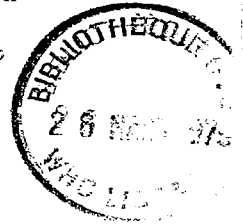




REPORT OF CONSULTATION ON THE JUSTIFICATION FOR RETENTION AND USE OF
VARIOLA VIRUS IN THE POST ERADICATION ERA



1. Introduction

Transmission of endemic smallpox has apparently been interrupted all over the world, the last known case having occurred in Somalia in October 1977. It is anticipated that global eradication will be certified by December 1979. The potential danger of the retention of variola virus in laboratories was high-lighted by the occurrence of two cases of smallpox in Birmingham in August 1978. With these matters in mind the first meeting of the Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication recommended that "an expert group to report to the Global Commission should be convened by WHO during 1979, to investigate whether retention of variola viruses is justified after global smallpox eradication has been completed, and if justified to identify the need for and nature of any research to be conducted".

The meeting was held in Geneva on 27-28 February 1979 and was attended by those listed in Annex 1.

Dr I.D. Ladnyi, Assistant Director-General of WHO, opened the meeting; Dr W.K. Joklik was designated Chairman and Dr F. Fenner, Rapporteur.

To provide background information, presentations were made on the current status of the global smallpox eradication programme, on laboratories retaining virus, on the situation relating to human monkeypox and monkeypox and whitepox viruses, and on the attitudes of the public and of scientists concerning the retention of variola virus. Documents available to the meeting are listed in Annex 2.

2. Matters considered by the Consultation

2.1 Whether further research work with variola virus* is justified.

2.2 If further research work is justified:

2.2.1 the kinds of research which should or should not be carried out;

2.2.2 what strains of variola virus should be retained, under what conditions and in what number and what kind of laboratories.

2.3 The time frame of the recommendations of the Consultation.

3. Background information related to recommendations of the Consultation

3.1 Possible animal reservoir of variola virus. The strategy and tactics of the Smallpox Eradication Programme have been based on the assumption that humans are the only reservoir of variola virus. In 1964 two strains of a virus indistinguishable from variola virus were

* Wherever variola virus is mentioned, it includes the so-called "whitepox" and "wild whitepox" viruses, which cannot be distinguished by any laboratory test from variola virus although their pathogenicity for man is unknown. (See also Report of the Workshop on Safety Measures in Laboratories Retaining Variola Virus (SME/77.2)).

The issue of this document does not constitute formal publication. It should not be reviewed, abstracted or quoted 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 sans l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les opinions exprimées dans les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

recovered from monkey kidney cells in a diagnostic laboratory. These isolates were called "wild whitepox" (or "whitepox") viruses because of their pock-forming appearance on CAM, compared with monkeypox virus. Subsequently, four strains of "wild whitepox" virus were recovered from four different animals caught in the wild in Zaire between 1971 and 1975. All these strains, when subjected to a variety of laboratory tests, could not be distinguished from variola virus.

Another orthopoxvirus called monkeypox virus has been isolated from non-human primates in European and North American laboratories on ten separate occasions between 1958 and 1968. This virus is clearly distinguishable from variola virus by laboratory tests. Since 1970 it has been recognized that monkeypox virus can produce a disease in man clinically indistinguishable from smallpox. Thirty-seven cases of human monkeypox have been recognized in West and Central Africa between 1970 and 1978. The disease differs from smallpox in that it does not appear to spread easily between susceptible (non-vaccinated) humans.

In 1978 an investigator reported that viruses having many of the laboratory characters of whitepox virus could be isolated from cultures of monkeypox viruses. A consultation of expert virologists, meeting in November 1978, considered this finding and related issues and made specific recommendations pertaining to research with variola virus and related orthopoxviruses (SME/78.20).

3.2 Danger of retaining variola virus stocks. If there is no animal reservoir of variola virus, the only possible source of recurrence of smallpox is material held in laboratories. Some scientists and public health workers believed that this risk should be removed by the destruction of all stocks of variola virus.

3.3 Sites for retention of variola virus stocks. If variola virus is retained, there would be advantages in locating all variola virus stocks in a single laboratory, with maximum containment facilities. Research workers wishing to carry out experiments with variola virus would then have to do the work in that laboratory. There were practical difficulties in moving quickly to this situation, but the number of laboratories holding variola virus stocks should be reduced to the minimum number possible, as rapidly as possible.

3.4 Long-term need for "reference" strains of variola virus. Even if "whitepox virus" does not prove to be important as a potential animal reservoir of variola virus, other animal orthopoxviruses may become a threat to human health at some future time. Some scientists believed that "reference strains" of variola virus, or perhaps non-living material derived from variola virus, should be retained into the indefinite future to allow comparisons of such "new pathogens" with variola virus to be made.

3.5 Need to conserve variola virus for future scientific studies. Although most scientists agreed that currently no research other than work devoted strictly to promotion of the Smallpox Eradication Programme could be justified, it was impossible to forecast what future scientific discoveries might be made that would make it useful to carry out experimental studies with variola virus. Some scientists believed that strains of variola virus should therefore be retained for an indefinite period.

4. Recommendations

After careful consideration of the matters outlined above, the Consultation unanimously supported the following recommendations:

4.1 The Consultation agreed that the retention of variola virus stocks, even in maximum containment laboratories, carried a very small risk that further cases or outbreaks of smallpox could originate from such sources. This risk could be completely removed by the destruction of all stocks of variola virus. Nevertheless, the Consultation concluded that retention of stocks of variola virus for a period of up to three years from the time of its meeting could be justified on scientific grounds. The Consultation endorsed the recommendations for research on variola virus and related orthopoxviruses contained in the Report of the

Informal Consultation on Monkeypox, Whitepox and Related Poxviruses held on 9-10 November, 1978 (SME/78.20).

4.2 The Consultation recommended that not more than four laboratories retain variola virus stocks. Each such laboratory should be a WHO Collaborating Centre equipped with maximum containment facilities.

4.3 The Consultation recognized that national governments had the responsibility of ensuring safety in laboratories, but recommended that each laboratory retaining variola virus stocks should be inspected at intervals of no more than two years by WHO staff and consultants, who would evaluate their safety in terms of WHO guidelines.

4.4 The Consultation recommended that WHO should convene a meeting of scientists to decide which strains of virus should be retained. All strains not specifically recommended for retention should be destroyed. WHO should maintain a full inventory of all retained variola virus strains.

4.5 The Consultation recommended that the situation concerning retention of variola virus should be regularly reviewed by a group of experts convened by WHO. The first such review should be conducted not later than February 1982.

4.6 The Consultation recommended that research with variola virus should be restricted to studies that are of direct value to the Smallpox Eradication Programme (including research related to a possible animal reservoir of variola virus), and should be subject to advice and approval of an expert group appointed by WHO.

WHO/SE/79.135

page 4

ANNEX 1

LIST OF PARTICIPANTS

Professor O.G. Andzhaparidze
Director
Research Institute of Virus Preparations
1 Dubrovskaya 15
Moscow 109088
USSR

Professor W. Arber
Professor of Microbiology
Biozentrum
Abteilung Mikrobiologie
Der Universität Basel
Klingelbergstrasse 70
CH-4056 Basel
Switzerland

Professor F. Fenner
Director
Centre for Resource and Environmental Studies
The Australian National University
Box, 4, P.O.,
Canberra, A.C.T. 2500
Australia

Professor S. Halter
Secrétaire général du Ministère de la Santé
publique et de la Famille, a.b.s. de
Monsieur le Chef du Service des Relations
internationales, Ministère de la Santé
publique et de la Famille
Cité administrative de l'Etat
Quartier Esplanade, 6
B-1010 Bruxelles
Belgium

Professor W.K. Joklik
Department of Microbiology and Immunology
Duke University Medical Centre
Durham
North Carolina 27707
USA

Professor R.A. Shooter
Department of Medical Microbiology
St Bartholomew's Hospital
West Smithfield
London EC1A 7BE
U.K.

WHO Headquarters staff:

Dr J.G. Breman, SME
Mr R. Evans, SME
Dr A. Gromyko, SME
Mr R. Hauge, SME
Dr I. Ladnyi, ADG

Mr J. Magee, SME
Mr V. Oviatt, SMM
Mr J. Wickett, SME
Dr A. Zahra, CDS

DOCUMENTS AVAILABLE TO THE CONSULTATION

1. Monkeypox and Whitepox Viruses in West and Central Africa
Bull. World Health Organ. Vol. 53, 1976
2. Report of the First Meeting of the Global Commission for the Certification of
Smallpox Eradication
WHO/SE/78.132
3. Laboratories with Variola Virus Stocks
Global Commission Working Paper 78.46
4. Post-Eradication Strategy: Virological Aspects
Global Commission Working Paper 78.51
5. Report of Informal Consultation on Monkeypox, Whitepox and Related Poxviruses
Global Commission Working Paper 78.48B (SME/78.20)
6. Laboratory Aspects of the Monkeypox Virus/Whitepox Virus Problem
Global Commission Working Paper 78.48A
7. White Variants derived from Poxviruses
Informal Consultation on Monkeypox, Whitepox and Related Poxviruses, WP5
8. Human Monkeypox: Update 1978
Global Commission Working Paper 78.47
9. Comments by Dr D. Nathans, The Johns Hopkins University, Baltimore, USA
10. Extract from the New York Times Magazine
(A view by a reporter 4 February 1979)
11. Terms of Reference of this Consultation; and Related Recommendations of the
Global Commission (F.F)
12. Matters for Consideration and Recommendation (F.F)
13. Diagram: Genome maps of vaccinia, red cowpox and white cowpox viruses; from an
article by L.C. Archard and M. Mackett (in press)
14. Possible Needs for Variola Virus in Diagnosis and Research (F.F)
15. Background Information on the Recovery of "Whitepox" viruses (F.F)
16. Weekly Epidemiological Record, No.1, 1979, pp.1-6
17. Report of a Workshop Meeting on Safety Measures in Laboratories Retaining
Variola Virus
SME/77.2



RAPPORT D'UNE CONSULTATION SUR LES JUSTIFICATIONS DE LA DETENTION ET DE L'EMPLOI
DU VIRUS VARIOLIQUE AU-DELA DE L'ERADICATION

1. Introduction

Selon toute apparence, la transmission de la variole endémique est interrompue sur toute la surface du globe, le dernier cas connu s'étant produit en Somalie en octobre 1977. On escompte que l'éradication mondiale pourra être certifiée en décembre 1979. Le danger éventuel que pourrait faire courir la détention de virus variolique dans les laboratoires s'est trouvé porté au premier rang de l'actualité par la survenue de deux cas de variole à Birmingham, en août 1978. Compte tenu de cet ensemble de circonstances, la première réunion de la Commission mondiale pour la Certification de l'Eradication de la Variole a recommandé "que l'OMS convoque en 1979 un groupe d'experts chargé d'examiner, à l'intention de la Commission mondiale, si le maintien de stocks de virus variolique se justifiera une fois réalisée l'éradication mondiale de la variole et, dans l'affirmative, de déterminer la nature des recherches dont le besoin pourrait se faire sentir".

La réunion s'est tenue à Genève les 27 et 28 février 1979 avec la participation des personnes énumérées à l'annexe 1.

C'est le Dr I. D. Ladnyi, Sous-Directeur général de l'OMS, qui a déclaré ouverte la réunion, le Dr W. K. Joklik assurant la présidence et le Dr F. Fenner faisant fonction de Rapporteur.

Afin de situer le problème, des communications ont été entendues sur la situation présente du Programme mondial d'éradication de la variole, sur les laboratoires qui détiennent du virus, sur la situation à l'égard du monkeypox humain et des virus du monkeypox et du whitepox, ainsi que sur l'attitude du public et des scientifiques à l'égard de la conservation du virus variolique. On trouvera à l'annexe 2 la liste des documents mis à la disposition des participants.

2. Questions examinées par la consultation

2.1 Problème de savoir si la poursuite des travaux de recherche sur le virus variolique¹ se justifie.

2.2 Dans l'affirmative :

2.2.1 les types de recherche à entreprendre et à ne pas entreprendre

2.2.2 les souches de virus variolique à conserver, dans quelles conditions, à combien d'exemplaires et dans quel genre de laboratoires.

2.3 Le cadre temporel des recommandations de la consultation.

¹ Chaque fois que l'on parle ici de virus variolique sont également englobés les virus du "whitepox" et du "whitepox sauvage", impossible à distinguer du virus variolique par quelque méthode de laboratoire que ce soit, mais dont la pathogénicité pour l'homme est inconnue. (Voir également le Rapport de l'Atelier sur les mesures de sécurité à observer dans les laboratoires conservant du virus variolique (SME/77.2).)

3. Informations de fond relatives aux recommandations de la consultation

3.1 Existence éventuelle de réservoirs animaux du virus variolique. La stratégie et la tactique du Programme d'éradication de la variole reposent sur cette hypothèse que les humains sont le seul réservoir de virus variolique. En 1964, deux souches d'un virus impossible à distinguer du virus variolique ont été prélevées sur des cellules de rein de singe dans un laboratoire de diagnostic. Ces isoléments ont reçu le nom de virus du "whitepox sauvage" (ou "whitepox") en raison de leur aspect pustuleux sur la membrane chorio-allantoïdienne, par comparaison avec le virus du monkeypox. Par la suite, quatre souches de virus du "whitepox sauvage" ont été isolées sur quatre animaux différents, capturés à l'état sauvage au Zaïre entre 1971 et 1975. Toutes ces souches, en étant soumises à diverses épreuves de laboratoire, n'ont pas pu être distinguées du virus variolique.

Un autre orthopoxvirus, appelé virus du monkeypox, a été isolé sur des primates non humains dans des laboratoires d'Europe et d'Amérique du Nord à dix reprises différentes, entre 1958 et 1968. Les épreuves de laboratoire permettent de le distinguer nettement du virus variolique. Depuis 1970, on admet que le virus du monkeypox peut déterminer chez l'homme une maladie cliniquement impossible à distinguer de la variole. Trente-sept cas de monkeypox humain ont été attestés en Afrique occidentale et en Afrique centrale de 1970 à 1978. La maladie se distingue de la variole en cela qu'elle ne semble pas se propager facilement entre humains sensibles (non vaccinés).

En 1978, un chercheur signalait que des virus présentant bon nombre des caractéristiques de laboratoire du virus du whitepox pouvaient être isolés sur des cultures de virus du monkeypox. Une consultation d'experts virologues, réunie en novembre 1978, s'est intéressée à cette découverte ainsi qu'à d'autres questions voisines et a formulé des recommandations précises concernant la recherche sur le virus variolique et les orthopoxvirus apparentés (SME/78.20).

3.2 Danger que comporte la détention de stocks de virus variolique. S'il n'existe pas de réservoir animal du virus variolique, seul le matériel conservé dans les laboratoires serait susceptible de donner lieu à une réapparition de la variole. Certains scientifiques et certains spécialistes de la santé publique estiment qu'il conviendrait d'éliminer ce risque en détruisant tous les stocks de virus variolique.

3.3 Lieux retenus pour la détention des stocks de virus variolique. Si l'on doit conserver du virus variolique, il y aurait avantage à entreposer tous les stocks de virus variolique dans un seul laboratoire présentant, du point de vue du confinement, un maximum de garanties. Les chercheurs qui souhaiteraient procéder à des expériences sur le virus variolique seraient tenus de travailler dans ce laboratoire. La mise à exécution rapide de ce projet se heurte à des difficultés pratiques, ce qui n'empêche que le nombre des laboratoires détenant des stocks de virus variolique devrait être réduit le plus rapidement possible au minimum.

3.4 Besoins à long terme de souches de virus variolique aux fins de référence. Même si "le virus du whitepox" ne se révèle pas important comme éventuel réservoir animal du virus variolique, d'autres orthopoxvirus animaux pourraient, à l'avenir, constituer une menace pour la santé de l'homme. Certains scientifiques estiment que des "souches de référence" de virus variolique, ou peut-être du matériel non vivant dérivé du virus variolique, devraient être conservés indéfiniment afin de pouvoir comparer d'éventuels "pathogènes nouveaux" avec le virus variolique.

3.5 Nécessité de conserver du virus variolique pour les études scientifiques futures. Encore que la plupart des scientifiques admettent que, pour le moment, les seules recherches justifiées sont celles qui concernent strictement le Programme d'éradication de la variole, il est impossible de prédire si, un jour venant, telle ou telle découverte scientifique n'amènera pas les chercheurs à vouloir expérimenter sur le virus variolique. C'est pourquoi certains scientifiques estiment qu'il conviendrait de conserver indéfiniment des souches de virus variolique.

4. Recommandations

Après avoir soigneusement pesé les problèmes évoqués ci-dessus, les membres de la consultation ont appuyé à l'unanimité les recommandations suivantes.

4.1 Les participants à la consultation ont admis que la conservation de stocks de virus variolique, même dans des laboratoires présentant les meilleures garanties, comportait un risque, encore qu'extrêmement faible, de voir un jour des cas ou des poussées épidémiques de variole se produire à partir de ces sources. On pourrait éliminer complètement ce risque en détruisant tous les stocks de virus variolique. Néanmoins, les participants sont parvenus à la conclusion que la conservation de stocks de virus variolique pendant une période de trois ans au maximum à compter de la date de la présente réunion pouvait être justifiée pour des motifs scientifiques. La consultation a fait siennes les recommandations relatives à la recherche sur le virus variolique et les orthopoxvirus apparentés contenues dans le rapport de la consultation non officielle sur le monkeypox, le whitepox, et les poxvirus voisins qui s'est tenue les 9 et 10 novembre 1978 (SME/78.20).

4.2 La consultation a recommandé que quatre laboratoires au maximum conservent des stocks de virus variolique. Chacun de ces laboratoires doit être un centre collaborateur OMS doté des équipements de confinement présentant les meilleures garanties.

4.3 La consultation a admis que c'était aux gouvernements qu'il appartenait de garantir la sécurité de leurs laboratoires, mais elle a recommandé que chacun des laboratoires qui conserveraient des stocks de virus variolique soit inspecté tous les deux ans au moins par des fonctionnaires et des consultants de l'OMS qui en apprécieraient la sécurité en fonction des directives de l'OMS.

4.4 La consultation a recommandé que l'OMS convoque une réunion de scientifiques en vue de décider quelles souches de virus il conviendrait de conserver. Toutes les souches dont la conservation ne serait pas nommément recommandée devraient être détruites. L'OMS devra tenir l'inventaire complet de toutes les souches de virus variolique ainsi conservées.

4.5 La consultation a recommandé que la situation à l'égard de la conservation du virus variolique soit régulièrement examinée par un groupe d'experts convoqués par l'OMS. Le premier de ces examens devrait avoir lieu en février 1982 au plus tard.

4.6 La consultation a recommandé que les recherches sur le virus variolique se bornent aux études intéressant directement le Programme d'éradication de la variole (y compris les recherches concernant un éventuel réservoir animal de virus variolique), et qu'elles soient soumises à l'avis et à l'approbation d'un groupe d'experts nommés par l'OMS.

LISTE DES PARTICIPANTS

Professeur O. G. Andzhaparidze
Directeur
Institut de Recherche sur les Préparations
virales
1 Dubrovskaya 15
Moscou 109088
URSS

Professeur W. Arber
Professeur de Microbiologie
Biozentrum
Abteilung Mikrobiologie
Der Universität Basel
Klingelbergstrasse 70
CH-4056 Bâle
Suisse

Professeur F. Fenner
Director
Centre for Resource and Environmental Studies
The Australian National University
Box, 4, P.O.,
Canberra, A.C.T. 2500
Australie

Professeur S. Halter
Secrétaire général du Ministère de la Santé
publique et de la Famille, a.b.s. de
Monsieur le Chef du Service des Relations
internationales, Ministère de la Santé
publique et de la Famille
Cité administrative de l'Etat
Quartier Esplanade, 6
B-1010 Bruxelles
Belgique

Professeur W. K. Joklik
Department of Microbiology and Immunology
Duke University Medical Centre
Durham
North Carolina 27707
Etats-Unis d'Amérique

Professeur R. A. Shooter
Department of Medical Microbiology
St Bartholomew's Hospital
West Smithfield
Londres EC1A 7BE
Royaume-Uni

Fonctionnaires du Siège de l'OMS :

Dr J. G. Breman, SME
M. R. Evans, SME
Dr A. Gromyko, SME
M. R. Hauge, SME
Dr I. Ladnyi, ADG

M. J. Magee, SME
M. V. Oviatt, SMM
M. J. Wickett, SME
Dr A. Zahra, CDS

DOCUMENTS MIS A LA DISPOSITION DES PARTICIPANTS

1. Virus "monkeypox" et "whitepox" en Afrique occidentale et centrale
Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, Vol. 53, 1976 (article en anglais avec résumé en français)
2. Rapport de la première réunion de la Commission mondiale pour la Certification de l'Eradication de la Variole
WHO/SE/78.132
3. Laboratories with Variola Virus Stocks
Document de travail de la Commission mondiale 78.46
4. Post-Eradication Strategy: Virological Aspects
Document de travail de la Commission mondiale 78.51
5. Report of Informal Consultation on Monkeypox, Whitepox and Related Poxviruses
Document de travail de la Commission mondiale 78.48B (SME/78.20)
6. Laboratory Aspects of the Monkeypox Virus/Whitepox Virus Problem
Document de travail de la Commission mondiale 78.48A
7. White Variants derived from Poxviruses
Informal Consultation on Monkeypox, Whitepox and Related Poxviruses, WP5
8. Human Monkeypox: Update 1978
Document de travail de la Commission mondiale 78.47
9. Comments by Dr D. Nathans, The Johns Hopkins University, Baltimore, USA
10. Extrait du New York Times
(Point de vue d'un journaliste en date du 4 février 1979)
11. Terms of Reference of this Consultation; and Related Recommendations of the Global Commission (F.F)
12. Matters for Consideration and Recommendation (F.F)
13. Diagram: Genome maps of vaccinia, red cowpox and white cowpox viruses; from an article by L. C. Archard and M. Mackett (sous presse)
14. Possible Needs for Variola Virus in Diagnosis and Research (F.F)
15. Background Information on the Recovery of "Whitepox" viruses (F.F)
16. Relevé épidémiologique hebdomadaire, N° 1, 1979, pp. 1-6
17. Report of a Workshop Meeting on Safety Measures in Laboratories Retaining Variola Virus
SME/77.2