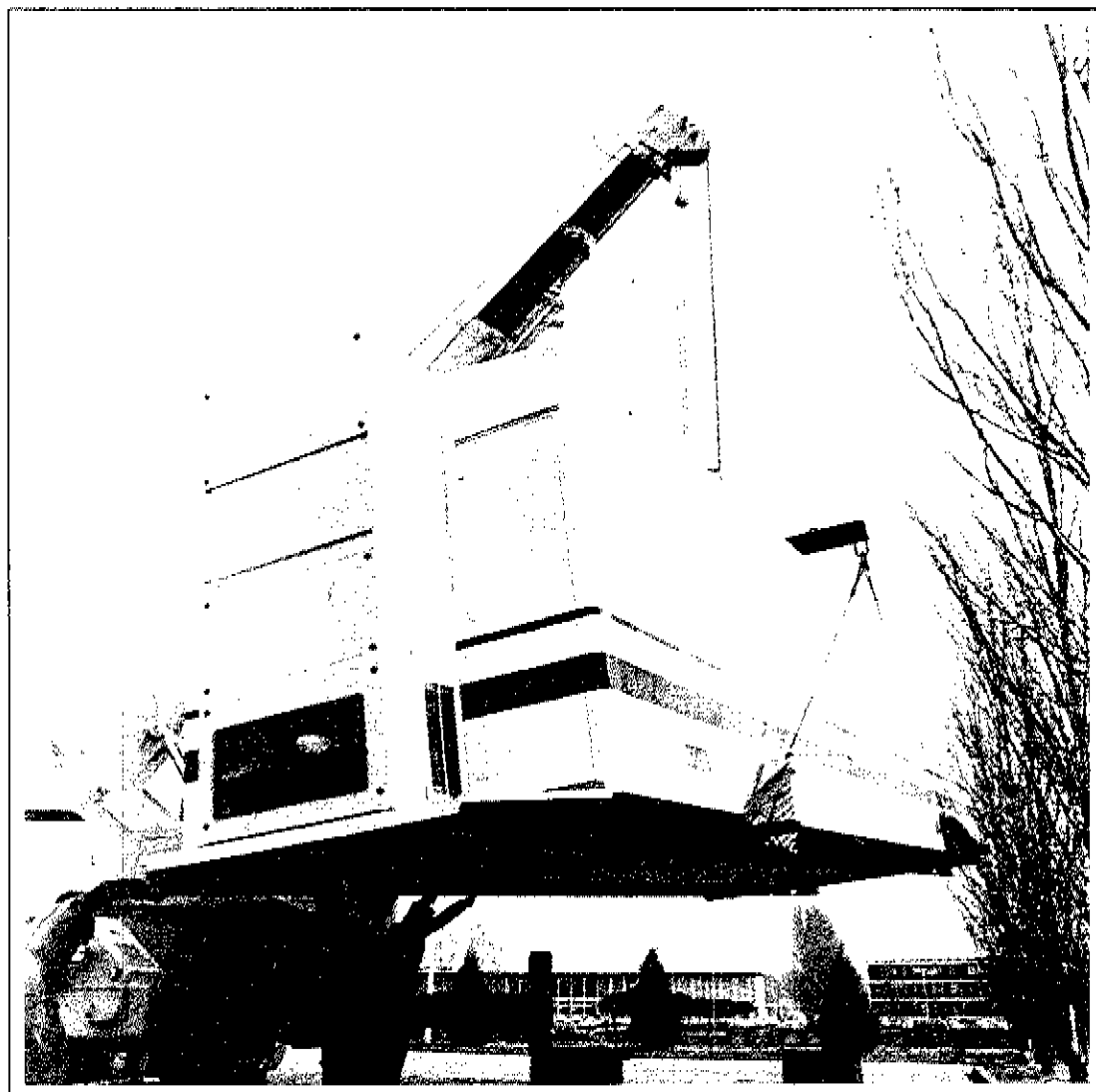
- 1 = Laboratoire de contrôle
- 2 et 3 = Vaccins bactériens
- 4 = Laverie centrale
- 5 = Préparation des milieux
- 6 = Vaccins viraux (sauf rage)
- 7 = **Vaccin antirabique vétérinaire**
- 8 = Répartition et conditionnement
- 9 = Stockage produits finis et expéditions
- 10 = Ateliers
- 11 = Services généraux
- 12 = Magasin général
- 13 = Incinérateur
- 14 = **Animalerie RAGE protégée**
a) souris
b) chenil
- 15 = Laverie et stocks pour l'animalerie
- 16 = Animalerie (souris, lapins, cobays)
- 17 = Bâtiment administratif
- 18 et 19 = Logements des gardiens
- 20 = Alimentation haute tension et transformateur



Zones grisées = bâtiments sous hangar

* dimensions exprimées en mètres

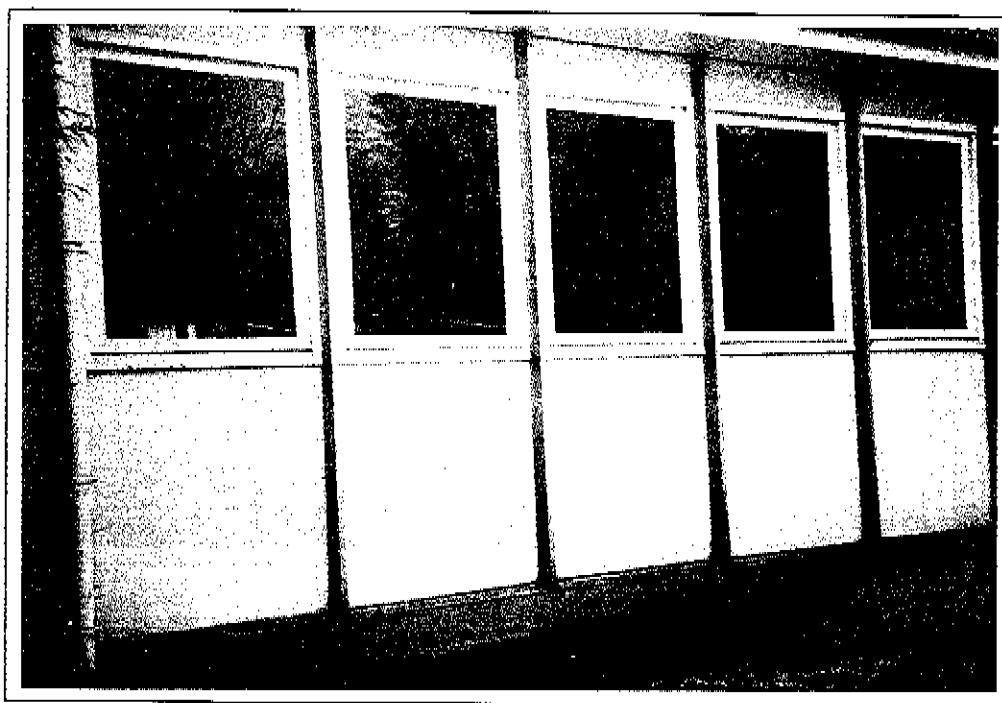
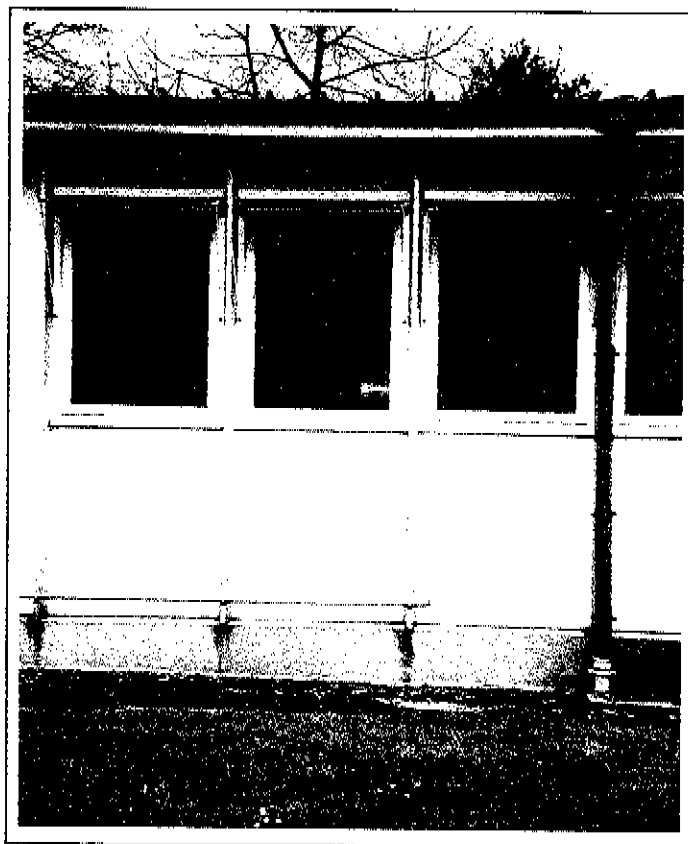
FIGURE 1



Mise en place d'un laboratoire modulaire

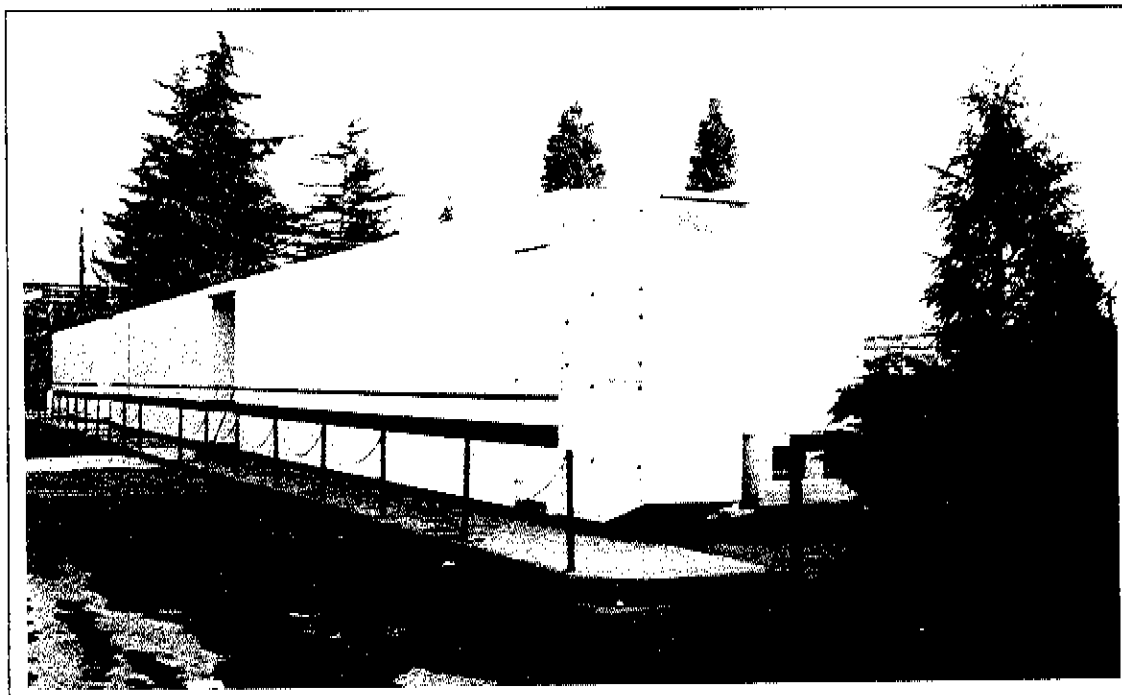
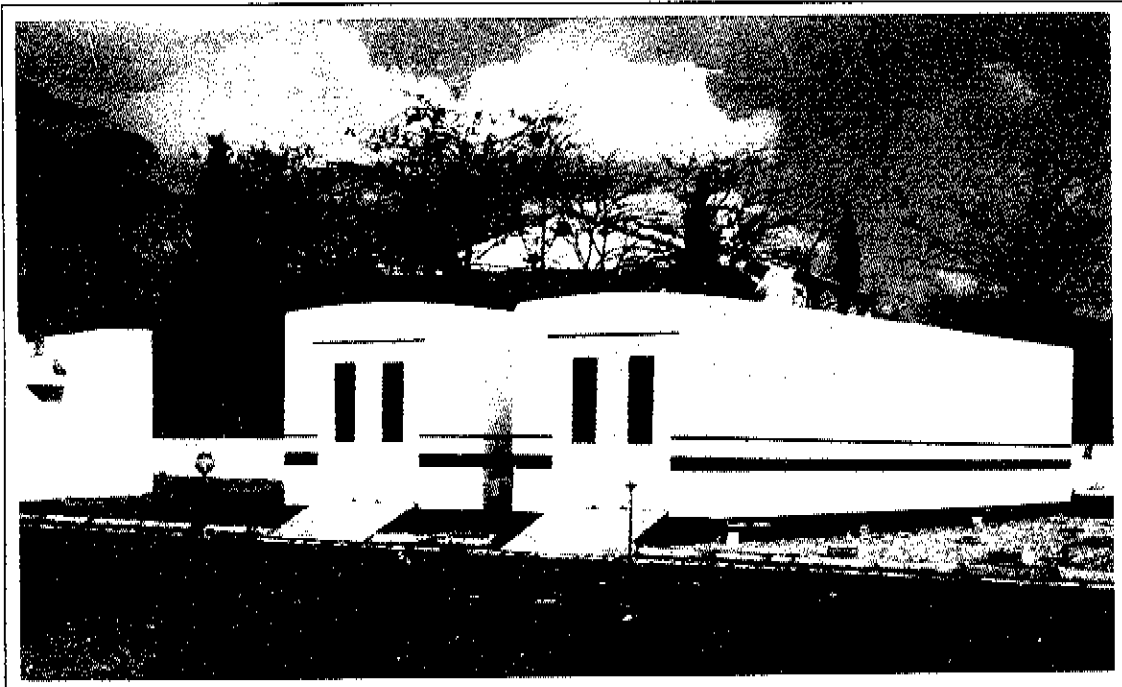
FIGURES 2 & 3

Exemple de construction par assemblage de panneaux préfabriqués



FIGURES 4 & 5

Exemples de structures modulaires



CARACTERISTIQUES D'UNE STRUCTURE MODULAIRE

Caractéristiques techniques

Peut recevoir tout type d'équipement d'animalerie

Dimensions hors tout (m):

longueur: 13,500
largeur: 3
hauteur: 2,885

Dimensions intérieures (m):

longueur: 12,410
largeur: 2,910
hauteur: 2,500 (au plus bas)

Panneaux de 45 mm d'épaisseur, en polyester/mat de verre/mousse de polyuréthane d'un seul tenant.

Inserts pour la fixation de divers appareils.

Plancher auto-porteur.

Sas d'entrée de 2 m avec paillasses, bac de lavage, chauffe-eau desservant:
- un local pour le module standard A,
- deux locaux pour le module standard B.

Eclairage jour/nuit commandé par horloge programmable.

Conditionnement d'air:

filtration 5 microns
surpression
40% d'air neuf (standard A)
100% d'air neuf (standard B)

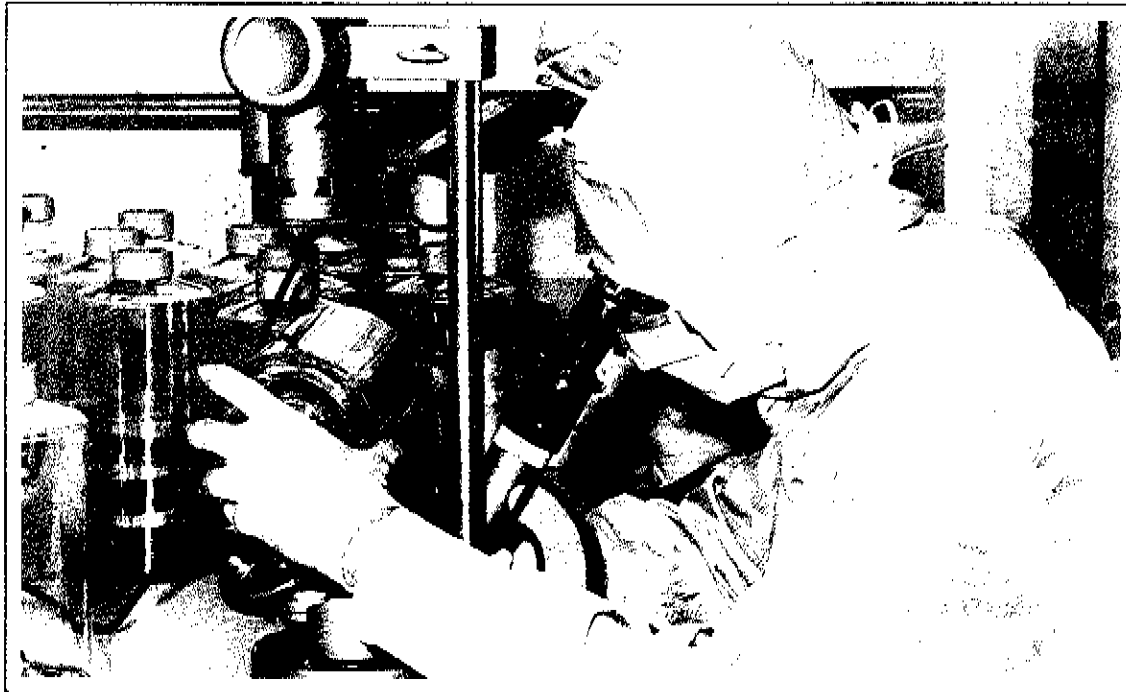
maintien de 22°C, 50% HR par:
- 10°C et 80% HR en hiver,
- 32°C et 40% HR en été,
- avec une charge possible en animaux de 1200 Kcal.

Sécurités ventilation, haute température, basse température, circuit frigorifique, épingles électriques de chauffe.

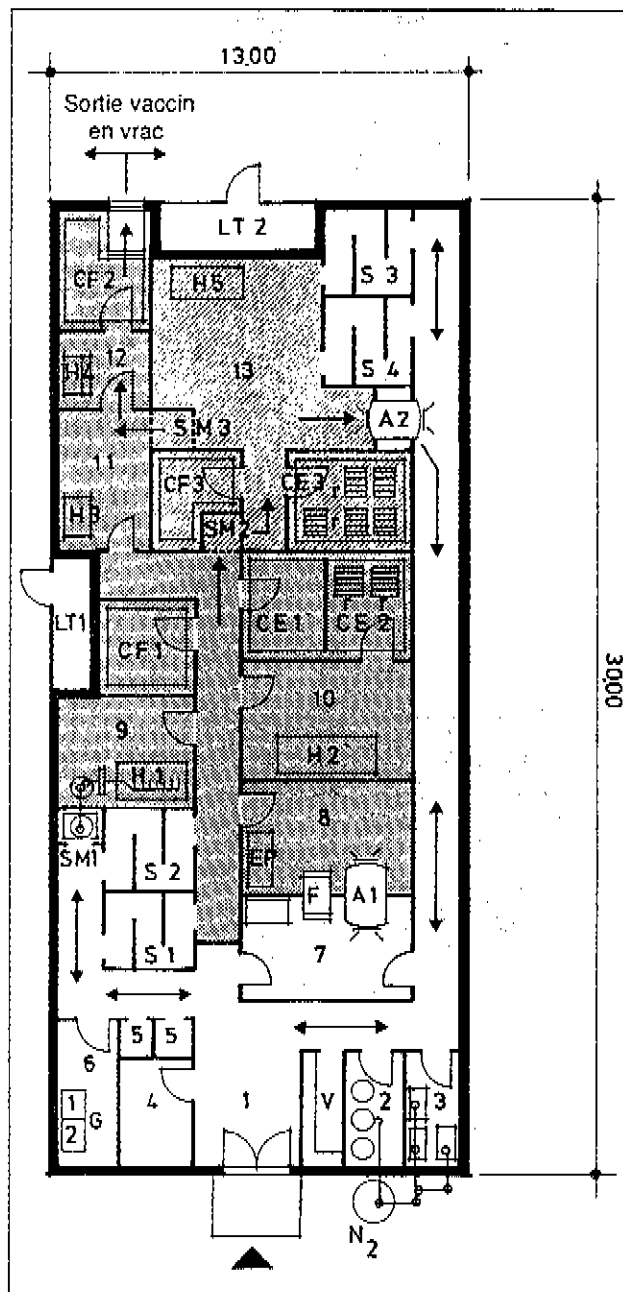
Implantation très rapide.

FIGURES 6 & 7

Protection du Personnel en zone stérile
ex. lors de la distribution des milieux dans les flacons



**PLAN D'UNE UNITE DE PRODUCTION DE VACCIN
ANTIRABIQUE A USAGE VETERINAIRE ***

*Zone 1*

- 1 = Hall d'entrée
- V = Vestiaires
- 2 = Pièce de stockage en azote liquide
- 3 = Pièce de stockage en congélateurs - moins 80°C
- 4 = Bureau
- 5 = Toilettes
- 6 = Pièce - magasin
- 6.1 = Coffres à carboglace
- 6.2 = et glace pilée
- 7 = Pièce de montages et stériliseurs
- A1 = autoclave de stérilisation
- F = Four de stérilisation

Zone 2

- SI, S2 = Sas d'entrée du personnel
- SM1 = Sas pour containers de milieux
- 8 = Aire de stockage du matériel stérile
- 9 = Pièce de filtration des milieux
- CE1 = Chambre d'étuvage des milieux
- CF1 = Chambre froide pour milieux
- 10 = Pièce de cultures cellulaires
- CE2 = Etuve pour cultures cellulaires
- r = Portiques à rollers
- 11 = Pièce de transfert du virus vaccinal inactivé
- SM3 = Sas de transfert
- 12 = Pièce pour addition de l'adjuvant
- CF2 = Chambre froide pour le vaccin en vrac
- H1, H2, H3, H4 = hottes à flux laminaires
- EP = Poste de production d'eau pure

Zone 3

- S3 - S4 = Sas d'entrée du personnel
- SM2 = Sas d'entrée du matériel
- A2 = Autoclave de décontamination du matériel en sortie
- 13 = Pièce de cultures virales
- CE3 = Etuve pour cultures virales
- CF3 = Chambre froide pour stockage des récoltes virulentes
- r = Portiques à rollers
- H5 = Hotte à flux laminaire

Hors zones, à l'extérieur du bâtiment:

- LT1 et LT2 = Locaux techniques d'entretien, et régulations

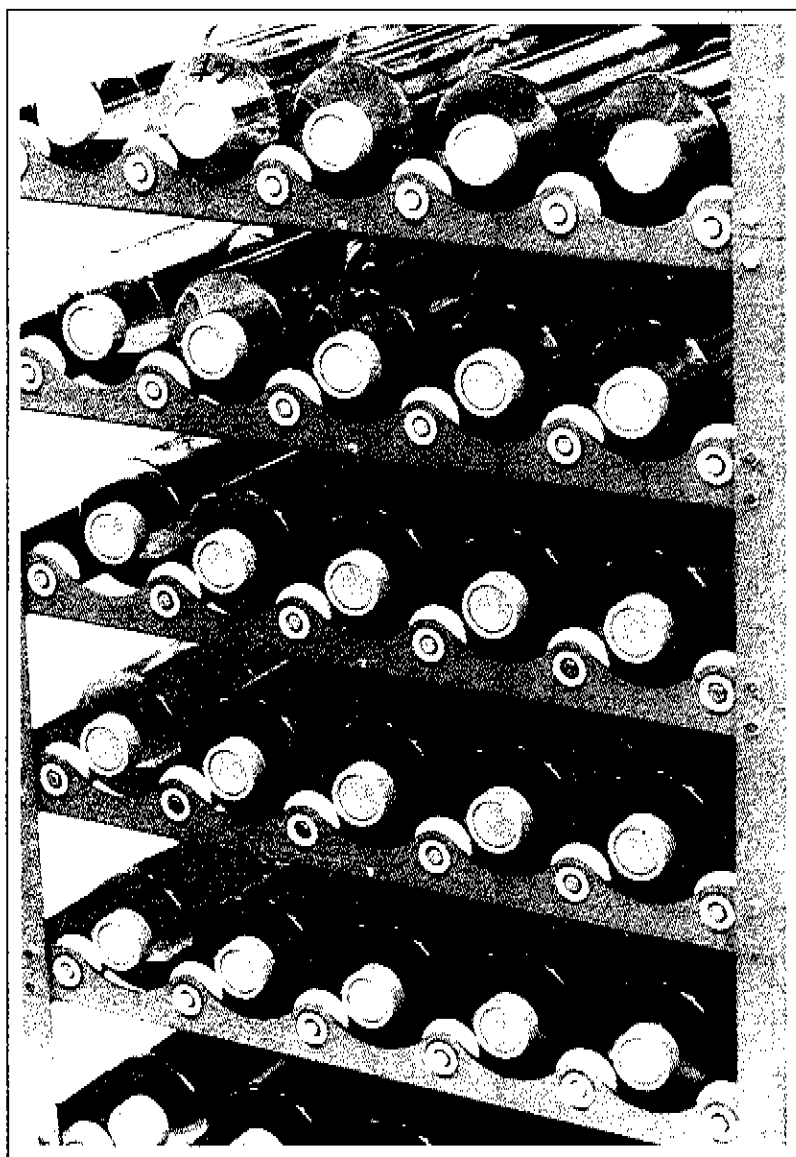
Procédé de production: cultures en flacons "roulants"
(système: cellules BHK, infectées par le virus rabique
PASTEUR PV/BHK).

Capacité de production annuelle: 400 000 à 600 000 doses.

* dimensions
exprimées en mètres

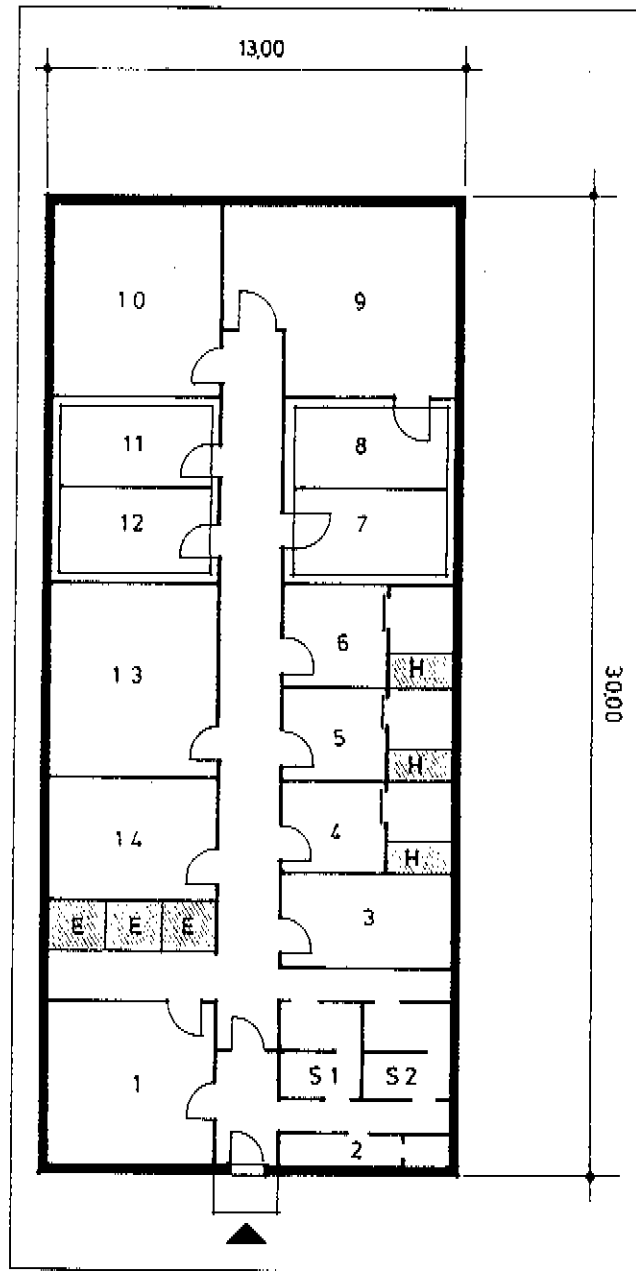
WHO 90693

FIGURE 8



Batterie de flacons roulants de 850cm² sur un portique

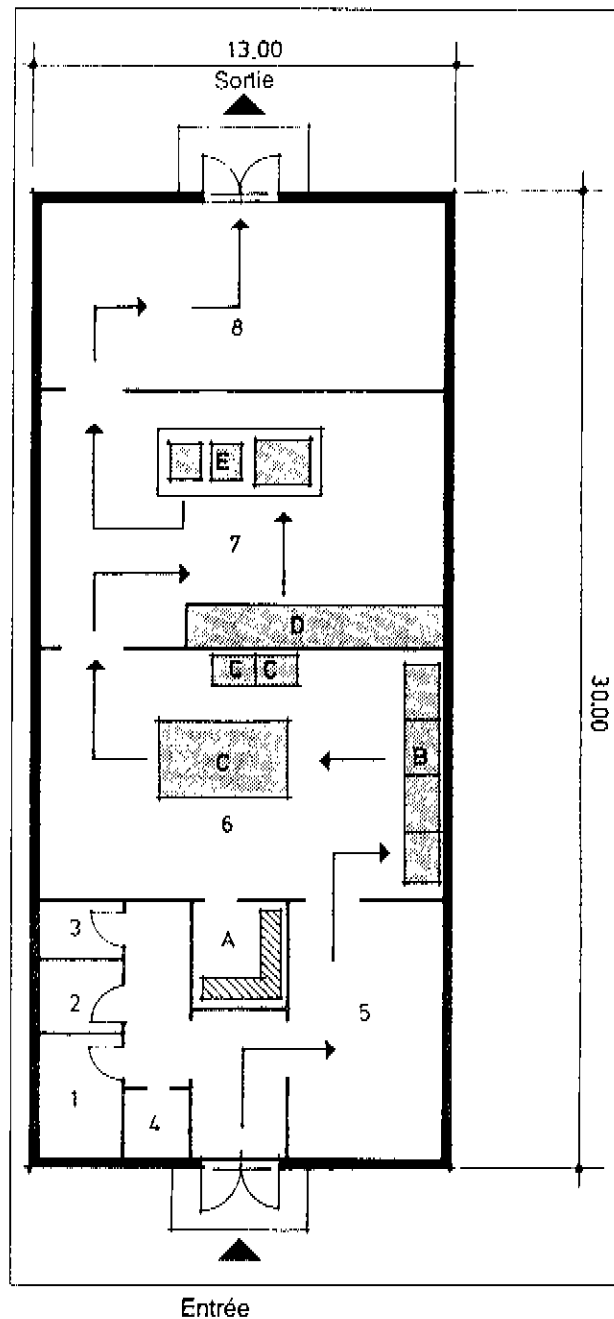
SERVICE DES CONTROLES *

* dimensions
exprimées en mètres

Entrée

- | | |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 1 = Bureau | 10 = Pièce des contrôles de pureté
(absence de contaminations bactériennes) |
| 2 = Vestiaires et toilettes | 11 = Chambre étuve à 37°C |
| 3 = Pièce de décontamination | 12 = Chambre étuve à 30 - 35°C |
| 4 = Pièce de cultures cellulaires | 13 et 14 = Pièces de contrôle des vaccins bactériens |
| 5 et 6 = Pièces de contrôle des vaccins viraux | S1, S2 = Sas de changement de tenue du personnel |
| 7 = Chambre froide | E = Echantillothèque |
| 8 = Chambre froide pour biochimie | H = Hottes à flux laminaire |
| 9 = Pièce pour analyses physiques, chimique
et biochimiques | |

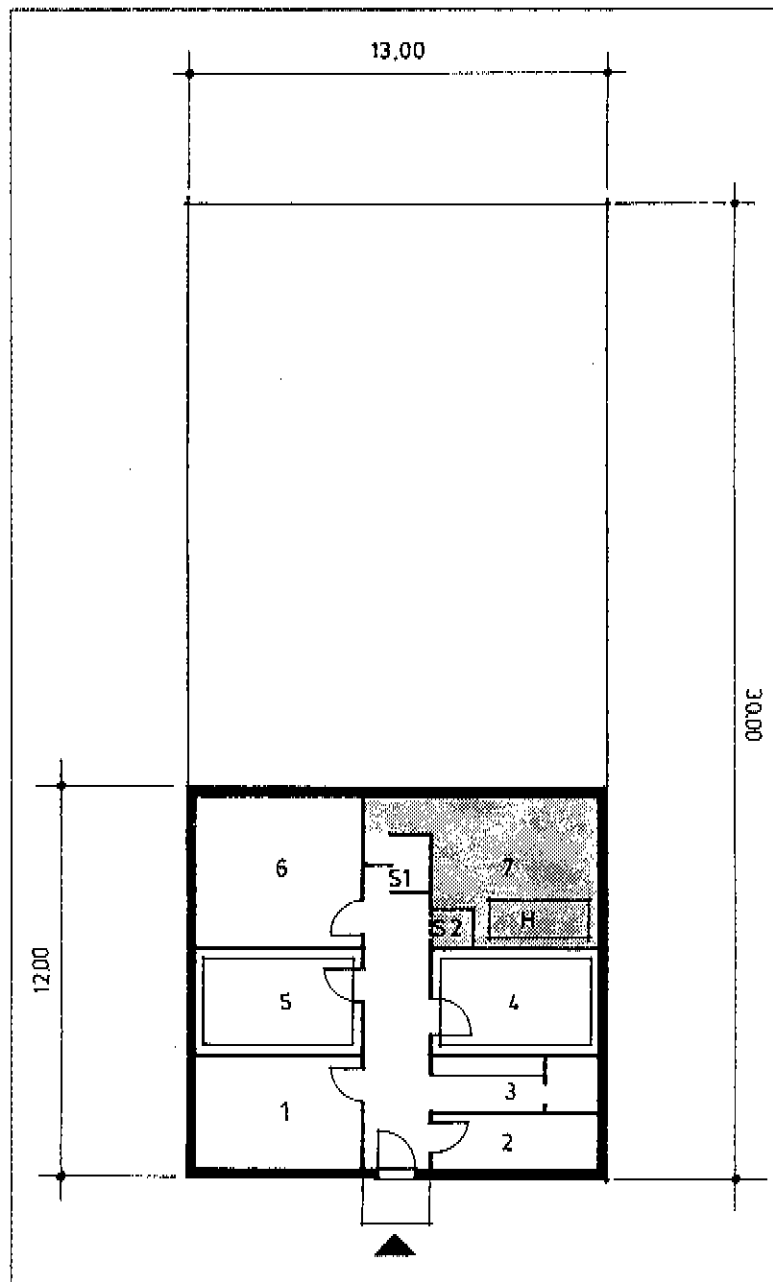
LAVERIE CENTRALE *



* dimensions
exprimées en mètres

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1 = Bureau | A = Poste de distillateurs |
| 2 = Pièce de stockage des produits | B = Bacs de trempage et de lavage |
| 3 = Toilettes | C = Machines à laver |
| 4 = Vestiaires | D = Paillasse de préparation, emballage et montages |
| 5 = Pièce d'accueil du matériel sale | E = Autoclaves et four |
| 6 = Pièce de lavage | |
| 7 = Pièce de préparation, montage et stérilisation
du matériel propre | |
| 8 = Pièce de stockage du matériel stérile | |

SERVICE DE PREPARATION DES MILIEUX *

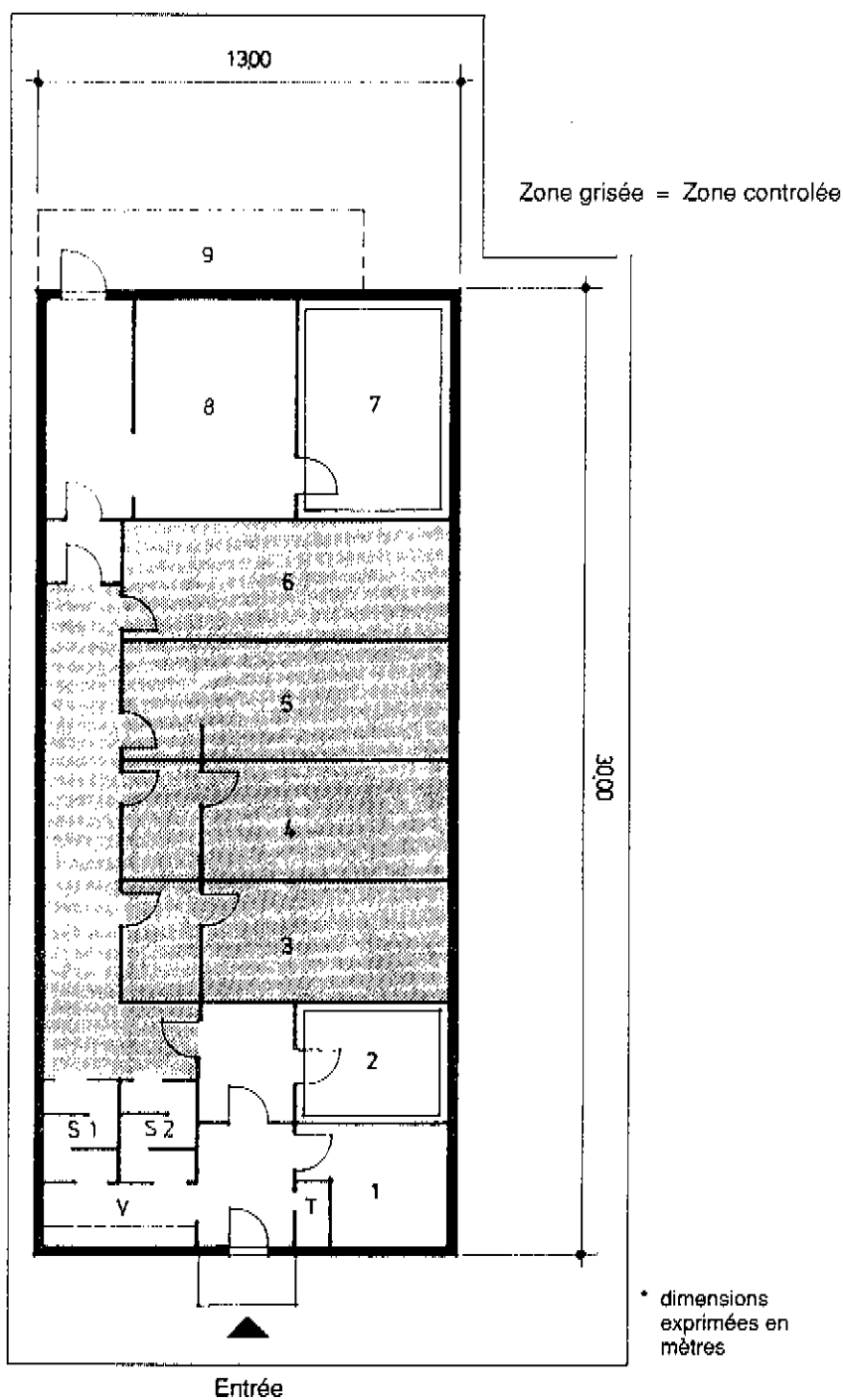


* dimensions exprimées en mètres

Entrée

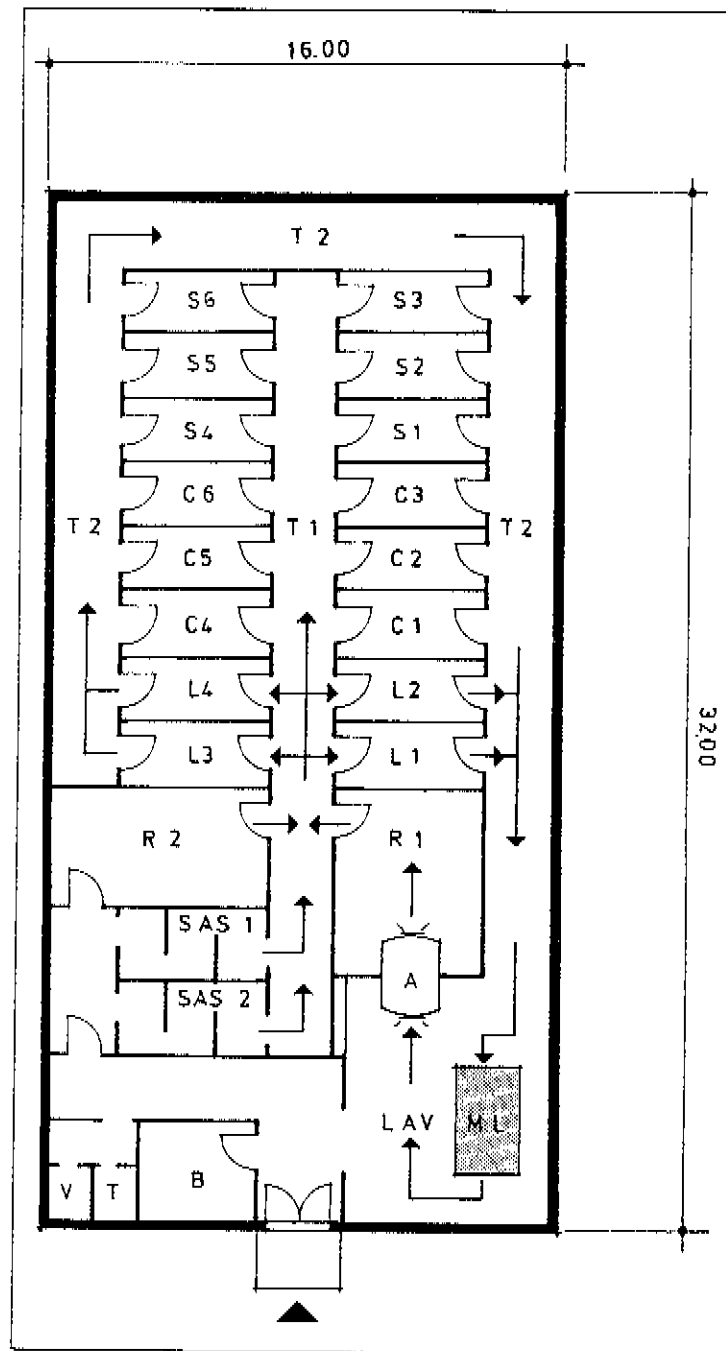
- | | |
|--------------------------------|----------------------------------------|
| 1 = Bureau | 6 = Pièces des pesées, mélanges, etc. |
| 2 = Magasin matières premières | 7 = Pièces de filtrations |
| 3 = Vestiaires et toilettes | S1 = Sas d'entrée du personnel |
| 4 = Chambre froide | S2 = Sas matériel et milieux à filtrer |
| 5 = Chambre chaude (37°C) | H = Hotte à flux laminaire à 3 postes |

SERVICE DE REPARTITION ET CONDITIONNEMENT *



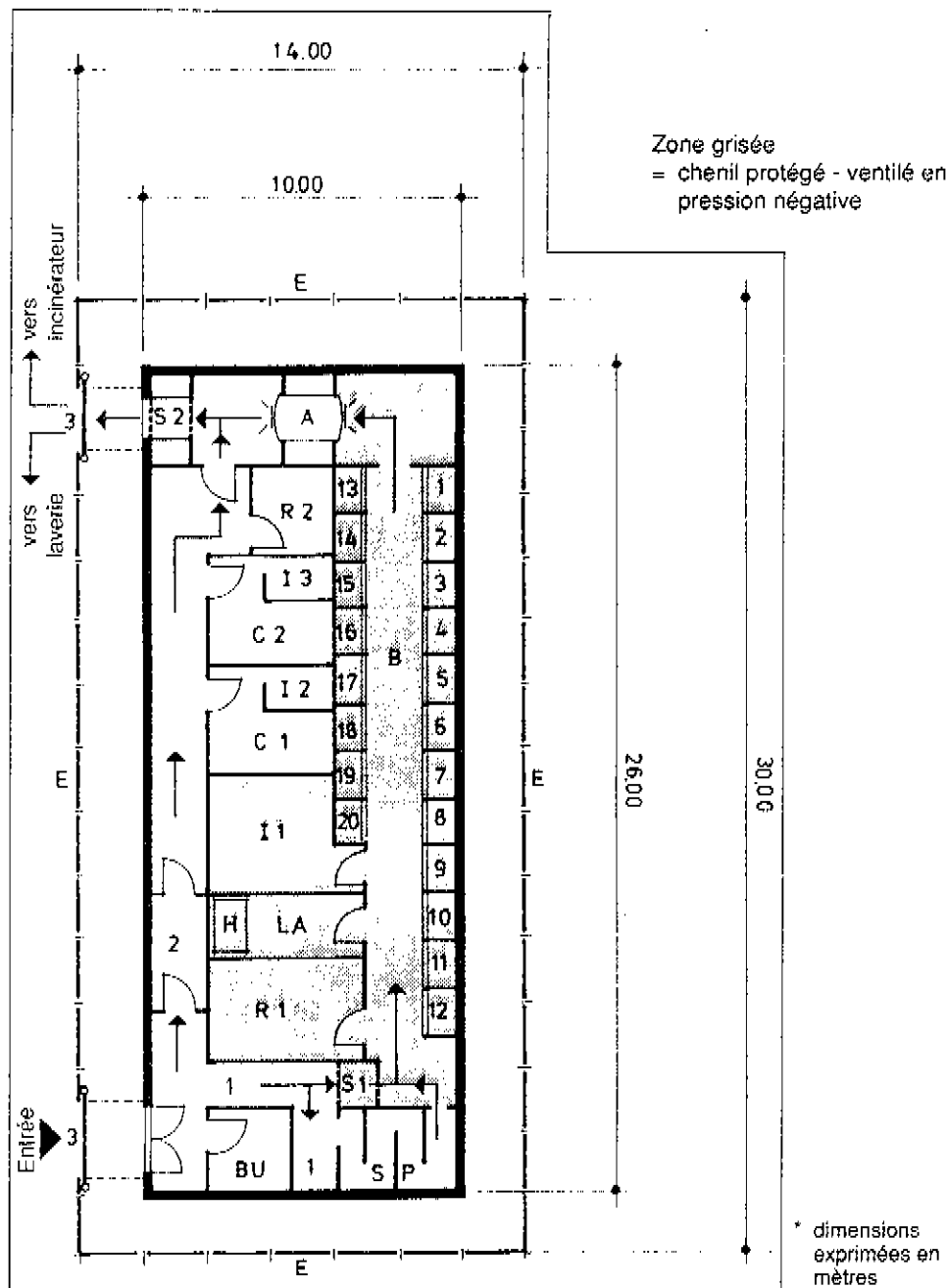
- | | |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 1 = Bureau | 8 = Pièce d'emballage |
| 2 = Chambre froide pour attente des produits en vrac | 9 = Quai d'enlèvement (extérieur) |
| 3 et 4 = Pièces de répartitions | S1, S2 = Sas de changement de tenues du personnel |
| 5 = Pièce de contrôle visuel | V = Vestiaires |
| 6 = Pièce d'étiquetage et de conditionnement | T = Toilettes |
| 7 = Chambre froide pour stockage avant expédition | |

ANIMALERIE CENTRALE

* dimensions
exprimées en mètres

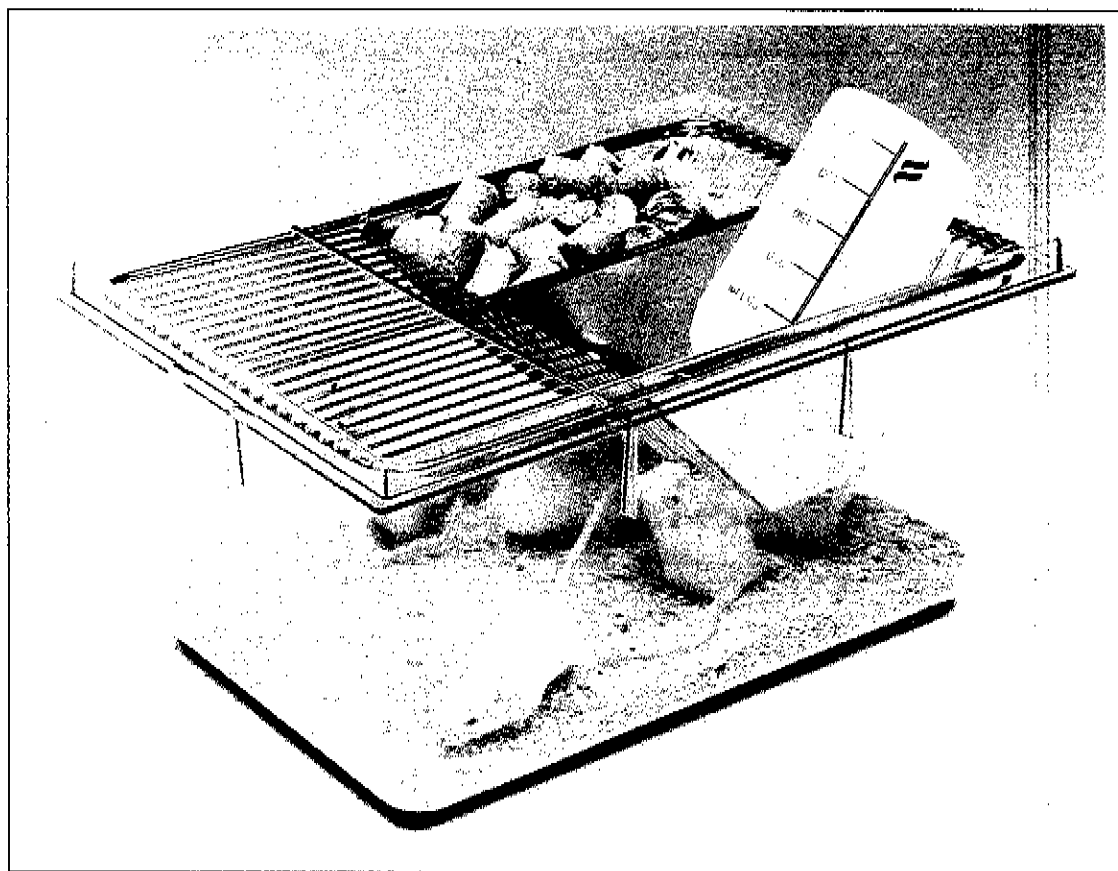
- | | | |
|----------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------|
| B = Bureau | Entrée | L1, L2 = Lapins (élevage) |
| VT = Vestiaires et toilettes | | L3 = Lapins (stock) |
| SAS 1 et SAS 2 = Sas pour les hommes et les femmes
en zone propre | | L4 = Contrôles/lapins |
| LAV = Laverie | | C1, C2 = Cobayes (élevage) |
| ML = Zone de lavage des cages | | C3 = Cobayes (stocks) |
| A = Autoclave à double entrée | | C4 = Contrôles/cobayes |
| R1 et R2 = Stockage du matériel stérile, nourriture, litière | | S1, S2, S3 = Souris (élevage) |
| T1 = Couloir propre | | S4 = Souris (stock) |
| T2 = Couloir sale | | S5, S6 = Contrôles sur souris |

**PLAN D'UNE ANIMALERIE PROTEGEE POUR LE CONTROLE DU VACCIN
ANTIRABIQUE VETERINAIRE SUR SOURIS ET SUR CHIENS INCLUANT DES
EPREUVES PAR DES SOUCHES DE RAGE VIRULENTES ***



- | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| E = Mur d'enceinte extérieure au bâtiment | I1 = Pièce d'inoculation des chiens |
| 1 = Couloir d'accès au chenil | A = Autoclave de décontamination |
| S1 = Sas entrée animaux ou matériel dans le chenil | 2 = Couloir d'accès à l'animalerie pour souris |
| SP = Sas d'entrée du personnel dans le chenil
(avec douches et tenues de protection) | C1 et C2 = Animaleries des souris |
| 1 à 20 = Box à chiens | I2 et I3 = Boxes d'inoculation des souris |
| R1 = Réserve de matériel et nourriture pour chiens | R2 = Réserve de cages, litière et nourriture pour souris |
| LA = Laboratoire de préparation des inoculums de
rage (souches sauvages) pour épreuves virulentes | S2 = Sas de décontamination en sortie
(commun au chenil et aux souris) |
| H = Hotte à flux laminaire vertical BIOHAZARD | 3 = Portails roulants de fermeture |
| | BU = Bureau |

FIGURE 9



Modèle de cage, pour hébergement de 5 à 10 souris
(cuve, grille, et biberons autoclavables)

FIGURES 10 & 11

Modèles de boîtes à chiens

