



RAPPORT DE LA QUATRIEME REUNION DU COMITE SUR LES ORTHOPOXVIROSES,  
GENEVE, 24-26 MARS 1986

Le Dr F. Assaad a ouvert la réunion au nom du Directeur général. Le Dr F. Fenner a été élu Président, le Dr S. S. Marennikova Vice-Président et le Dr K. Dumbell Rapporteur. La liste des participants, l'ordre du jour et les documents de travail font l'objet des annexes 1, 2 et 3.

Dans son allocution d'ouverture, le Dr Assaad a souligné que cette réunion était particulièrement importante. Une fois l'éradication de la variole ratifiée en 1980 par l'Assemblée mondiale de la Santé, l'Organisation mondiale de la Santé a mis en place un programme quinquennal pour exécuter les politiques post-éradication adoptées par l'Assemblée dans sa résolution WHA33.4. Ce programme, recommandé par la Commission mondiale pour la certification de l'éradication de la variole, était destiné à dissiper toute crainte de réapparition de la variole et à produire une documentation complète sur les efforts déployés. Les progrès accomplis par le programme post-éradication ont été passés en revue année après année. En 1981, s'est tenue une réunion sur la mise en oeuvre de la politique de post-éradication de la variole, suivie de trois réunions du Comité sur les Orthopoxviroses, du 3 au 5 mars 1982, du 15 au 17 mars 1983 et du 28 au 30 mars 1984. La présente réunion est la quatrième du Comité sur les Orthopoxviroses; elle avait pour tâche d'examiner la mise en oeuvre des 19 recommandations sur la politique de post-éradication faites à l'Assemblée mondiale de la Santé par la Commission mondiale et de recommander au Directeur général la politique à suivre à partir de 1986.

La réunion a donc examiné la mise en oeuvre de la politique de post-éradication, en accordant une attention particulière à l'état des stocks de virus variolique et à leur avenir, à la réserve d'urgence de vaccin antivariolique de l'OMS, à la surveillance de l'orthopoxvirose simienne de l'homme et aux progrès accomplis en matière de documentation sur le programme. Le rapport de la réunion s'articule autour de huit thèmes :

1. Politique de vaccination (Recommandations 1 et 2 de la Commission mondiale)
2. Stocks de vaccin (Recommandations 3, 4, 5 et 6 de la Commission mondiale)
3. Examen des cas suspects (Recommandations 7 et 8 de la Commission mondiale)
4. Laboratoires détenant des stocks de virus variolique (Recommandations 9 et 10 de la Commission mondiale)
5. Surveillance de l'orthopoxvirose simienne de l'homme et recherche sur cette maladie (Recommandation 11 de la Commission mondiale)
6. Recherches de laboratoire (Recommandations 12, 13, 14 et 15 de la Commission mondiale)
7. Documentation sur le programme d'éradication de la variole (Recommandations 16 et 17 de la Commission mondiale)
8. Coordination centrale au Siège de l'OMS (Recommandations 18 et 19 de la Commission mondiale).

1. Politique de vaccination

Recommandation 1. La vaccination antivariolique devrait être abandonnée dans tous les pays, sauf pour les chercheurs particulièrement exposés.

The issue of this document does not constitute formal publication. It should not be reviewed, abstracted, quoted or translated without the agreement of the World Health Organization. Authors alone are responsible for views expressed in signed articles.

Ce document ne constitue pas une publication. Il ne doit faire l'objet d'aucun compte rendu ou résumé ni d'aucune citation ou traduction sans l'autorisation de l'Organisation mondiale de la Santé. Les opinions exprimées dans les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

Recommandation 2. Le certificat international de vaccination antivariolique ne devrait plus être exigé d'aucun voyageur.

L'OMS a été informée que tous les Etats Membres avaient désormais mis fin à la vaccination systématique.

Aucun pays au monde n'exige plus de certificat de vaccination antivariolique des voyageurs internationaux.

Il ressort des derniers rapports reçus par l'OMS au sujet du nombre de doses de vaccin produites et distribuées par les laboratoires producteurs qu'en 1984, sept pays ont produit au total 3,8 millions de doses de vaccin antivariolique. Une partie de cette production était destinée à la vaccination du personnel militaire. Dix pays ont cependant informé l'OMS qu'ils avaient renoncé à vacciner leur personnel militaire contre la variole.

Des progrès importants ont été accomplis dans l'obtention par génie génétique de souches de virus vaccinal capables de susciter une immunité à l'égard de plusieurs agents infectieux. Le Comité s'attend que les essais sur l'homme de ces vaccins débutent sous peu et que plusieurs de ces souches de virus vaccinal puissent à l'avenir être produites et utilisées dans le cadre de programmes de vaccination. Il faut néanmoins distinguer clairement la vaccination antivariolique systématique, désormais universellement abandonnée, et l'utilisation de souches modifiées de virus vaccinal comme vecteurs dans le cadre de programmes de vaccination contre d'autres maladies. Cette nouvelle utilisation du virus vaccinal n'avait pas été prévue au moment où la Commission mondiale a formulé ses recommandations à l'OMS. Le Comité a été informé de la création par l'OMS d'un comité chargé de coordonner la mise au point d'antigènes vaccinaux par génie génétique sous les auspices des services d'appui en microbiologie et immunologie.

Le Comité a considéré que les recommandations 1 et 2 avaient été parfaitement suivies et félicité l'OMS de ce succès.

## 2. Stocks de vaccin

Recommandation 3. L'OMS doit prendre des dispositions pour que soient conservés dans deux pays, dans des dépôts frigorifiques, suffisamment de vaccin antivariolique lyophilisé pour vacciner 200 millions de personnes, ainsi que des stocks d'aiguilles bifurquées.

Recommandation 4. L'activité du vaccin stocké devra être vérifiée périodiquement.

Recommandation 5. Certains centres collaborateurs de l'OMS seront chargés de conserver des lots de semence du virus de la vaccine pour la préparation de vaccin antivariolique.

Recommandation 6. Les autorités sanitaires nationales des pays détenant des stocks de vaccin seront priées de faire connaître à l'OMS la quantité de vaccin détenue.

L'OMS conserve des stocks de vaccin antivariolique suffisants pour protéger 200 millions de personnes en utilisant des aiguilles bifurquées. Les 7,4 millions de doses conditionnées pour injection sans aiguille ont été détruites ainsi que l'avait recommandé le Comité, à sa troisième réunion, en 1984, et après consultation des pays qui avaient offert le vaccin. Les stocks restants sont entreposés dans deux centres à Genève et à Lausanne et des épreuves d'activité sont régulièrement effectuées pour s'assurer de la bonne qualité du vaccin.

Le Comité a été informé que plus de 102 millions de doses de vaccin antivariolique sont détenues par 22 pays et que les conditions de stockage d'au moins 80 % de ces stocks sont satisfaisantes. Considérant que près de dix ans se sont écoulés depuis le dernier cas de variole endémique et que l'orthopoxvirose simienne de l'homme ne s'est pas révélée poser un problème grave pour l'homme (voir section 5), le Comité estime qu'une situation d'urgence imprévue est désormais si improbable qu'il n'est plus nécessaire que l'OMS conserve une réserve mondiale de vaccin.

Le Comité a été informé que des lots de semence du virus vaccinal étaient toujours détenus par quatre centres collaborateurs OMS.

### 3. Examen des cas suspects

Recommandation 7. Afin de conserver la confiance du public à l'égard de l'éradication mondiale, il importe que les rumeurs de cas suspects de variole auxquelles il faut s'attendre dans de nombreux pays soient examinées de façon approfondie. L'information devra être, au besoin, communiquée à l'OMS pour pouvoir être transmise à la communauté mondiale.

Recommandation 8. L'OMS doit établir un système efficace pour coordonner les investigations sur les cas suspects de variole dans le monde entier et y participer. Il convient de conserver le registre international des rumeurs de variole.

Le Comité a été informé que le nombre de cas suspects de variole notifiés à l'OMS à la suite de rumeurs avait progressivement diminué, passant de 31 en 1980 à 10 en 1985. Les autorités nationales compétentes ont enquêté comme il le fallait sur ces cas suspects, avec l'aide des centres collaborateurs OMS et d'épidémiologistes de l'Organisation. Aucun ne s'est avéré être un cas de variole. Le Comité estime qu'il faut s'attendre à de nouvelles rumeurs mais que, dans la plupart des cas, les enquêtes peuvent en toute sécurité être confiées aux autorités médicales des Etats Membres, les compétences de l'OMS et son concours pouvant s'avérer nécessaires dans certains cas pour maintenir la confiance du public à l'égard de l'éradication.

### 4. Laboratoires détenant des stocks de virus variolique

Recommandation 9. Quatre centres collaborateurs de l'OMS au maximum seront autorisés à détenir et manipuler des stocks de virus variolique. Un centre collaborateur ne sera agréé que s'il possède des installations de haute sécurité. Chacun de ces centres fournira annuellement à l'OMS tous renseignements utiles sur les mesures de sécurité qu'il applique et sera régulièrement inspecté par l'OMS.

Recommandation 10. Les autres laboratoires seront priés de détruire tout stock de virus variolique qu'ils pourraient détenir ou de l'envoyer à un centre collaborateur OMS agréé.

Des équipes d'inspection de l'OMS se sont rendues dernièrement dans les deux laboratoires qui continuent de détenir des stocks de virus variolique, à savoir les Centers for Disease Control (Atlanta, Etats-Unis d'Amérique) (en novembre 1985) et l'Institut de Recherche sur les Préparations virales (Moscou, URSS) (janvier 1986). Les rapports d'inspection se sont révélés satisfaisants pour les deux laboratoires. L'un comme l'autre ont cessé de cultiver du virus variolique et aucun des deux laboratoires n'a l'intention à l'heure actuelle de reprendre des travaux comportant la culture de virus variolique.

Le Comité a examiné la question du maintien des stocks actuels de virus variolique. Il a noté que le génome du virus variolique pouvait être cloné dans des plasmides bactériens, au niveau de régions qui ne s'expriment pas, en vue d'études futures. L'ADN ainsi cloné suffirait aux fins d'archivage du virus variolique. Le Comité a été informé que des plasmides contenant l'ADN du virus variolique avaient été préparés au PHLS Centre for Applied Microbiology and Research de Porton Down (Salisbury, Royaume-Uni) et aux Centers for Disease Control (Atlanta, Etats-Unis d'Amérique). Ces plasmides sont classés au niveau 1 de sécurité biologique. On a procédé au clonage de l'ADN de deux souches de variole majeure (Harvey et Bangladesh), de deux souches de variole mineure (alastim) (Garcia et Butler) et d'une souche de variole mineure africaine (Somalie), mais les fragments terminaux réticulés n'ont absolument pas été clonés et toute la série des fragments internes de Butler est en cours de construction. Le Comité estime qu'il n'est pas essentiel de cloner les fragments terminaux réticulés mais qu'il serait souhaitable d'ajouter à la collection du matériel provenant d'une souche variolique d'Afrique occidentale. Les plasmides contenant des fragments d'ADN du virus variolique sont à la disposition des chercheurs qui voudraient les utiliser. Les demandes doivent être adressées à l'OMS, 1211 Genève 27 (Suisse). L'OMS transmettra les demandes au directeur du laboratoire qui détient les stocks de virus.

L'exécution de la décision de détruire tous les stocks de virus variolique existants pouvant être irrévocable, un membre du Comité a consulté avant la réunion une soixantaine de virologistes travaillant dans 21 pays. Cinq seulement ont estimé qu'il fallait conserver indéfiniment le virus variolique. Le détail des arguments présentés et l'analyse des opinions exprimées par ces virologistes figurent à l'annexe 4.

Ayant pris ces arguments en considération, le Comité estime que l'ADN cloné constituait un matériel de référence suffisant pour résoudre tout problème de diagnostic qui pourrait se poser à l'avenir au sujet de cas suspects de variole et que les recherches sur la variole impliquant la culture du virus ne sont plus justifiées. Ainsi, de l'avis du Comité, n'est-il plus nécessaire de conserver des stocks de virus variolique viable.

Le Comité a chaleureusement félicité l'OMS d'avoir mis en oeuvre la recommandation 9 dans une mesure qui va même au-delà de son contenu et d'avoir mis en oeuvre intégralement la recommandation 10.

#### 5. Surveillance de l'orthopoxvirose simienne et recherche sur cette maladie

Recommandation 11. En collaboration avec les services sanitaires nationaux, l'OMS doit organiser et soutenir un programme spécial de surveillance de l'orthopoxvirose simienne de l'homme, de son épidémiologie et de son écologie, dans les zones où son existence est reconnue. Ce programme devra être poursuivi jusqu'en 1985, date à laquelle on devra procéder à une nouvelle appréciation de la situation.

Les cas humains d'orthopoxvirose simienne observés depuis 1980 se répartissent comme suit : 8 cas en 1981; 39 cas en 1982; 84 cas en 1983; 89 cas en 1984; et 55 en 1985 (chiffre provisoire). Six cas parmi ceux dépistés en 1984 se sont produits en République centrafricaine, tous les autres s'étant produits au Zaïre. Aussi les études portant sur l'épidémiologie et l'écologie de l'orthopoxvirus simien se sont-elles concentrées sur les cinq régions du Zaïre où des cas avaient été observés les années précédentes.

La vaccination antivariolique systématique a été abandonnée au Zaïre en 1980, aussi une cohorte d'enfants vulnérables âgés aujourd'hui de 0 à 5 ans existe-t-elle dans toutes ces régions.

Le nombre de cas dépistés en 1983 et 1984 a été plus élevé que les années précédentes, mais l'on pense que cela est dû uniquement à l'amélioration de la surveillance. En 1985, le nombre de cas a baissé malgré l'augmentation du nombre d'enfants vulnérables; la répartition des cas par âge n'a pas changé et les taux d'atteinte secondaire ont diminué.

Un modèle stochastique a été mis au point sur la base des dossiers des cas secondaires survenus chez des contacts vaccinés ou pas et vivant ou non sous le même toit que le cas signal. Cette modélisation paraît valable dans la mesure où elle a permis des prévisions très proches des nombres observés. On a pu l'utiliser pour extrapoler la probabilité de propagation de l'orthopoxvirose simienne lorsque l'immunité vaccinale passera de 50 à 0 %. Le modèle prévoit en outre que même en l'absence de vaccination, les poussées épidémiques seraient autolimitées et n'auraient guère plus d'ampleur que les précédentes.

Les études écologiques sur le réservoir de l'orthopoxvirus simien ont progressé rapidement ces deux dernières années et ont permis notamment d'isoler pour la première fois le virus chez un animal capturé à l'état sauvage. Il s'agissait d'un petit écureuil (Funisciurus anerythrus), espèce courante dans les palmiers à huile que l'on trouve sur les terres agricoles séparant les villages de la forêt primaire.

Les recherches épidémiologiques laissent supposer que beaucoup d'orthopoxviroses simiennes de l'homme sont contractées dans cet environnement et la transmission du virus parmi les écureuils a été confirmée par le fait que de 14 à 20 % des 300 et quelque écureuils capturés dans cette région présentaient les anticorps spécifiques de l'orthopoxvirose simienne.

Une surveillance intensive a permis de couvrir une population d'environ 5 millions d'habitants. Etant donné la très faible incidence des cas humains d'orthopoxvirose simienne et compte tenu du fait que l'on est de plus en plus convaincu que le virus ne peut pas se propager par transmission interhumaine, le Comité estime que cette maladie ne pose pas de problème de santé important. Il est conforté dans cette opinion par le fait que des cas humains sporadiques se sont produits sur un laps de temps assez long sans qu'un variant qui permette la transmission interhumaine ne soit apparu.

Le Comité a félicité les auteurs des divers rapports sur la situation de l'orthopoxvirose simienne. Il a reconnu que l'orthopoxvirose simienne de l'homme et son écologie posent de nombreux problèmes encore irrésolus, et espère que les chercheurs continueront de s'y intéresser, tout en étant convaincu qu'après 1986, les priorités en la matière devront s'inscrire dans le contexte plus large des priorités de recherche en Afrique centrale et occidentale.

#### 6. Recherches de laboratoire

Recommandation 12. L'OMS doit continuer à encourager et coordonner les recherches sur les orthopoxvirus.

Recommandation 13. L'OMS doit continuer à faire exécuter dans ses centres collaborateurs des travaux de diagnostic et de recherche sur les orthopoxvirus.

Recommandation 14. Les chercheurs qui ne travaillent pas dans un centre collaborateur de l'OMS mais souhaitent faire, sur les virus de la variole ou de la variole blanche (whitepox), des expériences approuvées par le Comité OMS approprié, devraient pouvoir utiliser les installations spéciales d'un centre collaborateur OMS.

Recommandation 15. La recherche sur les poxvirus autres que le virus variolique ou le virus de la variole blanche devrait être bannie s'il existe un risque quelconque de contamination croisée avec ces deux agents.

Les deux centres collaborateurs OMS qui conservent du virus variolique ont abandonné les recherches impliquant la culture de virus variolique et n'envisagent aucune expérience de ce type.

Bien que les laboratoires engagés dans des recherches sur les poxvirus soient plus nombreux aujourd'hui qu'en 1980, les centres collaborateurs OMS d'Atlanta, de Moscou et de Tokyo ont encore un rôle important à jouer en mettant leurs compétences au service du diagnostic des cas suspects et en appuyant des études portant sur l'écologie de l'orthopoxvirus simien. Le Comité prévoit qu'une coopération se développera entre les centres collaborateurs OMS et les autres laboratoires intéressés par l'orthopoxvirose simienne et par la mise au point de nouvelles techniques applicables notamment au diagnostic sérologique. Le Comité a noté qu'une équipe japonaise s'est dernièrement rendue au Zaïre et y a conclu un accord bilatéral qui prévoit un appui aux activités de surveillance.

Le Comité a félicité l'OMS de la façon dont elle a su coordonner les activités de recherche et de diagnostic en laboratoire sur les orthopoxviroses depuis que l'éradication de la variole a été proclamée. Cela a permis d'accumuler des informations précieuses et contribué à établir avec certitude que l'éradication de la variole est complète.

#### 7. Documentation sur le programme d'éradication de la variole

Recommandation 16. L'OMS doit assurer la publication de documents adéquats traitant de la variole et de son éradication ainsi que des principes et méthodes applicables à d'autres programmes.

Recommandation 17. Toutes les données pertinentes, d'ordre scientifique, opérationnel et administratif, doivent être cataloguées et conservées comme archives au Siège de l'OMS et éventuellement dans d'autres centres intéressés par l'histoire de la médecine.

Le Comité a été informé que les travaux étaient maintenant bien avancés en vue de la publication d'un ouvrage intitulé "La variole et son éradication" qui devrait pouvoir sortir à temps pour le dixième anniversaire du dernier cas de variole endémique, c'est-à-dire en octobre 1987.

La plupart des dossiers concernant la variole ont été répertoriés par un archiviste professionnel, mais le Comité a noté que des travaux supplémentaires seront nécessaires dans ce domaine lorsque l'ouvrage "La variole et son éradication" sera achevé.

8. Coordination centrale au Siège de l'OMS

Recommandation 18. Une équipe interrégionale, comprenant au moins deux épidémiologistes ayant participé à la campagne d'éradication de la variole et du personnel de soutien, devra être maintenue au Siège de l'OMS jusqu'à la fin de 1985 au moins. Il faudra en outre désigner un agent de terrain supplémentaire pour s'occuper des zones où l'orthopoxvirose simienne de l'homme fait l'objet d'investigations.

Recommandation 19. L'OMS devra constituer un Comité sur les orthopoxviroses.

Le Comité a été informé que le service de l'Eradication de la Variole avait été maintenu au Siège de l'OMS, les effectifs étant approximativement ceux qui avaient été prévus. L'OMS prévoit de supprimer ce service fin 1987.

Comme il est indiqué plus haut, un Comité sur les orthopoxviroses a été créé en 1981 et s'est réuni en 1982, 1983, 1984 et 1986. Les membres de ce Comité ont estimé qu'il n'avait plus de raison d'être, mais que l'OMS devrait peut-être créer des comités spéciaux chargés, de temps à autre, d'examiner les problèmes particuliers qui pourraient se poser.

## CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Le Comité, ayant examiné de façon détaillée la mise en oeuvre des 19 recommandations formulées par la Commission mondiale, a conclu que le succès de l'éradication de la variole était assuré et que la mise en oeuvre des mesures recommandées par la Commission mondiale était pour ainsi dire achevée.

En octobre 1987, 10 ans se seront écoulés depuis le dernier cas de variole endémique - soit un laps de temps plus que suffisant pour que l'on puisse être totalement assuré que la variole naturelle ne fera pas sa réapparition. Entre avril 1986 et octobre 1987, plusieurs activités sont prévues : 1) la publication de l'ouvrage "La variole et son éradication"; 2) le clonage de fragments d'ADN provenant d'un certain nombre de nouvelles souches de virus variolique; 3) la poursuite avec le soutien de l'OMS, des études de terrain sur l'écologie de l'orthopoxvirus jusqu'à la fin de 1986, en espérant bien que d'autres institutions prendront ensuite le relai; enfin 4) les dispositions nécessaires seront prises pour archiver de façon permanente les dossiers du programme.

Recommandation 1

Le Comité recommande de convoquer, en octobre 1987, un comité spécial chargé de vérifier que les mesures énumérées au paragraphe précédent ont bien été prises, d'en informer l'Organisation et le Comité et d'approuver les recommandations ci-après :

- 1) Il n'est plus nécessaire de conserver une réserve de vaccin antivariolique et le maintien d'un stock mondial par l'OMS n'est plus indiqué. Les vaccins détenus par l'OMS devront être retournés aux donateurs qui en feront la demande.
- 2) Les laboratoires collaborateurs OMS devront conserver des stocks de virus de semence pour la préparation du vaccin.
- 3) Les stocks restants de virus variolique viable devront être détruits.
- 4) La vaccination antivariolique visant à protéger le personnel militaire contre la maladie devra être abandonnée.
- 5) Le Siège de l'OMS devra disposer de spécialistes chargés d'aider à l'étude des cas suspects de variole qui lui seraient notifiés à la suite de rumeurs; en outre, il coordonnera et soutiendra les activités des laboratoires collaborateurs chargés de vérifier le diagnostic, afin de maintenir la confiance des Etats Membres dans la réalité de l'éradication.
- 6) Il faudra encourager la poursuite des recherches sur l'orthopoxvirose simienne et les maladies apparentées hors de l'Organisation.

Recommandation 2

Pour faire en sorte que les activités prévues soient menées à bien en temps voulu, le Comité recommande fermement d'affecter au programme du personnel, des consultants et des ressources en quantité suffisante dès maintenant et jusqu'à la fin octobre 1987. Ce personnel et ces ressources sont nécessaires :

- 1) Pour assurer la publication de l'ouvrage "La variole et son éradication" avant le dixième anniversaire du dernier cas de variole endémique dans le monde le 26 octobre 1987.
- 2) Pour superviser le clonage de l'ADN du virus variolique.
- 3) Pour mener à bien en 1986 les études de terrain sur l'orthopoxvirose simienne soutenues par l'OMS au Zaïre.
- 4) Pour faire en sorte que des dispositions soient prises afin d'archiver de façon permanente les dossiers du programme d'éradication de la variole qui ont été réunis depuis 1980.

Recommandation 3

Le Comité recommande à l'OMS d'informer dès que possible l'ensemble de ses Etats Membres des recommandations soumises pour approbation en octobre 1987 afin qu'ils aient tous la possibilité de les examiner et de formuler des observations.

Quatrième réunion du Comité sur  
les Orthopoxviroses

Genève, 24-26 mars 1986

LISTE PROVISOIRE DES PARTICIPANTS

Membres du Comité sur les orthopoxviroses

Dr R. N. Basu<sup>1</sup>  
Director  
National Institute of Communicable  
Diseases  
P.O. Box 1492  
New Delhi 110054  
Inde

Dr F. Fenner  
The John Curtin School of Medical  
Research  
The Australian National University  
P.O. Box 334  
Canberra City, ACT 2601  
Australie

Dr Kalisa Ruti<sup>1</sup>  
Coordonnateur des Programmes OMS  
B.P. 1450  
Bujumbura  
Burundi

Dr K. R. Dumbell  
PHLS Centre for Applied  
Microbiology and Research  
Porton Down  
Royaume-Uni

Dr D. A. Henderson  
Dean, School of Hygiene and  
Public Health  
The Johns Hopkins University  
615 North Wolfe Street  
Baltimore, Maryland 21205  
Etats-Unis d'Amérique

Dr S. S. Marennikova  
Institut de recherche sur les préparations  
virales de Moscou  
1st Dubrovskaya ul. 15  
109088 Moscou  
URSS

Conseillers auprès du Comité

Dr I. Arita  
Directeur  
Hôpital national Kumamoto  
Ninomaru 1-5  
Kumamoto City 860  
Japon

Professeur P. N. Burgasov  
Ministre adjoint  
Ministère de la Santé de l'URSS  
Rahmanovskij per. 3  
101431 GSP Moscou K-51  
URSS

Dr P. Brès  
Institut Pasteur  
25, rue du Docteur Roux  
75724 Paris - Cedex 15  
France

Dr P. Greenaway  
Director  
Molecular Genetic Unit  
PHLS Centre for Applied  
Microbiology and Research  
Porton Down  
Royaume-Uni

<sup>1</sup> Empêché.

Dr Y. Ichihashi  
Département de Virologie  
Ecole de Médecine  
Université de Niigata  
Asahimachi  
Niigata 951  
Japon

Dr T. Kitamura  
Chef, Division des Agents pathogènes  
rars et des Poxvirus  
Institut national de la Santé  
Annexe Murayama  
4-7-1 Gakuen  
Musashimurayashi  
Tokyo 190-12  
Japon

Dr Mambu-ma Disu  
Directeur  
Programme élargi de vaccination  
P.O. Box 1899  
Kinshasa  
Zaïre

Dr J. Mason  
Director  
Centers for Disease Control  
Atlanta, Georgia 30333  
Etats-Unis d'Amérique

M. Florian H. Meier  
Ferme du Bois de Chênes  
1261 Genolier  
Suisse

Dr J. H. Nakano  
Chief, Poxvirus Laboratory  
Viral Exanthems and Herpes Virus  
Branch  
Division of Viral Diseases  
Center for Infectious Diseases  
Centers for Disease Control  
Atlanta, Georgia 30333  
Etats-Unis d'Amérique

Secrétariat de l'OMS

Siège :

Dr F. A. Assaad, Directeur, Division des Maladies transmissibles  
Dr Y. Ghendon, Virologue principal, services d'Appui en Microbiologie et Immunologie  
Dr B. Grab, Conseiller auprès de l'unité d'Eradication de la Variole  
Dr Z. Jezek, Chef de l'unité d'Eradication de la Variole  
Dr L. Khodakevich, Médecin, unité d'Eradication de la Variole  
Dr S. K. Litvinov, Sous-Directeur général<sup>1</sup>  
M. V. Oviatt, Coordonnateur, Programme spécial OMS de Mesures de Sécurité en Microbiologie  
M. M. Szczeniowski, Spécialiste technique, Projet de surveillance de l'orthopoxvirose  
simienne, Zaïre  
M. J. Wickett, Consultant, unité d'Eradication de la Variole

<sup>1</sup> Empêché.

Quatrième réunion du Comité sur  
les Orthopoxviroses

Genève, 24-26 mars 1986

ORDRE DU JOUR PROVISOIRE

<u>Heure</u>	<u>Point</u>	<u>Question</u>
<u>Lundi 24 mars 1986</u>		
9 heures	1	Ouverture de la réunion
	2	Désignation du Président et du Rapporteur
	3	Adoption de l'ordre du jour
	4	Introduction
9 h 30	5	Politique de vaccination (R 1 et 2)
	6	Stocks de vaccin (R 3, 4, 5, 6)
	7	Examen des cas suspects de variole (R 7 et 8)
	8	Laboratoires détenant des stocks de virus variolique (R 9 et 10)
10 h 30		Suspension de séance
11 heures	9	Conservation de stocks de virus variolique
12 h 30-14 heures		Déjeuner
14 heures		Divers
		Discussion sur la politique future - points 5, 6, 7, 8 et 9
15 h 30		Suspension de séance
16 heures	10	Surveillance de l'orthopoxvirose simienne de l'homme (R 11)
17 heures		Fin de la séance
<u>Mardi 25 mars 1986</u>		
8 h 30	10	Recherche sur l'orthopoxvirose simienne (suite de la R 11)
	11	Recherche de laboratoire (R 12, 13, 14 et 15) Etat actuel de la recherche
10 h 30		Suspension de séance
11 heures	12	Discussion sur l'avenir de la recherche - points 10 et 11
	13	Documentation sur le programme d'éradication de la variole (R 16, 17)
	14	Coordination centrale au Siège de l'OMS
12 h 30-14 heures		Déjeuner
14 heures	15	Divers
		Discussion sur les points 13, 14 et 15
15 h 30		Suspension de séance
15 h 45	16	Discussion et rédaction du rapport de la réunion
17 heures		Fin de la séance

Mercredi 26 mars 1986

9 heures	17	Mise au point définitive du rapport de la réunion
10 h 30		Suspension de séance
11 h 30	18	Clôture de la réunion
12 heures		Fin de la séance
13 h 30-16 heures		Réunion du Conseil de Rédaction au sujet de la monographie OMS "La variole et son éradication"
14 heures-17 heures		Réunion des chefs de centres collaborateurs OMS et des représentants du Zaïre

Quatrième réunion du Comité sur  
les OrthopoxvirosesGenève, 24-26 mars 1986DOCUMENTS DE TRAVAILDocument de travailRéalisé/Présenté par

## Numéro de série

WP 1	Status Report on Recommendations of the GCCSE Nos 1-8 (Vaccination policy, Reserve stock of vaccine, investigation of suspected smallpox cases)	Dr L. Khodakevich Mr J. Wickett
WP 2	Report on visit to WHO CC - Atlanta	Dr Z. Jezek Mr V. Oviatt
WP 3	Report on visit to WHO CC - Moscow	Mr V. Oviatt Dr Z. Jezek
WP 4	Retention of variola virus stock: Yes or No	Dr K. Dumbell
WP 5	Status Report on Current Research	Dr S. Marennikova
WP 6	Status Report on Current Research	Dr K. Dumbell
WP 7	Status Report on Current Research	Dr J. Nakano
WP 8	Status Report on Current Research	Dr T. Kitamura
WP 9	Immunological diagnosis of monkeypox virus infection by competitive antigen binding inhibition assay with monoclonal antibodies	Dr Y. Ichihashi Dr M. Oie
WP 10	Progress in comparative molecular biology of variola and monkeypox	Dr K. Dumbell Dr P. J. Greenaway
WP 11	Present orthopoxvirus problems in India	Dr R. N. Basu
WP 12	Status Report on Monkeypox Surveillance in Zaïre	Dr Mambu-ma-Disu Mr M. Szczeniowski
WP 13	Status Report on Human Monkeypox	Dr Z. Jezek Dr B. Grab
WP 14	Results on monkeypox virus ecology surveys	Dr L. Khodakevich Mr M. Szczeniowski
WP 15	Plans for ecological research on monkeypox virus	Dr L. Khodakevich Mr M. Szczeniowski
WP 16	Status Report on Japanese Bilateral Assistance to Monkeypox and VHF Surveillance in Zaïre	Dr T. Kitamura

WP 17	Stochastic model of the interhuman spread of monkeypox	Dr B. Grab Dr Z. Jezek Dr H. Dixon
WP 18	Fact sheets on WHO Monograph "Smallpox and its Eradication"	SME
WP 19	Status Report: Smallpox Eradication Surveillance, 1984-1985	SME

DOCUMENTATION DE BASE

BD 1	Rapports des réunions du Comité sur les Orthopoxviroses
BD 2	Instructions on management of suspected cases of smallpox and reserve stock of vaccine in post-smallpox eradication era
BD 3	WHO Collaborating Centres for Diagnosis and Research on Orthopoxviruses Laboratories Retaining Variola Virus and Inspection Visits
BD 4	Articles, rapports et documents sur l'orthopoxvirose simienne, 1984-1985
BD 5	Inventory List, March 1986

L'AVENIR DES STOCKS DE VIRUS VARIOLIQUE  
K. R. Dumbell

1. FAUT-IL CONSERVER INDEFINIMENT DES STOCKS DE VIRUS VARIOLIQUE ?

1.1 Historique et situation actuelle

Après que la transmission naturelle de la variole eut été interrompue en 1977, on s'est beaucoup inquiété des sources de contamination susceptibles d'être à l'origine d'une réapparition de la maladie, et notamment des nombreux laboratoires détenant des stocks de virus variolique. L'Organisation mondiale de la Santé est parvenue, au prix d'efforts considérables, à répertorier ces laboratoires et les a invités à détruire leurs stocks de virus variolique ou à les transférer dans les laboratoires de confinement à haute sécurité de ses centres collaborateurs. En 1982, le premier objectif avait été atteint et quatre laboratoires seulement détenaient encore du virus variolique; en 1984, il ne restait plus que deux laboratoires dont on savait qu'ils détenaient des stocks de virus variolique, à savoir l'Institut de Recherche sur les Préparations virales de Moscou (IVP) et les Centers for Disease Control d'Atlanta (CDC). Le CDC conserve sa propre collection de souches de virus variolique ainsi que des collections qui y ont été transférées par l'Armée de Terre des Etats-Unis d'Amérique, l'US Type Culture Collection de Rockville, les instituts nationaux de la santé du Japon et des Pays-Bas et le Dr Keith Dumbell, du Royaume-Uni.

La situation a été examinée en 1982 par le Comité OMS sur les Orthopoxviroses. A cette date, le virus variolique était encore utilisé dans le cadre de travaux de recherche importants et il avait été recommandé de reconsidérer la question des stocks de virus variolique à la quatrième réunion du Comité sur les Orthopoxviroses en mars 1986.

1.2 L'aspect politique

Le débat sur le maintien des stocks de virus variolique au cas où l'on en aurait besoin revêt des aspects tant politiques que scientifiques. D'un point de vue politique, il serait sans aucun doute préférable de détruire les stocks et l'on peut résumer ce point de vue de la façon suivante :

1.2.1 Le virus variolique, où qu'il soit conservé, représente au moins un danger potentiel de réintroduction de la variole endémique.

1.2.2 A la suite de l'éradication de la variole, la plupart des directeurs de laboratoires et des gouvernements ont accepté de détruire leurs stocks de virus variolique afin de prouver à la communauté mondiale qu'il ne subsistait plus aucune menace de réintroduction de la variole par cette voie. Toutefois, il avait également été convenu que des travaux de recherche supplémentaires portant sur le virus variolique étaient encore nécessaires pour parachever le programme d'éradication. Ces recherches seraient effectuées au maximum dans quatre laboratoires de confinement à haute sécurité, qui rendraient compte à l'OMS et seraient régulièrement contrôlés par elle.

1.2.3 La question revient périodiquement à l'Assemblée mondiale de la Santé de savoir si un laboratoire qui n'est pas activement engagé dans des recherches sur le virus de la variole doit en conserver des collections.

1.2.4 A l'heure actuelle (1986), il est entendu qu'aucune culture de virus variolique n'est en cours ou prévue dans aucun des deux laboratoires qui conservent encore du virus.

1.2.5 Grâce aux progrès de la biologie moléculaire depuis 1980, tous travaux futurs sur le virus variolique pourront être effectués sur des fragments d'ADN viral maintenus sous une forme non infectieuse dans des plasmides bactériens recombinants.

1.2.6 La conservation des archives elles-mêmes implique : des mesures de sécurité physique, des laboratoires de confinement, des visites d'inspection et, occasionnellement, des cultures destinées à vérifier la viabilité des stocks. Outre l'argument exprimé au point 1.2.1, la conservation du virus variolique dans ces conditions est coûteuse et cette dépense doit être justifiée.

1.2.7 Dans l'éventualité très improbable où la variole réapparaîtrait, le virus serait encore disponible. Dès lors que la variole ne réapparaîtrait pas, la conservation ou l'étude du virus variolique viable ne seraient plus justifiées.

### 1.3 Possibilités offertes par l'ADN du virus variolique cloné dans des plasmides recombinants à la recherche

1.3.1 Les orthopoxvirus présentent d'importantes réactions sérologiques croisées y compris dans les épreuves de neutralisation et l'analyse de l'ADN est devenue le principal critère de subdivision du genre en espèces. On pourrait identifier tout orthopoxvirus nouvellement isolé en comparant la structure de son ADN à celle des espèces connues. Il n'est donc pas nécessaire de continuer à cultiver le virus variolique à titre de "témoin" puisque l'information nécessaire est disponible sous forme de cartes publiées et pourrait être complétée si nécessaire par une caractérisation plus poussée de l'ADN cloné.

1.3.2 L'analyse de l'ADN cloné par la technique des hétéroduplex ou par séquençage permet de reconnaître et d'analyser aussi bien les régions homologues que les régions hétérologues. Le cas échéant, certaines séquences pourraient être insérées dans les sites d'expression de vecteurs appropriés afin d'obtenir des échantillons de produits de traduction, tels que par exemple les antigènes spécifiques qui pourraient s'avérer nécessaires pour des épreuves sérologiques. De telles expériences nécessiteraient des systèmes de confinement plus stricts que pour la propagation de l'ADN cloné dans un vecteur qui ne l'exprime pas.

1.3.3 Théoriquement, les techniques qui ont été utilisées pour insérer du matériel génétique étranger dans le virus vaccinal pourraient également être utilisées pour insérer une séquence particulière de virus variolique dans un autre poxvirus afin de construire un poxvirus fonctionnel exprimant un élément précis du virus variolique. Cette manipulation est théoriquement possible, mais toute autorité nationale chargée de contrôler les travaux portant sur des agents pathogènes dangereux ou utilisant le génie génétique serait amenée à réglementer très rigoureusement un projet de recherche de cette nature.

### 1.4 Limites des études sur le virus variolique au moyen de l'ADN cloné

1.4.1 A l'heure actuelle, les fragments terminaux réticulés de l'ADN viral n'ont pas encore été clonés. Cela a cependant déjà été fait dans le cas du virus vaccinal et de l'orthopoxvirus bovin et devrait être possible pour le virus variolique.

1.4.2 L'ADN de quatre ou cinq souches de virus variolique, notamment d'isolement du virus de la variole majeure et de la variole mineure, a déjà été cloné, mais l'échantillon n'est peut-être pas entièrement représentatif.

1.4.3 Comme nous l'avons indiqué au paragraphe 1.3.2, il serait possible d'obtenir une protéine du virus variolique codée par l'ADN cloné. Cependant à l'heure actuelle, le seul moyen immédiatement utilisable pour produire des antigènes spécifiques serait la culture de virus varioliques viables.

1.4.4 Certains travaux, notamment l'analyse de la mosaïque antigénique à la surface du virion variolique, ne seraient possibles qu'en utilisant le virus variolique intact.

### 1.5 Propositions

Etant donné qu'aucun argument de poids ne peut être avancé en faveur de la conservation du virus variolique, il est proposé :

1.5.1 de décider en principe la destruction de tous les stocks de virus varioliques restants;

1.5.2 d'obtenir le consentement de toutes les parties qui détiennent des droits de propriété sur les stocks de virus variolique existants.

1.5.3 de reporter la destruction effective à une date déterminée afin de permettre :

1.5.3.1 Le clonage des fragments terminaux de l'ADN d'au moins une souche de virus variolique.

1.5.3.2 Le clonage de l'ADN d'autres souches de virus variolique afin de constituer, comme convenu, une collection représentative.

## 2. ELARGISSEMENT DE LA CONSULTATION

### 2.1 Diffusion des avis exprimés à la section 1

Les opinions résumées à la section 1 ci-dessus ont été communiquées avec une lettre de couverture à 61 personnes (57 virologistes et 4 personnes ayant participé étroitement aux aspects virologiques du programme d'éradication). On leur a demandé de préciser dans quelle mesure ils approuvaient ou désapprouvaient les mesures proposées et d'exposer leurs arguments pour ou contre. Sur les 61 personnes contactées, 38 ont répondu. Beaucoup ont consulté des collègues; le nom et l'opinion d'une vingtaine d'autres personnes figurent donc également dans l'analyse. On trouvera au tableau 1 la répartition des destinataires et des personnes qui ont répondu, par pays.

### 2.2 Opinions concordantes des personnes interrogées

Les réponses émanant de virologistes de nombreux pays ayant des activités allant de l'enseignement à la santé publique et qui ont participé à des degrés divers à la campagne d'éradication de la variole expriment un net consensus.

#### 2.2.1 Destruction des stocks restants de virus variolique

Cinquante-huit personnes se sont prononcées. Cinquante-trois ont estimé qu'il n'était pas nécessaire de conserver indéfiniment des stocks de virus variolique. Cinq se sont déclarées favorables à la conservation du virus variolique pour les raisons ci-après :

2.2.1.1 L'absence totale de stocks non déclarés ne pourra jamais être établie de façon absolument certaine, aussi serait-il préférable de conserver ouvertement quelques stocks plutôt que de garder un doute au sujet de leur destruction.

2.2.1.2 Certaines expériences théoriquement possibles sur l'ADN cloné ne sont pas immédiatement réalisables.

2.2.1.3 La conservation du virus variolique dans quelques laboratoires de confinement de haute sécurité représente un risque et une dépense négligeables. Il n'y a donc pas de raison d'éliminer l'espèce et de supprimer toutes les possibilités de travaux sur cette espèce au cas où une raison imprévue les rendrait nécessaires à l'avenir.

2.2.1.4 L'une des personnes interrogées maintient qu'il se peut que le virus variolique soit encore en circulation dans la nature chez l'homme et le singe et que sa destruction est donc inutile.

#### 2.2.2 Choix de la date de destruction

Quelques virologistes estimaient que les arguments avancés en faveur de la destruction du virus l'emportaient de peu mais se sont montrés réticents à prendre une décision aussi irrévocable. Ils voulaient que la destruction soit reportée jusqu'au moment où l'on aura pu obtenir de l'ADN cloné à partir du génome d'une sélection de souches représentative. Quelques-uns sont même allés plus loin. Ainsi, l'un d'eux s'est montré inflexible, estimant que les fragments terminaux de l'ADN d'au moins une souche devaient être clonés, deux autres virologistes ont demandé qu'on leur montre comment obtenir des polypeptides varioliques à partir de l'ADN cloné; deux personnes souhaitaient que la destruction soit retardée indéfiniment et envisagée à nouveau au bout de 10 ans (une réponse) ou bien après la fin des travaux de biologie moléculaire portant sur le séquençage de l'ADN (une réponse).

### 2.2.3 Contrôle de l'ADN cloné

Deux virologistes ont estimé qu'il était inutile de détruire le virus si l'on ne détruisait pas également l'ADN cloné; un autre pense qu'aucun laboratoire ne devrait être autorisé à conserver de l'ADN cloné couvrant l'ensemble du génome du virus variolique. Ces arguments ne s'appliquent donc pas au risque direct lié à la manipulation de virus variolique viable, qui est inévitable, mais au risque d'abus auquel peut donner lieu un matériel susceptible d'être manipulé en toute sécurité. Si l'on admet ces arguments, il faut alors proscrire l'énergie nucléaire, les pesticides dangereux et de nombreuses autres activités humaines.

### 2.2.4 Contrôle de la destruction

2.2.4.1 Douze personnes interrogées ont exprimé la crainte que l'on ait laissé subsister quelques ampoules de virus variolique lors des opérations de destruction des stocks qui ont eu lieu il y a quelques années à l'IPV et au CDC. Cette crainte a été ravivée par la récente découverte à Londres de six ampoules dont on soupçonnait qu'elles contenaient du virus variolique et qui dataient de 1952. Il a été suggéré que l'OMS demande à tous les laboratoires dont on sait qu'ils détiennent des stocks de virus variolique de vérifier à nouveau tous leurs stocks de virus et de s'assurer qu'aucune ampoule de virus variolique n'a été oubliée. Etant donné que le virus variolique peut se conserver des années à des températures inférieures à zéro, il a également été proposé par un virologiste de vider et de désinfecter à fond tous les congélateurs qui ont pu contenir du matériel variolique, afin de faire en sorte qu'aucun reste de virus variolique provenant d'une ampoule qui aurait été brisée ou qui aurait coulé ne subsiste.

2.2.4.2 Il a été suggéré dans certaines réponses que l'OMS exige des gouvernements des Etats Membres la garantie qu'il n'existe aucun stock de virus variolique non déclaré sur leur territoire, détenu par un organisme militaire ou autre. Il faut observer cependant qu'une telle garantie pourrait se révéler très embarrassante pour le pays si l'on venait à trouver par la suite des stocks qui auraient été oubliés; d'autre part, de telles garanties ne rassureraient pas complètement tout le monde.

2.2.4.3 Il serait plus réaliste pour l'OMS de vérifier auprès de chaque Etat Membre :

- a) si les forces armées de cet Etat sont encore vaccinées contre la variole;
- b) si cet Etat s'engagerait à abandonner la vaccination de ses forces armées à une date fixée au cas où les autres Etats Membres prendraient le même engagement.

## 3. CONCLUSIONS

3.1 Si l'absence de transmission naturelle du virus variolique chez l'homme et l'animal se confirme, les expériences nécessitant du virus variolique viable ne seront plus justifiées.

3.2 L'ADN cloné du virus variolique permet de nombreuses recherches sur celui-ci; les expériences qui ne sont pas possibles dans ces conditions ne sont plus justifiées.

3.3 Dans l'éventualité, très improbable, d'une réapparition de la transmission naturelle de la variole clinique, le virus responsable (virus variolique présumé) pourrait être à nouveau disponible.

3.4 Les cartes du génome variolique dont on dispose déjà, l'existence d'ADN variolique cloné et la connaissance de plus en plus détaillée que l'on a du génome du virus variolique à partir de l'ADN cloné constituent une référence suffisante pour les comparaisons au cas où l'on isolerait à l'avenir un poxvirus étroitement apparenté au virus de la variole.

3.5 L'ADN cloné de quelques souches représentatives de virus variolique peut à tout moment être entièrement séquencé et constitué donc un matériel d'archive suffisant pour cette espèce d'orthopoxvirus.

3.6 Le risque physique lié à la conservation de stocks de virus variolique de référence dans quelques laboratoires de confinement à haute sécurité est minime, mais les retombées politiques sont considérables. Jusqu'à présent, les raisons scientifiques qui justifiaient la conservation du virus variolique avaient toujours primé sur les raisons politiques invoquées pour sa destruction; or ce n'est plus le cas désormais.

TABLEAU 1

Pays	Nombre de lettres envoyées	Nombre de réponses reçues	Réponses supplémentaires (avec nom de l'auteur)
Royaume-Uni	7	5	10
France	3	3	2
République fédérale d'Allemagne	4	2	-
Suède	3	2	-
Pays-Bas	4	4	3
Belgique	1	1	-
Pologne	2	-	-
Tchécoslovaquie	1	-	-
URSS	4	1	-
Hongrie	2	1	-
Etats-Unis d'Amérique	6	4	1
Canada	2	1	1
Brésil	1	1	1
Japon	3	2	-
Hong Kong	1	1	-
Thaïlande	1	1	1
Indonésie	1	1	-
Bangladesh	1	-	-
Inde	3	2	1
Australie	3	2	-
Nouvelle-Zélande	1	1	-
Israël	1	1	-
Koweït	1	-	-
Kenya	1	1	-
Nigeria	1	-	-
Côte d'Ivoire	1	-	-
Zaïre	1	-	-
Afrique du Sud	1	1	-
TOTAL	61	38	20