AGA:EUFMD/RG/77

RAPPORT
de la
Session du Groupe de recherche du Comité technique permanent
de la
Commission européenne de lutte contre la fièvre aphteuse

tenue à
Brescia, Italie, 6 et 7 juin 1977

Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture
Rome, 1977

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

M-27
ISBN 92-5-200343-6

Reproduction interdite, en tout ou en partie, par quelque procédé que ce soit, sans l'autorisation écrite de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, seule détentrice des droits. Adresser une demande motivée au Directeur de la Division des publications, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Via delle Terme di Caracalla, 00100 Rome, Italie, en indiquant les passages ou illustrations en cause.

© FAO 1977

TABLE DES MATIERES

		Page
INTRODUCTION		1
1.	Adoption de l'ordre du jour	1
2.	Etude inter-laboratoire des méthodes de titrage des virus et des anticorps. Bilan des résultats préliminaires obtenus dans 18 laboratoires et plans pour la poursuite des activités	1
3.	Problèmes techniques liés à la lutte et à la prophylaxie contre le virus A Maroc	3
4.	Etat des stocks de virus de semence exotiques détenus au Laboratoire mondial de référence de Pirbright	4
5.	Conditions applicables à l'échange entre laboratoires de virus aphteux exotiques aux fins du diagnostic	4
6.	Programme technique et financement du projet de coopération européenne soumis à la vingt-deuxième session de la Commission européenne	5
7.	Questions diverses	5
ANNEXE I	Nouvelles épreuves réalisées sur A Maroc	7
ANNEXE II	A/Maroc - caractérisation antigénique	10
ANNEXE III	A/Maroc - résultats obtenus au 18.5.1977	12
ANNEXE IV	Stocks de virus de semence - situation au 25-3-1977	13
ANNEXE V	Vaccins anti-aphteux à utiliser en cas d'urgence contre les souches de virus exotiques pour l'Europe	14

INTRODUCTION

Le Groupe de recherche de la Commission européenne s'est réuni à Brescia les 6 et 7 juin 1977. L'Istituto Zooprofilattico et la Fondazione Iniziative Zooprofilatiche e Zootecniche ont accueilli conjointement la réunion.

A la réunion ont participé les Drs. J.G. van Bekkum (Pays-Bas), Président du Groupe de recherche, L. Nardelli et G. Panina (Italie), J. Brooksby (Royaume-Uni), G. Kubin (Autriche), G. Wittmann, représentant le Dr. M. Mussgay (Rép. féd. d'Allemagne), R.P. Strobbe, représentant le Dr. J. Leunen (Belgique) et K.S. Thiesen, représentant le Dr. E. Michelsen (Danemark). Le Dr. G.M. Boldrini aidé de Mlle J. Raftery, a assuré le secrétariat.

M. C. Camossi, Président de l'Istituto Zooprofilattico, et le Dr. A. Pecorelli, Secrétaire général de la Fondazione Iniziative Zooprofilattiche, ont souhaité la bienvenue aux participants et formé des voeux pour le succès de leurs délibérations.

Le Dr. J.G. van Bekkum a présidé la réunion et l'ordre du jour suivant a été adopté:-

1. Adoption de l'ordre du jour

2. Etude inter-laboratoire des méthodes de titrage des virus et des anticorps. Bilan des résultats préliminaires obtenus dans 18 laboratoires et plans pour la poursuite des activités.

3. Problèmes techniques liés à la lutte et à la prophylaxie contre l'infection A Maroc.

4. Etat des stocks de virus de semence exotiques détenus au Laboratoire mondial de référence de Pirbright.

5. Conditions applicables à l'échange entre laboratoires de virus aphteux exotiques aux fins de diagnostic.

6. Examen du programme technique et du financement du projet de coopération européenne soumis à la vingt-deuxième session de la Commission européenne.

7. Questions diverses.

1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

2. Etude inter-laboratoire des méthodes de titrage des virus et des anticorps. Bilan des résultats préliminaires obtenus dans 18 laboratoires et plans pour la poursuite des activités

Le Président a rappelé l'initiative qui avait été prise deux ans auparavant dans le même Institut de Brescia en vue de comparer et finalement de normaliser les techniques de titrage des virus et des anticorps, dans la préparation et le contrôle des vaccins anti-aphteux. La contribution de l'A.V.R.I., qui a fourni le matériel nécessaire à une étude conjointe faite avec le concours de près de 20 laboratoires y compris le Centre Panaméricain de Rio et l'"Animal Disease Center" de Plum Island (Etats-Unis), et qui a envoyé les

protocoles d'expérience, a été fortement appréciée.

Le Dr. J.B. Brooksby a rendu compte des résultats des contacts pris par la FAO avec 21 laboratoires, dont 18 ont accepté l'invitation à participer à la phase I du projet.

Un problème logistique majeur s'est posé quand on a voulu transmettre les divers spécimens aux laboratoires participants, à une époque où les compagnies aériennes éprouvaient des difficultés dues au mauvais temps et aux grèves, mais la bonne volonté des laboratoires participants a aidé à surmonter ces problèmes et de nouveaux échantillons ont été envoyés en cas de besoin.

Les résultats ont été communiqués rapidement et, en réponse aux demandes d'éclaircissements, des informations supplémentaires ont été envoyées pour expliquer certaines des principales divergences.

Le Groupe a ensuite examiné les 19 tableaux où sont consignés les résultats. Les chiffres très variables obtenus dans le titrage en culture tissulaire s'expliquent peut-être par les différences de sensibilité des cellules actuellement utilisées dans les laboratoires concernés. On a noté que le titrage en culture thyroïdienne ne présentait pas, sauf dans deux cas, les avantages prétendument attribués à ce système. La différence est peut-être due au fait que les animaux dont provenaient les thyroïdes n'avaient pas le même âge. Les titrages sur souris ont donné des résultats très uniformes mais dans quelques cas, les souris plus âgées appartenant à certaines lignées se sont apparemment montrées moins sensibles et ont donné des valeurs plus faibles au titrage.

Comme on pouvait s'y attendre, les épreuves de neutralisation ont donné des résultats plus variables que les titrages du virus. On a estimé qu'il faudrait s'efforcer de mieux connaître le rôle des cellules utilisées, dans la production de ces variations. Dans des épreuves quantitatives de fixation du complément, la variation à l'intérieur du même laboratoire était faible, mais les résultats finals communiqués variaient beaucoup, parce que les procédures utilisées différaient.

Le Groupe a noté avec satisfaction la réponse des divers laboratoires qui ont non seulement communiqué les résultats obtenus en se conformant aux protocoles de l'AVRI mais aussi répondu aux demandes d'éclaircissement présentées par cet institut, quand il a fait part de ses observations sur les résultats préliminaires. Cela incite le Groupe à poursuivre l'étude et à offrir à d'autres laboratoires la possibilité de s'y associer; la participation des laboratoires anti-aphteux de Suisse (Bâle) et du Kenya (Embakasi) a été proposée.

Les laboratoires participants seront informés, au cours des prochaines semaines, du bilan final de la phase I.

Le Groupe a examiné ensuite le passage à la phase II. On devrait suggérer aux mêmes laboratoires de répéter certaines des épreuves en employant la même souche de virus, après une triple purification sur plaque. Les titrages seraient réalisés par cinq méthodes différentes de culture tissulaire, dont une avec utilisation d'une cellule standard. Quatre méthodes seraient employées pour le titrage des anticorps dans deux sérums de puissance différente. Ces sérums proviendraient d'un bovin vacciné une seule fois. Les laboratoires seraient libres d'utiliser d'autres méthodes, pour les comparer avec celles qui sont suggérées. On espère que la phase II sera achevée à la fin de 1977.

On a examiné la possibilité d'une phase III, consistant en de nouvelles recherches sur la fixation quantitative du complément. Cette phase pourrait commencer au début de 1978. Six antigènes seraient fournis pour des épreuves avec un seul sérum de cobaye, par une méthode standard ou par la méthode propre de chaque laboratoire.

Ces épreuves seraient très utiles pour établir des normes uniformes dans les laboratoires qui contrôlent le matériel de départ servant à la production des vaccins.

Le Secrétaire a informé le Groupe que, conformément aux déliberations et aux recommandations de la vingt-deuxième session, une certaine somme d'argent avait été affectée dans le budget de cette année pour la poursuite de ces études. Le Groupe a estimé qu'un crédit analogue devait être inscrit dans le budget de l'année prochaine.

3. Problèmes techniques liés à la lutte et à la prophylaxie contre le virus A Maroc

Le sujet a été présenté par le Président, qui a fait état des informations recueillies après la vingt-deuxième session de la Commission européenne et du rapport établi par le Secrétaire à la suite de ses visites au Maroc et en Algérie. Les résultats sur le terrain et au laboratoire d'une unique et d'une double vaccination des bovins contre le virus A Maroc avec le vaccin A_5 ont été exposés et il a été rendu compte des délibérations du Comité exécutif qui s'est réuni à Paris les 25 et 28 mai 1977 pour examiner l'ensemble du problème posé par le virus A Maroc.

Le Dr. Brooksby a rappelé les recherches effectuées à Pirbright sur le virus marocain et sur ses liens de parenté avec les autres souches A (annexes I, II et III). On n'a pas cherché à déterminer les liens de parenté du virus A Maroc avec toutes les souches A détenues dans la collection du LMR (au nombre de plus de 35 actuellement), mais on s'est attaché à démontrer d'abord qu'il n'était pas apparenté à A_{22}, souche A qui présente probablement le plus grand danger potentiel pour l'Europe. On a établi que A Maroc était complètement différent de A_{22}. La plupart des comparaisons ont été faites avec deux souches vaccinales A faciles à obtenir, A_5 et A_{24}. La souche A Maroc était plus étroitement apparentés à certaines souches A_5 qu'à d'autres (par exemple, elle était plus proches de A Allier que de A Parme), mais elle semblait généralement plus étroitement apparenté à A_{24} qu'à A_5. Des considérations sérologiques ont amené à conclure que les souches A_5 ou A_{24} ne confèreraient pas une bonne immunité contre la nouvelle souche après une seule vaccination, mais qu'elles devraient donner satisfaction - spécialement A_{24} - si la vaccination était répétée. Il est apparu clairement toutefois qu'un vaccin homologue contre A Maroc serait plus efficace, et une recommandation dans ce sens a déjà été formulée au stade initial des recherches.

On a noté qu'il existait une étroite parenté entre la souche A Aix-la-Chapelle-Limburg (décembre 1976-juin 1977) et la souche A Maroc. Le fait que l'origine de ces deux séries de foyers soit liée à la distribution de déchets de viande à des porcs donne à penser que ces souches A assez inusuelles sont peut-être de provenance sud-américaine. Il est donc regrettable que le LMR ne possède pas, dans sa collection, une souche A récente d'origine sud-américaine à laquelle la souche A Maroc pourrait être comparée.

Le Groupe a estimé en outre que les observations effectuées amènent à conclure que seuls des vaccins homologues donneraient sans doute toute satisfaction contre la maladie dans le nord de l'Afrique.

Le Groupe a jugé que, au vu des informations en sa possession sur la situation au Maroc où des ruptures d'immunité ont été signalées chez des bovins vaccinés deux fois, on peut légitimement conclure que le virus A Maroc doit être considéré comme exotique pour l'Europe. Cela concorde avec la définition proposée par le Groupe de recherche et adoptée ensuite par la Commission selon laquelle doit être considérée comme exotique toute souche de virus jusqu'alors inconnue dans la région et contre laquelle les vaccins disponibles ne montrent pas le degré d'efficacité convenu. On a signalé que ce virus, ainsi que la souche A Aix-la-Chapelle-Limburg, faisait preuve d'une virulence marquée à l'égard des porcins et que les conséquences pourraient être très sérieuses si les porcins d'Europe étaient infectés par ce virus.

On est donc inévitablement amené à conclure que la manipulation de ce virus sur le continent européen aux fins de la production de vaccin ne devrait être autorisée que si une permission a été obtenue conformément à l'accord international conclu en la matière, comme il est stipulé dans la résolution de 1965 de l'OIE. Cette résolution prévoit que les restrictions à la production de vaccin peuvent être levées à certaines conditions qui, selon le Groupe de recherche, devraient comprendre l'application de normes de sécurité

spéciales dans l'établissement de production et la notification de la durée pendant laquelle il est envisagé de poursuivre la production et les tests.

Les autorités officielles du pays devraient assumer la pleine responsabilité de tout accident qui pourrait résulter de la manipulation du virus exotique.

Le Groupe de recherche a estimé que des antisérums A Maroc devraient être fournis le plus tôt possible pour faciliter le dépistage rapide du virus, spécialement dans les pays qui sont les plus exposés à l'infection. Le LMR distribuera l'antisérum aux laboratoires nationaux de référence en fioles de 4 cc.

On a examiné ensuite le problème de la préparation des vaccins au moyen de méthodes autres que la méthode Frenkel: il semble ne pas y avoir de difficultés à adapter le virus A Maroc aux couches monocellulaires BHK. Quelques laboratoires ont éprouvé des difficultés à cultiver le virus en suspension cellulaire.

4. Etat des stocks de virus de semence exotiques détenus au Laboratoire mondial de référence de Pirbright

L'état des stocks de virus de semence détenus à l'AVRI pour la fabrication de vaccins a été examiné (voir annexe IV pour plus de détails sur le matériel détenu au 25/3/77). Il a été décidé que la souche A Maroc 1977 devrait être incluse dans cette collection. Un document (annexe V) attirant l'attention sur les difficultés qui pourraient être rencontrées dans l'utilisation des stocks de virus de semence a été présenté. Les études expérimentales ont montré que les cellules disponibles dans les différents laboratoires ont une sensibilité variable aux différentes souches stockées et, en ce qui concerne l'une de ces souches, un seul laboratoire en dehors de l'AVRI serait sans doute capable d'obtenir des titres suffisants du virus dans les cellules normalement employées.

Deux solutions pourraient être adoptées pour résoudre ce problème. D'abord, distribuer d'urgence tant le virus de semence que les cellules sur lesquelles on sait qu'il peut être cultivé ou alors abandonner le système actuel et le remplacer par un stock de réserve des vaccins exotiques correspondants. Cette deuxième solution présente un avantage en ce sens que le vaccin serait immédiatement disponible, mais elle serait sensiblement plus coûteuse que la première qui, selon le Groupe de recherche, apporte une solution satisfaisante au problème, à condition que l'assortiment des souches stockées soit fréquemment réexaminé. La situation serait reconisidérée si des groupes de pays ou des organismes internationaux, comme la Communauté européenne, envisageaient de constituer une réserve européenne stratégique complète de vaccins.

5. Conditions applicables à l'échange entre laboratoires de virus aphteux exotiques aux fins du diagnostic

En une occasion précédente, les chercheurs de certains laboratoires situés sur le continent européen ont estimé que le diagnostic des infections causées par des virus exotiques pourrait être retardé à cause du manque d'expérience en matière de manipulation des antigènes spécifiques, même s'il existe dans la plupart des laboratoires des sérums de cobaye spécifiques.

Deux solutions ont été envisagées pour surmonter ce problème: distribuer des préparations de virus inactivés contenant le virus purifié ou utiliser du virus infectieux.

Le Groupe de recherche a jugé acceptable la solution consistant à distribuer à tous les laboratoires nationaux de référence désireux de les recevoir des préparations d'antigènes inactivés dans lesquelles l'absence de virus infectieux aurait été contrôlée par des méthodes acceptées comprenant l'inoculation de cultures tissulaires.

En ce qui concerne la distribution aux laboratoires continentaux de souches vivantes de virus aphteux exotique, on a estimé que seuls les laboratoires nationaux de référence devraient être autorisés à manipuler ces virus, après avoir obtenu la permission des autorités

vétérinaires nationales et après en avoir dûment avisé les organisations internationales compétentes.

Ces laboratoires devraient appliquer des normes de sécurité appropriées. Il ne faudrait pas entreprendre la production de ces virus en culture de plus de 100 ml. L'expérimentation sur animaux devrait être limitée à un petit nombre d'animaux de laboratoire, comme la souris et le cobaye.

6. Programme technique et financement du projet de coopération européenne soumis à la vingt-deuxième session de la Commission européenne.

Le Groupe de recherche a fait le point de la situation, en ce qui concerne le projet de coopération européenne du PNUD.*

On a estimé que le Groupe devrait examiner en détail le programme proposé, bien que l'on ne sache pas encore bien dans quelle mesure les pays d'Europe orientale seraient disposés à y participer.

Une liste des questions à inclure dans le programme de formation a ensuite été établie. Elle comprend les rubriques suivantes: culture cellulaire, croissance du virus, préparation des vaccins, manipulation des vaccins, contrôle des vaccins, méthodes de titrage quantitatif, méthodes de diagnostic, utilisation de l'équipement et entretien des installations.

Bien que deux laboratoires seulement soient spécialement équipés pour la formation, plusieurs laboratoires ont offert leur concours pour chacun de ces sujets.

On a décidé que ceux qui offriraient leurs services devraient être invités à soumettre des propositions concernant le contenu du programme . Le Secrétaire de la Commission européenne devrait être informé au cours des deux prochains mois du nombre de participants qui peuvent être acceptés à un moment donné et de la durée jugée nécessaire.

On a fait observer que, étant donné la situation financière actuelle des laboratoires gouvernementaux en Europe occidentale, ceux-ci ne seraient généralement pas en mesure de fournir sur leur propre budget une participation aux frais d'un programme du genre de celui qui est esquissé ci-dessus.

Si ce programme est approuvé, il faudra que l'institut d'accueil soit directement remboursé du coût de la formation dispensée et des fournitures utilisées, par exemple, moyennant versement d'une contribution fixe par participant et par semaine.

Il conviendrait en outre que le laboratoire qui organise un cours de formation déterminé soit consulté quant au choix des candidats.

Le Groupe a accepté en principe les propositions formulées dans le document soumis à la vingt-deuxième session de la Commission européenne, sous réserve des modifications susmentionnées et d'autres retouches mineures à examiner plus tard.

7. Questions diverses

Date et lieu de la prochaine réunion. L'ordre du jour provisoire suivant a été établi pour la prochaine réunion du Groupe de recherche:-

- Résultats de la deuxième et de la troisième phases de l'étude conjointe sur le titrage des virus et des anticorps

- Questions renvoyées au Groupe par le Comité exécutif

*Ce projet est publié en annexe VIII au rapport de la vingt-deuxième session de la Commission européenne de lutte contre la fièvre aphteuse (Rome 29 mars - 1er avril 1977)

- Mesures physiques et données biochimiques relatives aux virus aphteux - progrès récemment accomplis

- Comparaisons des souches à l'aide de différentes épreuves (fixation du complément, séro-neutralisation) réalisées avec des "pools" de sérums d'animaux vaccinés.

On a suggéré que la réunion se tienne à Bruxelles au milieu de juin 1978. Le Dr. Strobbe s'est engagé à soumettre la proposition aux autorités belges.

En prononçant la clôture de la réunion, le Président a rendu hommage au travail accompli par le Secrétaire durant tant d'années et il lui a souhaité une retraite longue et heureuse. Il a ajouté que le Groupe de recherche était particulièrement heureux de voir que le Secrétaire avait été maintenu dans ses fonctions pendant six mois au-delà de l'âge normal de la retraite.

Un vote spécial de remerciements a été adressé à l'Istituto Zooprofilattico et à la Fondazione Iniziative Zooprofilattiche pour avoir accueilli la réunion et pour l'hospitalité cordiale accordée aux participants. Le Président a remercié en particulier le Professeur Nardelli de son action inlassable au service de la Commission européenne et de la recherche vétérinaire en général. Le Groupe de recherche lui a souhaité une retraite longue et heureuse.

ANNEXE I

INSTITUT DE RECHERCHE SUR LES VIRUS ANIMAUX

*Nouvelles épreuves réalisées sur A Maroc

Lors du symposium sur la fièvre aphteuse organisé à Lyon en octobre 1976 par l'associations internationale de standardisation biologique, M. Pereira avait déclaré qu'il serait extrêmement utile d'éprouver les nouvelles souches avec les sérums disponibles d'animaux vaccinés pour savoir laquelle de ces souches pourrait donner les meilleurs résultats pour l'utilisation sur le terrain. Un certain nombre d'épreuves ont été exécutées avec des sérums de bovins vaccinés, fournis par divers instituts. Ces épreuves, dont il est rendu compte en annexe, montrent que, comme il fallait s'y attendre, aucune des souches ne confère une protection totalement satisfaisante contre la souche A Maroc, mais que le vaccin non dilué se serait montré efficace sur le terrain, dans plusieurs cas. Ces résultats ont été obtenus avec une seule vaccination et il semble que n'importe lequel des vaccins aurait probablement conféré une immunité raisonnable s'il avait été utilisé à doses répétées.

Sérums reçus du Dr. S. Frenkel (Lelystad). Bovins vaccinés avec A_{10}/Hollande (Kamron)

Echantillon de sérum	Homologue	Titres de neutralisation du virus A/Pays-Bas 1/77	A/Maroc 5/77
"Pool" provenant de bouvillons irlandais	300	50	25
A x 144231	390	160	150
4390	3500	2000	1600

* Des informations générales et les résultats préliminaires des recherches exécutées à l'AVRI entre janvier et mars 1977 pour déterminer les caractéristiques de A Maroc et ses liens de parenté avec les autres souches A figurent en annexe 15 (15a, 15b, 15c) au rapport de la vingt-deuxième session de la Commission européenne de lutte contre la fièvre aphteuse (Rome, 29 mars-1er avril 1977).

NEUTRALISATION DES SOUCHES A/PAYS-BAS 1/77 ET A/MAROC 5/77 PAR DES SERUMS DE BOVINS VACCINES

(1) Sérums envoyés par le Dr. Nardelli (Brescia). Bovins vaccinés avec un vaccin trivalent contenant A_5 Parme comme type A

Echantillon de sérum	Dose de vaccin	Résistance à l'épreuve avec la souche vaccinale	Homologue	Titres de neutralisation du virus	
				A/Pays-Bas 1/77	A/Maroc 5/77
1	1/1	+	110	<20	<20
2	1/1	+	600	40	60
3	1/1	+	470	50	60
4	1/1	+	250	<20	20
5	1/4	+	460	170	190
6	1/4	+	330	20	40
7	1/4	+	60	<20	<20
8	1/4	+	80	<20	<20
9	1/4	+	110	<20	<20
10	1/16	-	<20	<20	<20
11	1/16	+	50	<20	<20
12	1/16	+	50	<20	<20
13	1/16	-	<20	<20	<20
14	1/16	+	100	<20	<20

(2) Sérums de bovins vaccinés avec A_{24}/Santander (IFFA-Mérieux)

LV 56	1/1	+	570	190	90
LV 57	1/1	+	220	70	<30
LV 58	1/1	+	560	310	40
LV 51	1/4	+	60	<30	<30
LV52	1/4	+	200	70	50
LV 53	1/4	+	30	<30	<30
LV47	1/16	+	<30	<30	<30
LV 48	1/16	+	70	30	<30
LV 49	1/16	+	110	30	<30
LV 50	1/16	+	40	<30	<30

Neutralisation des souches A/Pays-Bas 1/77 et A/Maroc 5/77 par des sérums de bovins vaccinés

Sérums envoyés par le Dr. R. Casas (Centre panaméricain de la fièvre aphteuse, Brésil). Bovins vaccinés avec un vaccin trivalent contenant A_{24}/Cruzeiro comme type A.

a. Sérums de bovins vaccinés avec un vaccin à adjuvant huileux, saignés 60 jours après la vaccination.

Echantillon de sérum	Homologue	Titres de neutralisation du virus A/Pays-Bas 1/77	A/Maroc 5/77
341	3500	510	470
377	350	40	45
404	900	70	90
434	1100	230	190
458	530	40	40
469	170	40	40
470	220	40	60
489	800	150	230

b. Sérums de bovins vaccinés avec un vaccin à l'hydroxide d'aluminium, saignés 30 jours après la vaccination

404	95	50	20
8116	240	40	20
8144	130	30	40
8476	2950	810	440
8114	100	80	50
8135	410	50	40
8125	70	50	30
8196	710	190	100

ANNEXE II

INSTITUT DE RECHERCHE SUR LES VIRUS ANIMAUX

A/Maroc

La caractérisation antigénique de A/Maroc est maintenant aussi complete qu'on peut raisonnablement l'espérer, pour ce qui est des recherches en laboratoire. Cette souche est manifestement différente de toutes les souches vis-à-vis desquelles elle a été testée et les résultats les plus importants, qui ont trait à ses liens de parenté avec A_5, A_{24} et A/Pays-Bas, sont résumés dans les tableaux ci-après, qui rendent compte des épreuves de fixation du complément et de séro-neutralisation. La souche appelée A_5 France 1/68 est en fait désignée sous le nom de A_5 Allier par nos collègues de l'IFFA. Les résultats qui ont été obtenus avec cette souche A_5 donnent à penser qu'il existe entre A/Maroc et A_5 une parenté plus étroite que celle qui a été observée avec les autres souches A_5 actuellement en possession du Laboratoire mondial de référence, mais cette souche, comme elle représente une souche vacinale connue, est considérée comme plus intéressante, de sorte que les résultats obtenus avec elle ont été reproduits dans ces tableaux. Les résultats obtenus précédemment sont exposés dans les notes présentées le 28 mars 1977 à la réunion tenue à Rome par la Commission européenne de lutte contre la fièvre aphteuse.

EPREUVES DE FIXATION DU COMPLEMENT

Titres sériques

Sérum \ Virus	A_5/France 1/68	A_{24} Cruzeiro	A/Pays-Bas 1/77	A/Maroc 5/77
A_5/France 1/68	640	320	480	240
A_{24}/Cruzeiro	640	1280	1280	1280
A/Pays-Bas 1/77	480	320	1280	960
A/Maroc 5/77	240	240	960	960

Valeurs R

	A_5/France 1/68	A_{24} Cruzeiro	A/Pays-Bas 1/77	A/Maroc 5/77
A_5/France 1/68	100			
A_{24}/Cruzeiro	50	100		
A/Pays-Bas 1/77	59	52	100	
A/Maroc 5/77	30	41	87	100

EPREUVES DE NEUTRALISATION DU VIRUS (REDUCTION SUR PLAQUE)

Sérums de bovins convalescents

Sérum \ Virus:	A_5/FRA 1/68	A_{24}/Cruz/55	A/Maroc 5/77	A/Pays-Bas 1/77
A_5/FRA/1/68	2600*	320	680	850
A_{24}/Cruz/55	980	2000	250	260
A/Maroc/5/77	125	220	2340 (1800)	NE (850)
A/Pays-Bas/1/77	2300	1920	NE (8400)	15500(29600)
Valeurs 'r'				
A_5/FRA/1/68	1.0	0.125	0.23	0.33
A_{24}/Cruz/55	0.49	1.0	0.125	0.13
A/Maroc/5/77	0.05	0.09	1.0	(0.28)
A/Pays-Bas	0.15	0.12	(0.47)	1.0
Valeurs 'R'				
A_5/FRA/1/68	100			
A_{24}/Cruz/55	24	100		
A/Maroc/5/77	11	11	100	
A/Pays-Bas/1/77	22	12	36	100

*Réciproques des points finaux correspondant à 90 pour cent de séro-neutralisation. Les chiffres entre parenthèses ont été obtenus dans une épreuve distincte NE: non effectuée

ANNEXE III

INSTITUT DE RECHERCHE SUR LES VIRUS ANIMAUX

A/Maroc - Résultats obtenus au 18.5.1977

Résultats des recherches sur la culture de la souche A/Maroc 7/77 en monocouche de cellules BHK et en suspension de cellules BHK:-

Virus	Durée de la culture (heures)		
	17	24	29
A/Maroc (Monocouche)	5.9*	7.5	7.1
A/Maroc (Suspension)	5.5	6.1	6.2
Cultures témoins OBFS 1860 (Monocouche)		6.8	
OBFS 1860 (Suspension)		7.3	

*ufp/ml. Chaque résultat est la moyenne de deux essais.

Conclusion:- D'après les résultats préliminaires, A/Maroc se développe mieux en monocouche qu'en suspension.

Six autres souches A/Maroc ont aussi été étudiées en culture sur monocouche RS2 et BHK. Les résultats donnés ci-dessous sont des titrages d'infectiosité (ufp/ml) au troisième passage en culture tissulaire.

BHK (culture en monocouche)

5 souches ont donné: infectiosité moyenne = 7,1
fourchette 6,8 - 7,3

*1 souche n'a donné que 6,1 upf/ml.

RS2 (culture en monocouche)

5 souches ont donné: infectiosité moyenne = 6,8
fourchette 6,2 - 7,2

*1 souche n'a donné que 4,3 ufp/ml.

* Il ne s'agit pas de la même souche dans chaque cas.

ANNEXE IV

INSTITUT DE RECHERCHE SUR LES VIRUS ANIMAUX, PIRBRIGHT

Stocks de virus de semence de souches aphteuses exotiques
détenus pour le compte de la Commission européenne

Situation au 25-3-1977

Type	Souche	Passage précédents	Date de stockage	Quantité stockée	Titre au moment du stockage	Titre le 9.8.76
A_{22}	URSS 1/66	BTY1, BHK8, S1	février 71	25 x 200 ml. 36 x 4 ml.	$10^{7.0}$ ufp/ml.	$10^{7.3}$ ufp/ml.
SAT_I	Rho. 5/55	BTY1, BHK5, S1	mars 71	32 x 200 ml. 30 x 4 ml.	6,8	7,0
SAT_2	Ouganda 6/70 A	BTY1, BHK12, S1	mars 71	48 x 200 ml. 69 x 4 ml.	6,1	6,2
SAT_3	Bec 1/65	BHK2, S1	février 71	34 x 200 ml. 32 x 4 ml.	6,8	6,2
$ASIA_1$	Israël 3/63	BTY1, BHK7, S1	mars 71	35 x 200 ml. 37 x 4 ml.	6,1	6,2
$ASIA_1$	Iran 1/73	RS_2m BHK7, S2	décembre 74	9 x 700 ml. 17 x 4 ml.	7,2	6,7

BTY = culture de thyroïde bovine
BHK = culture en couches monocellulaires
S = culture de cellules BHK en suspension
RS_2 = Lignée de cellules rénales de porc $IBRS_2$

ANNEXE V

INSTITUT DE RECHERCHE SUR LES VIRUS ANIMAUX

Vaccins anti-aphteux à utiliser en cas d'urgence contre les souches de virus exotiques pour l'Europe

Tel qu'il est actuellement conçu, le système d'approvisionnement en vaccin en cas d'urgence repose sur la fourniture d'un lot de virus de semence à un laboratoire régional équipé pour la production de vaccin par la méthode de la culture sur cellules BHK.

Pour que ce système soit efficace, deux conditions doivent être remplies:-

Il faut d'abord que les caractéristiques sérologiques de la semence fournie correspondent à celles de la souche en cause dans la foyer. Or, comme le montre le tableau ci-dessus, certaines des souches qu'on a décidé de conserver ont été isolées initialement il y a plus de dix ans, de sorte qu'on peut se demander dans quelle mesure elles reflètent vraiment la situation actuelle.

Type	Désignation de la souche	Année de l'isolement
A_{22}	USSR 1/66	1966
SAT_1	Rho 5/66	1966
SAT_2	Uganda 6/70	1970
SAT_3	Bec 1/65	1965
$Asia_1$	Israel 3/63	1963
	Iran 1/73	1973

Il faut supposer ensuite que le système de culture, dans le laboratoire où le virus est envoyé, permettra d'obtenir des titres élevés de virus et, partant, un vaccin efficace. Cela n'est aucunement certain car on a constaté que les cellules BHK en possession des différents laboratoires avaient une sensibilité variable, spécialement vis-à-vis de l'infection par l'un des virus de semence indiqués (Asie 1, Iran 1/73).

Source de la culture	Production de virus (ufp/10^6 cellules)		
	Souche de virus		
(Cellules BHK en suspension)	OBFS 1860	C Noville	Iran 1/73
Pirbright AVRI	82 (10)	59 (10)	65 ±32 (9)
Laboratoire Wellcome	62 (4)	-	10 (4)
Brescia	78 (5)	5 (5)	7 (5)
Lelystad	69 (5)	26 (5)	9 (5)
Padoue	67 (4)	-	50 (4)
Lindholm	109 (4)	81 (4)	8 (4)

(Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'expériences).

Il convient de souligner que ces résultats dérivent de recherches faites au cours des quatre dernières années et ne sont pas nécessairement représentatifs de l'état actuel des cellules dans un laboratoire donné.

Le moment est donc peut être venu de reconsidérer le système. Deux solutions peuvent être envisagées.

D'abord, reviser le système existant, le principal élément nouveau consistant à fournir au producteur de vaccin tant du virus de semence que des cellules.

En cas d'urgence, des vaccins extrêmement puissants - à condition qu'il s'agissent uniquement d'un sérotype identique à celui qui cause le foyer - sont probablement plus efficace, à quelques exceptions près, que des préparations sérologiquement homologues mais faibles. On pourrait donc tenter de passer au crible le plus grand nombre possible de souches exotiques récentes pour savoir comment elles se développent en culture de cellules BHK en suspension à l'AVRI, et des recherches sur les plus prometteuses pourraient être poursuivies jusqu'au stade de l'expérimentation sous forme de vaccin. La souche la plus représentative de chacun des types exotiques, indépendamment de son importance géographique, devrait être conservée comme semence pour la production de vaccin. Les cellules BHK en suspension sur lesquelles ces souches ont été cultivées devraient aussi être stockées en quantités suffisantes de manière que les laboratoires équipés pour ce genre de travail puissent, avec un lot de cellules congelées fournies par l'AVRI, réaliser des cultures de 100 litres ou plus moyennant quatre à cinq sous-cultures des cellules fournies. De temps à autre on pourrait distribuer des cellules pour voir si elles peuvent être cultivées de façon satisfaisante dans les conditions locales, et des échantillons pourraient être renvoyés le cas échéant à l'AVRI, pour des épreuves de confirmation avec des virus exotiques.

Le deuxième système proposé s'inspire d'une approche différente. On part du principe qu'il importe avant tout d'établir rapidement des périmètres vaccinés et qu'il serait très avantageux de disposer de stocks de vaccins préparés à l'avance pour faire face à des situations critiques. En d'autres termes, il faudrait créer en Europe une réserve stratégique permanente de vaccin.