



Eradication de la variole : destruction des stocks de virus variolique

Rapport du Secrétariat

1. En mai 1999, l'Assemblée de la Santé a décidé, dans sa résolution WHA52.10, d'autoriser le maintien temporaire, mais au plus tard jusqu'en 2002, des stocks existants de virus variolique dans les sites actuels¹ pour permettre la poursuite des travaux de recherche internationaux. L'Assemblée a prié le Directeur général de nommer un nouveau groupe d'experts qui serait chargé de décider des recherches à effectuer, le cas échéant, pour arriver à un consensus mondial sur la date de la destruction des stocks existants de virus variolique.
2. Conformément à cette résolution, un nouveau groupe d'experts – le Comité consultatif OMS de la recherche sur le virus variolique – composé de 16 membres de différents pays représentant toutes les Régions de l'OMS, a donc été désigné. A sa première réunion (Genève, 6 au 9 décembre 1999), à laquelle ont assisté également dix conseillers représentant des instituts de recherche fondamentale et appliquée et des organismes de réglementation, le Comité a d'abord souligné la nécessité d'exécuter de nouveaux travaux de recherche sur le virus variolique afin de parvenir à un consensus sur la date de destruction des stocks de virus. Le Comité a estimé que de nouvelles recherches d'ampleur limitée sur le virus variolique pouvaient se justifier, mais qu'elles ne devraient en aucun cas se prolonger au-delà de fin 2002. Le Comité a ensuite convenu des domaines prioritaires et de la nature des recherches futures.
3. **Information sur les séquences d'ADN.** On a fait valoir que l'information dont on dispose actuellement sur les séquences était insuffisante pour parvenir à un consensus pour toute la gamme des souches virales disponibles. Le Comité a conclu qu'il conviendrait de déterminer des séquences génomiques entières d'autres souches de variole mineure et majeure, en particulier Congo 70 et Somalia 77, et que de nouvelles clonothèques devraient être établies pour certaines souches. Les chercheurs souhaitant entreprendre ces études devront établir un programme de travail ne dépassant pas la fin de 2002.
4. **Tests diagnostiques.** La nécessité de pouvoir disposer de nouvelles techniques permettant de mettre en évidence le virus variolique au cas où la variole ferait sa réapparition a été débattue. Des

¹ Centre collaborateur OMS pour la variole et autres orthopoxviroses, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Etats-Unis d'Amérique ; Centre collaborateur OMS pour le diagnostic des orthopoxviroses, Centre de Recherche de l'Etat russe sur la Virologie et la Biotechnologie, Koltsovo, région de Novossibirsk, Fédération de Russie.

méthodes innovantes de diagnostic et de détection des agents infectieux ont été mises au point et certaines ont déjà été incorporées dans les matériels les plus récents. Ces techniques et matériels permettent de déceler les infections précocement et avec une grande sensibilité, mais demandent encore à être validées dans le cas du virus de la variole dans des conditions de terrain simulées, ce qui nécessitera l'accès à des stocks de virus vivant. Le Comité a recommandé que la validation des tests et du matériel de détection/diagnostic soit effectuée au moyen de virus variolique vivant si nécessaire. Il faudra confirmer la sensibilité des méthodes et mettre au point des protocoles pour permettre le diagnostic précoce au moyen d'échantillons cliniques facilement disponibles.

5. **Médicaments antiviraux.** Plusieurs membres du Comité ont estimé que des antiviraux étaient nécessaires pour traiter la variole clinique. Certaines molécules prometteuses ont déjà été identifiées, mais il faudrait poursuivre les travaux pour en améliorer les formulations. Pour obtenir l'approbation des autorités de réglementation dans certains pays, des données non cliniques d'efficacité provenant d'études sur des modèles animaux et sur des cultures de cellules infectées seront sans doute nécessaires pour les médicaments à utiliser en cas d'infection variolique. D'autres membres du Comité ont estimé qu'un antiviral serait également utile pour traiter les complications rares de la vaccination antivariolique utilisant le virus de la vaccine. Le Comité a donc recommandé d'encourager les travaux qui permettraient de mettre au point des médicaments pour le traitement de la vaccine évolutive et d'achever le programme de développement portant sur les molécules prometteuses, ainsi que tous les travaux visant à obtenir l'approbation d'ici 2002 nécessitant un accès au virus vivant. Il a été recommandé d'établir des points de repère qui permettraient à des observateurs indépendants d'évaluer les progrès accomplis.

6. **Globulines hyperimmunes et anticorps neutralisants.** Le Comité a noté que les disponibilités de globulines hyperimmunes et d'anticorps neutralisants dirigés contre les deux formes infectieuses du virus variolique étaient extrêmement limitées. Ces préparations pourraient avoir des utilisations thérapeutiques ou prophylactiques. Or, on dispose de relativement peu d'anticorps monoclonaux et il pourrait être utile de disposer d'un plus grand nombre de produits pour le diagnostic. Il faudrait pouvoir accéder aux stocks de virus vivant aux premiers stades de production des anticorps monoclonaux ou si, par exemple, des systèmes de mise en évidence des phages devaient être mis au point. Le Comité a recommandé l'établissement d'un programme limité dans le temps pour la production d'anticorps monoclonaux.

7. **Vaccins.** Les arguments en faveur de la poursuite des travaux pour le développement de vaccins reposent sur l'opinion selon laquelle un vaccin tout aussi efficace mais plus sûr serait nécessaire. On a fait observer que de nouvelles préparations vaccinales obtenues sur culture tissulaire étaient nécessaires, car les anciennes méthodes de production (par scarification chez l'animal) n'étaient plus acceptées dans certains pays. En outre, les vaccins antivarioliques nouveaux ou innovants (incapables de réplication, recombinants, etc.) devront être approuvés par les autorités de réglementation des différents pays, ce qui nécessitera des données de validation basées sur le virus variolique vivant. Il a été décidé que la production d'un vaccin obtenu sur culture tissulaire utilisant une souche de vaccine validée était la meilleure solution, mais qu'elle ne devrait pas exclure la mise au point d'un vaccin secondaire susceptible d'être utilisé dans les populations à risque. On a fait valoir qu'il ne fallait pas décourager la recherche sur ces autres vaccins, mais qu'ils ne recevraient pas nécessairement l'autorisation de mise sur le marché dans certains pays. De nouveaux travaux sur la mise au point de vaccins devraient pouvoir être effectués, mais ils ne devraient pas être tributaires de l'accès aux stocks de virus variolique vivant. Les nouveaux vaccins obtenus sur culture tissulaire utilisant des souches de virus de la vaccine d'une efficacité démontrée sont considérés comme moins susceptibles de devoir être validés au moyen de virus vivant pour être approuvés par les autorités de réglementation.

8. **Modèles animaux.** On a fait valoir que la réglementation relative à l'introduction de nouveaux médicaments exigerait de fournir des données non cliniques d'efficacité sur des modèles animaux infectés par le virus variolique. Des travaux seront donc nécessaires pour mettre au point ces modèles, par opposition aux modèles de substitution (tels que le virus de l'ectromélie chez la souris, ou l'orthopoxvirus simien chez le singe). Des travaux étaient déjà prévus afin d'évaluer l'utilité du singe cynomolgus à cette fin. On a constaté que d'autres animaux (souriceaux à la mamelle, souris transgéniques) pourraient être des hôtes appropriés pour la réplication du virus. Il est donc justifié d'effectuer des travaux visant à mettre au point un modèle animal acceptable qui pourrait être infecté par le virus variolique. L'existence d'un modèle animal validé serait également utile pour évaluer la sensibilité et la spécificité des tests diagnostiques.

9. La plupart des participants ont accepté les arguments en faveur d'une recherche dans ce domaine, mais ont noté que la recherche sur le virus variolique se poursuivait depuis des décennies et n'avait toujours pas permis d'identifier un modèle animal approprié. On peut donc douter que l'on parvienne à mettre au point un modèle susceptible de produire des données qui pourraient être directement corrélées avec l'infection chez l'homme. Le Comité a recommandé d'entreprendre des études limitées de la sensibilité des primates non humains et d'autres espèces à l'infection par certains virus varioliques dont les séquences génomiques sont susceptibles d'être déterminées. Un plan de travail limité dans le temps, définissant espèces, souches de virus variolique, doses et voies d'inoculation, devrait être établi. On devrait s'efforcer de mettre au point le plus tôt possible un modèle animal efficace pour faciliter l'évaluation des antiviraux, des vaccins et des tests diagnostiques.

10. Certains membres ont jugé très important de continuer à soutenir la recherche fondamentale au moyen de virus variolique vivant afin de mieux comprendre tous les aspects de la pathobiologie de cet agent pathogène pour l'homme. D'autres ont estimé que ce type de recherche n'occuperait pas un rang de priorité élevé et que, pour obtenir des résultats significatifs, il faudrait disposer d'un modèle animal approprié, condition qui ne pouvait être garantie. On a suggéré d'abandonner l'examen de cet aspect d'un éventuel programme de recherche car on pouvait obtenir un grand nombre d'informations au moyen d'autres orthopoxvirus. Le Comité a noté cependant que de nouvelles recherches sur les virus varioliques étaient proposées et que, tant que ces recherches se dérouleraient, des travaux d'ordre plus fondamental pourraient être poursuivis parallèlement, à condition que ceux-ci ne soient pas à échéance indéterminée. Des plans de travail prévoyant des recherches fondamentales limitées dans le temps, assortis de calendriers et de points de repère, devraient être établis.

11. **Supervision de la recherche.** Enfin, il a été recommandé qu'un sous-comité scientifique de l'OMS soit chargé de superviser la recherche future sur le virus variolique. Les membres de ce sous-comité feraient partie du Comité consultatif de la recherche sur le virus variolique. Il a été recommandé en outre que le sous-comité soit composé de cinq membres, dont un membre de chacun des deux centres collaborateurs qui détiennent du virus variolique et où la totalité des travaux approuvés seront exécutés.

12. Comme précisé dans la résolution WHA52.10, le financement de la recherche incombera aux Etats Membres de l'OMS ou à d'autres organismes nationaux ou internationaux qui souhaiteraient financer de tels travaux. Le sous-comité scientifique recevra et évaluera les propositions de recherche avant de les soumettre aux organismes de financement, afin de vérifier que les travaux proposés correspondent aux priorités de recherche et au calendrier fixés par le Comité consultatif. Les propositions de recherche devront être examinées dans un délai de quatre semaines à partir de la date de réception.

13. Les chercheurs souhaitant effectuer des recherches sur le virus variolique devront être autorisés par les centres collaborateurs OMS d'Atlanta et de Koltsovo à y effectuer leurs travaux.

MESURES A PRENDRE PAR LE CONSEIL EXECUTIF

14. Le Conseil est invité à prendre note du rapport.

= = =