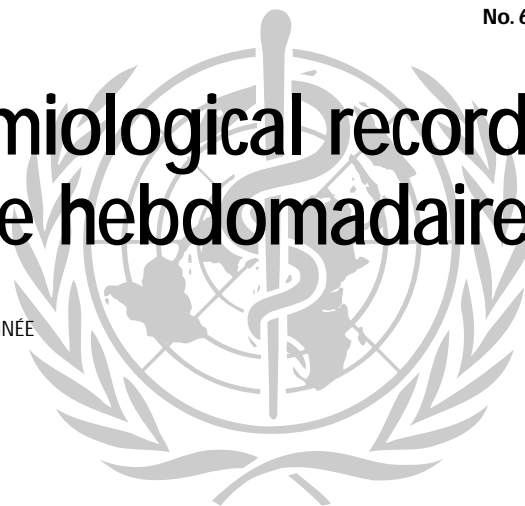


# Weekly epidemiological record

## Relevé épidémiologique hebdomadaire

11 FEBRUARY 2000, 75th YEAR / 11 FEVRIER 2000, 75<sup>e</sup> ANNÉE

No. 6, 2000, 75, 45–52

<http://www.who.int/wer>

### Contents

- 45 Outbreak news
- 45 Smallpox eradication – WHO Advisory Committee on Variola Virus Research
- 49 Influenza in the world – 1 October 1998–30 September 1999
- 52 Influenza
- 52 International Health Regulations

### Sommaire

- 45 Le point sur les épidémies
- 45 Eradication de la variole – Comité consultatif de la recherche sur le virus variolique
- 49 La grippe dans le monde – 1<sup>er</sup> octobre 1998–30 septembre 1999
- 52 Grippe
- 52 Règlement sanitaire international

**WORLD HEALTH  
ORGANIZATION**  
Geneva

**ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ**  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 230.–

6.500 1.2000  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

### Smallpox eradication<sup>1</sup>

#### WHO Advisory Committee on Variola Virus Research

In May 1999 the World Health Assembly decided to authorize temporary retention up to not later than 2002 of the existing stocks of variola virus at the current locations<sup>2,3</sup> in order to permit further international research. The Assembly requested the Director-General to appoint a new group of experts to establish what research, if any, must be carried out in order to obtain consensus on the timing

<sup>1</sup> See No. 24, 1999, pp. 188–191.

<sup>2</sup> WHO collaborating centre for smallpox and other poxvirus infections, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, United States.

<sup>3</sup> WHO collaborating centre for orthopoxvirus diagnosis, State Research Centre of Virology and Biotechnology, Vector, Koltsovo, Novosibirsk region, Russian Federation.

### Eradication de la variole<sup>1</sup>

#### Comité consultatif de la recherche sur le virus variolique

En mai 1999, l'Assemblée mondiale de la Santé a décidé d'autoriser le maintien temporaire, jusqu'à 2002 au plus tard, des stocks existants de virus variolique dans les sites actuels<sup>2,3</sup> pour permettre la poursuite des travaux de recherche internationaux. L'Assemblée a prié le Directeur général de désigner un nouveau groupe d'experts qui serait chargé de décider des travaux de

<sup>1</sup> Voir N° 24, 1999, pp. 188–191.

<sup>2</sup> Centre collaborateur OMS sur la variole et autres orthopoxviroses, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Etats-Unis.

<sup>3</sup> Centre collaborateur OMS sur le diagnostic des orthopoxviroses, Centre de recherche de l'Etat sur la virologie et la biotechnologie, Vector, Koltsovo, région de Novossibirsk, Fédération de Russie.

for the destruction of the virus stocks (resolution WHA52.10).

In accordance with this resolution, the new group of experts, designated "WHO Advisory Committee on Variola Virus Research", met from 6 to 9 December 1999 in Geneva. The Committee was composed of 16 members from 16 different countries, with representatives from all WHO regions. In addition, 10 advisors to the Committee, representing fundamental and applied research and regulatory agencies, were invited to the meeting.

The discussions of the Committee first focused on the need for further research on the variola virus to obtain consensus on the date of destruction of virus stocks. The view of the Committee was that further limited research on variola virus could be justified, but members emphasized that this should under no circumstances go beyond the end of 2002. The Committee then identified the priority areas for further research and the members reached consensus on the nature of future research.

#### **DNA sequence information**

Arguments were presented that the current amount of sequence information available was insufficient to provide consensus information across the full range of virus strains available. The Committee concluded that full-length genome sequences from additional variola major and minor strains, particularly Congo 70 and Somalia 77, should be determined and that additional clone libraries from selected strains should be prepared. Scientists wishing to undertake these studies should establish a work programme (with milestones) that does not go beyond the end of 2002.

#### **Diagnostic tests**

The need for novel diagnostic tests for variola virus in case smallpox should reappear was a further point of discussion. Indeed, new types of diagnostic and detection procedures for infectious agents have been developed and some have already been incorporated into state-of-the-art equipment. These procedures and devices are able to detect infections early and with great sensitivity, but they still need further validation for use with variola virus under simulated field conditions, which will require access to the live stocks. The Committee recommended completion of the validation of detection/diagnostic tests and equipment using live variola virus if necessary. The sensitivity of the procedures should be confirmed and protocols developed for use in early diagnosis with readily available clinical specimens.

#### **Antiviral drugs**

Several Committee members felt that antiviral drugs were needed to treat clinical smallpox disease. Some lead compounds have already been identified, but more work is needed to provide better formulations. To gain approval of regulatory authorities in different countries, non-clinical efficacy data from animal model studies and infected cell cultures may be needed for those drugs to be used in the case of smallpox infections. Some members of the Committee argued that an antiviral drug would also be useful for the treatment of the rare complications of vaccination with vaccinia virus, which is used as vaccine against smallpox. The Com-

mittee is to research to execute eventually in view of arriving at a consensus on the date to which would be destroyed the stocks of variola virus (resolution WHA52.10).

The new group of experts, titled "Advisory Committee OMS of the research on the variola virus", created in accordance with the resolution cited, met on 6 to 9 December 1999 in Geneva. It was composed of 16 members from 16 countries representing all WHO regions. In addition, 10 advisors representing research institutions, fundamental and applied research and regulation have been invited to participate in the meeting.

The discussions have first of all focused on the need to execute new research work on the variola virus to allow reaching a consensus on the date of destruction of the virus stocks. The Committee has estimated that new research work of limited scale on the variola virus could be justified, but its members have emphasized that this should in no case be prolonged beyond the end of 2002. The Committee has then established the list of priority research areas and its members have reached a consensus on the work to be executed on these questions.

#### **Information sur les séquences ADN**

On a fait valoir que l'information actuellement disponible sur les séquences était suffisante pour servir de base à un consensus pour toute la gamme des souches de virus disponibles. Le Comité a décidé que des séquences génomiques complètes d'autres souches varioliques majeures et mineures, en particulier les souches Congo 70 et Somalie 77, devraient être déterminées et que d'autres banques de clones pour certaines souches devraient être établies. Les chercheurs désireux d'exécuter des études à ce sujet devraient se fixer un programme de travail dont les dates limites ne s'étendent pas au-delà de 2002.

#### **Tests de diagnostic**

Il a aussi été discuté du besoin de nouveaux tests de diagnostic du virus variolique pour l'éventualité d'une réapparition de la variole. En fait, des techniques nouvelles de détection des agents infectieux ont été mises au point, dont certaines sont déjà utilisées dans les matériels les plus modernes. Ces méthodes et équipements permettent de détecter avec une grande sensibilité des infections à un stade précoce, mais il reste à valider leur utilisation pour le virus variolique dans des conditions de terrain simulées, ce qui nécessitera l'accès aux stocks de virus vivants. Le Comité a recommandé que la validation des tests et matériels de détection et de diagnostic soit effectuée en utilisant le virus variolique vivant si nécessaire. Il faudrait confirmer la sensibilité des méthodes et mettre au point des protocoles pour l'application à un diagnostic précoce avec des échantillons cliniques couramment disponibles.

#### **Antiviraux**

Plusieurs membres du Comité ont estimé que l'on avait besoin d'antiviraux pour traiter la variole clinique. Certaines formulations utilisant des composés du plomb ont déjà été mises au point, mais il faudrait poursuivre les travaux pour améliorer ces formulations. Pour pouvoir obtenir l'autorisation réglementaire dans certains pays, il pourrait être nécessaire d'obtenir pour les médicaments utilisés en cas d'infection variolique des données d'efficacité non cliniques provenant d'études sur les modèles animaux et sur cultures de cellules infectées. Certains membres du Comité ont fait valoir qu'un antiviral serait aussi utile pour le traitement des complications rares de la vaccination antivariolique utilisant le virus de la vaccine. Le Comité a par conséquent

mittee therefore recommended encouraging work that would lead to the development of drugs which could treat progressive vaccinia disease, and to the completion of the drug development programme on existing lead compounds and on all work requiring access to live virus, with a view to obtaining approval by 2002. It was recommended that benchmarks should be developed against which progress can be monitored by independent observers.

### **Hyperimmune globulin and neutralizing antibodies**

The Committee also noted that supplies of hyperimmune globulin and neutralizing antibodies to the 2 infectious forms of variola virus are extremely limited. It is possible that these preparations may have potential therapeutic or prophylactic use. Relatively few monoclonal antibodies are available and access to more could provide additional material for use in diagnosis. Access to live virus stocks would be needed during the initial stages of monoclonal antibody production or if, for example, phage display systems were to be developed. The Committee recommended the establishment of a monoclonal antibody production programme that is time-limited.

### **Vaccines**

The arguments for further work on vaccine development were based on the view that a safer, but similarly efficacious, vaccine was needed. It was noted that new tissue-culture-derived vaccine preparations are required as the old method of production (animal skin scarification) was no longer acceptable in some countries. It was also noted that approval of new or novel smallpox vaccines (replication-deficient, recombinant, etc.) by regulatory authorities in different countries would be needed and that this would require validation data using live variola virus. It was agreed that production of a tissue-culture-derived vaccine based on a validated vaccinia strain was the most appropriate way forward, but that this should not preclude the development of a secondary vaccine that could be deployed in the at-risk populations. The view was expressed that whilst research on these other vaccines should not be discouraged, it should be recognized that they may not be licensable by regulatory authorities in different countries. Further work on vaccine development should be encouraged but this should not be dependent on gaining access to live variola virus stocks. The new tissue-culture-derived vaccines using vaccinia virus strains of well documented efficacy are considered less likely to require validation with live virus for regulatory approval.

### **Animal models**

It was argued that regulatory requirements for the introduction of new drugs would require non-clinical efficacy data in animal models that were infected with variola virus. Some work on the development of these, as opposed to surrogate models (e.g. ectromelia virus in mice, monkeypox virus in monkeys) was therefore needed. Some work was already planned to assess the utility of cynomolgus macaques for this purpose. It was also noted that other animals (suckling mice, transgenic mice) might be suitable hosts to support virus replication. Work to develop an acceptable animal model capable of being infected with variola virus was therefore justified. The availability of a vali-

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 mise au point de médicaments sur la base des composés de plomb déjà connus, et d'autoriser tous les travaux ayant pour objectif d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'ici 2002 qui nécessitent un accès au virus vivant. Il a aussi recommandé d'établir des références qui permettraient à des observateurs indépendants d'évaluer les progrès accomplis.

### **Globuline hyperimmune et anticorps neutralisants**

Le Comité a aussi noté que les disponibilités de globuline hyperimmune et d'anticorps neutralisants pour les 2 formes infectieuses du virus variolique sont extrêmement limitées. Ces préparations pourraient avoir des utilisations thérapeutiques ou prophylactiques. En ce qui concerne les anticorps monoclonaux, ils sont disponibles en nombre limité et il pourrait être utile de disposer d'un plus grand nombre de produits pour le diagnostic. Il serait nécessaire d'avoir accès à des stocks de virus vivants au stade initial de la production d'anticorps monoclonaux, ou si par exemple l'on entreprenait de mettre au point des systèmes de mise en évidence des phages. Le Comité a en conséquence recommandé la mise en place d'un programme de production d'anticorps monoclonaux limité dans le temps.

### **Vaccins**

Les arguments en faveur de la poursuite des travaux sur la mise au point de vaccins se fondaient sur la nécessité de disposer de vaccins aussi efficaces, tout en étant plus sûrs. On a noté qu'il faudrait disposer de nouvelles préparations vaccinales obtenues sur culture de tissus car les anciennes méthodes de production (par scarification sur l'animal) n'étaient plus autorisées dans certains pays. On a aussi souligné que les formes ou types nouveaux de vaccins (incapables de réplication, obtenus par recombinaison, etc.) devraient recevoir une autorisation de mise sur le marché dans différents pays et qu'il faudrait pour cela disposer de données de validation sur la base de l'utilisation du virus variolique vivant. On a convenu que la production d'un vaccin obtenu sur culture de tissu 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 qui pourrait être appliqué dans les populations à risque. On a fait valoir qu'il ne fallait pas faire obstacle à la recherche sur ces autres vaccins, mais que ceux qui seraient mis au point ne recevraient pas nécessairement l'autorisation de mise sur le marché dans certains pays. Les travaux de mise au point des vaccins devraient pouvoir se poursuivre, mais ils ne devraient pas dépendre de l'accès à des stocks de virus variolique vivant. Dans le cas des nouveaux vaccins obtenus sur culture utilisant des souches de virus de la vaccine, dont l'efficacité est bien démontrée, on a jugé que l'utilisation de vaccins vivants ne serait pas obligatoirement nécessaire pour la délivrance de l'autorisation.

### **Modèles animaux**

Il a été souligné que pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments il faudrait fournir des données non cliniques d'efficacité sur les modèles animaux infectés par le virus variolique. Des travaux seront donc nécessaires pour mettre au point ces modèles, en remplacement des modèles de substitution (tels que le virus de l'ectromélie pour la souris, ou l'orthopoxvirus simien pour le singe, etc.). Il était déjà prévu des travaux pour évaluer l'utilité du singe cynomolgus à cette fin. On a aussi noté que d'autres animaux (souriceaux à la mamelle, souris transgéniques) pourraient être des hôtes appropriés pour la réplication du virus. Il était donc justifié d'effectuer des travaux sur la mise au point d'un modèle animal acceptable pouvant être infecté par le virus variolique.

dated animal model would also be useful to evaluate the sensitivity and specificity of diagnostic tests.

Most meeting participants could accept the arguments behind the need for research in this area but noted that smallpox virus research had been ongoing for decades and a suitable animal model had yet to be identified. Doubts were raised as to whether any model which might be developed would produce data that could be directly correlated with human infections. The Committee recommended that limited exploration be undertaken of the susceptibility of non-human primates and other species to infection with defined variola viruses whose genomic sequences are likely to be determined. A time-limited workplan defining species, variola virus strain, dose and inoculation route should be developed. Successful development of an animal model should be completed as soon as possible to facilitate evaluation of antiviral drugs, vaccines and diagnostic tests.

Some members of the Committee argued that it was essential to continue to support basic research using live variola virus to further understand all aspects of the pathobiology of this human pathogen. Other members argued that this would have a low priority and that in order to conduct meaningful research access to a suitable animal model would be needed, which could not be guaranteed. There was a view that this aspect of a potential research programme should be dropped from further consideration as much information could be derived using other orthopoxviruses. However, it was noted that further research on variola viruses was being proposed and whilst this was being done, work of a more fundamental nature might proceed in parallel, providing this did not reflect open-ended research. Workplans for time-limited work of a fundamental nature with benchmarks and defined end-points should be established.

### **Oversight of research**

Finally, the participants discussed how future research on variola virus was to be overseen by WHO. It was decided to establish a scientific subcommittee for that purpose. Members of this committee will be drawn from the Advisory Committee on Variola Virus Research and nominated by WHO. The subcommittee will include 1 member from each of the 2 WHO collaborating centres currently holding variola virus, where all work will be performed. These members will be appointed by the directors of these institutions.

As stipulated by the World Health Assembly, financing of research will be left to WHO Member States or other national or international bodies who may wish to support such work. The scientific subcommittee will receive research proposals for review before they are submitted to funding agencies. The subcommittee will evaluate whether the proposed work fits the research priorities and time frame defined by the Advisory Committee. The scientific subcommittee will consist of 5 members and this small size should allow research proposals to be processed within 4 weeks of receipt.

Scientists wishing to perform research on variola virus will need permission from the WHO collaborating centres in Atlanta<sup>2</sup> or Koltsovo<sup>3</sup> to perform the work in their institutions. ■

L'existence d'un modèle animal validé serait aussi utile pour l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité des tests de diagnostic.

La plupart des participants à la réunion ont reconnu une certaine validité aux arguments en faveur de la nécessité d'une recherche dans ce domaine, mais ils ont noté que la recherche sur le virus variolique, bien que menée depuis des décennies, n'avait toujours pas permis d'identifier un modèle animal approprié. On a émis des doutes sur le fait qu'un modèle éventuellement mis au point fournisse des données pouvant être directement corrélées avec l'infection chez l'humain. Le Comité a recommandé d'effectuer des recherches à une échelle limitée sur la sensibilité des primates non humains et d'autres espèces à l'infection par des virus varioliques définis dont il est probable que l'on pourra déterminer les séquences génomiques. Un plan de travail limité dans le temps, définissant espèces, souches de virus variolique, doses et voies d'inoculation pourrait 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 de diagnostic.

Certains membres du Comité ont jugé très important de continuer à appuyer la recherche de base utilisant le virus variolique vivant pour aider à une meilleure compréhension de tous les aspects de la pathobiologie de ce pathogène humain. D'autres membres ont estimé que cette recherche devrait recevoir une faible priorité et que, pour qu'elle aboutisse, il faudrait disposer d'un modèle animal approprié, condition qui ne serait pas nécessairement remplie. On a jugé qu'il n'y avait pas lieu de poursuivre l'examen de cet aspect d'un éventuel programme de recherche car d'abondantes informations pouvaient être obtenues par des recherches sur d'autres orthopoxvirus. On a noté cependant que de nouveaux travaux de recherche sur les virus varioliques étaient prévus et que pendant leur exécution il serait possible de mener parallèlement des travaux de nature plus fondamentale à condition que ceux-ci ne soient pas à échéance indéterminée. Des plans de travail prévoyant des recherches limitées dans le temps de nature fondamentale, avec références et critères d'évaluation, devraient être établis.

### **Supervision de la recherche**

Enfin, les participants ont discuté de la manière dont la recherche future sur le virus variolique devrait être supervisée par l'OMS. Il a été décidé d'établir un sous-comité scientifique à cette fin. Les membres de ce dernier seront choisis parmi ceux du Comité consultatif et nommés par l'OMS. Le sous-comité inclura 1 membre de chacun des 2 centres collaborateurs OMS détenant actuellement des stocks de virus variolique, où tous les travaux de recherche seront exécutés. Ces membres seront désignés par les directeurs de ces centres.

Comme prescrit par l'Assemblée mondiale de la Santé, le financement de la recherche sera laissé aux Etats Membres de l'OMS ou aux autres organismes nationaux ou internationaux souhaitant financer ces travaux. Le sous-comité scientifique recevra les propositions de recherche pour examen avant qu'elles ne soient transmises aux institutions de financement. Le sous-comité scientifique évaluera si les travaux proposés s'inscrivent dans le cadre des priorités de recherche et du calendrier fixé par le Comité consultatif. Le sous-comité se composera de 5 membres; grâce à cet effectif réduit il devrait être en mesure d'examiner les propositions de recherche dans un délai maximum de 4 semaines à partir de la date de réception.

Les scientifiques souhaitant exécuter des recherches sur le virus variolique devront demander l'autorisation des centres collaborateurs OMS d'Atlanta<sup>2</sup> ou de Koltsovo<sup>3</sup> pour exécuter des travaux dans ces établissements. ■