

COMITE REGIONAL DE LA  
MEDITERRANEE ORIENTALE

EM/RG11/Tech.Disc./17  
Juillet 1961

Onzième Session

ORIGINAL: ANGLAIS

Point 14 de l'Ordre du jour

DISCUSSIONS TECHNIQUES - POLIOMYELITIS

PREPARATION ET UTILISATION DU VACCIN ORAL A POLIOVIRUS  
EN AFRIQUE DU SUD: RESUME DE TRAVAUX

par

le Dr J.H.S. Gear  
Directeur des Recherches  
Fondation pour les Recherches sur la Poliomyélite  
Institut Sud-Africain de Recherches médicales.

Les trois souches de poliovirus atténué, utilisées dans nos laboratoires pour la préparation du vaccin à poliovirus vivant, ont été reçues du Dr Albert Sabin, en 1957.

Chacun des trois lots de vaccin original, reçus du Dr Sabin, ont été soumis à l'épreuve de la virulence, par inoculation intracérébrale dans les singes vervets, Cercopithecus aethiops pygerythrus, dès leur arrivée. Ces tests ont confirmé l'absence relative de virulence de ces lots à l'égard de ces singes.

Il a donc été décidé de produire ce vaccin à grande échelle. Par utilisation de la partie aliquote originale, comme première semence, un lot de semence secondaire a été préparé. A partir de celui-ci, les lots de production suivants ont été préparés à leur tour:

No	Quantités
Lot d'essai	5 000 000 de doses de chaque type
Série 1	10 000 000 " " " " "
Série 2	10 000 000 " " " " "
Série 3	10 000 000 " " " " "

Le vaccin a été préparé en cultures tissulaires primaires sur des reins de singes vervets. Les singes utilisés à cet effet avaient été

isolés et gardés sous observation, selon la recommandation du Comité d'Experts de l'OMS.

Après préparation, le vaccin a été maintenu sous congélation, à la température de  $-20^{\circ}\text{C}$ ., en attendant les résultats des épreuves de sécurité.

#### EPREUVE DE SECURITE

Chacun des lots produits a été soumis aux épreuves de sécurité, prescrites par le Département sanitaire de l'Union de l'Afrique du Sud. Ces essais ont été basés sur ceux qui avaient été suggérés par le Laboratoire de Contrôle et les Normes du Ministère de l'Hygiène de Grande Bretagne. Ils ont révélé qu'outre le poliovirus atténué, le vaccin contenait de faibles quantités de l'"agent Hillmann" (virus SV40 de Hull). Il a été établi que ceci ne provoquait pas de lésions à la suite de l'inoculation intracérébrale chez les singes vervets. La présence de cet agent a été acceptée, alors, comme un fait inévitable. Néanmoins, il sera éliminé des nouveaux lots de semence, actuellement en préparation, et de la future production de lots de vaccin.

#### UTILISATION DU VACCIN

##### Transport et conservation

Le vaccin préparé dans ces laboratoires est destiné à être utilisé dans l'île Maurice, en Afrique Orientale et en Afrique du Sud. En ce qui concerne l'île Maurice et l'Afrique Orientale, le vaccin a été expédié sous réfrigération, par voie aérienne, et des dispositions ont été prises pour qu'il soit retiré et déposé sous réfrigération et sans délai, dès son arrivée, au Laboratoire Central du Territoire. De là, il est envoyé, sous réfrigération, aux centres de distribution.

##### Méthode d'Administration

Deux méthodes d'administration, décrites dans la brochure ci-jointe, ont été employées:

1. Une goutte de vaccin dilué est déposée sur un morceau de sucre ou dans une cuillerée à thé de sucre ou de sirop, et absorbée par la bouche.
2. Une dose de vaccin dilué est injectée dans le fond de la gorge au moyen d'une seringue automatique Cornwall.

#### LIVRAISON DU VACCIN

Le vaccin a été livré sous une forme concentrée, en boîtes isolées, garnies de glace sèche. Dans ces récipients, le vaccin est demeuré congelé pour une durée de vingt-quatre heures au moins, après expédition.

Les procédés employés pour prendre soin du vaccin, en cours de transport, et le conserver, et pour le diluer immédiatement avant de l'utiliser, sont décrits dans la brochure ci-jointe (Annexe II au présent document), qui accompagne chaque envoi de vaccin.

Le vaccin a été dilué de telle manière que chaque dose contient de 200 000 à 500 000 doses de cultures tissulaires de chacun des trois types de poliovirus, par dose administrée à chaque individu.

#### BESOIN DE LA VACCINATION

Le besoin de protection de chacun des groupes d'âge de la population a été déterminé en notant la répartition, selon l'âge, des cas paralytiques, dans des précédentes épidémies, et par des enquêtes sur l'immunité. Celles-ci, destinées à évaluer le besoin de protection des divers groupes, ont été effectuées sur la base d'échantillons, représentatifs de la population des Territoires de l'Afrique du Sud et des îles voisines de l'Atlantique et de l'Océan Indien.

Il en est résulté qu'en général, la majorité des enfants de la population africaine autochtone avaient développé, à l'âge de six ans, des anticorps aux trois types de poliovirus. Par contre, chez ceux qui sont de descendance européenne, et qui, pour la plupart, vivent dans de bonnes conditions d'hygiène, notamment chez les immigrants récemment arrivés, il y a un plus faible degré d'immunité; certains adultes manquent d'immunité à l'égard de tous les trois types de virus, un grand nombre, à l'égard de deux, et plusieurs, à un type de poliovirus.

L'enquête sur l'immunité, menée parmi la population de Tristan da Cunha, a revêtu un intérêt particulier, car elle a révélé que tous les habitants manquaient d'immunité aux types 1 et 2, tous les sujets de moins de six ans, au type 3, et que presque tous ceux dont l'âge dépassait six ans étaient immuns au type 3. Sur la base de ces constatations, il a été décidé que la population toute entière devait recevoir le vaccin trivalent, en deux occasions au moins, à deux mois d'intervalle.

Pour ce qui est des autres Territoires, le vaccin a été administré seulement à ceux dont le groupe d'âge l'exigeait.

#### ORGANISATION DE LA CAMPAGNE

Dans chaque cas, l'organisation de la campagne a requis une minutieuse mise au point de la distribution et de l'administration du vaccin. Ce n'est que par un soin méticuleux apporté au moindre détail qu'il est possible d'entreprendre une campagne et de la mener à bonne fin.

En Afrique du Sud, des dispositions détaillées ont été prises par le Ministère de l'Hygiène, qui a fait appel à la coopération des autorités médicales locales. Le vaccin a été livré gratuitement à tout le monde. La réaction du public a été très bonne, et une notable proportion des groupes d'âge susceptibles a été vaccinée au cours de chacune des campagnes lancées en Afrique du Sud.

#### REACTIONS POSTERIEURES A LA VACCINATION

On peut s'attendre à ce qu'un grand nombre de cas de maladies soient imputés au vaccin. En Afrique du Sud, plusieurs rapports reçus à propos de tels cas ont fait l'objet de recherches.

Parmi les réactions signalées, on comptait plusieurs cas d'angine et de troubles gastro-intestinaux, ainsi que quelques cas de réactions allergiques de la peau, notamment, des urticaires. Aucun cas de maladie grave ou de paralysie n'a pu être attribué au vaccin. Il a été signalé plusieurs cas de poliomyélite paralytique, qui étaient en incubation ou à la phase initiale de la maladie, lors de l'administration du vaccin. D'un seul centre, cinq de ces cas ont été signalés en l'espace d'un mois, après administration du vaccin à poliovirus du Type I. Il a été établi que deux étaient dus au virus du Type 2 et deux au virus du Type 3, et un seul au virus du Type I. L'enfant chez lequel ce dernier cas a été constaté était malade quand il a reçu le vaccin.

#### RESULTATS DE LA CAMPAGNE

En Afrique du Sud, le vaccin du Type I a été administré en novembre 1960, et la première dose de vaccin trivalent, en mai 1961. La deuxième doit l'être en juillet, août, et la troisième en septembre et octobre 1961. Environ 8 000 000 d'individus ont été vaccinés.

Il est trop tôt pour évaluer la valeur du vaccin. Une nette réduction du taux de fréquence des infections par le poliovirus du Type I a été observée, à la suite de l'administration de la première dose de vaccin, en novembre 1960, ces infections ayant consisté uniquement en virus du Type I. A Capetown, un cas de poliomyélite paralytique, due au virus du Type I, est survenu chez un enfant en bas âge, près de six mois après qu'il eût reçu le vaccin. A Johannesburg, aucun cas imputable au virus du Type I n'est jusqu'ici survenu chez un enfant vacciné, à la suite de l'administration du vaccin du Type I.

Les études sérologiques ont révélé qu'après la première dose de vaccin trivalent, environ 70% de ceux qui manquaient d'un ou de plusieurs anticorps sont devenus complètement immuns.

Au cours de l'étude portant sur les petits groupes ayant reçu la deuxième dose, il a été observé que 90% de ceux qui continuaient à manquer d'anticorps étaient devenus complètement immuns, et qu'après avoir reçu la troisième dose, une proportion de 95 à 100% avait développé des anticorps à tous les trois types de poliovirus.

L'administration massive des deuxième et troisième doses à tous les groupes d'âge susceptibles de la population, en Afrique du Sud, sera terminée en septembre et octobre de cette année (1961). Les résultats de la réaction sérologique seront connus aussitôt après.

## ANNEXE I

### VACCIN A POLIOVIRUS VIVANT DESTINE A L'ADMINISTRATION ORALE

#### PREPARATION

Ce vaccin consiste en suspensions de poliovirus vivant, préparées par la culture des tissus de singe à partir de souches atténuées et purifiées de poliovirus, développées par le Dr A.B. Sabin, de Cincinnati, Etats Unis d'Amérique. Les souches de chacun des trois types sont dénommées, respectivement:

Type 1	-	L Sc 2 a b
Type 2	-	P 712 Ch 2 ab
Type 3	-	Leon 12 ab

Il est produit sous forme de vaccin à type monovalent ou de vaccin trivalent.

Le vaccin ne contient aucun agent de conservation, mais des traces de pénicilline et de streptomycine. Normalement, il est clair et d'une teinte rouge cerise. S'il devient jaune et opalescent, il doit être écarté.

#### MODE D'EMPLOI

Ce vaccin est utilisé pour la protection contre la poliomyélite; il est particulièrement utile pour les campagnes de vaccination de masse, en ce sens qu'il réduit sensiblement le taux de fréquence de la poliomyélite paralytique, au sein d'une collectivité, ou même élimine cette maladie.

Il peut également être utilisé sur une échelle massive, pour enrayer toute nouvelle dissémination des virus virulents "sauvages", et hâter, ainsi, la fin des épidémies.

Il est préférable d'administrer le vaccin durant les mois où la température est la plus basse, soit juin, juillet, août et septembre. Il peut être utilisé à d'autres époques de l'année. Les besoins du moment, évalués s'il le faut, d'accord avec l'autorité sanitaire régionale, doivent déterminer la fixation de la date de son administration.

#### LIVRAISON DU VACCIN

Le vaccin est expédié sous réfrigération et des dispositions spéciales doivent être prises pour sa collecte et sa conservation.

#### STABILITE ET CONSERVATION DU VACCIN

Le vaccin concentré, conservé:

- a) dans un réfrigérateur à "congélation très basse", conserve toute son activité pour un an au moins.

- b) à la température de fonte de la glace,  $0,5^{\circ}\text{C}$ , pour deux semaines au moins,
- c) à la température d'un réfrigérateur ordinaire ( $+4^{\circ}\text{C}$ ), pour une semaine,
- c) à la température de la chambre ( $\pm 20^{\circ}\text{C}$ ), pour un jour seulement.

Par conséquent, le vaccin doit toujours être conservé au degré de congélation, jusqu'au moment précis de sa dilution aux fins d'administration orale.

#### CALENDRIER DE VACCINATION

Il est recommandé, abstraction faite de l'âge, de suivre le calendrier de vaccination suivant:

- 1) Première dose: vaccin monovalent à poliovirus du Type 1, suivie, après deux mois, ou au-delà:
- 2) d'une deuxième dose: vaccin trivalent, consistant en une combinaison des poliovirus des types 1, 2 et 3, suivie, deux mois plus tard, ou au-delà de cette période:
- 3) d'une troisième dose: vaccin trivalent, consistant en une combinaison des poliovirus des types 1, 2 et 3.

Ce tableau peut être modifié selon les besoins et les circonstances du moment, d'accord avec l'autorité sanitaire responsable de la Région.

#### PREPARATION DU VACCIN EN VUE DE SON EMPLOI

Le vaccin est produit sous une forme concentrée, contenant plus de 10 000 000 de doses infectantes de culture tissulaire, soit l'équivalent de 100 doses humaines, dont chacune est au moins de 100 000 doses infectantes de culture tissulaire par ml (par 1 cc).

Après dilution à 1:10 par l'addition de 1 ml de vaccin à 9 ml de solution saline normale stérilisée, 0,1 ml ou une goutte obtenue d'une pipette convenablement réglée constituera une dose humaine.

Après dilution à 1:50 par l'addition de 1 ml de vaccin à 49 ml de solution saline normale stérilisée, 0,5 ml constituera une dose humaine.

Après dilution à 1:100 par l'addition de 1 ml de vaccin à 99 ml de solution saline normale, 1 ml (1 cc) constituera une dose humaine.

#### PREPARATION DU VACCIN EN VUE DE SON EMPLOI

##### 1. Méthode de la pipette compte-gouttes

Le contenu de deux ampoules, de 10 ml chacune, est ajouté à une bouteille "Boston", de forme ronde, et le volume est porté à la marque de 200 ml par l'addition d'une solution saline physiologique, stérilisée.

Ceci donne une dilution de 1:10 de vaccin ou 0,1 cc., et une goutte constitue une dose de vaccin.

Cette dilution peut être égouttée sur un morceau de sucre, ou sur une cuillerée à thé de sucre, ou encore dans du sirop et ingérée par le sujet à vacciner.

## 2. Méthode de la seringue automatique Cornwall.

Cette méthode convient à l'administration de masse, en raison de sa facilité et de sa rapidité. La seringue automatique Cornwall consiste en une seringue de 2 ml., toute en verre, munie d'un piston à ressort à monture métallique. A celui-ci est fixé un porte-valve. Un tube en caoutchouc, passant à travers un couvercle à vis caoutchouté, plonge dans le liquide formé par le virus dilué, contenu dans une bouteille "Boston" ronde de 8 onces; ce liquide viral, aspiré dans la soupape, est éjecté à travers une aiguille fixée à l'extrémité. Le piston est réglé à 0,5 ml, et la quantité de liquide est projetée dans le fond de la gorge du sujet à vacciner.

LE VACCIN DILUE DOIT ETRE MIS A L'ABRI DE LA CHALEUR ET DE LA LUMIERE. A CET EFFET, IL DOIT ETRE ENTOURE DE CUBES DE GLACE ET GARDE A L'OMBRE.

---



ANNEXE II

VACCIN POLIOMYELITIQUE ORAL

PREPARATION DU VACCIN EN VUE DE SON EMPLOI

Le vaccin est fourni sous forme de liquide concentré, contenant le virus. Les trois types de poliovirus sont livrés en ampoules séparées, portant une étiquette aux couleurs suivantes: ROUGE: TYPE 1; VERTE: TYPE 2; JAUNE: TYPE 3. Avant emploi, le liquide viral doit être dilué dans une solution saline ou sirupeuse, froide et stérile. Une ampoule de chaque type est décongelée, en étant placée sous un robinet d'eau froide et agitée de temps en temps jusqu'à ce que la glace soit presque fondue. La décongélation s'achève en secouant légèrement les ampoules à la température de la chambre. Pour les ampoules de 10 ml, ce procédé prend moins de 5 minutes; pour des quantités moindres, c'est-à-dire, pour des ampoules de 5 ml, il faut encore moins de temps. Les étiquettes ne doivent pas être détachées durant la décongélation. Elles sont imperméables. A la température de la chambre, les ampoules se décongèleront en une heure environ.

La dilution du fluide concentré dépend des méthodes utilisées. Dans tous les cas, 1 ml (cc) du liquide concentré contient 100 doses de ce type particulier de virus. Afin d'obtenir 100 doses de vaccin trivalent, c'est-à-dire, un vaccin contenant du poliovirus des types 1, 2 et 3, il faut qu'un ml de liquide concentré, de chaque ampoule, soit ajouté au liquide diluant (solution saline ou sucrée).

METHODES D'ADMINISTRATION

(1) PETIT FLACON COMPTE-GOUTTES STANDARD

Ce flacon, fourni par le Département d'Hygiène de l'Etat, contient 16 ml (cc) de liquide diluant. A ce liquide, il faut ajouter 5 ml (cc) de chaque type de virus, c'est-à-dire, 5 ml pris du flacon à étiquette rouge (Type 1), 5 ml du flacon à étiquette verte (Type 2) et 5 ml du flacon à étiquette jaune (Type 3). Le flacon compte-gouttes contiendra, par conséquent,  $5 \times 100 = 500$  doses de chaque type de virus. Une goutte de cette dilution constitue une dose trivalente. Cette goutte contient une quantité suffisante de virus pour vacciner contre tous les trois types de poliovirus.

Le flacon doit contenir, lors de la vaccination, 31 ml (cc) de dilution de virus. Une goutte a un volume de .06 ml (cc) et il faut retirer environ 500 gouttes pour vider le flacon. Les quelques dernières gouttes de vaccin peuvent être retirées en inclinant convenablement le flacon. Finalement, le vaccin peut être versé en renversant soigneusement le flacon sur la pipette. Une dose excessive de vaccin serait un gaspillage, mais n'entraînerait aucun effet nuisible. Il est préférable de donner, à la fin, plusieurs doses de vaccin résiduel à une personne, plutôt que de laisser le vaccin dans le flacon.

NB: LE COMPTE-GOUTTES DOIT ETRE MAINTENU DANS UNE POSITION VERTICALE. LE FAIT DE PENCHER LE COMPTE-GOUTTES DURANT L'ADMINISTRATION PEUT SE TRADUIRE PAR UNE PERTE DE PLUS DE 100 DOSES PAR FLACON.

De moindres quantités de vaccin peuvent être préparées en ajoutant des quantités égales de liquide viral concentré, des trois types de poliovirus, à un volume de diluant (solution saline ou sucrée) égal à la somme des volumes des trois types de poliovirus.

100 doses peuvent être préparées en retirant un ml de liquide concentré, avec une seringue stérile, de chacun des trois flacons, et en les mélangeant avec 3 ml (cc) de solution saline. 50 doses peuvent être préparées en retirant aseptiquement 0,5 ml (1/2 cc) de liquide concentré contenant du virus de chacun des trois flacons et en ajoutant le tout à 1,5 ml (1 1/2 cc) de solution saline froide, stérilisée. Une goutte du compte gouttes donnera ainsi une dose de vaccin trivalent.

Il convient de souligner que les liquides doivent être froids et stériles et que les méthodes chirurgicales aseptiques doivent être observées dans la manipulation du vaccin.

(2) METHODE DE LA PIPETTE COMPTE-GOUTTES RONDE, DITE BOSTON

Cette méthode est la même que celle - décrite plus haut - du compte-gouttes classique, sauf que la pipette donne 0,1 ml (cc) de liquide dilué, et les dilutions doivent être modifiées en conséquence. Pour 100 doses de vaccin trivalent, on ajoute 1 ml (cc) de chacun des trois types de poliovirus à 7 ml (cc) de diluant (solution saline). Ceci donne 100 doses de vaccin en 50 ml de liquide dilué et, à raison d'une goutte (0,1 ml par dose), le nombre de doses égale 100. Le flacon peut contenir 2 000 doses.

(3) LA SERINGUE ET LA METHODE D'INJECTION

Dans cette méthode, on utilise une seringue automatique, réglée de manière à éjecter 0,5 ml de liquide. La dose requise de vaccin doit, par suite, se trouver dans 0,5 ml de liquide dilué. Dans ce but, une dilution à 1/50 de chaque type de virus est nécessaire, c'est-à-dire, qu'à 47 ml de diluant est ajouté 1 ml de chaque type de poliovirus concentré. Ceci donne 100 doses de vaccin en 50 ml de liquide dilué. Le vaccin est injecté directement sur le pharynx ou sur du sirop ou du lait ou sur la nourriture du nourrisson.

MANIPULATION DU VACCIN

L'activité du vaccin dépend entièrement des particules de vaccin vivant qu'il contient. La chaleur et la lumière ultraviolette tuent les particules du virus. Les toxines bactériennes ou provenant des moisissures produisent le même effet. Par conséquent, les liquides contenant le virus, concentrés et dilués, doivent être gardés à une température froide, maintenus stériles et à l'abri de la lumière solaire. La meilleure manière de préserver l'activité du vaccin est de garder constamment les liquides contenant le virus en état de congélation ou au contact de la glace. A moins que ces prescriptions ne soient minutieusement observées, on ne pourra savoir si c'est un bon vaccin ou une goutte inutile de liquide rose qui a été donnée à un enfant, qu'au moment où l'on se trouvera en présence d'un cas de poliomyélite paralytique.

## CONSERVATION ET MANIPULATION DU VACCIN

Le vaccin se conserve un an s'il est maintenu en état de congélation. S'il est conservé au contact de la glace pure, il ne gélera pas, en raison de sa teneur en sel, mais sera à la température de fusion de la glace (+ 0,5 C). Dans ces conditions, il pourra se conserver quatorze jours. A la température d'un réfrigérateur domestique (+ 4 C), il se conservera un an. Il ne doit pas être laissé hors de contact avec la glace ou hors du réfrigérateur plus de quelques heures. S'il est conservé dans un frigidaire domestique, il est préférable de le déposer dans un bol contenant des cubes de glace. Ce sera en même temps une précaution contre une détérioration temporaire du frigidaire. S'il y a un doute quelconque sur l'état du vaccin, celui-ci doit être écarté. Il vaut mieux ne pas vacciner du tout que d'employer un vaccin d'activité douteuse.

## COULEUR

La couleur normale du vaccin est rougeâtre. Sous l'effet de sa conservation dans la glace sèche, sa couleur peut s'altérer et tourner au jaune, mais elle reprend sa teinte rougeâtre quand le vaccin est décongelé et utilisé pour les dilutions.

## BOITE ISOLEE

Ce récipient est prévu pour conserver 21 ampoules (7 000 doses) de vaccin concentré, congelé pendant 24 heures à la température moyenne extérieure quand il est rempli de 3 livres de glace sèche. S'il est laissé au soleil ou dans un milieu chauffé, son efficacité est réduite. S'il est rempli de cubes de glace, un minimum de trois flacons compte-gouttes de petit modèle (1 500 doses) pourront être maintenus en contact avec la glace pour 10 heures au moins. Dans des conditions extrêmes, comme, par exemple, dans l'intérieur chaud d'une auto, il faut prendre de grandes précautions pour veiller à ce que l'on puisse disposer constamment d'une certaine quantité de cubes de glace. Le refroidissement préalable du récipient, laissé par exemple dans un frigidaire, est un procédé qui en augmente l'efficacité. L'emploi du carton et de la sciure de bois autour du récipient est une précaution de plus. Un bon thermos à col large donne d'aussi bons résultats que le récipient isolé.

Toutes les boîtes ayant contenu du vaccin, ainsi que les récipients isolés peuvent être retournés, en vue de la seconde phase de la campagne, à l'adresse suivante: S.A.I.M.R., Hospital Street, Johannesburg.