



Eradication de la variole : destruction des stocks de virus variolique

Rapport du Secrétariat

1. Le Comité consultatif OMS de la Recherche sur le Virus variolique a été créé en application de la résolution WHA52.10, qui a autorisé le maintien temporaire, jusqu'en 2002 au plus tard, des stocks existants de virus variolique dans les deux sites actuels¹ sous réserve d'un examen annuel de la situation par l'Assemblée de la Santé. Dans la résolution, le Directeur général était également prié de nommer un groupe d'experts chargé de décider des recherches à effectuer, le cas échéant, pour arriver à un consensus sur la date de destruction des stocks de virus variolique.
2. Par sa résolution WHA55.15, l'Assemblée de la Santé a autorisé de nouveau le maintien temporaire des stocks existants de virus variolique vivant aux fins de la poursuite des travaux de recherche internationaux, étant entendu que toutes les recherches approuvées resteraient axées sur les résultats et limitées dans le temps, et que les réalisations et les résultats seraient examinés périodiquement. Par la même résolution, l'Assemblée de la Santé a prié le Directeur général de veiller à la poursuite des travaux du Comité consultatif et de faire rapport chaque année à l'Assemblée de la Santé, par l'intermédiaire du Conseil exécutif, sur les progrès accomplis par le programme de recherche et les questions pertinentes.
3. Le présent document contient le rapport de la septième réunion du Comité consultatif (qui s'est tenue à Genève les 10 et 11 novembre 2005), au cours de laquelle il a examiné les progrès des travaux de recherche effectués sur le virus variolique vivant depuis sa dernière réunion en 2004.

SEPTIEME REUNION DU COMITE CONSULTATIF OMS DE LA RECHERCHE SUR LE VIRUS VARIOLIQUE

4. **Souches virales détenues dans les deux conservatoires.** Le Comité a examiné les informations relatives aux souches de virus variolique et isollements primaires des deux collections et n'a constaté aucun changement dans les inventaires depuis l'année précédente. Ainsi qu'il avait été recommandé lors des précédentes réunions, ces matériels ont été inventoriés selon un système uniforme. Le Comité a pu constater que les matériels des deux collections correspondaient aux inventaires et étaient conservés dans les conditions voulues. Il a examiné la façon de procéder pour répondre aux demandes

¹ Centre de Recherche de l'Etat sur la Virologie et la Biotechnologie, Koltsovo, région de Novossibirsk (Fédération de Russie) et Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Géorgie (Etats-Unis d'Amérique).

de distribution de courts fragments d'ADN viral pour la mise au point de tests diagnostiques et a été avisé de certaines difficultés dans l'obtention de ces fragments. Le Comité a estimé qu'il fallait trouver une solution.

5. Les travaux sur la viabilité des souches de la collection russe se poursuivent. L'ADN des isolements est conservée ; une méthode fiable de longue conservation a été conçue et est appliquée.

6. Le Comité a noté que tous les isolements de virus des deux collections ne sont pas viables et que les virus hybrides de la collection des Etats-Unis sont encore conservés. Le Comité a estimé qu'il n'était pas justifié du point de vue scientifique de faire d'autres recherches sur ces virus.

7. **Analyse des séquences d'ADN du virus variolique.** Les travaux entrepris depuis la dernière réunion du Comité pour établir des arbres phylogénétiques des virus varioliques ont permis de mieux comprendre leur évolution. Le Comité a estimé que les informations sur les séquences d'ADN du virus étaient désormais suffisantes et qu'aucune autre recherche en la matière sur le virus variolique vivant n'était indispensable.

8. **Modèles animaux.** Le Comité a pris note de la poursuite des travaux sur le modèle primate de la variole humaine entrepris dans le but de faciliter la mise au point d'antiviraux et de les rendre conformes aux nouvelles exigences pour leur homologation dans certains pays. Des expériences réalisées récemment sur des primates pour lesquelles on a utilisé différentes doses de virus ont provoqué une maladie présentant des caractéristiques analogues à celles de la variole classique et de la variole hémorragique chez l'homme. Ces études ont donné des indications plus précises sur les organes et les tissus dans lesquels se réplique le virus aux différentes phases de l'évolution de la maladie et ont donc été jugées utiles pour l'évaluation de l'efficacité des antiviraux.

9. Le Comité a jugé souhaitable d'améliorer encore le modèle animal de la variole mais a demandé que des stratégies de recherche précises soient proposées dans ce but. Il a demandé des éclaircissements sur ce qu'impliquent les conditions exigées pour l'homologation de nouveaux médicaments aux Etats-Unis d'Amérique, qui exceptent les maladies comme la variole pour lesquelles les essais cliniques de médicaments sur des volontaires sont impossibles et autorisent à homologuer les produits sur la seule base de résultats d'études chez l'animal. Ces dispositions pourraient aider à déterminer dans quelle mesure la maladie reproduite chez un modèle animal de la variole doit ressembler à la maladie clinique chez l'homme. L'une des stratégies de recherche pour satisfaire rapidement aux exigences réglementaires sans avoir à entreprendre d'autres travaux sur le virus variolique vivant consiste à déterminer si l'infection d'un singe par l'orthopoxvirus simien pourrait remplacer le modèle animal de la variole.

10. **Tests diagnostiques.** Le Comité a constaté les grands progrès accomplis dans la mise au point de tests diagnostiques sensibles et fiables faisant appel à des méthodes d'amplification génique en temps réel. D'après les données qui lui ont été présentées, les tests de diagnostic de l'infection variolique récemment mis au point permettent d'obtenir un résultat certain deux à quatre heures après obtention d'un échantillon clinique. La spécificité des tests dépasse 99 %. Compte tenu de leurs performances, le Comité a recommandé que les tests soient largement mis à disposition et adaptés pour pouvoir être utilisés sur le terrain dans le plus grand nombre de pays possible, vu que, pour parer à une éventuelle flambée de variole, il faudra surveiller les cas partout dans le monde. Parmi les stratégies proposées pour ce faire figuraient la distribution de kits de mise en évidence validés à des centres cliniques et des laboratoires de référence désignés et la large diffusion d'informations sur les modalités d'expédition des échantillons cliniques pouvant contenir le virus variolique à un laboratoire de référence approprié.

11. Le Comité a par ailleurs noté que les laboratoires de référence auraient peut-être besoin de plus d'un test diagnostique pour distinguer avec certitude l'infection par le virus variolique de l'infection par d'autres orthopoxvirus. Il a été jugé particulièrement important de pouvoir poser un diagnostic différentiel sûr compte tenu des graves conséquences d'un diagnostic erroné de la variole. A cet égard, le Comité a constaté que plusieurs tests diagnostiques avaient été mis au point dans différents laboratoires mais qu'ils devaient encore être validés. Il a examiné les données provenant d'études sur un test de diagnostic de l'orthopoxvirose simienne par ELISA IgM qui pourrait aider au diagnostic différentiel. D'après les résultats, la spécificité et la sensibilité du test avoisinent 95 % lorsqu'il est utilisé pour diagnostiquer l'infection simienne aiguë. Etant donné que le test sera le plus utile en Afrique, où se produisent la plupart des flambées d'orthopoxvirose simienne chez l'homme, le Comité a recommandé de mettre plus largement à disposition les réactifs et les protocoles validés, en particulier en Afrique.

12. Le Comité a conclu que les systèmes de mise en évidence du virus variolique et de diagnostic de la variole étaient désormais en nombre suffisant. Ce n'était pas l'avis unanime, mais la plupart des membres du Comité ont estimé qu'il n'était pas nécessaire d'entreprendre d'autres travaux de recherche en ce sens sur le virus variolique ou des virus hybrides vivants.

13. **Antiviraux.** Le cidofovir et ses analogues continuent d'être les antiviraux les plus prometteurs déjà homologués ou dont l'expérimentation est bien avancée. Le Comité a examiné des données sur un analogue du cidofovir qui pourrait être administré par voie orale. Un autre antiviral expérimental, sans rapport avec le cidofovir, s'est révélé avoir une bien plus grande activité lors de tests initiaux, mais il n'a pas encore été étudié suffisamment en détail pour qu'on puisse tirer des conclusions définitives sur son utilité comparée à celle du cidofovir.

14. Le Comité a noté que parmi les conditions exigées pour l'homologation d'agents antiviraux aux Etats-Unis d'Amérique figure une activité directe avérée contre le virus variolique. Il se peut donc que les travaux supplémentaires à entreprendre pour que les médicaments expérimentaux soient homologués exigent l'utilisation du virus variolique vivant chez le modèle animal.

15. **Vaccins.** Le Comité a examiné les nouvelles informations obtenues sur l'innocuité et l'efficacité de trois vaccins de deuxième et troisième générations. Les essais cliniques réalisés sur des volontaires ont donné d'excellents résultats du point de vue de l'efficacité. D'après les données, il semble aussi que ces vaccins provoquent moins de manifestations indésirables chez les enfants, les sujets immunodéprimés et les personnes souffrant d'affections dermatologiques que les vaccins de première génération. Les progrès sont considérables et certains laboratoires seront bientôt en mesure de fabriquer de grandes quantités de vaccins.

16. Le Comité a jugé qu'il n'était pas nécessaire, que ce soit pour des raisons scientifiques ou à des fins réglementaires, d'utiliser le virus variolique vivant chez des modèles animaux pour évaluer les vaccins antivarioliques.

17. **Propositions de travaux de recherche ultérieurs.** Le Comité a rappelé qu'il avait pour mission, sous les auspices de l'OMS, de superviser toutes les recherches nécessitant l'utilisation du virus variolique vivant, de déterminer si ces travaux étaient d'une nature essentielle, d'approuver les propositions de recherche d'après ce critère et de faire savoir quand les résultats des travaux répondent aux besoins essentiels qui n'étaient pas encore satisfaits, et de fournir ainsi la base d'un consensus sur la date de destruction des stocks de virus variolique. Ayant noté lors de cette réunion et de la précédente que les travaux de recherche avaient considérablement avancé, le Comité a estimé qu'il était urgent de revoir toutes les propositions de recherche à la lumière de ces progrès afin de distinguer clairement les travaux restants pouvant être considérés comme indispensables. Le Comité a proposé

que toutes les propositions de recherche actuelles soient à nouveau soumises pour examen. Un tel exercice montrerait de façon transparente que le Comité s'acquitte de l'obligation qui lui est faite par la résolution WHA55.15 de superviser tous les travaux de recherche sur le virus variolique vivant, et de veiller à ce que toutes les recherches approuvées soient axées sur les résultats et limitées dans le temps.

18. Le Comité a demandé au Secrétariat d'établir et de lui soumettre pour examen un modèle de présentation des propositions de recherche ainsi qu'un protocole et un calendrier.

19. **Expression de gènes du virus variolique dans d'autres orthopoxvirus.** A la demande du Directeur général, le Comité a réexaminé la recommandation qu'il avait formulée à sa précédente réunion, selon laquelle l'expression de gènes du virus variolique dans d'autres orthopoxvirus pouvait être autorisée à condition de respecter certaines conditions strictes. Après un long débat, le Comité a décidé de retirer cette recommandation dans son intégralité.

20. Lors des discussions sur ce point qui ont eu lieu à la cent dix-septième session du Conseil exécutif en janvier 2006, de nombreux orateurs ont confirmé la nécessité de faire en sorte que toutes les recherches approuvées restent essentielles, axées sur les résultats et limitées dans le temps. Certains membres du Conseil ont estimé qu'il était temps de se demander si les bénéfices de la destruction des stocks restants ne dépasseraient pas de loin ceux d'une poursuite de la recherche. Le Conseil a convenu que le Secrétariat préparerait un projet de résolution et chargerait un groupe de travail ouvert à tous les membres d'examiner le projet et d'y apporter les ajustements nécessaires, le cas échéant.¹ Cette réunion a eu lieu à Genève le 5 avril 2006.

21. Après avoir examiné les recommandations du Comité, le Directeur général a décidé de lui demander d'examiner, à sa prochaine réunion, quels sont les domaines dans lesquels de nouvelles recherches utilisant du virus vivant ne sont pas nécessaires. Il est entendu que pour formuler ses recommandations sur ce point, le Comité se base sur l'état actuel des connaissances scientifiques dans les trois domaines concernés (séquençage, outils diagnostiques et vaccins). Le Directeur général demandera au Comité de déterminer s'il souhaite conserver la prérogative de recommander des propositions de recherche orientées sur les résultats et limitées dans le temps dans ces domaines compte tenu des développements scientifiques futurs possibles.

MESURES A PRENDRE PAR L'ASSEMBLEE DE LA SANTE

22. L'Assemblée de la Santé est invitée à examiner le projet de résolution suivant proposé par le groupe de travail :

La Cinquante-Neuvième Assemblée mondiale de la Santé,

Rappelant la résolution WHA49.10, dans laquelle était recommandée une date pour la destruction des stocks restants de virus variolique, sous réserve d'une décision de l'Assemblée de la Santé, et la résolution WHA52.10, qui autorisait le maintien temporaire des stocks de virus jusqu'à une date ultérieure, sous réserve d'un examen annuel de la situation par l'Assemblée de la Santé ;

¹ Document EB117/2006/REC/2, procès-verbal de la cinquième séance.

Notant que l'Assemblée de la Santé a décidé, dans la résolution WHA55.15, d'autoriser de nouveau le maintien temporaire des stocks existants de virus variolique vivant, sous réserve que toutes les recherches approuvées restent axées sur les résultats et limitées dans le temps et soient périodiquement examinées, **et qu'une nouvelle date concernant la destruction des stocks soit fixée lorsque les réalisations et les résultats des travaux de recherche permettront de dégager un consensus sur la date de destruction des stocks de virus variolique** avec pour objectif de parvenir à un consensus sur une nouvelle date proposée pour la destruction des stocks de virus variolique ~~lorsque les réalisations et les retombées de la recherche permettront de parvenir à un consensus sur le moment de la destruction des stocks de virus variolique~~ ;

Notant que l'autorisation a été accordée de mener des recherches essentielles aux fins de la santé publique **mondiale**, y compris **de nouvelles recherches internationales** sur des agents antiviraux et des vaccins améliorés et plus sûrs, ainsi que des recherches hautement prioritaires sur la structure génétique du virus et la pathogenèse de la variole ;

Notant que, dans la résolution WHA52.10, le Directeur général était prié de nommer un groupe d'experts [chargé de surveiller ces recherches] **qui déterminera quelles recherches doivent être effectuées, le cas échéant, pour parvenir à un consensus mondial sur la date de la destruction des stocks existants de virus variolique** ;

[[Réaffirmant]/[**Rappelant**] [l'opinion]/[**les décisions**] d'Assemblées de la Santé antérieures selon laquelle [lesquelles] [la destruction de tous les stocks de virus variolique devrait rester l'objectif de l'OMS et de tous ses Etats Membres]/[**les stocks restants de virus variolique devraient être détruits**] ;]

[Reconnaissant que la destruction de tous les stocks de virus variolique est une échéance irrévocable et que la date de cette destruction doit être fixée avec le plus grand soin ;]

[**Rappelant la résolution WHA55.16, qui appelait à une action de santé publique internationale face à la présence naturelle, la dissémination accidentelle ou l'usage délibéré de matériel chimique, biologique ou radionucléaire affectant la santé**] ;]

[**Reconnaissant en outre que des stocks inconnus de virus variolique pourraient exister et que la dissémination délibérée ou accidentelle de ces virus varioliques serait une catastrophe pour la communauté mondiale**] ;]

Ayant examiné le rapport sur l'éradication de la variole : destruction des stocks de virus variolique,¹ et le rapport de la septième réunion du Comité consultatif OMS de la Recherche sur le Virus variolique ;

Notant avec satisfaction [les progrès considérables accomplis]/[**les succès remportés**] dans la mise au point [d'agents antiviraux,] de vaccins améliorés et plus sûrs, et de tests de diagnostic sensibles et spécifiques, ainsi que dans le séquençage de génomes entiers de virus appartenant à de nombreuses souches différentes, [**et le fait que le Comité consultatif OMS de la Recherche sur le Virus variolique a conclu qu'il n'était pas indispensable**

¹ Document A59/10.

d'entreprendre à cette fin d'autres travaux de recherche nécessitant l'accès à du virus variolique vivant ;]

[ou]

[Notant avec satisfaction que des progrès considérables ont été accomplis dans la mise au point d'agents antiviraux et que le cidofovir et ses analogues restent les composés les plus prometteurs, qu'ils aient déjà été homologués ou qu'ils en soient à un stade expérimental avancé ;]

[Notant en outre avec satisfaction que les inspections conduites par l'OMS en 2005 dans les deux conservatoires autorisés ont confirmé la sûreté et la sécurité des stocks de virus ;]

Consciente du fait qu'aucun [nouvel] agent antiviral contre la variole n'a été homologué, que le virus variolique vivant [sera]/[**pourrait être**] nécessaire pour garantir l'efficacité des tests *in vitro*, et qu'une nouvelle amélioration du modèle animal pourrait être nécessaire pour le rendre plus adapté aux tests d'efficacité de ces agents ;

Notant qu'à sa septième réunion, le Comité consultatif OMS a estimé qu'il était urgent de revoir [**avec grand soin**] toutes les nouvelles propositions de recherche utilisant du virus variolique vivant à la lumière des progrès considérables accomplis jusqu'ici ;

Constatant en outre que le Secrétariat, comme le lui avait demandé le Comité consultatif OMS, a élaboré un modèle de présentation des propositions de recherche et établi un protocole et un calendrier en vue de les soumettre au Comité pour examen, et qu'il est rendu compte à l'OMS des recherches approuvées conformément à un protocole établi ;

[ou]

[Se félicitant que le Comité consultatif OMS ait demandé au Secrétariat, même s'il ne l'a fait qu'à sa septième réunion, d'établir et de lui soumettre pour examen un modèle de présentation des propositions de recherche ainsi qu'un protocole et un calendrier, et ait demandé qu'il soit rendu compte à l'OMS des recherches approuvées selon un protocole établi, ~~et donc toutes les recherches n'ont pas été adéquatement examinées et communiquées à l'OMS selon un protocole établi ;]~~

1. REAFFIRME ENERGIQUEMENT ~~l'opinion~~ **les décisions** d'Assemblées de la Santé antérieures selon lesquelles les stocks restants de virus variolique devaient être détruits ;

2. REAFFIRME EN OUTRE :

1) la nécessité de parvenir à un consensus en vue de proposer une nouvelle date pour la destruction des stocks de virus variolique [, **lorsque les résultats de la recherche, essentiels pour améliorer l'action de santé publique face à une flambée, le permettront**] ;

2) la décision figurant dans la résolution WHA55.15, selon laquelle le programme de recherche devra être exécuté de façon ouverte et transparente uniquement avec l'accord et sous le contrôle de l'OMS ;

3. **DECIDE** que toutes les recherches essentielles exigeant des stocks de virus variolique vivant aux fins du séquençage et de la mise au point de produits diagnostiques et de vaccins sont achevées, et que des stocks de virus variolique vivant ne peuvent plus être conservés à cette fin ;]

[ou]

[**DECIDE** d'autoriser de nouveau le maintien temporaire des stocks existants de virus variolique dans les sites actuels jusqu'au 30 juin 2010 au plus tard, aux fins de la poursuite des travaux de recherche sur les agents antiviraux, et de détruire tous les stocks existants de virus variolique au plus tard le 30 juin 2010 ;]

4. **PRIE** le Directeur général :

1) de veiller à la poursuite des travaux du Comité consultatif OMS de la Recherche sur le Virus variolique ;

2) de revoir la composition du Comité consultatif OMS et la représentation des conseillers et observateurs aux réunions du Comité pour assurer une représentation géographique équilibrée, en incluant des experts **de pays en développement, [et] une représentation substantielle d'experts de la santé publique** /~~[, notamment de la santé publique de pays en développement]~~, **et garantir l'indépendance des membres de ce Comité par rapport aux scientifiques des deux conservatoires autorisés** ;

3) de veiller à ce que **[les propositions de recherche approuvées,]** les résultats et retombées de la recherche soient mis à disposition de tous les Etats Membres ;

4) de maintenir des inspections ~~[régulières]~~/**[annuelles]** des deux conservatoires **autorisés** afin de veiller à ce que les conditions de stockage du virus et les recherches effectuées dans les laboratoires répondent aux normes les plus élevées de sécurité et de sûreté biologiques ;

5) **[de poursuivre l'élaboration du cadre opérationnel concernant la réserve OMS de vaccin antivariolique ; et]**

6) de continuer à faire rapport chaque année à l'Assemblée de la Santé, par l'intermédiaire du Conseil exécutif, sur les progrès accomplis concernant le programme de recherche **[, la sécurité et la sûreté biologiques]** et les questions connexes **[ainsi que sur la mise en oeuvre des recommandations du Comité consultatif OMS de la Recherche sur le Virus variolique acceptées par le Directeur général].**

= = =