

## Introduction

Since its very earliest days the World Health Organization has devoted particular attention to the development of methods for the control or eradication of smallpox and has supported both laboratory research and field investigations. The importance which the Organization attaches to this subject is reflected in the large number of articles devoted to smallpox which appear in this issue of the *Bulletin of the World Health Organization*.

There has been much difference of opinion as to the significance of the different reactions to smallpox vaccination—especially the “immediate reaction”—and as to how such reactions should be classified. The author of the first article, Group Captain Cross of the Royal Air Force, has carefully investigated this problem through extensive experimental work, and he proposes a modified system of classification and recommends a standard scratch technique which is well suited to mass vaccination.

The most commonly used method for testing the potency of smallpox vaccines is the rabbit scarification technique; however, the results obtained with this method are sometimes irregular and are not easily reproducible. Kolb and co-authors from the USA suggest improvements by which this method is rendered more precise and which ensure greater uniformity of results.

As a result of advances in tissue culture techniques interest has increased in the use of such cultures for the production of smallpox vaccines and for the titration of vaccinia virus and its antibodies. Subramanyam et al., from the Pasteur Institute of Southern India, report on the use of cell cultures from sheep kidney for the cultivation of vaccinia virus.

In the spring of 1960, the World Health Organization, jointly with a number of other bodies, sponsored a series of co-operative studies conducted in Madras, India, for the elucidation of a number of unsolved problems in the epidemiology and immunology of smallpox. Five articles by authors from India, the United Kingdom and the USA report some of the findings made in the course of these studies.

Previous trials had suggested that vaccinia hyperimmune gamma-globulin was effective in the prevention of smallpox, but the numbers involved in those trials were insufficient to provide satisfactory statistical evidence. New trials were therefore carried out in Madras which show that a statistically significant reduction in the incidence of smallpox in family contacts of cases can be obtained by the administration of immune gamma-globulin. While this method of prophylaxis is not perhaps applicable in, for instance, large towns where smallpox is endemic, it might well be of value in smallpox communities subject to periodic epidemics.

Another paper reports on studies on the amount of virus recovered from the saliva or garglings in relation to the stage and severity of clinical illness, confirming epidemiological observations that smallpox is not highly infectious in the febrile pre-eruptive stage.

Serological tests carried out on samples of the vaccinated population of Madras showed that approximately 10% of the sera tested had little or no neutralizing activity, despite the fact that they came from donors with good primary vaccination scars. Antibody levels were much higher in persons who had recovered from smallpox than in successfully vaccinated persons. These results point out the necessity for periodic revaccination of an exposed population.

In the course of these Madras studies, attempts were also made to recover virus in the environment of a smallpox hospital by air sampling in order to obtain information on the amount of virus disseminated in the air by smallpox patients at various stages of their illness. Surprisingly, virus was recovered once only by the method used.

In another study, comparative tests were made between dried vaccine prepared according to the method recommended by WHO and a fresh local buffalo-calf vaccine in revaccination against smallpox. It was conclusively shown that the dried vaccine gave approximately 2½ times as many successful takes as the liquid preparation, and it is concluded that under the conditions prevailing in Madras, which are similar to those in many other tropical areas, freeze-dried vaccine is both more effective and more economical.

Differences in the clinical picture are very often insufficient to allow of differentiation between variola major and variola minor. Dumbell and co-workers describe a simple laboratory test which permits a differential diagnosis to be made within 48 hours of receipt of suitable specimens.

A number of papers have been published in the *Bulletin of the World Health Organization* during the past two years on various aspects of live virus vaccination against poliomyelitis. This issue contains a report on mass immunization with live vaccine made from Sabin strains in the USSR, where it had been administered, mainly in dragées, to nearly 77 500 000 persons by the end of 1960. Chumakov et al. conclude from their experience that, while inactivated vaccine does not fundamentally influence the epidemic process, the mass use of live vaccine can prevent poliomyelitis epidemics.

Measuring the endemicity of a disease is a problem which has long taxed the ingenuity of experts. Some years ago an "index of endemicity" was proposed in these pages<sup>1</sup> and applied to cholera in India. In the report on measurement of seasonal variations in endemic cholera in West Bengal, which appears in the present issue, Abou-Gareeb takes the idea propounded then a stage further. The same author reports in a brief note on outbreaks of cholera in Nepal during the years 1958-60. The choice between Ogawa and Inaba strains in the preparation of cholera vaccine is discussed by Shrivastava.

The papers published here on rabies represent the continuation of collaborative efforts between members of the WHO Expert Advisory Panel on Rabies which have been under way for the past ten years. Since the first meeting of the WHO Expert

---

<sup>1</sup> Swaroop, S. (1957) *Bull. Wld Hlth Org.*, 16, 1083.

Committee on Rabies in 1950, the major problems of rabies have been systematically investigated. One series of collaborative studies has been on the question of vaccine and serum treatment of individuals exposed to the bite of rabid animals. The object of these studies was both to determine whether it would be possible to reduce the number of vaccine inoculations required and to study the effect of serum administered simultaneously with vaccine. It has already been shown that the addition of serum may be a life-saving measure when applied to individuals exposed to the bite of rabid wolves.<sup>2, 3</sup> Two studies on vaccine and serum inoculations in non-exposed persons have also been published.<sup>4, 5</sup> The present paper on this subject represents the third of this series by Atanasiu and others, and the results reported confirm previous observations that the administration of serum interferes with the antigenic action of vaccine, and that, in order to overcome this interference, a minimum of 14 inoculations of vaccine is required.

Another study is on the antigenic value of freeze-dried phenolized antirabies vaccine. This type of vaccine was developed in the Soviet Union, and the investigation by Veeraraghavan & Subrahmanyam of the Pasteur Institute of Southern India published here confirms the successful results reported by USSR scientists. A freeze-dried phenolized vaccine has the advantage of long retention of potency under difficult climatic conditions such as are encountered in tropical countries. Most rabies vaccines as now prepared must be discarded after a variable period of months because they drop in potency.

The two other rabies studies—by Schindler of the Institute of Tropical Diseases at Hamburg—are on the pathogenesis of the disease and on the action of serum in rabies protection. The findings on pathogenesis give experimental proof of how the rabies virus spreads within the body—a matter incompletely understood hitherto.

## Introduction

Dès le début de son activité, l'Organisation mondiale de la Santé a voué une attention particulière à la lutte contre la variole et à l'éradication de cette maladie. Le grand nombre d'articles consacrés à ce sujet dans le présent numéro du *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé* en est une preuve.

La signification des différentes réactions provoquées par la vaccination anti-variolique — en particulier la réaction « immédiate » — ainsi que leur classification ont été beaucoup discutées. L'auteur du premier article, Group Captain Cross, de la Royal Air Force, a étudié le problème à fond, expérimentalement. Il propose d'une part une modification du système de classification et d'autre part une technique standard de scarification qui se prête aux vaccinations de masse.

L'évaluation de l'activité du vaccin anti-variolique se fait généralement par la méthode de scarification sur le lapin ; on obtient souvent, toutefois, des résultats inconstants et difficiles à reproduire. Kolb et ses collaborateurs (Etats-Unis d'Amérique) suggèrent des modifications de la méthode qui la rendent plus précise et assurent une meilleure concordance des résultats.

<sup>1</sup> Baltazard, M. & Bahmanyar, M. (1955) *Bull. Wld Hlth Org.*, 13, 747.

<sup>2</sup> Habel, K. & Koprowski, H. (1955) *Bull. Wld Hlth Org.*, 13, 773.

<sup>3</sup> Atanasiu, P. et al. (1956) *Bull. Wld Hlth Org.*, 14, 593.

<sup>4</sup> Atanasiu, P. et al. (1957) *Bull. Wld Hlth Org.*, 17, 911.

L'intérêt porté à la production du vaccin antivariolique ainsi qu'au titrage du virus vaccinal et des anticorps sur cultures de tissu n'a cessé de grandir, à mesure que les techniques de préparation de ces milieux se perfectionnaient. Subramanyam et ses collaborateurs, de l'Institut Pasteur de l'Inde méridionale, relatent leurs expériences de culture du virus vaccinal sur cellules de rein de mouton.

Au printemps 1960, sous les auspices de l'Organisation mondiale de la Santé et d'un certain nombre d'autres organismes, des études collectives ont été entreprises à Madras (Inde), dans le but d'élucider des problèmes d'épidémiologie et d'immunologie de la variole, auxquelles ont collaboré des auteurs de l'Inde, du Royaume-Uni et des Etats-Unis. Cinq articles rendent compte des résultats.

Des essais antérieurs avaient laissé espérer que la gammaglobuline hyperimmune de la vaccine pouvait contribuer à protéger de la variole ; mais le nombre des essais était alors insuffisant pour que l'on pût tirer des conclusions statistiquement valables. Une nouvelle série d'essais a été entreprise à Madras, qui montrent que l'administration de gammaglobuline immune peut protéger, de façon statistiquement significative, les contacts familiaux des varioliques. Cette méthode n'est peut-être guère applicable dans les grandes villes où la variole est endémique, mais elle peut rendre de grands services dans les collectivités sujettes à des poussées épidémiques.

Un autre article traite de la quantité de virus variolique que l'on peut trouver dans la salive ou les lavages de gorge, selon le stade et la gravité de la maladie clinique. Les données réunies confirment que la variole n'est pas fortement infectieuse au stade prééruptif.

D'après les titrages sérologiques effectués sur des échantillons de la population vaccinée de Madras, 10% des sérums n'avaient aucun pouvoir neutralisant ou presque aucun, alors qu'ils provenaient pourtant de personnes ayant de bonnes cicatrices de primo-vaccination. Le niveau des anticorps était beaucoup plus élevé chez les personnes guéries de la variole que chez les personnes vaccinées avec succès. Ces résultats soulignent la nécessité de revacciner périodiquement les sujets exposés à l'infection.

Au cours de ces recherches, on tenta aussi de déceler le virus dans l'air de l'hôpital pour varioliques en mettant en culture le filtrat d'un certain volume d'air, prélevé autour de malades à divers stades de la maladie. On n'a isolé le virus qu'une seule fois par cette méthode, ce qui ne laisse pas de surprendre.

D'autre part, lors de revaccinations, on a comparé l'efficacité des vaccins antivarioliques secs préparés selon la méthode recommandée par l'OMS et celle de la lymphe fraîche préparée localement sur le buffle. Le nombre de vaccinations positives a été 2½ fois plus élevé avec le vaccin sec qu'avec la lymphe fraîche. On peut nettement conclure que, dans les conditions régnant à Madras, semblables à celles de beaucoup d'autres pays tropicaux, le vaccin desséché sous congélation est à la fois plus efficace et moins coûteux.

Il est souvent difficile de différencier par des caractères cliniques la variole de l'alastrim (*variola minor*). Dumbell et ses collaborateurs décrivent un test de laboratoire simple permettant un diagnostic différentiel dans les 48 heures qui suivent la réception de l'échantillon.

Les divers aspects de la vaccination contre la poliomyélite par le vaccin vivant ont été fréquemment abordés, au cours des deux dernières années, dans le *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*. Dans ce numéro, on trouve un rapport sur

la vaccination, jusqu'à la fin de 1960, de près de 77,5 millions de personnes, par le vaccin vivant préparé en URSS à partir des souches de Sabin. Chumakov et les co-auteurs de l'article concluent de cette expérience que l'utilisation systématique du vaccin vivant pour les vaccinations de masse peut empêcher les épidémies de poliomyélite, alors que le vaccin inactivé n'a pas d'action profonde sur le processus épidémique.

Mesurer l'endémicité d'une maladie est une tâche qui met à l'épreuve depuis longtemps l'ingéniosité des spécialistes. Il y a quelques années, on avait proposé, dans le Bulletin,<sup>1</sup> d'appliquer un « indice d'endémicité » à l'étude du choléra dans l'Inde. Dans les recherches qu'il a poursuivies sur les variations saisonnières du choléra endémique dans le Bengale occidental, et qu'il résume dans ce numéro, Abou-Gareeb développe cette idée et étend son application. Dans une note, il rend compte, en outre, des poussées de choléra au Népal, de 1958 à 1960. Shrivastava discute la question du choix entre les souches Ogawa et Inaba du vibrion cholérique pour la préparation du vaccin.

Les membres du Tableau consultatif d'experts de la Rage, de l'OMS, travaillent en collaboration depuis une dizaine d'années à l'étude systématique des principaux problèmes que pose la rage. Une première série d'études a porté sur le traitement par vaccin et sérum des sujets mordus par des animaux enragés. On cherchait à savoir s'il était possible de réduire le nombre des injections de vaccin jusqu'alors nécessaires et à se rendre compte de l'effet d'une injection de sérum antirabique accompagnant le vaccin. Il a déjà été montré que le sérum peut sauver la vie d'hommes mordus par des loups enragés.<sup>2, 3</sup> Deux études sur l'injection de vaccin et de sérum à des personnes non mordues ont également paru dans le Bulletin.<sup>4, 5</sup> Celle qui est présentée dans ce numéro par Atanasiu et d'autres auteurs confirme que le sérum exerce une action inhibitrice sur la production d'anticorps par la vaccination, et que, pour surmonter cette interférence, il faut procéder à 14 injections de vaccin, au minimum.

Le vaccin antirabique phénolé, desséché sous congélation a été préparé, en URSS, et, dans ce numéro, des chercheurs de l'Institut Pasteur de l'Inde méridionale, Veeraraghavan & Subrahmanyam, étudiant le pouvoir antigénique de ce vaccin, confirment les bons résultats obtenus par les chercheurs soviétiques. Un vaccin desséché sous congélation a l'avantage de garder ses propriétés antigéniques pendant une longue période, dans les conditions climatiques défavorables des pays tropicaux. La plupart des vaccins antirabiques préparés par d'autres méthodes doivent être éliminés après un certain nombre de mois, qui peut varier, car ils ont perdu de leur activité.

La pathogenèse de la rage et l'action du sérum dans la prévention sont discutés par Schindler, de l'Institut des maladies tropicales, de Hambourg. L'étude sur la pathogenèse montre comment le virus progresse à l'intérieur de l'organisme, sujet qui n'était qu'imparfaitement connu jusqu'ici.

<sup>1</sup> Swaroop, S. (1957) *Bull. Org. mond. Santé*, 16, 1083.

<sup>2</sup> Baltazard, M. & Bahmanyar, M. (1955) *Bull. Org. mond. Santé*, 13, 747.

<sup>3</sup> Habel, K. & Koprowski, H. (1955) *Bull. Org. mond. Santé*, 13, 773.

<sup>4</sup> Atanasiu, P. et al. (1956) *Bull. Org. mond. Santé*, 14, 593.

<sup>5</sup> Atanasiu, P. et al. (1957) *Bull. Org. mond. Santé*, 17, 911.