



TOGETHER
for a sustainable future

OCCASION

This publication has been made available to the public on the occasion of the 50th anniversary of the United Nations Industrial Development Organisation.



TOGETHER
for a sustainable future

DISCLAIMER

This document has been produced without formal United Nations editing. The designations employed and the presentation of the material in this document do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the United Nations Industrial Development Organization (UNIDO) concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries, or its economic system or degree of development. Designations such as “developed”, “industrialized” and “developing” are intended for statistical convenience and do not necessarily express a judgment about the stage reached by a particular country or area in the development process. Mention of firm names or commercial products does not constitute an endorsement by UNIDO.

FAIR USE POLICY

Any part of this publication may be quoted and referenced for educational and research purposes without additional permission from UNIDO. However, those who make use of quoting and referencing this publication are requested to follow the Fair Use Policy of giving due credit to UNIDO.

CONTACT

Please contact publications@unido.org for further information concerning UNIDO publications.

For more information about UNIDO, please visit us at www.unido.org

20165

Distr. RESTREINTE

IO/R.265
1er avril 1993

ORGANISATION DES NATIONS UNIES
POUR LE DEVELOPPEMENT INDUSTRIEL

Original : FRANCAIS

ASSISTANCE TECHNIQUE RELATIVE A LA REHABILITATION DU LABORATOIRE
DE PRODUCTION DU BCG A MADAGASCAR

UC/MAG/92/174

MADAGASCAR

Rapport technique : audit technique*

Etabli pour le Gouvernement de la République de Madagascar
par l'Organisation des Nations Unies
pour le développement industriel

D'après l'étude du professeur Laszlo Lugosi, MD, PhD, DSc,
professeur de médecine préventive

Fonctionnaire chargé du soutien organique : M. Arnaud Atger
Service des industries chimiques

* Document n'ayant fait l'objet d'aucune mise au point rédactionnelle.

TABLE DES MATIERES

	PAGES
Résumé.....	3
Notes explicatives.....	5
Introduction.....	6
I. Observations lors de la mission.....	6
A. Données historiques.....	6
B. Conditions de la rénovation (1985) et de l'aménagement.....	7
C. Conditions dans les locaux.....	7
D. Appareils, Instruments.....	8
E. Méthode de production.....	8
F. Méthode de contrôle.....	9
G. Animalerie, Incinération.....	9
II. Conclusions.....	10
A. Locaux et équipement.....	10
B. Fabrication du vaccin.....	10
C. Contrôle de la qualité.....	10
III. Recommandations.....	11
A. Continuation de la fabrication du vaccin BCG pour Madagascar.....	11
B. Arrêt de la fabrication et importation du vaccin BCG.....	11
C. Sauver les machines et appareils installés en 1988.....	11
IV. Bibliographie.....	12
 <u>ANNEXES</u>	
ANNEXE I : Description de poste UC/MAG/92/174/11-51.....	13
ANNEXE II : Questionnaire de l'ONUDI au L-BCG-IPM.....	15
ANNEXE III : Réponses du L-BCG-IPM au questionnaire complété avec la liste des matériels et des données de production entre 1988 et 1991.....	17
ANNEXE IV : Rapports annuels du L-BCG-IPM (1982-1991).....	26
ANNEXE V : Personnes rencontrées lors de la mission.....	68
ANNEXE VI : Plan actuel du L-BCG-IPM.....	69
ANNEXE VII : Plan suggéré pour le nouveau L-BCG-IPM.....	70
ANNEXE VIII : Commentaires de l'ONUDI sur le rapport de l'expert.....	71

RESUME

1. But. L'objectif de la mission était d'analyser les travaux du L-BCG-IPM exécutés depuis sa rénovation en 1985 et l'acquisition en 1988 des machines à lyophiliser (USIFROID-SMH-DESSICATEUR), à remplir et acoller les ampoules (ROTA-R 910), ainsi qu'évaluer les conditions de fonctionnement du L-BCG lors de cette visite. La tâche du Consultant a été déterminée par la Description de Poste de l'ONUUDI (Annexe I). Pour préparer et faciliter l'analyse et l'enquête, le Consultant a établi un Questionnaire qui a été envoyé par l'ONUUDI au L-BCG-IPM (Annexe II).

2. Résultats de l'enquête. L'analyse et l'évaluation ont été basées sur les Réponses au Questionnaire (Annexe III), sur les Rapports Annuels du L-BCG-IPM entre 1982 et 1991 (Annexe IV), sur les opinions des Personnalités rencontrées et consultées lors de la mission (Annexe V). Le Consultant laisse une place très importante à ses propres observations dans le L-BCG-IPM (Voir Chapitre I).

3. Conclusions. Sur la base des documents annexés et des résultats de l'enquête, les conclusions sont les suivantes :

a) Les locaux du L-BCG-IPM ne répondent pas aux Normes de l'OMS exigées pour les Etablissements Producteurs des Substances Biologiques et particulièrement aux Normes Relatives au Vaccin BCG Desséché (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

b) Les contaminations des lots du vaccin BCG fabriqué à partir de 1988 excluent l'utilisation des locaux et justifient l'arrêt de la fabrication décidé par le Professeur J.-F. ROUX, Directeur de l'IPM (les observations pertinentes relevées durant la mission du consultant figurent en Annexe III, page 17 ; prière de s'y rapporter).

c) L'extrême variabilité de la viabilité des lots du vaccin BCG fabriqués depuis 1988 interdit formellement leur administration chez les enfants (Annexe III).

4. Recommandations. Pour la solution de cette situation inacceptable, l'alternative suivante doit être considérée :

a) Ou le Ministère de la Santé de Madagascar - Responsable comme Autorité Nationale de Contrôle (1, 4) - souhaite continuer la fabrication du Vaccin BCG au L-BCG-IPM, et il est alors nécessaire de construire un nouveau Laboratoire du BCG selon les normes de l'OMS (Conditions "GMP").

La surface suggérée est de 300 m² (Coût de construction locale 500 USD/m²) répartie en trois zones : (i) Non Protégée, (ii) Protégée, (iii) Salle Blanche-aseptique, planifiée et construite par une firme européenne spécialisée dans ce domaine, sous la surveillance de l'IPM, coordonnée par les Experts de l'OMS, de l'ONUUDI et de l'UNICEF (Annexe VII).

Grâce à cette décision le L-BCG-IPM peut sauver les machines à lyophiliser (SMH), le dessiccateur et à remplir et à sceller les ampoules (ROTA) pour la Salle Blanche, les trois appareils TECHNIBEL pour la Zone protégée, les deux hottes à Flux Laminaire Vertical (ALIZE, Classe 100) pour le Laboratoire de Contrôle, ainsi que les batteries de cages pour cobaye pour l'animalerie.

Ainsi, on peut sauver l'investissement de l'UNICEF (300.000 USD-1988). Mais, outre la nécessité de la construction d'un local adéquat, cette décision obligera le L-BCG-IPM à travailler selon les Normes de l'OMS et le Ministère à s'engager fermement à assurer un budget de fonctionnement régulier. Si après trois ans la production du vaccin BCG répond aux Normes de l'OMS, le L-BCG-IPM peut devenir un modèle pour les autres Pays en développement selon la conception originale de l'ONUDI (9).

b) Ou le Ministère de la Santé ne peut s'engager sur la solution précédente et il faut cesser alors définitivement la fabrication du BCG à Madagascar et importer le vaccin par l'UNICEF (1.000.000 doses/an).

Mais dans ce cas, il est formellement recommandé et même exigé de sauver les machines et appareils installés en 1988 par l'UNICEF pour équiper un autre Laboratoire.

NOTES EXPLICATIVES

1. Cours de la monnaie locale

1 FF = 347,00 FMG

1 USD = 1 955,32 FMG

2. Abréviations

L-BCG	Laboratoire du Vaccin Bacille Calmette Guerin
IPM	Institut Pasteur de Madagascar
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
FISE	Fonds des Nations Unies pour l'Enfance
EPI	Programme élargi de vaccination
PNUD	Programme des Nations Unies pour le Développement
ONUDI	Organisation des Nations Unies pour le Développement Industriel
GMP	Good Manufacturing Practices.

INTRODUCTION

Deux conceptions sont connues pour l'approvisionnement en Produits Biologiques et Pharmaceutiques des pays en développement : (i) la première suggère la rénovation des anciens Etablissements Producteurs dégradés (9) même s'il faut construire de nouveaux établissements afin que les pays soient autonomes, à condition cependant qu'ils puissent assurer la qualité des produits répondant aux Normes de l'OMS, (ii) mais selon la deuxième, l'infrastructure actuelle et le niveau économique et technologique détérioré ainsi que l'instabilité professionnelle dans ces pays ne permettent pas la production et le contrôle fiable de ces produits très vulnérables. Pour cette raison, il est inévitable, pendant une longue période de progrès économique et de formation des spécialistes, que les produits pour la médecine préventive, diagnostique et thérapeutique soient fournis par les pays développés.

Cette instabilité est observable dans le cas du L-BCG-IPM. Malgré les efforts locaux et l'aide des Institutions des Nations Unies, la production continue du vaccin BCG n'a pas pu être assurée.

Le but de cette mission est d'analyser les facteurs influençant cette instabilité et, à partir des conclusions, de fournir des recommandations objectives pour une solution réaliste concernant l'approvisionnement en vaccin BCG du programme PEV de Madagascar.

I. OBSERVATIONS LORS DE LA MISSION

A. Données historiques

L'histoire et les activités du L-BCG-IPM entre 1964 et 1982 a été synthétisée et publiée (10). Entendu que les locaux et les installations n'étaient pas conformes aux Normes de l'OMS, la production du vaccin BCG a été arrêtée la première fois entre 1954 et 1964 (10 ans !).

A cause de la vétusté du lyophilisateur USIFROID-SMIRS, installé en 1965, mais révisé que deux fois (1969, 1972) et la dégradation des autres appareils, la fabrication a été arrêtée une deuxième fois entre 1983 et 1985 (2 ans !).

L'aide de l'ONUDI et de l'UNICEF en 1985 a assuré la possibilité d'une rénovation. A l'époque dans ses conclusions, l'Expert de l'ONUDI avait recommandé que le nouveau aménagement soit conforme aux Normes de l'OMS (11).

Malheureusement, les suggestions n'ont pas été suivies lors de l'installation de la deuxième machine à lyophiliser en 1988 (USIFROID-SMH), du dessiccateur, de la machine à remplir et à sceller les ampoules (ROTA) ainsi que les trois climatiseurs TECHNIBEL. Il semble qu'il ait manqué certains crédits pour cela.

La conséquence est une troisième arrêt depuis 1991 (15 mois !). Cette mission a pour but d'analyser et évaluer la situation actuelle dans le L-BCG-IPM.

B. Conditions de la rénovation (1985) et l'aménagement (1988)

Pour la rénovation et l'aménagement du L-BCG-IPM, les investissements suivants ont été fournis :

1985	36 000,00 USD	ONUDI	Révision SMIRS, Rénovation L-BCG
1986	21 278,00 FF	UNICEF	Compresseur SMIRS
1987	956 000,00 FSw	Miss.Coop. Helv.	Achats SMH, Dessic., ROTA, TECHNIBELS
1987	2 250 000,00 FMG	UNICEF	Transports
1988	10 881 761,00 FMG	UNICEF	Installation, Travaux

La réalité est que pour une raison ou une autre, le L-BCG n'a pas profité de cette occasion : on n'a pas suivi les conseils, et les recommandations pour l'installation d'un laboratoire aseptique n'ont pas été suivies d'effet.

C. Conditions dans les locaux

1. Nettoyage. Il n'y a pas de nettoyage systématique. On peut découvrir des coins et des surfaces impropres. Dans les locaux, une immense quantité d'appareils anciens et de matériels inutilisables et inutilisés sont rassemblés empêchant les nettoyages efficaces. L'état des fenêtres, des portes, des cloisons, les conduits d'air (?), les câbles électriques extra-muraux, les surfaces rugueuses des murs sont des sources continuelles de poussière et d'insalubrité. L'effet de la désinfection avec "PARAGERME" n'est que virtuelle.

2. Gaz. Electricité. En l'absence d'un système central, leur utilisation actuelle alourdit les manipulations dans le laboratoire.

3. Eau. L'eau chaude courante n'est pas disponible. Ainsi, le lavage des appareils et la douche des personnels sont impossibles avant et après les travaux de laboratoire. L'état de la laverie est inacceptable pour un laboratoire du BCG.

4. Matériel. Ne possédant pas de magasins séparés, le matériel est dispersé dans les locaux. Cette situation aggrave aussi la propreté du laboratoire.

5. Contrôle microbiologique de l'air des locaux. L'air n'était jamais systématiquement contrôlé. Pendant l'enquête, le Consultant a démontré, en utilisant le simple test de sédimentation, la contamination de l'air du laboratoire.

6. Hygiène générale. L'état des toilettes est inacceptable. Il n'y a pas de vestiaire et de salle de détente pour le personnel. Les personnels travaillent dans le laboratoire en utilisant leur vêtement de ville. Il n'y a pas de blouse de laboratoire et plus du tout de vêtements stériles pour préparer le vaccin.

7. L'état de santé du personnel n'est pas enregistré. L'examen médical annuel et de dépistage de la tuberculose ne sont pas effectués.

D. Appareils. Instruments

1. Lyophilisateurs. Les deux machines à lyophiliser (USIFROID-SMIRS et SMH) représentent une très grande valeur financière et potentielle de production du vaccin. Le système de refroidissement des compresseurs n'est pas entretenu. Les filtres d'eau n'ont jamais été nettoyés. Ainsi l'eau boueuse de Tananarive détruit les compresseurs. Un frigoriste devrait immédiatement les contrôler pour les sauver.

2. Machine à remplir et à sceller les ampoules (ROTA). Elle aurait dû être installée séparément de la machine SMH avec une plus large hotte pour protéger les ampoules des contaminations pendant leur remplissage. La pureté de l'azote n'est pas contrôlée.

3. Filtration d'air. Les pré-filtres et les filtres (HEPA) des trois appareils TECHNIBEL n'ont jamais été changés car le laboratoire ne dispose pas de filtre de réserve.

4. Hotte à Flux Laminaire. Dans les deux Hottes ALIZE Classe 100, les filtres HEPA n'ont jamais été changés.

5. Chambre à 37° C et l'étuve du laboratoire. Elles sont pratiquement inutilisables à cause de l'instabilité de la température.

6. Chambre froide. (4-10° C). Il n'y a pas de chambre froide dans le laboratoire BCG. Les ampoules des lots finis sont stockées en dehors du laboratoire (ce qui est strictement interdit !) dans le sous-sol du bâtiment dit "1934". Aussi, certains lots sont conservés à - 20° C. Selon l'opinion du Consultant, la conservation du vaccin BCG routine n'exige pas la température de conservation - 20° C (gaspillage d'énergie).

E. Méthode de production

1. Protocole. Il n'existe pas un protocole et un dossier de fabrication uniformisé, agréé par l'Autorité Nationale de Contrôle, c'est à dire par le Ministère de la Santé de Madagascar, afin d'enregistrer tous les détails de fabrication et de contrôle de la qualité ainsi que les fonctions quotidiennes des appareils. Les données sont enregistrées dans les cahiers sans titre, sans numérotage de pages et sans approbation des autorités.

2. Normes de l'OMS. Le L-BCG n'a pas les dernières éditions des Normes de l'OMS (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

3. Stérilisation. L'utilisation de l'autoclave n'est pas adéquate. Comme conséquence de la "surstérilisation" par prudence inutile, les milieux sont détruits. Au contraire, lorsqu'on ouvre l'autoclave, il est encore en surpression. Dans le stérilisateur à chaleur sèche, on carbonise les bouchons en coton et du papier, intoxicant ainsi la verrerie et les milieux, ce qui aboutit à l'inhibition de la croissance des cultures de BCG.

4. L'eau distillée. La pureté de l'eau distillée utilisée dans le laboratoire dans la fabrication du diluant (reconstituant) pour le vaccin distribué et expédié, n'était jamais contrôlée jusqu'en 1988. Les lots de solvant restants ne sont pas numérotés et enregistrés. Les ampoules ne sont pas étiquetées.

5. Conditionnement du vaccin. L'emballage des ampoules pour la distribution et expédition aux établissements de vaccination n'est pas conforme aux prescriptions pour les produits biologiques.

6. En général. Etant donné que la fabrication du vaccin BCG est arrêtée depuis 1991 dans le L-BCG, le Consultant n'a pas pu suivre tous les détails de la production d'un lot et son contrôle. Mais les observations ci-dessus justifient l'arrêt de la fabrication.

F. Méthodes de contrôle.

1. Contrôle dans le laboratoire. Les conditions défavorables dans le laboratoire ne permettent pas les contrôles fiables de la stérilité, de la viabilité, de l'humidité résiduelle et de l'innocuité des lots (voir Animalerie).

2. Contrôle par l'Autorité Nationale. Comme il n'existe pas à Madagascar d'Autorité Nationale de Contrôle et un Laboratoire National de Contrôle, les travaux et les productions du L-BCG-IPM ne sont pas surveillés.

3. Visa de contrôle. Comme il n'existe pas de protocoles de contrôle selon les Normes de l'OMS dans le laboratoire L-BCG-IPM, et d'Autorité Nationale de Contrôle, la distribution du vaccin est décidée arbitrairement sans visa de contrôle par le laboratoire même.

4. Travaux pratiques de contrôle. Selon la méthode du Consultant, la viabilité et la stérilité des trois lots (66/3/12/90, 74/29/7/91, 75/12/8/91) ont été contrôlées ; une fois démontrée et ensemencée par le Consultant, deux fois par le médecin du L-BCG-IPM (13).

Remarque. Les résultats seront communiqués au début du mois d'Avril 1993.

G. Animalerie. Incinération

1. Animalerie. Les locaux sont situés dans le sous-sol impropre du bâtiment dit "1934". Cette situation influence défavorablement les réactions biologiques (innocuité, réactivité cutanée) chez les cobayes.

Quatres batteries de neuf cages pour cobaye ont été commandées pour la future animalerie

Remarque. Il faut signaler que les ampoules pour fabriquer le vaccin dans le L-BCG sont aussi stockées dans ce sous-sol critiquable et transportées avec toutes les contaminations dans le laboratoire du BCG.

2. Incinérateur. Les boîtes de Pétri (Ps) à usage unique sont "stérilisées" (!) après l'usage dans l'autoclave du laboratoire du BCG utilisé pour la stérilisation du matériel de fabrication. La construction d'un incinérateur a été proposée.

II. CONCLUSIONS

A. Locaux et équipement

Selon les observations du Consultant lors de la mission, il n'est plus possible de fabriquer du vaccin BCG conformément aux Normes de l'OMS dans les locaux du L-BCG-IPM et avec son équipement non entretenu et impropre. Il n'est plus possible, non plus, d'envisager une fois de plus la réhabilitation de ce laboratoire.

B. Fabrication du vaccin

Le L-BCG-IPM n'a pas suivi dans ses fabrications les Normes de l'OMS. Dans ces conditions défavorables, la constance de la production n'aurait pas pu évidemment être assurée. Les contaminations consécutives et l'extrême variabilité de la viabilité des lots du vaccin BCG montrent l'insécurité des méthodes du laboratoire (Annexe III). La continuation de la fabrication du vaccin BCG dans ce laboratoire est donc interdite.

C. Contrôle de la qualité

L'insuffisance de protocoles fiables de fabrication, les méthodes rudimentaires de contrôle, les décisions arbitraires dans la distribution du vaccin sans visa et sans surveillance de l'Autorité Nationale de Contrôle - n'existant pas à Madagascar - sont inacceptables.

III. RECOMMANDATIONS

Pour la solution de cette situation inacceptable, l'alternative suivante doit être considérée :

A - Continuation de la fabrication du Vaccin BCG pour Madagascar

Ou le Ministère de la Santé de Madagascar - Responsable comme Autorité Nationale de Contrôle (1, 4) - souhaite continuer la fabrication du vaccin BCG au L-BCG-IPM, il est alors nécessaire de construire un nouveau laboratoire du BCG selon les Normes de l'OMS (Conditions "GMP").

La surface suggérée est de 300 m² (Coût de construction locale: 500 USD/m²) répartie en trois zones : (i) Non Protégée, (ii) Protégée, (iii) Salle Blanche-Aseptique, planifiée et construite par une firme européenne spécialisée dans ce domaine sous la surveillance de l'IPM, et coordonnée par les Experts de l'OMS, de l'ONUDI et de l'UNICEF (Annexe VII).

Par cette décision, le L-BCG-IPM peut sauver les machines à lyophiliser (SMH), le dessiccateur et la machine à remplir et à sceller les ampoules (ROTA) pour la Salle Blanche, les trois appareils TECHNIBEL pour la zone Protégée, les deux hottes à flux laminaire vertical (ALIZE, Classe 100) pour le Laboratoire de Contrôle ainsi que les batteries de cages pour cobaye pour l'animalerie.

Ainsi, on peut sauver l'investissement de l'UNICEF (300 000 USD en 1988). Mais cette décision obligera le L-BCG-IPM à travailler selon les Normes de l'OMS. Le L-IPM-BCG ainsi pourrait devenir un modèle pour les autres pays en Développement selon la conception originale de l'ONUDI (9).

Le Chef du Laboratoire et les Médecins Adjoints du L-BCG-IPM devront suivre des stages dans les laboratoires du BCG agréés par l'OMS et devront rester en relation avec l'Unité des Produits Biologiques de l'OMS et travailler selon les Normes de l'OMS.

Le Ministère doit s'engager à fournir les moyens budgétaires d'un fonctionnement et d'une maintenance corrects.

B. Arrêt de la fabrication et importation du vaccin BCG

Ou le Ministère de la Santé ne peut pas s'engager sur cette décision, il faut alors cesser définitivement la fabrication du BCG à Madagascar et importer le vaccin par l'intermédiaire de l'UNICEF (1 000 000 doses/an).

C. Sauver les machines et les appareils installés en 1988

Pourtant, dans ce dernier cas, il est formellement recommandé, même exigé de sauver les machines et les appareils installés en 1988 par l'UNICEF pour en faire bénéficier un autre laboratoire.

IV. BIBLIOGRAPHIE

1. OMS : Normes Générales Relatives aux Etablissements Producteurs et aux Laboratoires de Contrôle. Ser. Rapp. Techn. 1966 N° 323.

2. WHO : Manual for the Design, Equipping and Staffing of Facilities for the Production and Quality Control of Bacterial Vaccines. WHO/BLG/UNDP/78.1

3. OMS : Normes Générales Relatives à la Stérilité des Substances Biologiques. (Révision 1973). Ser. Rapp. Techn. 1973 N° 530

4. OMS : Le Contrôle National des Vaccins et Sérums. Ser. Rapp. Techn. 1981 N° 558

5. OMS : Normes Relatives au Vaccin BCG Desséché (Révision 1985). Ser. Rapp. Techn. 1987 N° 745

6. OMS : Modèle de Certificat Autorisant la Mise en Circulation de Vaccin BCG Acquis par les Organisations du Système des Nations Unies. Ser. Rapp. Techn. 1988 N° 771

7. OMS : Modification Relative aux Vaccins BCG Lyophilisés de la Procédure pour Evaluer l'Acceptabilité de Principe des Vaccins Proposés aux Institutions des Nations Unies pour leurs Programmes de Vaccination. Ser. Rapp. Techn. 1988 N°771

8. OMS : Normes Relatives au Vaccin BCG Desséché. (Révision 1985). Amendement 1987. Ser. Rapp. Techn. 1988 N°771

9. ONUDI : Programme de Production de Vaccins en Afrique. UC/RAF/83/088.UNIDO/IO/R.148. 31 Janvier 1985

10. RAKOTONIRINA-RANDRIAMBELOMA, P.J., RAMAROSON, Th., RAKOTOARISON, J. : Le Laboratoire Actuel de Production de Vaccin BCG à l'Institut Pasteur de Madagascar. Bilan des Activités. Mise au Point d'un Vaccin Sec Thermostable pour Voie Intradermique. Arch. Inst. Pasteur Madagascar 1982 (1983), 50, 1, 185-224.

11. LUGOSI, L. : Renovation du Laboratoire de Production de BCG, Phase I.SI/MAG/84/801. Madagascar. 2-19/4/1985. DP/ID/SER.B/512.ONUDI.4 Décembre 1985. Vienne

12. LUGOSI, L. : Model Program for the Production of Vaccines in Developing Countries. UC/GLO/84/120. UNIDO/January 1986. Vienna

13. LUGOSI, L. : Standardized Viability Test Required for Preventive, Immunomodulator and Recombinant BCG Vaccine. Develop. Biol. Standard. 1992. 77 : 211-215.

ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR LE DEVELOPPEMENT INDUSTRIEL

DESCRIPTION DE POSTE

Désignation du poste : Expert en production de vaccins

Durée de la mission : 18 jours (0,6 M/M)

Date d'entrée en fonctions : Le plus tôt possible

Lieu d'affectation : Antananarivo après briefing à Vienne

But de la mission : Il est d'effectuer un rapport de mission qui serve de base à l'ONUDI et au Gouvernement Malgache pour réhabiliter l'unité de production de vaccin BCG à Madagascar.

IL est également de rédiger un document de projet prenant en compte les besoins réels de l'unité de fabrication de BCG (besoins en équipements et en formation) avec justification des investissements requis et étude des besoins en vaccin au niveau du pays.

Attributions : Il est prévu que l'expert ONUDI accomplisse les activités suivantes:

0. Briefing à Vienne avant mission, élaboration d'un questionnaire qui sera adressé au bureau ONUDI de Tammanarive, collecte des informations techniques nécessaires pour la mission.
1. Rencontrer à Anatanarivo dans les locaux du Programme des Nations Unies pour le Développement) Mr. Metclaf, Représentant Résident du PNUD à Madagascar ainsi que MM. D'Adesky (Directeur ONUDI), Dollfus (JPO) et Dadoun (CTP).
2. Avoir des entretiens avec les hauts fonctionnaires de divers Ministères concernés par l'étude, les organisations para-étatiques, institutions du secteur privé, agences donatrices variées ou toute personne impliquée dans les sujets traités.
3. Visiter l'unité de production de vaccin BCG dans les locaux de l'Institut Pasteur de Madagascar afin de :
 - rencontrer la Direction de l'Institut pour un exposé des problèmes
 - rencontrer sur place les techniciens et ingénieurs de fabrication pour des actions de formation et de perfectionnement pour la production de vaccin BCG efficace, potent et thermostable.
 - former le personnel aux techniques de contrôle qualité de vaccin BCG
 - préparer une liste mise à jour de l'équipement nécessaire.
4. Rédiger un rapport qui s'adressera aux domaines suivants:
 - étude et préparation de la phase 2 du projet
 - programme de travail pour la maintenance du matériel
 - programme modèle de fabrication et de contrôle qualité du vaccin BCG avec détails technico-économiques pouvant être utilisés par les autorités de Santé de Madagascar.

Formation et expérience requises : Microbiologiste/Médecin ayant une expérience de la fabrication de vaccin BCG et du contrôle de qualité coorsepondant.

Connaissances linguistiques : Français

Renseignements complémentaires :

Le laboratoire de production de vaccin BCG est un service de la santé publique malgache. Il fonctionne sous la direction technique de l'Institut Pasteur avec du personnel et des crédits de la santé publique. Dans le cadre d'une convention signée en 1963 entre le Ministère de la Santé et l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), le vaccin B.C.G lyophilisé est produit gratuitement pour les besoins locaux uniquement. Rappelons que l'Institut Pasteur est une fondation privée reconnue d'utilité publique, régie par des statuts particuliers qui favorisent l'étroitesse de liens entre la communauté scientifique malgache et le réseau international des Instituts Pasteurs.

Depuis 1973, le B.C.G produit est uniquement à usage intradermique, lyophilisé et thermostable. Le laboratoire est situé au dernier étage du bâtiment 1956 de l'Institut Pasteur de Madagascar. Il comprend une zone non stérile et un bloc stérile.

Description des infrastructures, équipements et personnels

1.1: Dans la zone non stérile sont situés le secrétariat où est effectué l'étiquetage des ampoules du vaccin produit, le bureau du médecin-adjoint, le magasin, la salle de préparation des milieux de culture, les toilettes, le distillateur d'eau, la chaudière desservant les autoclaves horizontaux et le lyophilisateur SMH, la laverie.

1.2: Dans le bloc stérile, on trouve la salle de préparation avec les deux hottes à flux laminaire vertical, la chambre étuve à 37°C, le local du lyophilisateur SMIRS, le local du lyophilisateur SMH avec l'appareil de répartition automatique. Des sas permettent l'accès à l'entrée du bloc. La climatisation du bloc est assurée par des gaines d'aération où circule de l'air filtré bactériologiquement.

1.3: Personnel

Le personnel qui dépend de la fonction publique malgache comprend: un chef de service, un médecin-adjoint, trois préparateurs, une secrétaire, une lingère, quatre agents de service. L'Institut Pasteur de Madagascar assure la direction technique des activités du laboratoire qui, dans l'organigramme des autorités sanitaires malgaches, dépend de la Direction de Lutte contre les Maladies Transmissibles.

En 1990, la production à Madagascar du vaccin BCG présenté en ampoules de 10 et 20 doses a été d'environ 2.500.000 doses à raison de deux lots produits par semaine.

Cependant, à la suite d'un examen de la situation réalisée fin 1991, il a été considéré que le service de production du vaccin BCG arrivait malgré quelques aléas à satisfaire de façon non complètement satisfaisante les besoins du pays en ce produit. Ce service représente par ailleurs un ensemble de matériels techniques souvent importants, de locaux et de personnels qu'il faut prendre en considération.

Mais il a été constaté que le rendement de ce service de production n'était pas parfaitement satisfaisant et que quelques défaillances techniques de fonctionnement perturbaient les résultats. En particulier, les problèmes rencontrés sont de trois ordres:

- les contaminations, car la maîtrise microbienne du bloc stérile ne semble pas obtenue,
- les lyophilisations, car ses défaillances sont responsables de l'élimination d'environ 30 % de la production,
- les contrôles in vivo, du fait d'un fonctionnement inadéquat de l'animalerie.

Elles pourraient être relativement facilement redressées par quelques efforts complémentaires au niveau de la formation et de l'équipement.

Objet: Questionnaire pour la réhabilitation du Laboratoire du BCG de l'Institut Pasteur de Madagascar (L-BCG-IPM)

But: Evaluation de l'activité du L-BCG-IPM depuis sa réhabilitation précédente par l'ONUDI (1984-1985) et de sa situation actuelle pour établir des recommandations pour l'ONUDI pour la réhabilitation projetée.

Questions

1. Organisation, structure et fonctionnement du L-BCG-IPM
 - 1.1. Plan du Laboratoire. Surface en m². Emplacement dans les locaux des bâtiments de l'IPM. Conditions aseptiques. Système d'air conditionné. Méthodes de désinfection des locaux (sols, murs) et des instruments. Contrôle de la contamination.
 - 1.2. Equipement. Gros et petits matériels: machines, appareils, instruments. Dates d'installation. Leur emplacement dans les locaux, marqué sur le plan du Laboratoire.
 - 1.3. Service d'entretien de l'équipement. Est-il assuré par les techniciens de l'IPM et/ou par un système de maintenance extérieure. Périodicité. Date de la dernière révision des machines.
 - 1.4. Personnel. Nombre. Qualifications. Répartition des fonctions et des tâches dans la fabrication et le contrôle du vaccin BCG sec. Existe-t-il un système de roulement périodique dans les fonctions.
2. Méthode de fabrication du vaccin BCG sec
 - 2.1. Sous-souche BCG utilisée.
 - 2.2. Système du lot de Semence. Contrôle du système.
 - 2.3. Milieu (composition) utilisé pour les cultures du BCG. Types de récipients (flacons) pour les cultures. Volume du milieu (ml) par flacons. Age des cultures (jour). Poids des cultures de BCG récoltées par flacon.
 - 2.4. Récolte des cultures. Méthode de préparation de la suspension. Homogénéisation (broyage). Excipient(s). Concentration de la suspension initiale et finale.
 - 2.5. Répartition, mise en ampoules du vaccin liquide. Concentration et volume par ampoule. Type, fabricant et fournisseur des ampoules. Nombre d'ampoules par lots. Machine à répartition, modèle, performance par heure. Contrôle de la stérilité au début, pendant et à la fin de la répartition.
 - 2.6. Lyophilisation. Congélation. Dessiccation. Description des températures, temps et cycles des opérations. Contrôle de la viabilité du BCG avant et après la congélation et la dessiccation.
 - 2.7. Méthode de scellage (sous vide ou gaz inerte) des ampoules après la lyophilisation. Machine à sceller, modèle, performance par heure. Méthode de contrôle de l'étanchéité des ampoules.
 - 2.8. Stockage des ampoules des lots après la fabrication pendant le contrôle de la qualité. Conditions du stockage. Livraison du vaccin pour les utilisateurs. Condition du transport. Date limite d'expiration du vaccin BCG du L-BCG-IPM. Contrôle du transport et du stockage chez les utilisateurs.
3. Contrôle de la qualité du vaccin BCG sec dans le L-BCG-IPM
 - 3.1. Reconstitution. Composition et volume (ml) du diluant. Homogénéité du vaccin reconstitué. Répartition de la distribution des agrégats.
 - 3.2. Stérilité. Milieux. Températures. Temps d'observation. En cas de contamination: méthodes d'identification des germes contaminants (bactéries, moisissures). Interventions appliquées si les contaminations sont systématiques.

- 3.3. Inocuité. Méthodes sur les cobayes et sur les souris. Durée d'observation. Evaluation.
- 3.4. Poids du BCG sec par ampoule.
- 3.5. Humidité résiduelle. Méthode de détermination.
- 3.6. Viabilité. Méthode de détermination. Unité viable ($10^6/ml$) après le scellage des ampoules, pendant le stockage, avant la livraison et à la date d'expiration. Milieu et containers (tubes ou boîtes de Pétri) utilisés. Compte des colonies. Estimation des unités viables et intervalle de confiance à 95%.
- 3.7. Stabilité de la viabilité en fonction de la température de stockage et ambiante (20°C, 37°C). Tendence évolutive de la stabilité.
- 3.8. Test de l'activité biologique sur les cobayes. Réactions locales (test de Jensen). Sensibilité tuberculique post-vaccinale. Critères d'évaluation.
4. Contrôle du produit final par le Service de Contrôle de l'IPM et par l'Autorité Nationale de Contrôle de Madagascar. v f i
5. Protocoles de fabrication et de contrôle utilisés. Annexer les modèles à ce : questionnaire
6. Données de production: 1990, 1991, 1992.

N° Lot/ans	Nbre Amp.	Doses Tot.	Unités viables $10^6/ml$. Moyenne/ampoules testées					Contami- nation précisée
			à 4-10°C après Lyoph.	à 20°C pendant stockage	à 37°C date expir.	à 20°C 30 jrs	à 37°C 30 jrs	
.../1990
.../1990								
.								
.../1991								
.../1991								
.								
.../1992								
.../1992								
.								
.								

7. Budget annuel du L-BCG-IPM v f i
 - 7.1. Achat des gros et petits matériels (machines, instruments).
 - 7.2. Service d'entretien.
 - 7.3. Fonctionnement.
 - 7.4. Salaires.
 - 7.5. Dépenses imprévues.
8. Remarques du Directeur du L-BCG-IPM
9. Suggestions du Directeur du L-BCG-IPM
10. Observations du Directeur Général de l'IPM

Antananarivo, le 1993

Annexe III

Organisation des Nations Unies pour le Développement Industriel
Département de Opérations Industrielles
P.O.Box 300 A-1400 Vienne - Autriche

Réponses au questionnaire pour la réhabilitation du
Laboratoire du BCG de l'Institut Pasteur de Madagascar
(L-BCG-IPM) : - Réf. PRAS/536/DMEnd du 15 Janvier 1993.

1. Organisation, structure et fonctionnement du L-BCG-IPM

1.1. Surface : 271 m². Laboratoire situé au dernier étage du
bâtiment 1956 de l'Institut Pasteur de Madagascar.
Désinfection sol - murs : lavage au savon, eau de javel.
Désinfectant liquide: choix à décider
Système d'air conditionné : Climatiseur.
Contrôle de la contamination: quel type d'appareil? de
vêtements

1.2. Equipement : Voir liste ci-jointe.

1.3. Service d'entretien de l'équipement : Pas de maintenance
ni à l'intérieur de l'Institut Pasteur de Madagascar ni
à l'extérieur. Appel à des entreprises à l'extérieur
pour réparation.

Il est urgent de faire venir un personnel du froid de
l'Usifroid ou de La Réunion pour la revision du lyophi-
lisateur, assurer la filtration d'eau, la pression d'eau

1.4. Personnel : 10

- 1 Chef de service : Médecin
- 1 médecin-adjoint
- 2 préparateurs : Assistant de santé
- 4 aides de laboratoire : - 1 Employé de service
- 2 Servants
- 1 Chef magasinier
- 1 Lingère: Chef magasinier
- 1 Secrétaire : Adjoint d'administration contrac-
tuel

Il faut en plus pour la bonne marche de la production:
-3 techniciens dont 2 pour le contrôle du vaccin
et 1 pour la préparation de la verrerie, soit au
total 5 techniciens
-1 médecin responsable du contrôle
-1 secrétaire pour l'approvisionnement.

Répartition des fonctions:

- préparation du vaccin: médecin et un préparateur
- préparation, stérilisation du matériel et des milieux
de culture: préparateurs
- contrôle du vaccin sec: médecin et préparateurs

Il n'y a pas de système de roulement périodique dans les fonctions

2. Méthode de fabrication du vaccin BCG sec

2.1. Sous-souche BCG utilisée : souche française 1173-P2

2.2. Système du lot de semence : Seed-lot secondaire C de l'Institut Pasteur de Paris

2.3. Milieu utilisé pour les cultures du BCG : pomme de terre Sauton en tubes de Roux et Sauton en ballons - 125 ml de milieu.

Age de culture pour la préparation du vaccin: voile de 7 jours du Sauton 2.

Poids des cultures de BCG récoltées par flacon : 2 à 2,5 g.

2.4. Méthode de préparation de la suspension : récolte des voiles dans des pots-filtres en acier inoxydable. Après égouttage, rinçage à la solution de glutamate de sodium.

Essorage par centrifugation de 10 mn à 4.000 tr/mn.

Homogénéisation par broyage.

Excipient : Solution de glutamate de sodium à 2p.100

Concentration de la suspension initiale : 25 mg/ml

Concentration de la suspension finale : 2,5 mg/ml.

2.5. Concentration par ampoule : 1 mg/ml

Volume par ampoule : 0,5 ml

Type, fabricant et fournisseur des ampoules : ampoules ROTA, type D 2 ml.

Nombre d'ampoules par lot 5.000 à 7.000 ampoules.

Machine à répartition automatique ROTA : 3.000 ampoules par heure.

Contrôle de la stérilité à la fin de la répartition.

2.6. Lyophilisation : 28 - 29 heures

Congélation : - 48°C - 4 heures

Dessiccation : + 37°C - 8 heures

Contrôle de viabilité du BCG sur le vaccin mis en ampoules.

2.7. Méthode de scellage sous azote.

Machine à sceller type ROTA - performance : 3.000 ampoules par heure.

2.8. Stockage des ampoules des lots à + 6°C.

Livraison au Service des Vaccinations du Ministère de la Santé Malgache.

Date limite d'expiration du vaccin BCG du L-BCG-IPM : durée indéterminée

3. Contrôle de la qualité du vaccin BCG sec dans le L-BCG-IPM.
 - 3.1. Reconstitution : eau distillée 1 ml
 - 3.2. Stérilité.
Milieux : Gélose trypto-caséine soja. + 37°C
Gélose Sabouraud température ambiante
Gélose au sang. + 37°C
Bouillon Thioglycolate + resazurine. + 37°C
Temps d'observation : 21 jours.
Si culture positive : Coloration de Gram.
 - 3.3. Innocuité : Méthode sur 6 cobayes.
Durée d'observation : au moins 6 semaines.
 - 3.6. Viabilité : Numération des unités viables (10^6 /ml) après scellage des ampoules - pendant le stockage : sur milieu de Middlebrook en boîtes de Petri à 4 cases.
 - 3.7. Stabilité de la viabilité : + 37°C - 28 jours.
 - 3.8. Test de l'activité biologique sur 4 cobayes :
Mensuration de la lésion vaccinale toutes les semaines pendant 4 semaines.
4. Pas de Service de contrôle de L'IPM et pas d'Autorité Nationale de Contrôle de Madagascar

MATERIELS	DATE D'INSTALLATION	DATE DE REVISION
- 1 armoire climatiseur type CAE 310	1987	1988
- 1 autoclave vertical LEQUEUX 270 litres	1987	
- 1 machine à lyophiliser USIFROID SMH FPI 150 avec tableau de commande	1988	
- 1 appareil à sceller auto- matiquement les ampoules avec hotte à flux lami- naire	1988	
- 2 hottes à flux laminaire type ALIZE	1985	
- 1 appareil à étiqueter les ampoules type ROTA	1988	
- 1 dessiccateur USIFROID	1988	
- 2 climatiseurs TECHNIBEL	1984	
- 1 ventilateur STEPHAN WERKE H.	1989	
- 1 pH-mètre		
- 4 batteries de 9 cages pour l'animalerie	1992	
- 1 chaudière GOEMINE	1981	1984
- 2 autoclaves horizontaux	1964	
- 1 machine à lyophiliser SMIRS	1965	1990
- 1 appareil à sceller les ampou- les manuellement sous-vide USIFROID	1973	
- 1 déminéralisateur d'eau	1974	
- 1 appareil distillateur d'eau	1965	1989
- 1 congélateur ATE 300		
- 1 congélateur STIFER		
- 2 réfrigérateurs BRACHET R.		
- 1 réfrigérateur ELECTROLUX		
- 2 balances METTLER		
- 1 balance TESTUT		
- 1 four Pasteur MEMMERT		

Données de production:

Année 1988

N° Lot/ans	Nbre Amp.	Doses Tot.	Unités viables 10 ⁶ /ml		Contamination
			+4°C pendant stockage	+37°C 28j	
Essai 20/06/88	-	-	-	-	
101/88 27/06/88	12.650	126.500	4,37	1,49	
102/88 04/07/88	-	-	-	-	
123/88*11/07/88	-	-	-	-	
103/88 18/07/88	14.150	141.500	1,4	0,12	
104/88 25/07/88	14.175	141.750	-	-	
124/88*25/07/88	12.207	144.140	1,16	0,42	
105/88 01/08/88	15.500	155.000	3,6	0,23	
106/88 08/08/88	-	-	-	-	+
125/88*16/08/88	11.365	127.300	1,47	0,97	
107/88 22/08/88	15.650	156.500	4,6	1,29	
126/88*29/08/88	12.103	142.060	0,46	0,38	
108/88 05/09/88	-	-	-	-	+
109/88 12/09/88	12.550	125.500	7,72	1,70	
110/88 19/09/88	15.380	153.800	0,54	0,34	
111/88 26/09/88	15.395	153.950	2,8	1,73	
112/88 03/10/88	-	-	-	-	
113/88 10/10/88	15.365	153.650	1,9	0,95	
114/88 07/11/88	-	-	-	-	

* présentation en ampoules de 20 doses

Données de production

Année 1989

N° Lot/ans	Nbref Amp.	Unités viables 10 ⁶ /ml		Contamination
		Doses à +4°C Tot. pendant à +27°C 28j stockage		
115/89 27/02/89	-	-	-	+
116/89 17/07/89	14.050	140.500	4,33	1,84
117/89 24/07/89	13.720	137.200	2,17	1,03
118/89 31/07/89	-	-	-	+
119/89 14/08/89	14.200	142.000	4,5	0,55
120/89 21/08/89	14.150	141.500	2,87	1,38
121/89 28/08/89	14.300	143.000	6,28	1,59
127/89*04/09/89	12.200	144.000	-	+
122/89 11/09/89	14.100	141.000	4,58	1,48
123/89 18/09/89	14.200	142.000	7,16	2,1
124/89 25/09/89	-	-	-	-
128/89*02/10/89	12.650	153.000	3,24	1,10
125/89 09/10/89	14.100	141.000	5,47	1,87
129/89*16/10/89	12.600	152.000	-	+
130/89*23/10/89	12.620	152.400	1,47	0,58
126/89 31/10/89	13.500	135.000	7,61	3,28
127/89 06/11/89	-	-	-	-
128/89 13/11/89	12.875	128.750	-	+
131/89*20/11/89	12.650	153.000	1,15	0,96
132/89*27/11/89	12.850	157.000	1,27	0,32
129/89 04/12/89	12.900	129.000	1,80	0,82
133/89*11/12/89	12.800	156.000	1,37	0,81
130/89 26/12/89	14.300	143.000	-	+

* présentation en ampoules de 20 doses.

6. Données de production

Année 1990

N°	Lot/ans	Nbre Amp.	Doses Tot.	Unités viables 10 ⁶ /ml		Contamination
				à +4°C pendant stockage	à +37°C 28j	
131	16/6/90	16.500	165.000	6,5	1,1	
132*	18/6/90	12.500	150.000	1,2	0,3	
133	30/6/90	15.540	155.400	18,3	3,1	
134*	2/7/90	12.500	150.000	4,4	2,1	+
135	7/7/90	16.900	169.000	10,5	1,8	
136*	9/7/90	12.000	140.000	1,4	1,1	
137	14/7/90	16.700	167.000	10,1	2,1	
138*	16/7/90	12.800	156.000	4,4	1,3	
139	21/7/90	17.100	171.000	10,9	2,7	+
140*	23/7/90	12.300	146.000	3,8	1,4	
141	28/7/90	13.000	130.000	11,7	2,8	
142*	30/7/90	12.300	156.000	6,3	1,7	
143	4/8/90	14.500	145.000	15,4	1,8	
144*	6/8/90	12.300	146.000	6,4	1,8	
145	11/8/90	17.000	170.000	12,7	0,5	
146*	13/8/90	12.850	157.000	3,9	1,2	
147	18/8/90	17.000	170.000	8,2	2,2	
148*	20/8/90	13.000	160.000	3,0	0,9	
149	25/8/90	17.030	170.300	8,2	1,4	+
151	1/9/90	15.500	155.000	14,4	1,7	
152*	3/9/90	11.620	132.400	3,9	0,3	
153	8/9/90	17.030	170.300	12,6	1,3	+
154	10/9/90	12.500	125.000	18,7	4,7	
155	15/9/90	13.000	130.000	20,3	4,0	
156	17/9/90	17.000	170.000	9,9	1,3	
157	29/9/90	17.000	170.000	12,2	1,8	+
158	1/10/90	17.000	170.000	4,9	0,7	
159	10/11/90	16.700	167.000	8,3	1,5	+
161	17/11/90	12.700	127.000	5,4	0,5	
163	24/11/90	17.200	172.000	1,5	0,07	
164	26/11/90	13.130	131.300	2,4	0,16	
165	1/12/90	16.080	160.800	5,9	1,0	+
166	3/12/90	16.635	166.350	8,4	1,15	
167	8/12/90	12.735	127.350	0,6	0,06	
168	10/12/90	16.555	165.550	0,8	0,04	
169	15/12/90	17.090	170.900	3,9	0,61	
170	17/12/90	17.146	171.460	1,7	0,04	

* présentation en ampoules de 20 doses

Données de production

Année 1991

N°	Lot/ans	Nbre Amp.	Doses Tot.	Unités viables 10 ⁶ /ml		Contamination
				à +4°C pendant stockage	à +37°C 28j	
173	1/7/91	11.400	14.000	9,4	1,9	+
174	29/7/91	15.600	156.000	6,41	2,02	
175	12/8/91	12.100	121.000	3,64	0,58	
176	26/8/91	12.700	127.000	7,47	1,39	+
177	9/9/91	14.270	142.700	6,43	1,46	+
178	7/10/91	13.600	136.000	12,21	2,45	+
179	21/10/91	13.850	138.500	6,29	1,34	+
180	28/10/91	13.510	135.100	1,92		+
181	4/11/91	11.440	114.400	0,55		+
182	18/11/91	14.000	140.000			
184	9/12/91	12.240	122.400			+
185	16/12/91	13.380	133.800			+

7. Budget annuel du L-BCG-IPM: budget dépendant du Ministère de la Santé de Madagascar.

L-BCG-IPM/Rapport 1982/1

10° SERVICE DU B.C.G.

P.J. RAKOTONIRINA - RANDRIAMBELOMA

Le laboratoire de production de vaccin B.C.G., Service de la Santé Publique Malgache dépend du Service de Lutte contre les Maladies Transmissibles (S.L.M.T.) - Il fonctionne sous la direction technique de l'Institut Pasteur avec du personnel *, du matériel et des crédits de la Santé Publique Malgache.

LE PERSONNEL

Le personnel du Service comprend outre le Chef de Service :

- Trois préparateurs : un infirmier de l'Ecole de Tananarive, un employé technique d'hygiène et d'assainissement un préparateur contractuel
- Un secrétaire
- Quatre personnels servants dont une fille de salle

LES ACTIVITES DU LABORATOIRE

Souche de B.C.G. utilisée :

Le laboratoire utilise la Souche française 1.173 P2 lyophilisée et congelée.

Le lot de semence utilisé en 1982 est le «Seed-Lot» secondaire B préparé le 11.09.79 à l'Institut Pasteur de Paris.

Notre service reçoit en début d'année, dix ampoules de lot de semence secondaire adressées par le Chef de Service de l'Unité de production de vaccin B.C.G. de l'Institut Pasteur de Paris ; chaque ampoule contient 10 mg de B.C.G. (poids semi-humide)

Le lot de semence est conservé à - 20° C.

Schéma de mise en culture du lot de semence :

Chaque ampoule de lot de semence est entretenue sur milieu pomme de terre Sauton. Le nombre de subcultures sur milieux solide et liquide ne dépasse pas neuf passages (cf. rapport annuel 1981).

* Le Chef de Laboratoire est un personnel de la Fonction Publique Malgache détaché à l'Institut Pasteur de Madagascar et pris en charge par cet organisme.

L-BCG-IPM/Rapport 1982/2

La production

Deux types de vaccin ont été produits en 1982 :

— Du vaccin pour utilisation par voie intradermique, l'excipient de lyophilisation est une solution de glutamate de sodium à 2 p.100, pH 7.

Le vaccin est lyophilisé et les ampoules scellées sous vide manuellement.

Ce vaccin est présenté en ampoules brunes de 10 ml contenant 5 mg de B.C.G. semi-humide par ampoule (50 doses de 0,1 mg de B.C.G.).

Il n'a pas été produit cette année de présentation en 25 doses.

Onze lots (11) sur vingt et un (21) ont été stériles totalisant : 30.360 ampoules de 50 doses soit 1.518.000 doses.

— Un immuno B.C.G. frais pour utilisation par scarification à la demande de l'Hôpital Militaire d'Antananarivo.

Le B.C.G. frais concentré à 50 mg/ml en Sauton au quart est présenté en ampoules en verre neutre de 5 ml sous 2 ml par ampoule (100 mg de B.C.G.).

Quatre vingt (80) ampoules ont été produites.

Conservation.

— Le vaccin produit est conservé en congélateur à - 20° C.

Les contrôles

Outre les contrôles de routine poursuivis pour chaque lot de vaccin quel que soit le type, à savoir :

- Contrôle d'innocuité de la souche chez le cobaye,
- Tests de stérilité bactérienne ou fongique avant répartition du vaccin et après scellage des ampoules,
- Identité du B.C.G. et dispersion.

Chaque lot de B.C.G. pour voie intradermique (I.D.) est par ailleurs soumis aux contrôles de :

- Réactivité cutanée chez le cobaye,
- Viabilité des germes après 28 jours à + 4° C, et après 28 jours à + 37° C.
- Les résultats comparatifs des numérations des unités viables effectuées à l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) sur milieu de

L-BCG-IPM/Rapport 1982/3

Loewenstein-Jensen et à l'Institut Pasteur de Paris (IP Paris) sur milieu de Middlebrook 7 H10, sont donnés dans le tableau suivant :

CONTROLE DE VIABILITE - THERMOSTABILITE

du B.C.G. pour voie Intradermique

Résultats comparatifs exprimés en nombre d'Unités viables par mg de B.C.G. (N.U.V. x 10⁶ / mg)

Lot	Viabilité après 28 jours à +40 °C		Viabilité après 28 jours à +370 °C		Pourcentage de survie	
	I.P.M.	I.P. Paris	I.P.M.	I.P. Paris	I.P.M.	I.P. Paris
1	3,52	—	1,0	—	28	—
2	3,10	4,06	1,37	2,07	44	51
7	10,9	4,34	1,50	2,05	14	47
8	1,38	2,20	1,49	1,11	—	50
9	3,20	2,51	1,43	1,46	44	58
13	5,22	3,64	2,05	2,23	39	61
14	3,92	3,72	2,41	2,83	61	76
15	3,02	—	1,37	—	45	—
17	4,04	—	2,03	—	50	—
18	4,34	—	2,47	—	57	—
19	5,06	—	3,66	—	72	—

PRODUCTION DE VACCIN LYOPHILISE

pour les dix dernières années

ANNEE	INTRADERMIQUE (Doses)	
	Fabriqué	Livré
1973	372.400	278.480
1974	—	—
1975	284.800	108.290
1976	70.000	174.250
1977	394.600	174.250
1978	905.500	635.000
1979	585.800	621.300
1980	1.538.150	859.850
1981	1.795.000	712.100
1982	1.518.000	1.145.200

B-BCG-IPM/Rapport 1982/4

Vaccin livré :

Nous avons livré :

- Au Service des Maladies Epidémiques des Vaccinations et des Equipes Mobiles (S.M.E.V.E.M.) du vaccin pour voie intradermique:

- 21.882 ampoules de 50 doses soit 1.094.100 doses
- 2.030 ampoules de 25 doses soit 50.750 doses

Lots : 13, 14/80 - 2, 3, 6, 8, 10, 11, 13 et 14/81

- A l'Hôpital Militaire d'Antananarivo :

- 14 ampoules de 25 doses de B.C.G. pour voie intradermique
soit 350 doses
- 64 ampoules contenant 100 mg par ampoule d'immuno B.C.G.
frais.

TOTAL : - Vaccin lyophilisé pour voie I.D. = 1.145.200 doses
 - Immuno B.C.G. frais = 64 ampoules de
 100 mg de B.C.G.

LES DEPENSES

La production annuelle a nécessité les consommations suivantes:

- En milieu de culture :

- Milieu synthétique de Sauton 268 litres
- Sauton au quart 29 litres
- Solution de glutamate de Na à 2 p. 100 98 litres
- Gélose ordinaire 15 litres
- Eau peptonée 8 litres
- Pomme de terre 35 Kg
- Tampon phosphate pH 7, 8 1 litre
- Milieu de Loewenstein-Jensen 22 litres

- En fournitures industrielles :

- Electricité { force 24.694 KW
 Lumière 782 KW
- Gaz butane 60 Kg
- Azote «U» 20 m3
- Oxygène 14 m3
- Gas-oil 1.110 litres

I-BCG-IPM/Rapport 1982/5

- Les stérilisations effectuées ont été de :
 - 131 à l'autoclave
 - 103 au four Pasteur
- L'élevage de cobaye a nécessité la consommation de 1.000 kg de provende.

LE MATERIEL

Quoiqu'il n'y ait pas eu de suite à nos demandes d'entretien ou de réparation de matériels lourds, les séances de lyophilisation et de scellage en particulier ont été sans ennuis graves.

Ceci a permis au Service d'avoir une production correcte de 1.518.000 doses de vaccin pour voie intradermique.

Les contaminations ont par contre été encore trop nombreuses et dix lots de vaccin sur vingt et un ont dû être éliminés. L'insuffisance des climatiseurs du bloc stérile et la vétusté des autoclaves en sont probablement à l'origine.

Remerciements

Nous remercions bien vivement Madame le Docteur M. G H E - O R G H I U et le personnel de l'Unité de Production de vaccin B.C.G. à l'Institut Pasteur de Paris pour l'aide apportée à notre Service en acceptant de vérifier nos contrôles de viabilité thermostabilité.

L-BCG/IPN/Rapport 1983/1

10. SERVICE DU B.C.G.

P.J. RAKOTONIRINA — RANDRIAMBELONA

Le laboratoire de production de vaccin B.C.G., Service de Santé Publique Malgache dépend du Service de Lutte contre les Maladies Transmissibles (S.L.M.T.) mais fonctionne sous la direction technique de l'Institut Pasteur avec du personnel *, du matériel et des crédits de la Santé Publique Malgache.

LE PERSONNEL

Le personnel du Service comprend outre le Chef de Service :

- Trois préparateurs : un Assistant de Santé, un Employé Technique d'Hygiène et d'Assainissement, un Aide Laborantin contractuel.
- Un Secrétaire Contractuel
- Cinq personnels Servants dont une fille de salle.

LES ACTIVITES DU LABORATOIRE

Souche de B.C.G. utilisée :

Le laboratoire utilise la Souche Française 1173P2 lyophilisée et congelée.

Le lot de semence pour 1983 est le «Seed-Lot» secondaire B préparé le 11.09.79 par l'Unité du B.C.G. de l'Institut Pasteur de Paris.

Dix ampoules contenant chacune 10 mg de B.C.G. (poids semi-humide) nous sont adressées en débu d'année.

La technique pour la mise en culture du B.C.G. est celle du passage de pomme de terre Sauton à pomme de terre Sauton ne dépassant pas neuf passages par semence.

La production :

Deux types de vaccin ont été produits en 1983 :

- . Du vaccin lyophilisé pour utilisation par voie intradermique.

L'excipient de lyophilisation est une solution de glutamate de sodium à 2p.100, pH 7.

Le vaccin est lyophilisé et les ampoules scellées sous vide manuellement.

Le vaccin est présenté en ampoules brunes de 10 ml contenant soit 5 mg de B.C.G. par ampoule (50 doses), soit 2,5 mg de B.C.G. par ampoule (25 doses), soit 1 mg de B.C.G. par ampoule (10 doses).

* Le Chef de Laboratoire est un personnel de la Fonction Publique Malgache détaché à l'Institut Pasteur de Madagascar et pris en charge par cet organisme.

L-BCG-IPM/Rapport 1983/2

La production ** a été de :

14.000 ampoules de 50 doses soit : 700.000 doses

5.600 ampoules de 25 doses soit : 140.000 doses

Total : 840.000 doses

Un immuno B.C.G. frais pour utilisation par scarification à la demande de l'Hôpital Militaire d'Antananarivo.

Le B.C.G. frais concentré à 50 mg/ml en Sauton au quart est présenté en ampoules en verre neutre de 5 ml sous 2 ml par ampoule (100 mg de B.C.G.).

Cent une (101) ampoules ont été produites.

Conservation :

Le vaccin produit est conservé en congélateur à - 20°C.

Les contrôles

Outre les contrôles de routine poursuivis pour chaque lot de vaccin quelque soit le type, à savoir :

- . Contrôle d'innocuité de la souche chez le cobaye
- . Tests de stérilité bactérienne et fongique avant répartition du vaccin et après scellage des ampoules
- . Identité du B.C.G. et dispersion.

Chaque lot de B.C.G. pour voie intradermique (I.D.) est par ailleurs soumis aux contrôles de :

- . Réactivité cutanée chez le cobaye
- . Viabilité des germes après 28 jours à + 4° C, et après 28 jours à + 37° C
- . Les résultats des numérations des unités viables effectuées à l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) sur milieu de Loewenstein-Jensen sont donnés dans le tableau suivant :

** L'insuffisance du conditionnement d'air du bloc stérile du Laboratoire a été source de nombreuses contaminations retrouvées le plus souvent aux contrôles de stérilité après lyophilisation et scellage des ampoules.
Sur vingt deux lots produits, sept seulement ont présentés une stérilité complète avant et après lyophilisation.

L-BCG-IPM/Rapport 1983/3

**CONTROLE DE VIABILITE - THERMOSTABILITE
DU B.C.G. POUR VOIE INTRADERMIQUE**

résultats exprimés en unités viables par milligramme de B.C.G.
(UV/mg x 10⁶)

Lots 1983	Viabilité après 28 jours à + 4° C	Viabilité après 28 jours à + 37° C	Pourcentage de survie
1	5,94	1,2	20
3	5,98	1,4	23
5	4,3	1,1	25
6	1,7	0,7	41
12	5,78	2,49	43
21	-	3,9	-
22	9,4	6,9	73

Les résultats obtenus ne sont pas toujours comparables du fait de la qualité des lots de milieu de Loewenstein-Jensen qui dépend des œufs utilisés.

Ce problème a été évoqué dans notre article intitulé «Le laboratoire de Production de Vaccin B.C.G. à l'Institut Pasteur de Madagascar - Bilan des activités - Mise au point d'un vaccin sec thermostable pour voie intradermique» Arch. Inst. Pasteur de Madagascar 50, 1, 185 à 214. Un seul lot (6) présente des résultats insuffisants: moins de deux millions d'UV/mg de B.C.G. à + 4° C.

La thermostabilité de ce lot est pourtant bonne, 41 p. 100 de survie de germes après 28 jours à + 37° C.

**PRODUCTION DE VACCIN LYOPHILISE
pour les dix dernières années**

ANNEE	INTRADERMIQUE (Doses)	
	Fabriqué	Livré
1974	-	-
1975	284.800	108.290
1976	70.000	403.400
1977	394.600	174.250
1978	905.500	539.000
1979	585.800	621.300
1980	1.538.150	859.850
1981	1.795.000	712.100
1982	1.518.000	1.145.200
1983	840.000	1.024.375

L-BCG-IPM/Rapport 1983/5

CONCLUSION

L'année 1983 a été marquée par une baisse importante de la production annuelle, conséquence directe des contaminations « trop nombreuses » au niveau des manipulations : les deux tiers de la production annuelle ont dû être détruits (15 lots sur 22 préparés).

A la date de rédaction du rapport annuel, malgré diverses requêtes, aucune solution n'a encore été apportée aux demandes de remise en état ou de remplacement de l'appareillage du Laboratoire, en service depuis 1963 pour la plupart.

Parmi ces matériels anciens, un des deux conditionnements d'air du « bloc dit stérile » doit être remplacé, car, malgré une pulvérisation bimensuelle de ce bloc au liquide Phacogène, une stérilité même relative de l'atmosphère ne peut plus être garantie. Une hotte à flux laminaire semble de plus en plus indispensable pour y pallier.

Les autoclaves sont également à la limite de leur utilisation normale.

Enfin, nous ne ferons que rappeler qu'une révision générale du lyophilisateur est des plus souhaitable de même que l'acquisition d'une machine semi-automatique à sceller les ampoules sous-vide.

ANNEXE

Stage au Département du BCG du Statens Seruminstitut de Copenhague* et Contrôles de lots de Vaccin pour Voie Intradermique lyophilisé produits en 1982 par le Service du BCG de l'Institut Pasteur de Madagascar.

Le Docteur RASOLOFONIRINA Notson, titulaire d'une bourse O.M.S. a suivi un stage de trois mois, du 2 Mai au 31 Juillet 1983, au Département du BCG du Statens Seruminstitut de Copenhague.

Ce stage a porté sur « la production de vaccin B.C.G. sec thermostable pour voie intradermique et son contrôle de qualité ».

Profitant de ce déplacement, des échantillons de 11 lots de vaccin sec pour voie intradermique produits par nos laboratoires en 1982 ont été adressés pour contrôles.

Les contrôles effectués ont été les suivants :

- . Stérilité bactérienne et fongique.
- . Homogénéité.
- . Capacité germinative sur milieu de Dubos gélosé après incubation à +37° C pendant 24, 48, 72 et 96 heures.
- . Densité optique.
- . Viabilité des germes après 28 jours à +4° C et thermostabilité après incubation à +37° C pendant 28 jours.

* Miss LADEFOGED - Chef de Service.

~~L-308-IPW/Rapport 1984/1~~

L-308-IPW/Rapport 1984/1

SERVICE DE VACCIN

M. RAKOTONIRINA RANDRIAMBELÔMA

Le Laboratoire de Production de Vaccin B.C.G., Service de Santé Publique Maïgache, dépend du Service de Lutte contre les Maladies Transmissibles (S.L.M.T.) mais fonctionne sous la direction technique de l'Institut Pasteur avec son personnel*, du matériel et des crédits de la Santé Publique Maïgache.

LE PERSONNEL

Le personnel du Service comprend outre le Chef de Service :

- Trois préparateurs : Un Assistant de Santé, un Employé Technique d'Hygiène et d'Assainissement, un Adjoint de Santé Publique en remplacement d'un Aide Laborantin Contractuel.
- Un Secrétaire Contractuel, un Employé d'Administration
- Cinq Aides de Laboratoire

LES ACTIVITES DU LABORATOIRE

Souche de B.C.G. utilisée :

Le laboratoire utilise la Souche Française : 173 P2 lyophilisée et congelée.

Le lot de semence pour 1984 est le « Seed-lot » secondaire B préparé le 11.09.79 par l'Unité du B.C.G. de l'Institut Pasteur de Paris.

Dix ampoules contenant chacune 0,1 mg de B.C.G. (poids semi-humide) nous ont été adressées en début d'année.

La technique pour la mise au point de la souche est celle du passage de pomme de terre santon à pomme de terre santon de depuis un lot initial passé par semence.

La Production de Vaccin

Seul le premier semestre de l'année 1984 a permis des préparations de vaccin.

- Six lots de Vaccin B.C.G. pour une intradermique présenté en ampoules de 20 doses, de 25 doses et de 50 doses réalisant 532.400 doses de 0,1 mg ont été préparés mais ont dû être éliminés pour contaminations. Deux lots au contrôle de stérilité avant lyophilisation quatre lots au contrôle après lyophilisation et scellage

* Le Chef de Laboratoire est un personnel de la Fonction Publique Maïgache détaché à l'Institut Pasteur de Madagascar et pris en charge par cet organisme

L-BCG-IPN/Rapport 1984/2

Il nous semble bien qu'il s'agisse de contaminations atmosphériques dues à l'absence d'air stérile dans le bloc dit «stérile».

Le second semestre n'a pas permis de préparations de vaccin en raison des travaux d'installation de deux climatiseurs individuels dans le bloc.

PRODUCTION DE VACCIN LYOPHILISÉ
pour les dix dernières années

ANNEE	INTRADERMIQUE (Doses)	
	Fabriqué	Livré
1975	284.800	108.290
1976	70.000	403.400
1977	394.600	174.250
1978	905.500	539.000
1979	585.800	621.300
1980	1.538.150	859.850
1981	1.795.000	712.100
1982	1.518.000	1.145.200
1983	840.000	1.024.375
1984	-	1.039.450

Vaccin livré :-

Un stock de vaccin pour voie intradermique de 1.300.000 doses au 1er Janvier 1984, a permis au Service de fournir en vaccin, les Services intéressés suivants :-

- Le Service des Vaccinations et des Equipes Mobiles (SVEM) : 20.633 ampoules de 50 doses de vaccin pour voie intradermique, soit 1.039.250 doses, lots : 13 - 15 - 17 - 18 - 19/82 et 1 - 3 - 5 - 6 - 12/83 ;
360 ampoules de 25 doses par ampoule soit : 9.000 doses, lots : 18 - 19/81.
- Le Service de Pédiatrie de l'Hôpital Militaire d'Antananarivo : 4 ampoules de 50 doses soit : 200 doses de B.C.G. pour voie intradermique, lot : 3/83
13 ampoules contenant 200 mg de B.C.G. par ampoule ; B.C.G. utilisé en scarification pour immunothérapie.
- Un Service de l'Hôpital J. RAVOAHANGY-ANDRIANAVALONA (Docteur PIGNON) : 4 ampoules contenant 200 mg de B.C.G. par ampoule ; B.C.G. utilisé en scarification pour immunothérapie.

Vaccin total livré :

- B.C.G. pour voie intradermique : 1.039.450 doses
- B.C.G. pour scarification : 17 ampoules de 200 mg de B.C.G. par ampoule.

L-BCG-IPM/Rapport 1984/3

LES DEPENSES

Malgré l'absence de production, les dépenses ont été les suivantes :

. En milieu de culture :

- Milieu synthétique de Sauton	75 litres
- Sauton au quart	12 litres
- Solution de glutamate de Na à 2% pH 7	24 litres
- Gélose ordinaire	4 litres
- Gélose de Sabouraud	3 litres
- Eau peptonée	2 litres
- Bouillon de Mueller Hinton	1 litre
- Pomme de terre	10 Kg

. En fournitures industrielles :

- Lumière	782 Kw
- Electricité - Force	16.477 Kw
- Gas oil	400 litres
- Azote «U»	10 m ³
- Gaz butane	62,5 Kg

. Les stérilisations ont été de :

- 46 à l'autoclave
- 94 au four Pasteur

. L'élevage de Cobayes a nécessité 1.000 Kg de provende.

L-BCC-IPM/Rapport 1984/4

LE MATERIEL

L'usure du matériel lourd : chaudière, autoclaves, climatiseur, lyophilisateur ..., en service depuis 1963-1964, a fait l'objet dès 1980, de requêtes auprès d'organismes internationaux en vue du renouvellement ou de la remise en état de ces matériels.

La Mission Française d'Aide et de Coopération et l'UNICEF particulièrement, par l'intermédiaire de leur représentant respectif ont « noté » ces projets depuis cette date.

Dès 1980, l'UNICEF dota le Service, d'une chaudière GOEMINE et dans le courant du premier trimestre 1984, cet organisme international dépêcha l'un de ses journalistes M. Michael GRIFFIN au laboratoire de Production de Vaccin B.C.G. pour un reportage afin d'alerter l'opinion mondiale sur l'angoissant problème de productions de vaccins dans les Pays du Tiers-Monde et à Madagascar en particulier en ce qui concerne le B.C.G. et d'essayer de trouver ainsi des sources de financement.

M. Michael GRIFFIN donna son opinion dans les articles suivants parus dans trois périodiques internationaux :

- . TECHNOLOGY - Madagascar's vaccine lab.
Looking for the cash injection
New AFRICAN - June 1984 - p. 48
- . MADAGASCAR, « in » - les enfants du monde
FISE - UNICEF - n° 72 - 2ème semestre 1984
- . Vaccine crisis threatens Third World
(Reports from Madagascar)
New Scientist - 23 August 1984 p. 30

Nous donnerons en annexe une traduction libre de l'article paru dans « New Scientist ».

L'année 1984 a vu ainsi un heureux aboutissement aux diverses requêtes formulées et nous pensons que l'action de l'UNICEF a été déterminante en ce qui concerne les financements acquis auprès de l'ONUDI et de la Mission de Coopération Helvétique.

- La Mission Française d'Aide et de Coopération, dans le Cadre des petites opérations de développement (P.O.D.) dota le Service de deux climatiseurs « TECHNIBEL », livrés le 06 Juillet 1984 et installés dans deux pièces du bloc dit « stérile » du laboratoire dans le courant du second semestre de l'année.

- L'Organisation des Nations Unies pour le développement industriel (ONUDI) adressa deux de ses consultants, du 22 Mars au 1er Avril 1984 à Madagascar en vue de la rénovation du matériel du Laboratoire de Production de Vaccin B.C.G.

. Le Docteur LUGOSI Laszlo (Docteur en Médecine et Docteur ès Sciences)

I-BCG-IPM/Rapport 1984/5

consultant pour la production et pour le contrôle de la qualité des vaccins

Madame Agnès GAL (Diplômée en Economie) consultant pour les questions économiques.

Ces consultants ont effectué deux longues visites dans le Service les 23 et 27 Mars, portant leur attention essentiellement sur le matériel lourd (autoclaves, lyophilisateur, appareil à sceller les ampoules, matériel froid ...) et sur les conditions de production et de contrôle du vaccin B.C.G.

Une requête gouvernementale adressée à l'ONUDI par l'intermédiaire du Ministère de la Santé Publique fit suite à cette visite.

— La Mission de Coopération Helvétique dont le mandataire à Madagascar est l'UNICEF, accorda un crédit de 250.000 dollars US pour l'achat de matériel lourd.

Suite à une réponse favorable de l'ONUDI, une réunion tenue en fin d'année au Service du B.C.G. permit à l'ONUDI et à l'UNICEF d'établir un consensus pour le déroulement des phases du Projet de Renovation ; ceci est résumé par le texte ci-après du telex de l'ONUDI (VIENNE) daté du 20 décembre 1984.

Référence du Projet : 173/84/SI/MAG/84/801

« Renovation Laboratoire Production B.C.G., Phase I, suite réunion avec Institut Pasteur et UNICEF suggérons Projet se déroule suivant phases successives suivantes :

- 1° Commande et fourniture par ONUDI appareil à écoulement laminaire, climatiseur et autoclave tel que décrit dans la requête gouvernementale ;
- 2° Commande par UNICEF des pièces détachées pour lyophilisateur existant à l'Institut (CFR liste en annexe) ;
- 3° Dès réception des pièces détachées envoi en mission par ONUDI du technicien pour entretien, révision et réparation de l'appareil à lyophiliser ;
- 4° UNICEF passera commande et fournira pour un montant de \$ 250 000 un nouveau lyophilisateur (Microsublimateur USIFROID type S.M.S. 100 F.P.1.), une machine pour scellage sous vide automatique d'ampoules et un stock de renouvellement d'ampoules vides de même que les techniciens nécessaires pour l'installation, l'utilisation et la maintenance de ces appareils.

La mission d. technicien ONUDI pour entretien et réparation de l'appareil existant à lyophiliser reste indispensable car d'une part l'arrivée de l'appareil UNICEF peut tarder et d'autre part l'appareil révisé peut servir comme appareil de rechange ou de soutien :

I-BCG-IPM/Rapport 1984/6

- 5° A l'issue des opérations décrites ci-dessus envoi en mission de l'expert en production de vaccins dont la tâche consistera à élaborer la Phase II du Projet tendant à faire de l'Institut Pasteur un Centre Régional de Production de Vaccins et de contrôle de qualité pour le vaccin B.C.G. d'abord, pour les autres vaccins éventuellement ensuite.
- 6° Il serait utile d'inclure en plus dans le Projet IH/M d'expert en marketing pour déterminer quelles sont les possibilités d'exportation au départ de Madagascar de Vaccins B.C.G. et autres vers l'Afrique de l'Est et les Iles de l'Océan Indien en tenant compte des prix de revient et des frais de transport ».

En somme en 1985, le Service de Production de Vaccin B.C.G. sera rééquipé et pourra redémarrer sa production dans de meilleures conditions.

L-BCG-IPM/Rapport 1985/1

9. SERVICE DU B.C.G.

P.J. RAKOTONIRINA-RANDRIAMBELOMA

Le laboratoire de production de vaccin B.C.G., service de santé publique malgache, dépend du service de lutte contre les maladies transmissibles (S.L.M.T.) mais fonctionne sous la direction technique de l'Institut Pasteur avec du personnel*, du matériel et des crédits de la santé publique malgache.

LE PERSONNEL

- Le personnel du service comprend outre le chef de Service :
- . Trois préparateurs: Un adjoint de santé publique, un assistant de santé, un employé technique d'hygiène et d'assainissement.
 - . Un secrétaire contractuel, un employé d'administration.
 - . Cinq aides de laboratoire.

LES ACTIVITES DU LABORATOIRE

Souche de B.C.G. utilisée :

Le laboratoire utilise la souche française 1173 P2 lyophilisée et congelée.

Le lot de semence pour 1985 est le «Seed-Lot» secondaire C préparé le 02.02.84 par l'Unité du B.C.G. de l'Institut Pasteur de Paris.

Dix ampoules contenant chacune 10 mg de B.C.G. (poids semi-humide) nous sont adressées en début d'année.

La technique de mise en culture du B.C.G. est celle du passage de pomme de terre sauton sur pomme de terre sauton, ne dépassant pas neuf passages par semence.

* Le Chef de Laboratoire est un personnel de la Fonction Publique Malgache détaché à l'Institut Pasteur de Madagascar et pris en charge par cet organisme.

I.-BCG-IPM/Rapport 1985/2

La production de vaccin pour voie intradermique :

Dans le cadre de la rénovation du laboratoire de production de vaccin B.C.G. (Cf rapport 1984), une seconde mission d'experts de l'ONUDI s'est rendue à Antananarivo du 2 au 19 Avril 1985 (les détails concernant cette mission seront repris en fin de rapport).

Un début de rééquipement du laboratoire a suivi cette mission :
— deux hottes à flux laminaire vertical installées courant Juillet ont permis au service de travailler dans de meilleures conditions limitant au maximum, les contaminations en cours de manipulations.

Ainsi, de septembre à fin décembre, deux lots de vaccin sur dix préparés ont été détruits pour contaminations alors qu'avant cette période, nous détruisions au moins trois lots sur quatre.

Présentation du vaccin :

Le B.C.G. pour voie intradermique est lyophilisé. L'excipient de lyophilisation est une solution de glutamate de sodium à 2 p. 100 pH 7.

Les ampoules sont scellées sous vide manuellement. Le vaccin est dit « Thermostable ».

Pour pallier les pertes importantes de vaccin lors des séances de vaccination (Tableau II), les présentations en ampoules de 50 doses et de 25 doses ont été abandonnées au profit de la seule présentation en ampoules de 20 doses (2 mg de B.C.G. semi-humide par ampoule).

Le prix de revient du vaccin est de ce fait augmenté.

Pour 1985: Neuf (9) lots stériles ont été produits totalisant 20.323 ampoules de 20 doses par ampoule soit 406.460 doses de 0,1 mg de B.C.G.

Les contrôles :

Chaque lot subit les contrôles recommandés par l'OMS: WHO/TB/TG/67.G; WHO/TB/TG/77.S; WHO/TRS/1979 n° 638. Les contrôles de stérilité ont été renforcés et sont effectués à plusieurs étapes: sur le lot final à la préparation; au cours de la répartition en ampoules: au début de chaque boîte à lyophiliser et à la fin de la répartition; après scellage des ampoules, le contrôle est fait par boîte lyophilisée.

Le compte des unités viables :

La numération des unités viables a été faite sur milieu de MIDDLEBROOK 7H10 plus OADC (oléate, albumine, dextrose, catalase) en boîtes de Pétri à quatre cases.

Ce milieu a l'avantage de donner une culture rapide. Une seule lecture est faite après incubation des boîtes de Pétri pendant 15 jours à + 37° C.

L-BCG-IPM/Rapport 1985/3

TABLEAU I

Contrôle de viabilité — thermostabilité du BCG
pour voie intradermique
Résultats exprimés en nombre d'unités viables par milligramme de BCG
(NUV/mg x 10⁶)

Numéros de lot	Viabilité après 28 jours à + 4° C NUV/mg x 10 ⁶	Viabilité après 28 jours à + 37° C NUV/mg x 10 ⁶	Pourcentage de survie
1	4	2,07	51,75
5	4,52	2,25	50
6	10,76	3,03	28
7	2,56	-	-
8	3,77	-	-
9	7,4	1,85	25
11	7,32	1,88	25,75
12	11,2	5,24	46,78
13	10,8	7,07	65,46

Le vaccin livré:

Au 1er Janvier 1985, le service avait encore en stock environ 250.000 doses de B.C.G. pour voie intradermique qui ont permis de livrer les quantités suivantes:

- . Au service des vaccinations et des équipes mobiles (S.V.E.M.):
 - . 1.327 ampoules de 50 doses, lot 12/83 — 66.350 doses
 - . 4.825 ampoules de 25 doses, lots 21/83; 22/83 — 120.625 doses
- . Au service de pédiatrie de l'Hôpital militaire d'Antananarivo:
 - . 10 ampoules de 50 doses, lot 12/83 — 500 doses
 - . 15 ampoules de 25 doses, lot 22/83 — 375 doses
- . A la division tuberculose du service de lutte contre les maladies transmissibles:
 - . 10 ampoules de 25 doses, lot 22/83 — 250 doses
- . Au chef du service provincial de la santé de Tamatave:
 - . 20 ampoules de 25 doses, lot 22/83 — 500 doses

soit un total de 188.600 doses de B.C.G. pour voie intradermique.

Nous avons en outre livré 14 ampoules d'Immuno B.C.G. frais contenant 100 mg de BCG/ampoule à l'Hôpital J. Ravoahangy Andrianavalona — service d'oncologie.

L-BCG-IPM/Rapport 1985/4

TABLEAU II

Vaccin pour voie intradermique lyophilisé - thermostable
produit - livré - nombre de sujets vaccinés.

Année	Vaccin produit (doses)	Vaccin livré (doses)	Nombre de sujets vac- cinés (Rapport du SVEM)
1977	394.000	174.250	104.457
1978	905.000	539.000	287.098
1979	585.800	621.300	355.533
1980	1.538.150	859.850	251.555
1981	1.795.000	712.100	316.927
1982	1.518.000	1.145.200	416.508
1983	840.000	1.024.375	458.356
1984	-	1.039.450	404.134
1985	406.460	188.600	inconnu à la date de rédaction du rapport

LES DEPENSES

Les dépenses effectuées ont été les suivantes:

. En milieux de culture:

. Milieu synthétique de Sauton	157	litres
. Milieu de Sauton au quart	14,8	litres
. Solution de glutamate de sodium à 2 p. 100 pH7	55	litres
. Gélose ordinaire	10	litres
. Gélose Sabouraud	6	litres
. Bouillon de Mueller Hinton	7	litres
. Eau peptonée	11	litres
. Milieu de Middlebrook 7 H 10	1,260	litres
. Pomme de terre	50	Kg

. En fournitures industrielles:

. Electricité	Lumière	775	Kw
	Force	14.819	Kw
. Gas oil		600	litres
. Azote « U »		10	m ³
. Gaz butane		214	Kg

. Les stérilisations effectuées ont été de:

- . 106 à l'autoclave
- . 76 au four Pasteur

. L'élevage de cobayes a nécessité 1000 Kg de provende.

L-BCC-IPH/Rapport 1985/5

RENOVATION DU LABORATOIRE

Dans le cadre des petites opérations de développement (P.O.D.), la Mission Française d'Aide et de Coopération a doté le service de deux climatiseurs individuels «TECHNIBEL» livrés courant 1984. Ce matériel a été réceptionné officiellement le 21 Février 1985 en présence de:

- . M. J. CORBEL, Chef de la Mission d'Aide et de Coopération Française
- . M. J. BOISSARD, Mission de Coopération Française
- . M. le Pr. ANDRIAMAMPIHANTONA E., Secrétaire Général du Ministère de la Santé
- . M. RAKOTONOMENJANAHARY, Directeur des Relations Internationales, Ministère de la Santé
- . M. le Dr. RANDIMBIVAHINY P., Directeur Technique des Services Sanitaires et Médicaux, Ministère de la Santé
- . M. le Pr. ANDRIANAIVO P., Chef du Service de Lutte contre les Maladies Transmissibles, Ministère de la Santé
- . M. le Dr. COULANGES, Directeur de l'Institut Pasteur de Madagascar
- . Mme le Dr. RAKOTONIRINA-RANDRIAMBELOMA, Chef du Laboratoire de Production de Vaccin B.C.G.

. Projet ONUDI SI/MAG/84/801

Dans le cadre de ce projet (Cf rapport 1984), une seconde mission ONUDI s'est rendue à Antananarivo du 2 au 19 Avril 1985 comprenant:

- . Le Docteur LUGOSI Laszlo, Docteur en médecine, Docteur ès Sciences, Expert en production et en contrôle de la qualité du vaccin BCG
- . M. ELOFER, Technicien de la Société USIFROID.

Ce dernier a effectué avec l'aide de deux personnels du laboratoire, la remise en état du lyophilisateur de type SMIRS en service depuis 1965. Les seules révisions de l'appareil remontent à 1969 et 1972. Des pièces détachées en stock dans le laboratoire et un lot parvenu dans le même temps que le technicien ont été utilisées à cet effet. Deux essais de lyophilisation ont suivi cette remise en état.

Une réunion de synthèse des objectifs de cette mission a eu lieu auprès de M. le Ministre de la Santé, le 17 Avril 1985.

Ont participé à cette réunion :

- . M. Le Ministre de la Santé
- . Dr. LUGOSI
- . M. ELOFER
- . Madame Mc CREERY R. — Représentant l'UNICEF
- . Madame ANDERSEN — Représentant l'ONU
- . M. Le Docteur RANDIMBIVAHINY, Directeur Technique des Services Sanitaires et Médicaux
- . M. Le Professeur ANDRIANAIVO P., Chef du Service de Lutte contre les Maladies Transmissibles, Ministère de la Santé
- . Madame Le Docteur RAKOTONIRINA-RANDRIAMBELOMA P.J., Chef du Laboratoire de Production de Vaccin BCG.

Comme suite à cette mission, un rapport scientifique et technique a été établi par le Dr. LUGOSI. Ce rapport définit les objectifs de la rénovation du laboratoire BCG, prévus pour se dérouler en trois phases:

L-BCG-IPM/Rapport 1985/6

. PHASE I. — L'objectif immédiat est d'assurer la survie du laboratoire et la continuité de la production du vaccin BCG pour répondre au programme d'industrialisation des pays en voie de développement de l'ONUDI et au PEV de l'OMS en matière de production de vaccin.

L'ONUDI a octroyé pour la réalisation de cette phase, la somme de 36.000 dollars US pour :

- . Une révision complète du lyophilisateur, type SMIRS
- . L'achat de matériels de rééquipement destinés à assurer les conditions stériles de la fabrication et du contrôle du vaccin. Ces matériels sont :
 - . Deux hottes à flux laminaire vertical, type ALIZE livrées le 12 Juin 1985 et installées courant Juillet
 - . Un autoclave électrique vertical LEQUEUX de 270 litres livré le 26 Août 1985
 - . Une armoire climatiseur, type CAE 310 livrée le 29 Août 1985.

. PHASE II. — Cette phase a pour but d'élargir la fabrication et de renforcer le contrôle du BCG, avec la coopération de l'Institut Pasteur de Madagascar, de l'OMS et de l'ONUDI afin que le laboratoire du BCG devienne centre sous-régional de production.

Un équipement supplémentaire est prévu à cet effet (une machine à sceller les ampoules automatiquement, un lyophilisateur d'appoint).

Un financement de 956.000 frs Suisse a été donné par la Mission de Coopération Helvétique, la commande du matériel étant prise en charge par l'UNICEF, mandataire de cet organisme.

. PHASE III. — Cette phase devra organiser l'Autorité Nationale de Contrôle de la qualité des vaccins ainsi que l'installation d'un laboratoire de production de vaccin DTC prévu d'abord pour l'importation en vrac, le mélange, la répartition en ampoules, le contrôle, la distribution.

REMERCIEMENTS

Nous remercions bien vivement les représentants des organismes qui ont contribué à la rénovation du laboratoire de production de vaccin BCG :

- . Mission Française d'Aide et de Coopération
 - . M. J. CORBEL, Chef de Mission
 - . M. J. BOISSARD
- . PNUD — ONUDI
 - . M. G. STEVENS, Conseiller Industriel Principal Hors Siège
 - . Madame V. ANDERSEN
- . Mission de Coopération Helvétique
 - . M. J. IMPELD
- . UNICEF
 - . Madame Mc CREERY, Administrateur des Programmes de l'UNICEF
- . Institut Pasteur de Madagascar
 - . Docteur P. COULANGES, Directeur.

1-BCG-IPM/Rapport 1986/1

9. SERVICE DU B.C.G.

P.J. RAKOTONIRINA-RANDRIAMBELOMA

Le laboratoire de production de vaccin B.C.G. service de santé publique malgache, dépend du service de lutte contre les maladies transmissibles (S.L.M.T.) mais fonctionne sous la direction technique de l'Institut Pasteur avec du personnel *, du matériel et des crédits de la santé publique malgache.

LE PERSONNEL

Le personnel du service comprend outre le Chef de Service*,
Trois préparateurs : un adjoint de santé publique, un assistant de santé, un employé technique d'hygiène et d'assainissement.
Un secrétaire contractuel, un employé d'administration.
Cinq aides de laboratoire.

LES ACTIVITES DU LABORATOIRE

Souche de B.C.G. utilisée :

Le laboratoire utilise la souche française 1173 P2 lyophilisée et congelée.
Le lot de semence pour 1986 est le «Seed-Lot» secondaire C préparé le 02.02.84 par l'Unité du B.C.G. de l'Institut Pasteur de Paris.

Dix ampoules contenant chacune 10 mg de B.C.G. (poids semi-humide) nous sont adressées en début d'année.

La technique de mise en culture du B.C.G. est celle du passage de pomme de terre sauton sur pomme de terre sauton, ne dépassant pas neuf passages par semence.

* Le Chef de Laboratoire est un personnel de la Fonction Publique Malgache détaché à l'Institut Pasteur de Madagascar et pris en charge par cet organisme.

1-BCG-IPM/Rapport 1986/2

La production de vaccin par voie intradermique :

En 1986, le Service n'a pu produire de vaccin que pendant dix semaines, de début janvier à mi-mars, pour deux raisons :

Une coupure du courant électrique due aux intempéries a occasionné une panne du compresseur frigorifique du lyophilisateur USIFROID-SMIRS le 19 mars au cours d'une lyophilisation.

La mise en route des travaux de réaménagement du laboratoire débutée courant avril ne s'est achevée que dans la première quinzaine de décembre en ce qui concerne la première tranche. La seconde tranche ne pouvant avoir lieu qu'après la livraison du nouveau lyophilisateur (Cf rapport sur le fonctionnement en 1985).

Présentation du vaccin :

Le B.C.G. pour voie intradermique est lyophilisé. L'excipient de lyophilisation est une solution de glutamate de sodium à 2 p. 100 pH 7.

Les ampoules sont scellées sous vide manuellement.

Le vaccin est dit « thermostable ».

Depuis 1985, le vaccin est présenté en ampoules de 20 doses uniquement (2 mg de B.C.G. semi-humide) pour pallier aux pertes importantes de vaccin lors des séances de vaccination.

En 1986, huit lots ont été préparés, deux d'entre eux ont dû être éliminés à la suite d'un incident de lyophilisation.

Les six lots restants totalisent 14 122 ampoules de 20 doses soit 282 400 doses de 0,1 mg de B.C.G.

Les contrôles :

Chaque lot subit les contrôles recommandés par l'OMS : WHO/TB/TG/67.G ; WHO/TB/TG/77.S ; WHO/TRS/1979 n° 638. Les contrôles de stérilité ont été renforcés et sont effectués à plusieurs étapes : sur le lot final à la préparation ; au cours de la répartition en ampoules ; au début de chaque boîte à lyophiliser et à la fin de la répartition ; après scellage des ampoules, le contrôle est fait par boîte lyophilisée.

Le compte des unités viables :

La numération des unités viables est faite sur milieu de Middlebrook 7H10 plus OADC (oléate, albumine, dextrose, catalase) en boîtes de Pétri à quatre cases. Les colonies sont comptées après incubation des boîtes de Pétri pendant 15 jours à + 37° C.

L-BCG-IPM/Rapport 1986/3

TABLEAU I

Contrôle de viabilité — thermostabilité du BCG pour voie intradermique
 Résultats exprimés en Nombre d'Unités Viables x 10⁶ par ampoule
 (NUV x 10⁶/Ampoule)

Lot /P	Viabilité après 28 j. à + 4°C NUV x 10 ⁶ /Ampoule		Viabilité après 28 j. à + 37° C NUV x 10 ⁶ /Ampoule		Pourcentage de survie	
	IPM	IPP	IPM	IPP	IPM	IPP
1	8	21,8	4,14	8,3	51,7	38
5	9	14,2	4,5	4,8	49,7	34
6	21,8	13,2	6,06	8,6	28,1	65
8	7,5	9,2	—	3,1	—	34
9	14,8	11,9	3,70	4,4	25	37
11	14,6	18,6	3,76	9,5	25,7	51
12	22,4	16,8	10,48	6,7	46,7	40
13	21,6	21	14,14	8,4	65,4	40
15	15	25	8	10,3	53	41
16	31,6	35,6	12,6	13,6	40	38
17	27,8	16,1	6	10,6	22	66
18	32,4	41	16,4	19	51	46
19	26	15,7	16,8	10,6	65	67
21	9	2,3	—	0,7	—	30

Le tableau I donne les résultats comparatifs des contrôles de viabilité, thermostabilité effectués à l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) et à l'Institut Pasteur à Paris (IPP), sur 14 lots de vaccin produits en 1985 (lots 1 à 13) et en 1986 (lots 15 à 21).

Le vaccin livré :

Nous avons livré les quantités suivantes de vaccin pour voie intradermique.

I-BCC-IPM/Rapport 1986/4

. Au Service des Vaccinations et des Equipes Mobiles (S.V.E.M.):
 . 493 ampoules de 25 doses; lot 22/83 — 12 325 doses
 . 1131 ampoules de 20 doses; lot 1/85 — 22 620 doses
 . Au Service de Pédiatrie de l'Hôpital Militaire d'Antananarivo:
 . 12 ampoules de 25 doses; lot 22/83 — 300 doses
 . 43 ampoules de 20 doses; lot 5/86 — 860 doses
 soit un total de 36 105 doses de vaccin B.C.G. pour voie intradermique.

TABLEAU II

**Vaccin pour voie intradermique lyophilisé — thermostable
 produit — livré — nombre de sujets vaccinés**

Année	Vaccin produit (doses)	Vaccin livré (doses)	Nombre de sujets vaccinés (Rapport du SVEM)
1977	394.000	174.250	104.457
1978	905.000	539.000	287.098
1979	585.800	621.300	355.533
1980	1.538.150	859.850	251.555
1981	1.795.000	712.100	316.927
1982	1.518.000	1.145.200	416.508
1983	840.000	1.024.375	458.356
1984	—	1.039.450	404.134
1985	406.460	188.600	342.141
1986	282.440	36.105	inconnu à la date de rédaction du rapport

LES DEPENSES

Les dépenses effectuées ont été les suivantes:

En milieu de culture:

- . Milieu synthétique de Sauton 80 litres
- . Milieu de Sauton au quart 17 litres
- . Solution de glutamate de sodium à 2 p. 100 pH 7 33 litres
- . Gélose ordinaire 4 litres
- . Gélose Sabouraud 2 litres

L-BCG-IPM/Rapport 1986/5

Bouillon de Mueller Hinton	2 litres
Milieu de Middlebrook 7H10 (OADC)	2 litres
Pomme de terre	10 kg

En fournitures industrielles:

Electricité	Lumière	1141 Kw
	Force	9814 Kw
Gazbutane	150 Kg	
Gas oil	600 litres	
Azote pur	10 m ³	

Les stérilisations effectuées ont été de:

- 49 à l'autoclave
- 52 au four Pasteur

L'élevage de cobayes a nécessité 627 kg de provende.

RENOVATION DU LABORATOIRE

Dans le cadre de la rénovation du laboratoire évoqué dans le rapport de 1985, des matériels ont été livrés et divers travaux de réaménagement effectués en 1986.

Parmi les matériels livrés:

- Un complément de pièces de rechange destinées au lyophilisateur USIFROID, type SMIRS.
- Trente mètres de câble électrique de section 4 x 16 mm².
- Un compresseur frigorifique, marque BOSCH type F 4 destiné à remplacer le compresseur frigorifique du lyophilisateur ci-dessus, en panne et dont le devis de réparation s'avèrait trop onéreux.
- Des réglottes UV complètes au nombre de vingt.

Ces deux derniers matériels proviennent de l'Institut Pasteur à Paris mais sont payés sur crédit UNICEF.

Les travaux de réaménagement ont porté sur l'ensemble du laboratoire comprenant: la construction d'un sas supplémentaire dans le bloc dit «stérile»; la réfection de l'ensemble du circuit électrique avec passage de 110 volts à 220 volts; l'installation d'une ligne électrique supplémentaire basse tension de 380 volts pour permettre la mise en service du nouveau matériel livré en 1985, à savoir, un autoclave électrique et un climatiseur armoire; l'installation d'un lyophilisateur USIFROID de type SMH 150 et d'une machine à sceller automatiquement les ampoules de type ROTA dont la livraison doit se faire courant 1987; des travaux de plomberie et la peinture de l'ensemble du laboratoire.

Ces travaux de réaménagement du laboratoire ont pu être effectués grâce à des subventions accordées par l'ONUDI et par l'UNICEF.

I-BCG-IPM/Rapport 1987/1

8. SERVICE DU B.C.G.

P.J. RAKOTONIRINA-RANDRIAMBELOMA

Le laboratoire de Production de Vaccin BCG est un Service de Santé Publique ; il dépend du Service de Lutte contre les Maladies Transmissibles (SLMT) mais fonctionne sous la direction technique de l'Institut Pasteur avec du personnel*, du matériel et des crédits de la Santé Publique Malgache.

LE PERSONNEL

- Outre le Chef de Service, le personnel comprend :
- Trois techniciens: un adjoint de santé publique, un assistant de santé, un employé technique d'hygiène et d'assainissement
 - Un secrétaire contractuel, un employé d'administration
 - Cinq aides de laboratoire.

LES ACTIVITES DU LABORATOIRE

En raison des travaux de rénovation du laboratoire, le Service n'a pas produit de vaccin en 1987.

Au 1er Janvier 1987, cependant, le stock de vaccin était de 676.820 doses de BCG pour voie intradermique (33.841 ampoules contenant 20 doses de 0,1 mg de BCG par ampoule).

Le BCG est lyophilisé et dit thermostable.

- Le Service a livré 32.280 doses de BCG pour voie intradermique :
- Au Service des Vaccinations et des Equipes Mobiles:
1.594 ampoules de 20 doses soit 31.880 doses
 - A l'Hôpital Militaire d'Antananarivo:
20 ampoules de 20 doses soit 400 doses.

Au 31 Décembre 1987 — Il reste au Laboratoire, un stock de 644.540 doses de BCG pour voie intradermique (32.227 ampoules de 20 doses de 0,1 mg de BCG).

Malgré l'absence de production de vaccin, le matériel lourd, en particulier, a été entretenu (lyophilisateur USIFROID type SMIRS, appareil à sceller sous vide, ampoules, chaudière, autoclaves, climatiseurs, hottes à flux laminaire, étuves).

L'élevage de cobayes a également été poursuivi.

RENOVATION DU LABORATOIRE
Projet ONUDI 873/SI/MAG/84/801

Les trois phases de ce projet ont été évoquées dans le rapport annuel du Service pour 1985.

Dans le cadre de ce projet, les travaux de réaménagement du laboratoire commencés courant avril 1986, se sont poursuivis en 1987. Divers matériels livrés soit antérieurement soit dans le courant de l'année 1987, ont été installés.

* Le Chef de Laboratoire est un personnel de la Fonction Publique Malgache détaché à l'Institut Pasteur de Madagascar et pris en charge par cet organisme.

L-BCG-IPM/Rapport 1987/2

Matériels livrés en 1987.

- Janvier — Vingt réplètes et tubes germicides
- Fin mai-début juin — Un microsублиmateur USIFROID de type SMH 150 FPI, avec tableau de commande et des pièces de rechange
- Septembre — Un appareil de type ROTA destiné à sceller automatiquement les ampoules — deux millions d'ampoules de 2 ml et des étiquettes préimprimées
- Novembre — Un dessiccateur USIFROID destiné à maintenir les ampoules lyophilisées sous vide avant le scellage — Une machine imprimante de type ROTA

Travaux effectués

- Installation électrique de l'autoclave vertical LEQUEUX et du climatiseur armoire TECHNIBEL, dons de l'ONU/DI.
- Epreuve de l'autoclave LEQUEUX par le Service des Mines d'Antananarivo.
- Mise en place d'un compresseur frigorifique BOSCH type F4 sur le circuit du lyophilisateur USIFROID type SMIRS (premier lyophilisateur du laboratoire installé en 1964).
- Mise en place du lyophilisateur USIFROID de type SMH 150 F.PI.
- Reprise des travaux de maçonnerie et de peinture du laboratoire.
- Les travaux de rénovation du laboratoire devraient être terminés dans le courant du premier semestre 1988; la reprise du fonctionnement du laboratoire étant prévue pour le mois de juin 1988 au plus tard.

Visites

Le laboratoire a reçu les visiteurs suivants:

- Avril: Mme Sonja VANOUTRYVE, Journaliste du journal belge «HET VOLK»
- Avril: M. Michaël GRIFFIN, Journaliste de l'UNICEF accompagné de personnel de la représentation de l'UNICEF à Antananarivo: Mme le Dr. Gladys MARTINS, M. Roger BOTRALAHY, M. le Dr Patrick NAJMAN.
- Octobre: M. Jean VASSELIN, chargé de l'approvisionnement à la direction générale de l'UNICEF à NEW-YORK, M. Simon SPIVAC, Représentant de l'UNICEF pour la section Afrique.
- Novembre: Mme Cathie GUTHRIE du Comité National Canadien pour l'UNICEF-Toronto, MM. Thomas IMBODEN et Curt TRONIGEN du Comité Suisse pour l'UNICEF-Zurich.

SERVICE DES VACCINATIONS

P.J. RAKOTONIRINA-RANDRIAMBELOMA

Outre l'activité du dispensaire antirabique rapportée précédemment, l'Institut Pasteur de Madagascar a, en 1987 pratiqué:

988 vaccinations contre la fièvre jaune avec le vaccin préparé par le Service de la Fièvre Jaune de l'Institut Pasteur à Paris (Souche Rockefeller 17-D) et délivré des certificats internationaux correspondants.

31 vaccinations diverses.

L-BCG-IPM/Rapport 1988/1

9. SERVICE DU B.C.G.

P.J. RAKOTONIRINA-RANDRIAMBELOMA (1), N. RASOLOFONIRINA (2)
P. RAVONIARIMBININA (3)

Le laboratoire de production de vaccin BCG, service de Santé Publique malgache, dépend du Service de Lutte contre les Maladies transmissibles (SLMT) mais fonctionne sous la direction technique de l'Institut Pasteur avec du personnel*, du matériel et des crédits de la Santé Publique Malgache.*

LE PERSONNEL

Outre le Chef de service, le personnel comprend :

- un médecin adjoint
- trois techniciens : un adjoint de santé publique, un assistant de santé, un employé technique d'hygiène et d'assainissement
- un secrétaire contractuel, un employé d'administration
- cinq aides de laboratoire

LES ACTIVITES DU LABORATOIRE

Souche de BCG utilisée :

Le laboratoire utilise la souche française 1173 P2 lyophilisée et congelée

Le lot de semence pour 1988 est le "Seed-lot" secondaire C préparé le 02-02-84 par l'Unité du B.C.G. de l'Institut Pasteur de Paris.

Dix ampoules contenant chacune 10 mg de B.C.G. (poids semi-humide) nous sont adressées en début d'année

La technique de mise en culture du B.C.G. est celle du passage de pomme de terre Sauton sur pomme de terre Sauton, ne dépassant pas neuf passages par semence.

29 passages de pomme de terre Sauton sur pomme de terre Sauton et 38 passages de Sauton sur Sauton ont été faits.

Production de vaccin pour voie intradermique :

En raison des travaux de rénovation du laboratoire, le service n'a pu produire du vaccin qu'à partir du mois de Juin 1988.

Cependant, au 1er Janvier 1988, le stock de vaccin était de 644.540 doses de B.C.G. pour voie intradermique (32.227 ampoules de 20 doses de 0,1 mg de B.C.G.).

(1) Chef de laboratoire jusqu'en Novembre 1988

(2) Chef de laboratoire depuis Novembre 1988

(3) Médecin adjoint depuis le 1er Décembre 1988

* Le chef de laboratoire (1) est un personnel de la Fonction Publique Malgache détaché à l'Institut Pasteur de Madagascar et pris en charge par cet organisme.

L-BCG-IPM/Rapport 1988/2

Présentation du vaccin :

Le B.C.G. pour voie intradermique est lyophilisé et dit "thermostable". L'excipient de lyophilisation est une solution de glutamate de sodium à 2 p.100, pH:7.

Le vaccin est présenté en ampoules de 20 doses et de 10 doses.

Les ampoules de 20 doses sont scellées sous vide manuellement et celles de 10 doses automatiquement avec un appareil de type ROTA.

En 1988, 3 lots de 20 doses et 9 lots de 10 doses stériles ont été produits : 5 675 ampoules de 20 doses soit 113 500 doses et 40 805 ampoules de 10 doses soit 408 050 doses. Soit un total de 521 550 doses.

Les contrôles :

Chaque lot subit les contrôles recommandés par l'OMS : WHO/TB/TG/67 G ; WHO/TB/TG/77 S ; WHO/TMS/1979 No 638.

Les contrôles de stérilité :

Les contrôles de stérilité ont été renforcés et sont effectués à plusieurs étapes : sur le lot final à la préparation, au cours de la répartition en ampoules ; au début de chaque boîte à lyophiliser et à la fin de la répartition ; après scellage des ampoules, le contrôle est fait par boîte lyophilisée.

Le compte des unités viables :

La numération des unités viables est faite sur milieu de Middlebrook 7H10 plus OADC (oléate, albumine, dextrose, catalase) en boîtes de Pétri à quatre cases. Les colonies sont comptées après incubation des boîtes de Pétri pendant 15 jours à +37°C.

Tableau I :

Contrôle viabilité - thermostabilité du B.C.G. pour voie intradermique

Résultats exprimés en nombre d'unités viables x 10⁶ par milligramme (NUV x 10⁶/mg)

LOT	Viabilité après 28j à +4°C NUV x 10 ⁶ /mg	Viabilité après 28j à +37°C NUV x 10 ⁶ /mg	Pourcentage de survie
1	4,37	1,49	34,10
7	4,60	1,29	28,04
9	7,72	1,70	22
11	2,8	1,73	61,70

Les contrôles *in-vivo* sur cobaye :

- test d'innocuité
- tests de réactivité cutanée

L-BCG-IPN/Rapport 1988/3

Le vaccin livré :

La livraison ne se fait que si tous les contrôles ont été effectués. Nous avons livré au Service de Vaccinations et des Equipes Mobiles (SVM) : 8 930 ampoules de 20 doses soit 178 600 doses de B.C.G. pour voie intradermique.

Tableau II :

Vaccin pour voie intradermique lyophilisé - thermostable
produit - livré - nombre de sujets vaccinés

Année	Vaccin produit (doses)	Vaccin livré (doses)	Nombre de sujets vaccinés (Rapport du SVM)
1979	585.800	621.300	355.533
1980	1.538.150	859.850	251.555
1981	1.795.000	712.100	316.927
1982	1.518.000	1.145.200	416.508
1983	840.000	1.024.375	458.356
1984	-	1.039.450	404.134
1985	406.460	188.600	342.141
1986	282.440	36.105	678.299
1987	-	32.280	701.916
1988	521.550	178.600	Inconnu à la date de rédaction du rapport

Pour différentes raisons matérielles, la production de vaccin a été suspendue pendant les deux derniers mois de l'année.

LES DEPENSES

Les dépenses effectuées ont été les suivantes :

. En milieu de culture :

- Milieu synthétique de Sauton.....	145	litres
- Milieu de Sauton au quart.....	125	litres
- Solution de glutamate de sodium à 2 %, pH:7.....	70	litres
- Gélose ordinaire.....	6	litres
- Gélose Sabouraud.....	1	litre
- Bouillon de Mueller Hinton.....	5	litres
- Milieu de Middlebrook 7H10 (OADC)...	1,800	litres
- Pomme de terre.....	25	kg

. En fournitures industrielles :

- Electricité Lumière.....	1.186	Kwh
Force.....	12.175	Kwh
- Gaz butane.....	164	Kg
- Gas oil.....	220	litres
- Azote pur.....	65	m3
- Oxygène.....	21	m3
- Air comprimé.....	14	m3

. Les stérilisations effectuées ont été de :

75 à l'autoclave
46 au four Pasteur

L'élevage de cobaye a nécessité 367 kg de provende.

L-BCG-IPh/Rapport 1989/1

9 - SERVICE DU BCG

RASOLOFONIRINA (N.), RAVONIARIMBININA (P.)

Le laboratoire de production de vaccin BCG, service de Santé Publique malgache, dépend du Service de Lutte contre les Maladies Transmissibles (SLMT) mais fonctionne sous la direction technique de l'Institut PASTEUR.

LE PERSONNEL

Outre le Chef de service, le personnel comprend :

- un médecin adjoint
- trois techniciens
- un secrétaire contractuel, un employé d'administration
- cinq aides de laboratoire.

LES ACTIVITES DU LABORATOIRE

1) Souche de BCG utilisée

Le laboratoire utilise la souche française 1173 P2 lyophilisée et congelée.

Le lot de semence pour 1989 est le "Seed-lot" secondaire C préparé le 02/02/84 par l'unité du BCG de l'Institut PASTEUR de PARIS.

Dix ampoules contenant chacune 10 mg de BCG (poids semi-humide) nous sont adressées en début d'année.

La technique de mise en culture du BCG est celle du passage par semaine de pomme de terre Sauton sur pomme de terre Sauton ne dépassant pas neuf passages.

32 passages de pomme de terre Sauton sur pomme de terre Sauton et 51 passages sur Sauton ont été faits.

L-BCG-IPH/Rapport 1989/2

2) Production de vaccin pour voie intradermique

En raison des travaux de modification du circuit d'alimentation du courant électrique et de réparation du ventilateur de la chambre étuve, le service n'a pu produire du vaccin qu'à partir du mois de Juillet 1989.

Présentation du vaccin :

Le BCG pour voie intradermique est lyophilisé et dit "thermostable". L'excipient de lyophilisation est une solution de glutamate de sodium à 2 % pH 7.

Le vaccin est présenté en ampoules de 20 doses et de 10 doses. Les ampoules de 20 doses sont scellées sous vide manuellement et celles de 10 doses sous azote automatiquement.

En 1989, 6 lots de 20 doses et 15 lots de 10 doses ont été produits : 13.220 ampoules de 20 doses soit 264.400 doses et 40.720 ampoules de 10 doses soit 407.200 doses. Soit un total de 671.600 doses.

Les contrôles

- Les contrôles de stérilité

Les contrôles de stérilité sont effectués à plusieurs étapes : sur le lot final à la préparation ; au cours de la répartition en ampoules, à la fin de la répartition ; après scellage des ampoules, le contrôle est fait par boîte lyophilisée.

- Le compte des unités viables

La numération des unités viables est faite sur milieu de Middlebrook 7H10 plus OADC (oléate, albumine, dextrose, catalase) en boîtes de Pétri à quatre cases. Les colonies sont comptées après incubation des boîtes de Pétri pendant 14 jours à +37°C.

L-BCG-IPM/Rapport 1989/3

LOT	Viabilité après 28 j à +4°C	Viabilité après 28 j à +37°C	Pourcentage de survie
16	4,33	0,93	21,47
17	2,17	1,03	47,46
19	4,50	0,25	05,55
20	2,87	1,38	48,14
21	6,28	1,59	25,30
22	4,58	1,48	32

- Contrôles in vivo sur cobayes :

- . test d'innocuité
- . test de réactivité cutanée

Le vaccin livré

La livraison ne se fait que si tous les contrôles ont été effectués. Nous avons livré au service de vaccinations et des équipes mobiles (SVEN) : 13.790 ampoules de 10 doses soit 137.900 doses de BCG pour voie intradermique.

Les dépenses

Les dépenses effectuées ont été les suivantes :

- En milieu de culture

- . Milieu synthétique de Sauton 179 l
- . Sauton au quart 28,800 l
- . Solution de glutamate de sodium 86 l
à 2 % pH 7
- . Gélose ordinaire 8,500 l
- . Gélose Sabouraud 5 l
- . Bouillon de Møller Hinton 3,500 l
- . Bouillon au thioglycollate avec
résazurine 4 l
- . Milieu de Middlebrook 7H10 (OADC) 3,600 l
- . Pomme de terre 30 kg.

L-BCG-IPM/Rapport 1989/4

- En fournitures industrielles

. Gaz-butane	169 kg
. Azote pur	36 m ³
. Oxygène	14 m ³
. Air comprimé	7 m ³
. Gas-oil	326 litres

Les stérilisations effectuées ont été de :

- 106 à l'autoclave
- 53 au Four PASTEUR.

L'élevage de cobayes a nécessité 301,750 kg de provende.

Travaux effectués :

- . Modification du circuit d'alimentation du courant électrique, contrôle du thermostat de la chambre étuve
- . Modification des emplacements du circuit d'alimentation électrique du bloc stérile
- . Montage du moteur ventilateur et mis au point du mécanisme pour la maintenance du "frais" dans la salle de répartition
- . Isolation de la conduite de vapeur entre la chaudière et le nouveau lyophilisateur
- . Répartition de l'appareil distillateur d'eau.

9. SERVICE DU BCG

RASOLOFONIRINA (R.N.) - RAVONLARIMBININA (P.)

I - PERSONNEL

Mouvements du personnel :

Le 27/90, nous avons eu à déplorer le décès de Monsieur Jeannot RAMAROLAHY, préparateur en service depuis le 16 Août 1979.
Messieurs Jean RAKOTONDRAZAFY (préparateur) et Christo Philbert RANDRIANIANA (aide de laboratoire) ont rejoint leur poste respectivement le 10/9/90 et le 13/9/90.

II - ACTIVITÉS DE LABORATOIRE

A - SOUCHE DE BCG UTILISÉE

La souche utilisée est la souche française 1173-P2 (seed-lot secondaire C du 2 février 1984) lyophilisée et congelée.
La technique pour la mise en culture du BCG est celle du passage de pomme de terre-Sauton à pomme de terre-Sauton ne dépassant pas neuf passages par semence.

B - PRODUCTION DU VACCIN

Seul le second semestre de l'année 1990 a permis des préparations de vaccin, au rythme d'environ de deux lots par semaine.

- Nombre de passages :

- Pomme de terre-Sauton sur pomme de terre-Sauton : 63
- Sauton sur Sauton : 44

- Production du vaccin :

42 lots de BCG pour voie intradermique ont été préparés :
27 lots de BCG 10 doses : 197.041 ampoules = 1.970.410 doses
11 lots de BCG 20 doses : 27.845 ampoules = 562.400 doses
au total = 2.532.810 doses

L-BCG-IPH/Rapport 1990/2

- 20,1 % des préparations remplissent les conditions de conformité :
509.900 doses = 251.000 doses présentées en ampoules de 20 doses (5 lots)
258.900 doses présentées en ampoules de 10 doses (4 lots)
 - 24,2 % sont en attente des contrôles *in vivo* :
612.200 doses = 121.000 doses présentées en ampoules de 20 doses (2 lots)
490.200 doses présentées en ampoules de 10 doses (7 lots)
 - 13,4 % font l'objet d'une vérification des tests de stérilité :
339.000 doses, présentation en ampoules de 10 doses (5 lots)
 - 42,9 % = 1.671.710 doses ont été éliminées pour les causes suivantes :
 - 13,1 % pour contamination (332.760 doses)
50.000 doses présentées en ampoules de 20 doses (1 lot)
282.760 doses présentées en ampoules de 10 doses (4 lots)
 - 13,0 % pour des problèmes de lyophilisation (329.400 doses)
69.400 doses présentées en ampoules de 20 doses (2 lots)
240.000 doses présentées en ampoules de 10 doses (4 lots)
 - 16,2 % pour des N.U.V. bas (409.550 doses)
50.000 doses présentées en ampoules de 20 doses (1 lot)
359.550 doses présentées en ampoules de 10 doses (7 lots)
- Vaccin livré :

Le stock de vaccin BCG pour voie intradermique au 1^{er} janvier 1990 était de : 336.700 doses

7 lots d'ampoules de 10 doses : 27.470 ampoules = 274.700 doses
1 lot d'ampoules de 20 doses : 3.100 ampoules = 62.000 doses

457.100 doses ont été livrées au S.V.E.M. en 1990 :
9 lots d'ampoules de 10 doses : 39.510 ampoules = 395.100 doses
1 lot d'ampoules de 20 doses : 3.100 ampoules = 62.000 doses

- Compte des unités viables : cf. tableau

Il est fait sur milieu de MIDDLEBROOK 7H10 additionné d'OADC (Oléate, Albumine, Dextrose, Catalase) réparti en boîte de Pétri à quatre cases.
La lecture est faite après incubation des boîtes de Pétri 15 jours à 37°C.

III - TRAVAUX

- Réparation du générateur d'aérosols de désinfectant
- Réparation d'un appareil souffleur-aspirateur d'air (scellage manuel des ampoules de 20 doses)
- Réparation d'une hotte à flux laminaire vertical (répartition automatique et scellage des ampoules de 10 doses)

L-BCG-IPM/Rapport 1990/3

- Réparation du détendeur d'azote pur;
- Révision partielle du fonctionnement du lyophilisateur SMH et révision générale du lyophilisateur SMRS

A cause de ces différents travaux et surtout à cause de la livraison tardive des souches vaccinales mères (problèmes de correspondance), la production n'a pu débuter qu'au mois de juin.

CONTRÔLE DE VIABILITÉ - THERMOSTABILITÉ DU BCG POUR VOIE INTRADERMIQUE

Numéro de lot	Viabilité après 28 jours à +4°C (U.V./mg à 60)	Viabilité après 28 jours à +37°C (U.V./mg à 60)	Pourcentage de survie
25	5,47	1,27	34,2
26	7,61	3,28	43,1
28 (a)	13,24	2,40	18,1
29	1,70	0,30	17,6
30 (a)	1,47	0,73	49,6
31	6,50	1,10	16,9
32 (a)	1,20	0,30	25,0
33	18,30	3,10	16,9
35	10,50	1,80	17,1
36 (a)	1,40	1,10	78,6
37	10,10	2,10	20,8
38 (a)	4,40	1,30	29,5
39 (a)	2,22	1,40	36,8
41	11,70	2,80	23,9
42 (a)	6,30	1,70	27,0
43 (a)	15,40	1,20	7,8
44 (a)	6,40	1,20	18,8
45	12,70	0,65	5,1
46 (a)	3,90	1,20	30,8
47	8,20	2,20	26,8
48 (a)	3,00	0,60	20,0
49	8,20	1,40	17,1
51	14,40	1,55	10,8
52	5,25	0,15	2,8
53	12,60	1,30	10,3

(a) : présentation en ampoules de 20 doses

LABORATOIRE DE PRODUCTION DU VACCIN BCG

RASOLOFONIRINA R.N. , RAVONIARIMBININA P.

Ce service de la Santé Publique malgache dépend de la Direction de la Lutte contre les Maladies Transmissibles mais est placé sous la direction technique de l'Institut Pasteur de Madagascar.

Le laboratoire assure la production locale de vaccin BCG intradermique.

LE VACCIN BCG

Les techniques de culture et d'entretien de la souche de BCG, souche française 1173-P2 (Seed-lot secondaire C du 2 Février 1984) restent identiques à celles des années précédentes:

- passage pomme de terre-Sauton sur pomme de terre-Sauton: 27 opérations
- culture en milieu Sauton sur Sauton : 29 opérations.

PRODUCTION

La préparation de vaccin n'a pu débuter qu'au mois de Juillet après réparation du lyophilisateur SMH.

17 lots de vaccin totalisant 454.300 doses ont été préparés:

- présentation en ampoule de 10 doses: 16 lots (41.430 ampoules)
- présentation en ampoule de 20 doses: 1 lot (2.000 ampoules)

CONTROLES

Les contrôles classiques in vitro (stérilité, numération des unités viables après test de thermostabilité) et in vivo (innocuité et réactivité cutanée) ont donné les résultats suivants:

Vaccin préparé en 1990

Contrôle de thermostabilité en 1991

lot 51= 6.980 ampoules	NUV conforme
lot 58= 7.000 ampoules	NUV bas
lot 59= 6.700 ampoules	NUV conforme
lot 61= 2.700 ampoules	NUV bas
lot 63= 7.200 ampoules	NUV bas
lot 64= 3.130 ampoules	NUV bas
lot 65= 6.080 ampoules	NUV conforme
lot 66= 6.635 ampoules	NUV conforme
lot 67= 2.735 ampoules	NUV bas
lot 69= 7.090 ampoules	NUV bas
lot 70= 7.146 ampoules	NUV bas

soit 37,7% de doses à NUV conforme (263.950 doses sur 699.510 doses)

Vaccin préparé en 1991 Contrôle de thermostabilité en 1991

lot 73= 1.400 ampoules	NUV conforme
lot 74= 5.600 ampoules	NUV conforme
lot 75= 2.000 ampoules	NUV bas
lot 76= 2.700 ampoules	NUV conforme

soit 82,9% de doses à NUV conforme (97.000 doses sur 117.000 doses).

En 1991, 7 lots de vaccin préparés en 1990 ont fait l'objet de tests in vivo

lot 38= 2.800 ampoules
lot 41= 7.150 ampoules
lot 42= 2.800 ampoules
lot 43= 6.980 ampoules
lot 44= 2.300 ampoules
lot 46= 2.850 ampoules
lot 47= 7.000 ampoules
Total: 31.880 ampoules (318.800 doses)

LIVRAISON DE VACCIN

Au 1er Janvier 1991, le stock de vaccin était de 941.700 doses:

- 9 lots comprenant 62.870 ampoules de 10 doses
- 6 lots comprenant 15.650 ampoules de 20 doses.

Au cours de l'année 1991, 507.000 doses ont été livrées au Service des Vaccinations et des Equipes Mobiles (S.V.E.M.):

- 3 lots comprenant 20.600 ampoules de 10 doses
- 6 lots comprenant 15.050 ampoules de 20 doses.

COMMENTAIRES

Il existe des problèmes d'ordre technique qui handicapent les résultats et diminuent le rendement du service.

Nos remarques quant à la nécessité d'une réhabilitation de ce service ont été communiquées à Monsieur le Directeur de La Lutte contre les Maladies Transmissibles.

D'autre part, l'ONUDI envisage un projet de développement des activités du laboratoire. Une visite exploratoire a été effectuée le 27 Septembre 1991 par Monsieur le Professeur Henri A. DADOUN, Conseiller Technique Principal de l'ONUDI, accompagné de Madame le Professeur Rabodo ANDRIANTSIFERANA, Directeur du Centre National de Recherches Pharmaceutiques. Un exemplaire du mémoire sur la situation des activités du laboratoire établi à l'issue de cette visite a été adressé respectivement à Monsieur le Docteur Barrysson ANDRIAMAHEFAZAFY (D.L.M.T.), Madame le Docteur Monique TRAORE (UNICEF), Monsieur le Docteur Hugues BRIJN (UNICEF)

VISITES

02 Avril: Madame E. DAHAN, Mission de Coopération et d'Action
Culturelle de l'Ambassade de France

28 Août : Dr L. TRILLAUD - UNICEF

03 Septembre: Dr M. TRAORE - UNICEF
Madame M. GLASGOW - UNICEF

27 Septembre: Pr R. ANDRIANTSIFERANA - CNRP
Pr H.A. DADOUN - ONUDI

ANNEXE IV

Personnalités rencontrées (Ordre chronologique)

	Date
1. Senior Interregional Adviser.IO/T/CHEM/ONUDI	15/01/93
2. Backstopping Officer, IO/T/CHEM/ONUDI	15/01/93
3. PPD/AREA/AFR/ONUDI	15/01/93
4. Pr. H. A. Dadoun, Conseiller Technique Principal de l'ONUDI à Madagascar	08/03/93
5. Mr F. D'Adesky, Directeur de l'ONUDI pour Madagascar	08/03/93
6. Pr J. Roux, Directeur de l'Institut Pasteur de Madagascar	08/03/93
7. Dr R. N. Rasolofonirina, Adjoint au Directeur de l'IPM - Chef du Laboratoire du BCG	08/03/93
8. Dr P. Ravoniarimbina, Médecin-Adjoint du L-BCG-IPM	08/03/93
9. Mr J. C. Andriantavy, Directeur FROGAZEL	13/03/93
10. Mme M. A. Glasgow, Administrateur de Programme UNICEF	16/03/93
11. Dr F. B. Ilunga, Représentant pour Madagascar et La Réunion de l'OMS	17/03/93
12. Mr R. A. Ilabor, Administrateur de l'OMS	17/03/93
13. Dr H. Ratsimbazafimahefa, Conseiller en management OMS Madagascar	17/03/93
14. Pr. D. Andriambao, Ministre de la Santé de Madagascar	17/03/93
15. Pr. S. Rakotomanga, Secrétaire Général au Ministère de la Santé de Madagascar	17/03/93
16. Dr J. R. Razafimanjaka, Directeur des Pharmacies et Laboratoire au Ministère de la Santé de Madagascar	17/03/93
17. Dr D. Randriantsimaniry, Directeur de la Lutte contre les Maladies Transmissibles au Ministère de la Santé de Madagascar	17/03/93
18. Mr E. Dollfus, Directeur-Adjoint de l'ONUDI pour Madagascar	18/03/93
19. Mme G. Diarroumeyer, Directeur-Adjoint du PNUD pour Madagascar	19/03/93

Annexe VI

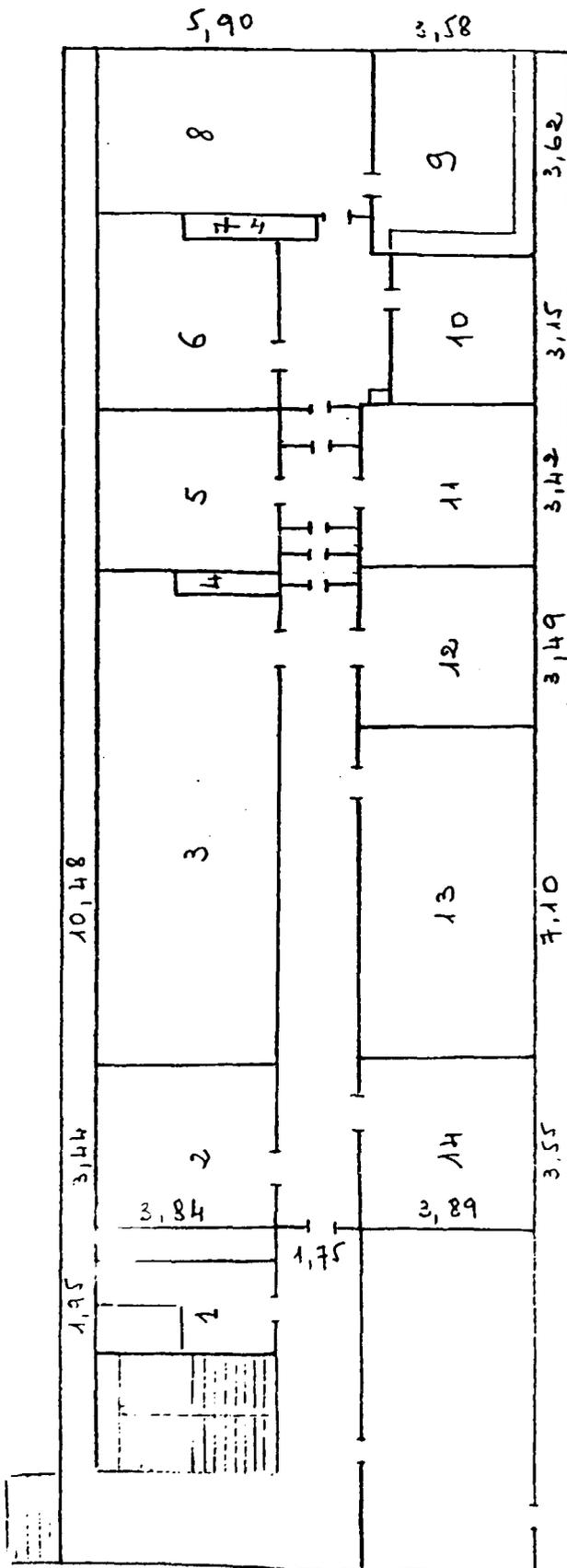
Plan actuel du L-BCC-IPM

INSTITUT PASTEUR DE MADAGASCAR

LABORATOIRE DU BCG

BATIMENT 1956

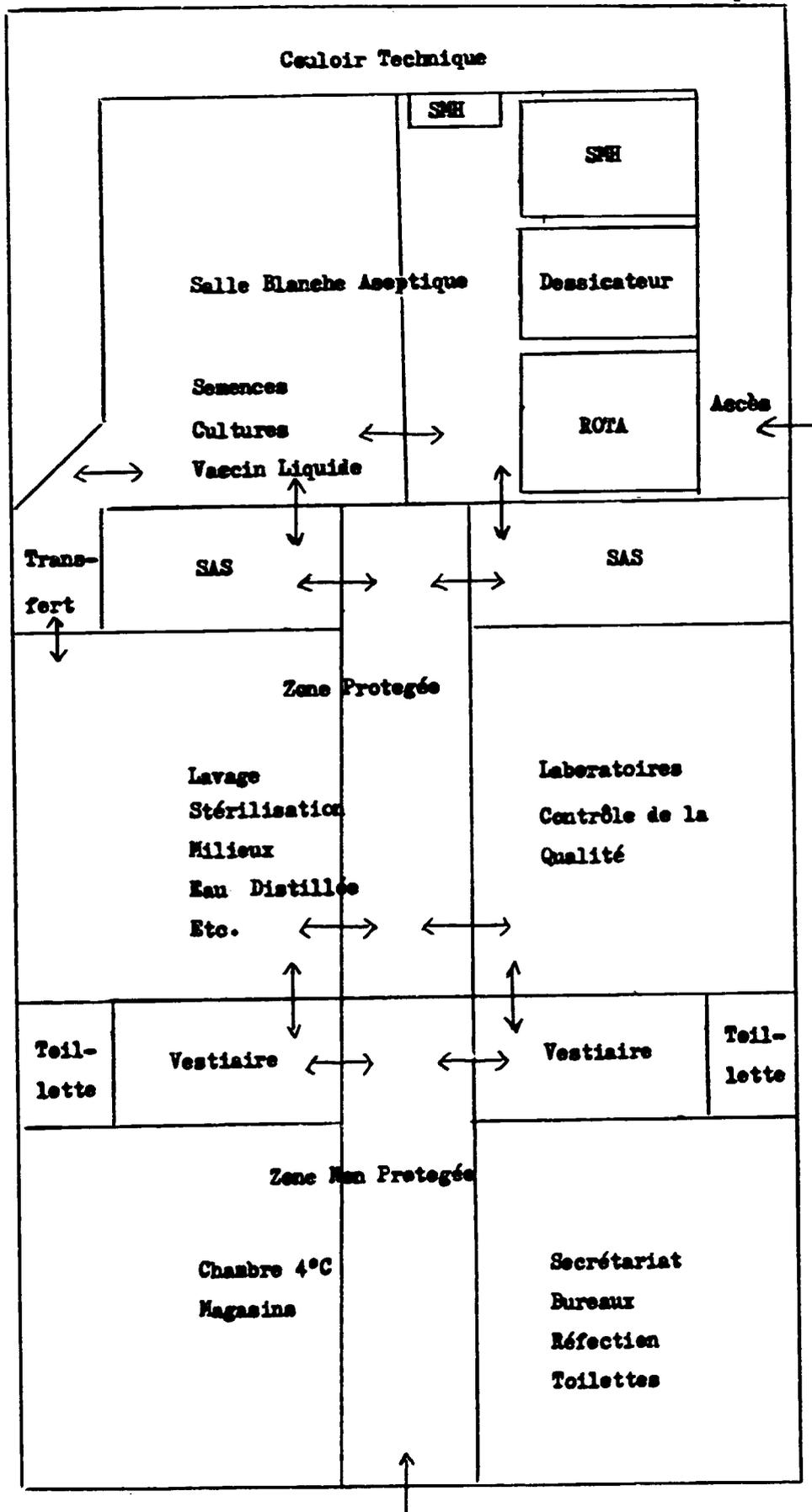
SITUATION 1993



- 1 Toilette (LWC + lavabo)
- 2 Chaudière - Brûleur d'eau
- 3 Lavoir - Stérilisation
(2 autoclaves horizontaux
1 autoclave vertical)
- 4 Réduct pour stérilisateur
- 5 Compresseur + tableau lyophilisateurs
- 6 Lyophilisateurs USFKOID type SMH 150
- 7 Sas vite
- 8 Récolte et ensemencement (2 boîtes à flux laminaire)
- 9 Chambre étuve
- 10 Répartition et scellage (machine à réparation de micrateur - lyophilisateurs USFKOID type SMH 150)
- 11 Lyophilisateurs
- 12 Niveau de culture - Appareil déminéralisateur
- 13 Atelier, préparation verrerie et matériel
- 14 Bureau du médecin - adjoint

Plan suggéré pour le nouveau L-ECG-IPM

Surface : 3 x 100 m²; Total 300 m² . Echelle non proportionnelle



ANNEXE VIII**Commentaires techniques du Backstopping Officer,
sur la base du travail du Prof. Lugosi**

Le rapport décrit le travail important effectué par l'expert durant sa mission de deux semaines à Tannanarive.

Prof. L.Lugosi a effectué un état de la situation pour ce qui concerne la situation qui prévaut dans le laboratoire de production de vaccin BCG. Un questionnaire détaillé ayant été établi préalablement à la mission (cf. Annexe II), ce dernier a servi de fil conducteur aux différents entretiens qu'a eus l'expert durant sa mission.

Il conviendra de noter toutefois que, la décision de stopper la fabrication du vaccin BCG ayant été prise en 1991, tous les détails de la production d'un lot et de son contrôle n'ont pu être suivis par le consultant de l'ONUDI. Cependant, les observations effectuées corroborent le bien fondé de la décision qui a été prise.

Les grandes lignes des propositions et recommandations suggérées par Prof. Lugosi ont déjà été exposées lors du débriefing final ayant eu lieu à l'issue de la mission. Des solutions concrètes sont d'ailleurs incluses dans ce rapport, en particulier pour ce qui a trait aux propositions de nouvel aménagement des locaux (et récupération des équipements correspondants), de formation indispensables à la réussite de ce projet et permettant de solutionner en partie les problèmes mis à jour.

Le point majeur qui mériterait à nos yeux d'être pris en considération avant toute décision d'investissement a trait à la nécessaire assurance qualité, allant de pair avec la licence du vaccin BCG qui serait produit à Madagascar. Nous nous proposons de développer ce dernier point, et de proposer un canevas de suggestions, compte tenu de l'importance donnée par le Dr Lugosi sur ce sujet.

D'une façon générale, la licence des vaccins dans le pays de production prends place d'habitude en deux étapes. Il y a d'abord une réception de principe de l'unité de production et de ses méthodes proposées qui est ensuite subséquemment suivie de l'approbation du produit. Au minimum, au départ ceci devrait inclure une procédure d'acceptation du batch pour confirmer la régularité de la production.

L'implantation d'une procédure effective de licence nécessite de ce fait des experts pour inspecter l'unité de production afin d'être en agrément avec les standards correspondants des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication), et pour évaluer les activités dans les unités de production et de contrôle qualité. En addition, l'inspection doit-être supportée d'une documentation détaillée de la documentation du producteur et des feuilles de travail de production et de tests, de même que des tests en laboratoires sur les échantillons prélevés pendant le

process ainsi que des échantillons finaux, pour confirmer les instructions décrites dans les protocoles de travail. L'acceptation pour usage final est basée sur la somme des conclusions de ces procédures et est une activité du Gouvernement. Cela ne nécessite pas nécessairement un jugement scientifique.

Si le seul vaccin à usage humain à être produit à Madagascar devait être le vaccin BCG, il ne serait pas raisonnable à notre sens d'établir un Laboratoire National de Contrôle avec pour seul objectif de contrôler ce produit. Néanmoins, le Gouvernement doit établir un système crédible pour assurer la qualité du vaccin et pour en autoriser l'usage sur le plan National.

Les facteurs dont lesquels le producteur doit tenir compte pour s'assurer de la sûreté et de l'efficacité du vaccin, doivent être établis par la législation. L'OMS a publié une série de documents qui sont offerts comme base pour une telle législation et qui pourraient, le cas échéant, être adoptée par le Gouvernement.

En résumé, une proposition de système pour la licence serait le suivant:

- Désigner un fonctionnaire responsable pour autoriser la licence de l'installation et du vaccin, et pour émettre des certificats d'acceptation de batchs. Ce fonctionnaire n'a pas nécessairement besoin d'une connaissance scientifique mais doit avoir le support d'un comité pour passer en revue les rapports des experts techniques, si cela est prouvé nécessaire. Ce comité peut initialement consister en experts externes choisis avec l'aide d'organisations soeurs, l'OMS par exemple.
- Etablir un système d'inspection devant être effectué par les experts avec les nécessaires qualifications et l'expérience. Ces experts peuvent être des consultants indépendants, mais il serait préférable pour eux d'être choisis parmi le personnel d'une autorité de contrôle reconnue internationalement puisqu'ils auraient certainement ainsi accès aux ressources techniques et aux nouveaux importants développements. Le ou les expert(s) ayant l'expertise spécifique de la production et du contrôle devraient ainsi passer en revue les protocoles de libération des batchs soumis par le producteur.
- Etablir un arrangement avec un Laboratoire National de Contrôle, pour effectuer le test des échantillons considérés comme nécessaires par les consultants. Les consultants préparant les conseils et rapports devraient jouer le rôle d'agents du Gouvernement Malgache et ils doivent assumer sa responsabilité pour les décisions intervenant à partir de ces conseils.

L'élaboration d'un système de licence comme indiqué ci-dessus nécessite l'approbation du Gouvernement Malgache, et de la disponibilité financière et des experts pour supporter les activités proposées. En première approximation, on peut considérer que le coût d'échantillonnage et d'analyse serait probablement de l'ordre de US\$ 2,500 par batch (US\$ 400/lot) et 20 jours de consultants par an.

Cependant, les suggestions proposées ci-dessus doivent être considérées comme une réponse à court terme pour résoudre un problème existant car il n'y a pas, à première vue, d'élément de formation pour développer une expertise locale. De même qu'il ne serait pas efficace financièrement d'établir un Laboratoire National de Contrôle, il serait bénéficiaire de former une ou plusieurs personnes dans l'inspection pharmaceutique et dans les principes de la production de vaccins avec l'intention que l'inspection et les procédures d'évaluation peuvent-

être prises en compte par le Gouvernement autorisant une analyse indépendante par des laboratoires extérieurs.

Pour un résultat à succès du projet d'établissement du L-BCG à Madagascar, il est nécessaire qu'un système crédible de licence soit établi.

Si un tel système sur la base des propositions soulignées ci-dessus est acceptable en principe pour le Gouvernement Malgache et pour toutes les parties en présence, l'ONUDI est prête, si cela est requis, de faire ce qu'il y a lieu pour assurer un suivi des recommandations de l'expert et pour assister à l'élaboration d'un nouveau projet visant à la préparation d'un vaccin sûr et efficace dans de nouveaux locaux.