

WORLD HEALTH  
ORGANIZATIONORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉWHO/Smallpox/3  
2 juillet 1952

ORIGINAL : ANGLAIS

RAPPORT DU GROUPE CONSULTATIF SUR LES RECHERCHES DE LABORATOIRE  
A ENTREPRENDRE AVEC LE VACCIN ANTIVARIOLIQUE DESSECHE

Du 23 au 25 juin 1952, les directeurs de quatre laboratoires, qui ont convenu de collaborer avec l'OMS et de soumettre à des essais des échantillons de vaccin antivariolique desséché de leur production, se sont réunis à Genève. Le Groupe consultatif comprenait les membres suivants :

1. Miss K. Andersen (représentant le Professeur Ørskov)  
Statens Serum Institute, Copenhague, Danemark
2. Dr G. D. Cummings, Division of Laboratories,  
Department of Health, Lansing, Michigan
3. Professeur R. Fasquelle, Institut de Vaccine animale  
8 rue Ballu, Paris (IXe)
4. Dr D. McClean, Lister Institute of Preventive Medicine  
Elstree, Herts, Angleterre.

Le Dr R. Muckenfuss, Assistant Commissioner of Health, 125 Worth Street, New York City, assistait à la réunion en qualité d'observateur.

Le Dr McClean a été élu Président.

Secrétariat : Le Dr L. H. Murray a rempli les fonctions de Secrétaire du Groupe.

Le Groupe consultatif des directeurs de laboratoire a été convoqué pour prendre des décisions quant aux détails pratiques de recherches de laboratoire sur le taux de perte d'activité du vaccin antivariolique desséché, selon la température à laquelle il a été conservé. On a établi un plan de recherches afin d'assurer, par l'adoption de méthodes uniformes, la comparabilité des résultats des essais faits par les divers laboratoires.

Le Groupe a tenu cinq séances; il a pris les décisions et formulé les recommandations qui suivent.

1. TEMPERATURES AUXQUELLES DOIVENT ETRE CONSERVES LES VACCINS A L'ESSAI

Il a été admis que les températures auxquelles les vaccins doivent être conservés sont :

0°C      22°C      37°C      45°C

0°C a été tenu pour être une température dans la gamme de 0° à 4°; et 22°C une température dans la gamme de 19° à 23°.

2. INTERVALLES DE TEMPS ENTRE LES ESSAIS D'ACTIVITE

Le tableau suivant a été adopté pour la périodicité à respecter :

<u>Matériel conservé à</u>	<u>Contrôle</u>
0°C (0° à 4°)	à l'arrivée et au bout de 4, 12, 24 et 52 semaines
22°C (19° à 23°)	au bout de 2 et 4 semaines, puis toutes les 4 semaines
37°C	au bout de 2, 4, 6 et 8 semaines, puis toutes les 4 semaines
45°C	au bout de 1, 2, 4, 6 et 8 semaines, puis toutes les 4 semaines

On s'en tiendra autant que possible aux prescriptions de ce tableau, mais si un laboratoire est dans l'impossibilité de faire l'essai du vaccin en temps voulu, l'échantillon peut être soustrait à la température à laquelle il a été conservé et ramené à 0°C ou au-dessous jusqu'à ce que l'essai puisse être fait. Il est important que cet essai ait lieu le plus près possible du moment prévu.

3. INTERVALLES DE TEMPS ENTRE LES ESSAIS DE PURETE

Dès réception du matériel par le laboratoire de vérification, un essai de pureté sera fait sur chaque vaccin. Il ne sera procédé à un autre essai de pureté que si le vaccin n'est pas conforme à la norme fixée (c'est-à-dire s'il n'est pas exempt de tout germe pathogène anaérobie et aérobie et s'il contient plus de 1.000 bactéries non pathogènes par millilitre). Dans ce cas,

l'échantillon maintenu à 22°C doit être soumis à l'essai de pureté quand son activité est tombée au-dessous du niveau défini au paragraphe No 4. Un échantillon qui, à réception, n'est pas conforme à la norme de pureté fixée, sera néanmoins soumis au test de conservation d'activité, puis essayé de nouveau pour la pureté, selon la description donnée ci-dessus.

4. STANDARD MINIMUM D'ACTIVITE AU-DESSOUS DUQUEL UN VACCIN NE DOIT PLUS ETRE ESSAYE

On a admis que, pour répondre au standard minimum d'activité, un vaccin doit donner des lésions confluentes à la dilution au 1/1000 et produire au moins 10 vésicules au 1/9000 et que, dans le cas contraire, il ne doit pas être délivré pour l'emploi. Toutefois, on a décidé que les essais d'activité doivent continuer sur chaque vaccin jusqu'à ce qu'il ne donne plus de lésions confluentes au 1/100. Quand un vaccin n'atteint pas l'activité voulue pour être délivré et quand il ne produit pas de lésions confluentes à la dilution au 1/100, il faut répéter au moins une fois les essais terminaux.

5. TECHNIQUE STANDARDISEE POUR L'ESSAI D'ACTIVITE

La technique standardisée pour l'essai d'activité consiste dans la scarification de la peau d'un lapin. On emploiera les dilutions suivantes :

1 dans 100

1 dans 1000

1 dans 3000

1 dans 9000

(si besoin est 1 dans 27000)

et une quantité de 0,2 millilitre de la dilution appropriée étendue sur une surface de 10 cm<sup>2</sup>

une quantité de 0,1 millilitre de la dilution appropriée étendue sur une surface de 5 cm<sup>2</sup>.

On se servira de deux lapins pour chaque titrage. Pour contrôler la susceptibilité de chaque animal, il recevra également par scarification des dilutions appropriées d'une lymphé standard de laboratoire. L'excipient à employer doit être une solution isotonique tamponnée neutre ou proche de la neutralité. On changera de pipette à chaque dilution. On a jugé impraticable comme méthode standard à suivre dans l'expérience le décompte des pustules sur la membrane chorioallantoïde de l'oeuf incubé, mais on peut s'en servir comme méthode complémentaire pour contrôler les résultats.

#### 6. TECHNIQUE STANDARDISEE POUR L'ESSAI DE PURETE

Après que chacun des directeurs eût exposé en détail les méthodes d'essai de pureté employées dans son laboratoire, il a été décidé de ne pas définir de méthode standardisée pour l'essai de pureté. Le Groupe a approuvé, aux fins de l'expérimentation, les méthodes en usage dans les différents laboratoires. Il a été décidé qu'en outre de la détermination du contenu bactérien total, l'essai de pureté devrait être établi pour exclure la présence de : Cl. tetani, Bac. anthracis, B-haemolytic streptococci, Staphylococcus aureus.

Toute souche de Staphylococcus aureus isolée doit être regardée comme potentiellement pathogène, si elle produit de la coagulation.

#### 7. DETAILS CONCERNANT LA FOURNITURE DE VACCINS PAR LES LABORATOIRES PRODUCTEURS

##### a) Quantité de vaccin dans chaque ampoule et nombre d'ampoules à envoyer

On estime que, pour chaque laboratoire de vérification, il suffira au laboratoire producteur de fournir 80 ampoules, chacune contenant au moins 1 millilitre de préparation glycerinée diluée et 80 ampoules contenant une quantité équivalente de préparation desséchée. Une ampoule, une fois qu'elle a été ouverte pour l'essai, doit être écartée à moins que le contenu ne doive être employé pour une autre observation après la même période de conservation. Dans ce cas, elle doit être gardée à 0°C ou au-dessous jusqu'à ce qu'ait pris fin l'observation ultérieure.

Il a été convenu de demander aux laboratoires producteurs de ne pas fournir en tubes capillaires leurs échantillons à essayer, car il est difficile de retirer complètement le contenu de ce genre de récipient.

b) Renseignements à inscrire dans le protocole d'expérience remis aux laboratoires de vérification

Il a été convenu de demander aux laboratoires producteurs, lorsqu'ils soumettront leurs échantillons à essayer, d'indiquer :

- i) les symboles d'identification du vaccin et le laboratoire d'origine;
- ii) la méthode de préparation, y compris l'emploi éventuel de toute substance antibiotique, bactériostatique ou bactéricide;
- iii) la méthode de conditionnement du vaccin (air, vide, azote);
- iv) les instructions à suivre pour l'emploi, telles qu'elles sont remises avec le vaccin;
- v) les résultats des essais de pureté et des essais d'activité faits sur le vaccin et exprimés en termes normalement employés par le laboratoire;
- vi) quel est le titre au-dessous duquel un vaccin ne doit pas être délivré pour l'usage courant.

Il a été convenu de demander aux laboratoires producteurs de fournir des observations sur la différence de résistance à la température des divers lots de vaccin sec qu'ils ont fabriqués. Si ces résultats sont communiqués aux laboratoires de vérification, ils peuvent aider à écarter toute recherche subséquente entreprise par les laboratoires de vérification quant à la résistance à la température des lots pris un à un.

c) Méthode de transport et d'emballage

Il a été convenu que l'envoi par avion en port dû doit constituer le mode d'expédition des échantillons et que les laboratoires producteurs devront faire en sorte de s'assurer que les échantillons soient maintenus pendant le

voyage aussi près de 0°C que possible. Les directeurs des laboratoires de production, qui ont participé aux débats, ont convenu de rechercher quelles sont les lignes aériennes appropriées, afin de choisir une méthode de transport permettant la remise des échantillons dans le plus bref délai possible. Dans chaque cas, les vaccins devront être emballés dans de la neige carbonique, et des dispositions prises, quand ce sera nécessaire, pour remplacer cette neige pendant le voyage.

Il est important en l'occurrence que les directeurs des laboratoires de vérification s'assurent la délivrance, par leurs gouvernements respectifs, de licences d'importation appropriées afin d'éviter tout retard causé par des formalités à l'atterrissage.

Les laboratoires producteurs devront avertir par télégramme les laboratoires de vérification de la date et de l'heure d'envoi, du moment présumé d'arrivée des échantillons à essayer, ainsi que de la ligne aérienne utilisée et du numéro de vol. Dès que la licence d'importation aura été reçue, les directeurs des laboratoires de vérification devront en avvertir les laboratoires producteurs et donner des détails sur la licence, y compris le nom du bénéficiaire, afin qu'il en soit fait mention sur l'extérieur de l'emballage. L'étiquette apposée sur le colis comportera une déclaration que le contenu est sans valeur commerciale et expédié aux fins de recherche. Les envois à l'Institut de Vaccine animale, Paris, auront leurs étiquettes rédigées en français.

#### 8. DATE A LAQUELLE COMMENCERONT LES RECHERCHES DE LABORATOIRE

Il a été convenu que les recherches de laboratoire ne commenceraient pas avant le 1er novembre 1952 mais qu'en tout cas, tous les échantillons devront être arrivés aux laboratoires de vérification avant la fin de ce même mois, mais plus tôt de préférence. Si un laboratoire décidait qu'il lui convient de commencer toutes les recherches en même temps sur les préparations desséchées ou liquides, il n'y aurait rien de contraire à une conservation préliminaire de l'envoi à 0°C ou au-dessous de 0°C jusqu'au moment voulu.

## 9. METHODE DE PRESENTATION DES RESULTATS

a) Il a été convenu qu'une formule ronéographiée sera dressée à cet effet et envoyée aux directeurs des laboratoires de vérification. Cette formule sera établie afin de permettre de présenter les résultats d'une façon sommaire convenant à l'analyse statistique. La méthode de présentation des résultats comprendra une identification adéquate de chaque vaccin essayé, la date de réception du vaccin, la date à laquelle a débuté l'expérience, les températures de conservation et les durées des périodes intermédiaires entre les essais, puis une présentation séparée de chaque essai d'activité et de chaque essai de pureté bactérienne. Seront également présentés à part les autres essais qui auront eu lieu.

En outre, il sera donné des renseignements sur les surfaces vaccinées et sur la qualité d'inoculat employée dans tous les essais.

b) Terminologie à employer pour la description des lésions :

- |     |                    |   |
|-----|--------------------|---|
| C   | = confluent        | = lésions couvrant toute la surface   |
| SC+ | = semi-confluent + | = lésions couvrant 70 à 80 % de la surface  |
| SC  | = semi-confluent   | = lésions se combinant mais couvrant approximativement 50 à 70 % de la surface      |
| SC- | = semi-confluent - | = lésions se combinant mais couvrant substantiellement moins de 50 % de la surface. |

Les pustules discrètes et comptées seront indiquées par leur nombre.

## 10. NOMBRE DE VACCINS DESSECHES ET DE PREPARATIONS LIQUIDES QUI LEUR CORRESPONDENT QUE CHAQUE LABORATOIRE AURA A ESSAYER

Quatre laboratoires producteurs ont convenu de collaborer et de fournir, pour les essais, des échantillons de vaccin antivariolique desséché de leur production, ainsi que des préparations liquides obtenues à partir de la même souche de vaccine.

1. Institut de Vaccine animale, 8 rue Ballu, Paris (IXe) (Professeur Fasquelle)
2. Division of Laboratories, Department of Health, Lansing, Michigan  
(Dr Cummings)

3. Staatliche Impfanstalt und Staatliches Serumprüfungsinstitut, Possingergasse 38, Vienne, XVI/107 (Dr Puntigam)
4. Institut Pasteur, Djalan Pasteur No 9, Postbox 47, Bandung, Indonésie (Professeur R. Md. Djuhana Wiradikarta)

En outre, des quatre laboratoires dont les noms suivent et qui ont donné leur accord pour agir comme laboratoires de vérification, le Dr R. Muckenfuss, Assistant Commissioner of Health of New York City, a offert sa collaboration, permettant ainsi d'alléger les travaux de certains des laboratoires.

1. Statens Seruminstitute, Copenhague
2. Division of Laboratories, Department of Health, Michigan
3. Institut de Vaccine animale, Paris
4. Lister Institute of Preventive Medicine, Elstree, Herts, England
5. Bureau of Laboratories, New York City Department of Health.

(Les noms et les adresses postales sont donnés dans l'Introduction du présent rapport)

#### 11. ATTRIBUTION DE MATERIEL POUR LES ESSAIS

Il a été convenu que le matériel à essayer serait attribué comme suit :

- a) L'Institut Lister vérifiera les préparations sèches et liquides produites par l'Institut de Vaccine animale de Paris, et par le Michigan Department of Health.
- b) L'Institut de Vaccine animale de Paris vérifiera les préparations sèches et liquides produites par le Staatliche Impfanstalt und Staatliches Serumprüfungsinstitut de Vienne, l'Institut Pasteur de Bandung et le Michigan Department of Health.
- c) Le Michigan Department of Health vérifiera les préparations sèches et liquides produites par l'Institut de Vaccine animale de Paris, le Staatliche Impfanstalt und Staatliches Serumprüfungsinstitut de Vienne et l'Institut Pasteur de Bandung.

- d) L'Institut sérothérapique de l'Etat (Statens Seruminstitut) de Copenhague vérifiera les préparations sèches et liquides produites par l'Institut de Vaccine animale de Paris et l'Institut Pasteur de Bandung.
- e) Le New York City Laboratory vérifiera les préparations sèches et liquides produites par le Staatliche Impfanstalt und Staatliches Serumprüfungsinstitut de Vienne et le Michigan Department of Health.

## 12. SUBVENTIONS POUR AIDER AUX RECHERCHES

Il a été présenté au Groupe un projet de contrat pour l'utilisation des fonds qui sont à la disposition de l'Organisation dans ce but. Les directeurs des laboratoires ont convenu d'en discuter les détails définitifs avec les directeurs des instituts intéressés, avant toute signature. Ils ont fait observer qu'aucune difficulté ne leur semble devoir se présenter quand il faudra signer le contrat proposé.

## 13. RECOMMANDATIONS POUR DES RECHERCHES ULTERIEURES

Comme les recherches de laboratoire ne constituent qu'un premier stade, le Groupe pense qu'une fois les expériences terminées et une analyse statistique des résultats dressée, les constatations faites devront être soumises à une revue critique par un groupe d'experts afin que puissent être formulées des recommandations pour des recherches ultérieures sur l'emploi du vaccin sec.

---