



# ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

CONSEIL EXECUTIF  
Cent neuvième session  
Point 3.14 de l'ordre du jour provisoire

EB109/17  
20 décembre 2001

## **Eradication de la variole : destruction des stocks de virus variolique**

### **Rapport du Secrétariat**

1. En mai 1999, la Cinquante-Deuxième Assemblée mondiale de la Santé a autorisé, par la résolution WHA52.10, le maintien temporaire, jusqu'en 2002 au plus tard, des stocks existants de virus variolique dans les deux sites actuels,<sup>1</sup> aux fins de la poursuite des travaux de recherche internationaux. La résolution priait également le Directeur général :

*1) de nommer un nouveau groupe d'experts qui décidera des recherches qui doivent être effectuées, le cas échéant, pour arriver à un consensus mondial sur la date de la destruction des stocks existants de virus variolique, et qui sera chargé :*

- a) de conseiller l'OMS sur toutes les mesures à prendre concernant le virus variolique ;*
- b) d'élaborer un plan de recherche pour les travaux prioritaires sur le virus variolique ;*
- c) de concevoir un mécanisme de notification des résultats des recherches à la communauté sanitaire mondiale ;*
- d) de préparer un calendrier d'inspection pour confirmer le confinement rigoureux des stocks existants et garantir un environnement de recherche sûr pour les travaux sur le virus variolique, et de formuler des recommandations sur ces points ;*

*2) de faciliter l'entière participation aux travaux du nouveau groupe d'experts d'un nombre limité de spécialistes scientifiques et de la santé publique, ressortissants d'Etats Membres de chacune des Régions de l'OMS ;*

*3) de faire rapport sur les recommandations initiales et les plans du groupe d'experts, y compris les dépenses y afférentes incombant à l'OMS, au Conseil exécutif à sa cent sixième session en mai 2000, à condition que des fonds extérieurs aient été fournis à cet effet ;*

---

<sup>1</sup> Centres de Lutte contre la Maladie, Atlanta, Géorgie (Etats-Unis d'Amérique) et Centre de Recherche de l'Etat sur la Virologie et la Biotechnologie, Koltsovo, région de Novossibirsk, Fédération de Russie.

4) *de présenter un rapport détaillé, y compris l'état d'avancement du programme de recherche sur le virus variolique, au Conseil exécutif et à l'Assemblée de la Santé dès que possible, mais en tout état de cause pas plus tard qu'en 2002, et de faire des recommandations au Conseil exécutif et à l'Assemblée de la Santé au sujet des propositions du groupe d'experts concernant la date de la destruction finale des stocks restants de virus variolique.*

2. Le Comité consultatif OMS de la Recherche sur le Virus variolique, composé de 16 membres de toutes les Régions de l'OMS et conseillé par une dizaine de spécialistes scientifiques de domaines tels que la santé publique, la recherche fondamentale appliquée ou les organismes de réglementation, a ensuite été créé et s'est réuni trois fois. Les rapports de ses deux premières réunions ont déjà été soumis à l'Assemblée de la Santé.<sup>1</sup> Le présent document contient le rapport de la troisième réunion (Genève, 3 et 4 décembre 2001).

### **TROISIEME REUNION DU COMITE CONSULTATIF OMS DE LA RECHERCHE SUR LE VIRUS VARIOLIQUE**

3. Le Comité a décidé que, malgré les progrès considérables de la recherche sur le virus variolique, des éléments importants de ces travaux, et notamment l'amélioration et l'utilisation d'un modèle animal mis au point en 2001 et le développement d'antiviraux, avaient peu de chances d'être achevés avant la fin 2002. En outre, au cours du vaste débat qui a eu lieu sur l'existence potentielle d'un modèle animal, l'opportunité de recherches supplémentaires nécessitant l'accès au virus variolique vivant après la date prévue de destruction des stocks en 2002 a été avancée.

4. La principale recommandation du Comité a donc été qu'il fallait envisager sérieusement de repousser la date prévue pour la destruction des stocks de virus variolique afin de permettre l'achèvement de l'essentiel des recherches. En outre, ces recherches supplémentaires sur le virus variolique vivant devraient continuer d'être suivies de près et passées en revue sous les auspices de l'OMS, et des mesures devraient être prises pour faire en sorte que toutes les recherches approuvées restent axées sur les résultats et limitées dans le temps et soient périodiquement réexaminées.

5. **Examen des souches de virus variolique conservées dans les deux conservatoires.** Il a été noté précédemment que les Centres de Lutte contre la Maladie détenaient 451 isolements viraux obtenus sur différents continents et dans divers pays lorsque la variole était endémique.<sup>2</sup> L'examen actuel et les études dont il a été rendu compte à la réunion se sont concentrés sur une cinquantaine d'isolements de la collection russe qui ne figuraient pas dans la collection américaine. Sur ces isolements, 23 souches provenant de prélèvements effectués au niveau des croûtes cicatricielles et des échantillons lyophilisés étaient viables en culture tissulaire. L'isolement de l'ADN à partir de ces souches se poursuit ; 2 génomes ont déjà été entièrement clonés et au moins 5 autres le seront d'ici la fin 2002. Le Comité a décidé qu'avant cette date, il faudrait envisager la nécessité de conserver toute la gamme des isolements actuellement disponibles dans ces deux centres.

6. **Diagnostic reposant sur l'étude de l'ADN.** Plusieurs méthodes ont été mises au point récemment qui permettent une détection très sensible de l'ADN du virus variolique et permettent également de

---

<sup>1</sup> Documents A53/27 et A54/16.

<sup>2</sup> Document A54/16.

distinguer cet ADN de celui des autres orthopoxvirus, la plus prometteuse étant l'analyse par amplification génique (PCR) du polymorphisme de la longueur des fragments de restriction, la PCR multiplex et la PCR en temps réel au moyen de sondes fluorogéniques. Certains de ces tests ont été utilisés pour le diagnostic de certitude d'une infection récente par un orthopoxvirus non variolique contractée au laboratoire.

7. Les résultats obtenus montrent que l'analyse par amplification monogénique du polymorphisme de la longueur des fragments de restriction et la PCR multiplex sont utiles pour détecter le virus variolique dans les échantillons cliniques. Le Comité a constaté que, si la PCR en temps réel était une méthode plus sensible et pouvait donc déceler l'infection à un stade plus précoce, elle nécessitait le recours à un matériel coûteux et, jusqu'ici, ne permettait pas toujours de distinguer les différentes espèces d'orthopoxvirus. Une PCR étendue à l'analyse du polymorphisme de la longueur des fragments de restriction s'est révélée utile pour définir l'origine d'un isolement, mais pourrait nécessiter le passage préalable en culture tissulaire des échantillons cliniques.

8. Le Comité a pris acte des progrès importants accomplis dans le domaine du diagnostic moléculaire, mais a estimé qu'il était encore possible d'améliorer la sensibilité des tests disponibles. Par exemple, il serait utile de savoir comment déceler une infection précoce par le virus variolique au stade prodromique. On pourrait par ailleurs viser en dernier ressort la mise au point d'un matériel portatif manuel relativement bon marché pour déceler l'ADN du virus variolique et diagnostiquer l'infection.

9. Afin de faire progresser ces travaux importants, le Comité a encouragé les chercheurs à mettre en commun les réactifs de diagnostic, les principales amorces utilisées pour les différentes PCR et les protocoles d'étude le cas échéant. Cette coopération serait particulièrement utile pour renforcer les capacités des différents pays en matière de détection et de diagnostic rapides et fiables de l'infection par le virus variolique.

10. **Séquençage de l'ADN du virus variolique.** Le Comité a été informé que les génomes complets de 7 isollements supplémentaires du virus variolique avaient été séquencés, ce qui porte le nombre total de séquences génomiques complètes à 10 (9 souches de variole majeure et une souche de variole mineure). Les séquences ont été très bien conservées. Pour répondre aux critiques arguant que ce résultat était la conséquence d'un passage en culture tissulaire, le Comité a suggéré de réfléchir plus avant au séquençage de l'ADN directement à partir des croûtes. Le degré connu de virulence des isollements n'a pas encore été corrélé avec les variations observées dans les séquences.

11. Le Comité a constaté qu'un volume considérable d'informations sur les séquences de l'ADN des virus varioliques était désormais disponible. Après discussion, il a été convenu que la poursuite du séquençage des extrémités plus variables du génome primait sur l'obtention de séquences d'autres génomes entiers. Ce serait utile aux fins d'expertise médico-légale en cas de propagation délibérée des virus varioliques, et il faudrait conserver à cette fin de l'ADN de référence.

12. **Epreuves sérologiques.** Des anticorps monoclonaux et polyclonaux dirigés contre le virus de la vaccine ont été utilisés dans divers titrages immunoenzymatiques afin d'en évaluer l'utilité pour la détection des antigènes varioliques. Les anticorps polyclonaux permettent de déceler toutes les souches virales plus facilement que les anticorps monoclonaux actuellement disponibles, mais, si ces méthodes semblent relativement sensibles, elles ne rendent pas facile la détection de tous les isollements viraux. Le Comité a conclu qu'une épreuve sérologique propre au virus variolique pourrait compléter utilement les techniques de diagnostic moléculaire, en particulier comme seconde méthode de détection. Les tests disponibles doivent néanmoins être plus largement validés.

13. **Modèles animaux.** Le Comité a été informé du succès de l'infection de macaques cynomolgus au moyen de deux souches différentes de virus variolique injectées par voie intraveineuse, ou par voie intraveineuse et aérosol. La maladie provoquée a en commun plusieurs signes pathologiques avec la variole humaine, mais l'évolution est beaucoup plus rapide et la dose de virus nécessaire pour entraîner l'infection par voie intraveineuse est particulièrement élevée.

14. Des études supplémentaires sont nécessaires pour améliorer et valider ce modèle animal, mais les travaux devraient s'étendre au-delà de 2002. Ce modèle simien pourrait être utilisé à titre expérimental dans le cadre d'études prophylactiques ou thérapeutiques avec le virus variolique vivant et pourrait également permettre de mettre au point de bons réactifs de diagnostic. Parallèlement, on recherche également d'autres modèles animaux, en particulier en infectant des singes avec le virus de l'orthopoxvirose simienne et des rongeurs avec le virus de la variole bovine, afin d'obtenir des données plus en rapport avec les modèles utilisant le virus variolique.

15. **Mise au point de médicaments.** La plupart des études ont jusqu'ici porté principalement sur l'efficacité du cidofovir contre les poxvirus. Ce composé possède une activité démontrable contre la variole bovine chez la souris et contre l'orthopoxvirose simienne chez le singe. Aux Etats-Unis d'Amérique, le cidofovir peut être utilisé en situation d'urgence comme nouveau médicament expérimental pour traiter des manifestations postvaccinales indésirables importantes survenant avec l'actuel vaccin antivariolique, et dans l'éventualité improbable d'une réémergence de la variole.

16. Le dépistage *in vitro* d'autres entités chimiques a permis d'identifier plus de 140 autres composés ayant une activité antivirale dirigée contre les poxvirus. On a découvert que certains d'entre eux avaient une activité sélective, inhibant un ou plusieurs orthopoxvirus, mais pas nécessairement le virus variolique, ce qui vient encore renforcer le postulat selon lequel il faut avoir accès au virus variolique vivant pour pouvoir cibler efficacement d'autres composés chefs de file. La plupart des composés actifs identifiés jusqu'ici visent l'ADN-polymérase virale et l'on considère qu'il est important d'identifier d'autres produits géniques viraux pouvant se prêter à une intervention pharmacologique.

17. **Mise au point d'un vaccin.** Le Comité a décidé que la meilleure protection contre la variole était la vaccination. Cette stratégie a été mise en oeuvre avec succès pendant le programme d'éradication, mais un nombre important de réactions indésirables est associé au vaccin antivariolique actuellement disponible. Aussi, si le vaccin actuel a fait la preuve de son efficacité et de son utilité, des améliorations seraient nécessaires, en particulier pour faciliter une vaccination sûre et efficace des groupes vulnérables de la population (les personnes immunodéprimées, les personnes âgées, les femmes enceintes et les enfants souffrant d'eczéma).

18. Le Comité a donc encouragé la définition de nouvelles recherches sur les stratégies vaccinales susceptibles d'utiliser des souches du virus de la vaccine plus atténuées, des vaccins sous-unités ou autres approches prometteuses, y compris les vaccins à ADN. Les résultats dont il a été rendu compte à la réunion et dans de nombreuses publications sur des virus de la vaccine atténués recombinés codant pour des antigènes d'autres germes pathogènes montrent l'intérêt potentiel de ces autres stratégies pour la mise au point d'un vaccin. Il a été reconnu que l'accès au virus variolique vivant serait nécessaire pour évaluer l'efficacité des nouveaux vaccins améliorés contre la variole et obtenir à terme leur homologation.

19. **Conclusions et recommandations.** Le Comité a reconnu que des progrès importants avaient été faits dans la recherche médicale sur le virus variolique. Toutefois il a conclu que beaucoup de travaux de recherche fondamentale ne seront pas achevés avant fin 2002. Il a donc estimé que de plus amples recherches finalisées, s'étendant au-delà de la date de destruction prévue de 2002, se justifiaient pour que

la population mondiale puisse être convenablement préparée dans l'éventualité, improbable mais potentiellement catastrophique, d'une réémergence de la variole.

20. Il a en outre été recommandé que le Comité consultatif actuel poursuive son travail de surveillance et d'examen de tous les travaux de recherche portant sur le virus variolique vivant et que des mesures soient prises pour faire en sorte que toutes les recherches approuvées restent orientées sur des résultats et limitées dans le temps.

## **RECOMMANDATIONS DU DIRECTEUR GENERAL**

21. Ayant pris note du rapport du Comité consultatif de la Recherche sur le Virus variolique, et notamment des recommandations concernant les priorités de la recherche, et de sa conclusion, à savoir que le programme de recherche ne sera pas achevé avant fin 2002, le Directeur général recommande :

- que le Comité consultatif OMS de la Recherche sur le Virus variolique continue de contrôler le programme de recherche sur le virus variolique et que le programme de recherche soit exécuté de façon ouverte et transparente ;
- que le programme de recherche soit achevé aussi rapidement que possible et qu'une nouvelle date de destruction proposée soit fixée lorsque les réalisations et les résultats de la recherche permettront d'atteindre un consensus sur la date de destruction des stocks de virus variolique ;
- que des inspections régulières portant sur la sécurité biologique des installations de stockage et de recherche soient poursuivies afin de confirmer que les stocks existants sont soumis à un confinement strict et d'assurer un environnement sans danger pour les chercheurs travaillant sur le virus de la variole ;
- selon les progrès accomplis, qu'un rapport sur les recherches en cours soit soumis au Conseil exécutif et à l'Assemblée de la Santé dans deux ou trois ans.

## **MESURES A PRENDRE PAR LE CONSEIL EXECUTIF**

22. Le Conseil exécutif est invité à prendre note du rapport et à approuver les recommandations du Directeur général.

= = =