Organisation mondiale de la Santé

**SOIXANTE-DOUZIÈME ASSEMBLÉE MONDIALE DE LA SANTÉ** **A72/28**
**Point 12.6 de l'ordre du jour provisoire** **4 avril 2019**

# Éradication de la variole : destruction des stocks de virus variolique

## Rapport du Directeur général

1. Dans la résolution WHA60.1 (2007) intitulée « Éradication de la variole : destruction des stocks de virus variolique », la Soixantième Assemblée mondiale de la Santé priait le Directeur général de procéder en 2010 à un examen majeur des résultats des recherches entreprises et actuellement en cours et des plans et des besoins concernant la réalisation d'autres recherches essentielles aux fins de la santé publique mondiale, en vue des discussions à la Soixante-Quatrième Assemblée mondiale de la Santé en 2011.

2. Dans sa décision WHA64(11) (2011), à la suite de l'examen des recherches sur la variole, la Soixante-Quatrième Assemblée mondiale de la Santé a réaffirmé les décisions des Assemblées de la Santé antérieures (résolutions WHA49.10 (1996) et WHA52.10 (1999)) selon lesquelles les stocks restants de virus variolique devaient être détruits. Elle a également réaffirmé la nécessité de parvenir à un consensus sur une date proposée pour la destruction des stocks de virus variolique lorsque les résultats des recherches essentielles pour améliorer l'action de santé publique face à une flambée le permettront.

3. À la Soixante-Neuvième Assemblée mondiale de la Santé en mai 2016, les États Membres ont examiné la question de la programmation de la destruction des stocks existants de virus variolique. L'avènement des technologies biologiques de synthèse rendant possible la création du virus variolique à partir d'informations publiquement disponibles et de procédures de laboratoire courantes, l'Assemblée de la Santé a instamment prié le Comité consultatif OMS de la recherche sur le virus variolique d'examiner quels étaient, aux fins de la recherche, les besoins actuels en virus variolique vivant. Elle a convenu que la Soixante-Douzième Assemblée mondiale de la Santé en 2019 discuterait d'une question de fond inscrite à l'ordre du jour consacrée à la destruction des stocks de virus variolique. Des rapports de situation sur l'avancement des recherches ont été soumis chaque année jusqu'à présent à l'Assemblée de la Santé, qui en a pris note.

4. Le présent rapport donne une vue d'ensemble des activités entreprises par le Secrétariat en préparation de la Soixante-Douzième Assemblée mondiale de la Santé. Il contient un résumé des travaux et des conclusions de la vingtième réunion du Comité consultatif OMS de la recherche sur le virus variolique (Genève, 26 et 27 septembre 2018)[1] et fournit une mise à jour concernant les inspections de sécurité biologique sur les sites des deux conservatoires de virus variolique qui ont lieu tous les deux ans : le centre collaborateur de l'OMS pour le diagnostic des orthopoxviroses et conservatoire des souches et de l'ADN du virus variolique, Centre de recherche d'État en virologie et biotechnologie (VECTOR)

[1] Le rapport de la vingtième réunion du Comité consultatif de la recherche sur le virus variolique (sous presse) sera publié sur le site Web de l'OMS à l'adresse http://www.who.int/csr/disease/smallpox/resources/en.

(Koltsovo, région de Novossibirsk, Fédération de Russie) ; et le centre collaborateur de l'OMS pour la variole et les autres poxviroses, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Atlanta, Géorgie, États-Unis d'Amérique).

## MESURES PRISES PAR LE SECRÉTARIAT

### Inspections de sécurité biologique sur les sites des conservatoires de virus variolique

5. Tous les deux ans, des équipes d'inspection de sécurité biologique de l'OMS se rendent dans les conservatoires de virus variolique et inspectent les installations de confinement en Fédération de Russie et aux États-Unis d'Amérique.[1] Dans le cycle actuel d'inspection de sécurité biologique des conservatoires, l'équipe s'est rendue au centre VECTOR entre le 28 janvier et le 2 février 2019 et doit se rendre au CDC entre le 20 et le 24 mai 2019 ; les deux inspections seront effectuées par la même équipe internationale d'experts de la sécurité biologique, sous l'égide de l'OMS. Le protocole utilisé pour les inspections est conforme à la norme CWA 15793 du Comité européen de normalisation sur la gestion des risques biologiques en laboratoire, qui couvre 16 éléments de la gestion des risques biologiques en laboratoire. Les rapports des deux inspections seront disponibles sur le site Web de l'OMS.

6. Les inspections de sécurité biologique successives des deux conservatoires ont révélé que ces derniers satisfaisaient aux normes internationales en matière de sécurité et de sûreté biologiques et ont permis de conclure que les stocks de virus variolique étaient sauvegardés en lieu sûr ; des recommandations ont été formulées pour l'amélioration permanente de la sécurité biologique parallèlement à l'évolution des connaissances et des meilleures pratiques.

### Analyse de la recherche sur le virus variolique

7. Le Comité consultatif de la recherche sur le virus variolique a noté, lors de sa vingtième réunion (Genève, 26 et 27 septembre 2018), que le travail effectué dans le cadre de son programme de recherche autorisé avec le virus variolique vivant l'avait été sous sa supervision. En 2018, 10 propositions de projets en cours ont été évaluées par le Comité consultatif et approuvées par le Secrétariat de l'OMS.

8. Lors de sa réunion, le Comité consultatif a reçu des rapports sur les travaux effectués par le Secrétariat au cours de l'année ainsi que des rapports des deux centres collaborateurs sur les collections de virus détenues dans les conservatoires. Il a examiné les travaux effectués par chaque centre et par les sociétés pharmaceutiques coopérant au programme de recherche autorisé pour la mise au point de tests diagnostiques, de vaccins antivarioliques ainsi que d'agents antiviraux et thérapeutiques. Il a également reçu des rapports sur la situation du stock d'urgence de l'OMS de vaccin antivariolique.

9. Le Comité consultatif a examiné attentivement les progrès réalisés dans la recherche en cours et les besoins de la recherche à l'avenir utilisant le virus variolique vivant. Plus particulièrement, l'agent antiviral tecovirimat, qui satisfait aux dispositions réglementaires, a été approuvé en juillet 2018 par la Food and Drug Administration des États-Unis d'Amérique pour le traitement de la variole. Le tecovirimat est le premier composé thérapeutique approuvé pour une utilisation contre la variole. Le Comité consultatif a noté les progrès constants accomplis en matière de mise au point d'autres agents antiviraux, notamment le brincidofovir et le NIOCH-14 qui sont à un stade avancé d'essais précliniques

[1] Pour les rapports des deux précédentes inspections de sécurité biologique (en 2016 et 2017), voir https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272366/WHO-WHE-CPI-2018.14-eng.pdf et http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272367/WHO-WHE-CPI-2018.15-eng.pdf?ua=, consultés le 22 février 2019.

et cliniques, ainsi que d'anticorps monoclonaux qui neutralisent le virus variolique plus efficacement que l'immunoglobuline vaccinale.

10. Le Comité consultatif a noté les résultats d'un essai de non-infériorité réussi pour un vaccin de troisième génération avec un meilleur profil de tolérabilité que les vaccins existants, ainsi que les progrès accomplis vers la mise au point d'un vaccin de quatrième génération plus immunogène et moins réactogène avec un meilleur profil de sécurité. Il a également noté les progrès réalisés dans le développement de produits de diagnostic : au centre VECTOR, une nouvelle technique d'amplification en chaîne par polymérase multiplexe en temps réel pour l'identification spécifique d'espèces d'orthopoxvirus pathogènes humains et un nouvel ensemble de réactifs ; et au CDC, des essais diagnostiques spécifiques pour les orthopoxvirus incluant le virus variolique dans un format multiplexe pour des plateformes diagnostiques automatisées utilisant des réactifs préconditionnés, un test à base protéinique basé sur les anticorps monoclonaux pour le virus variolique dans les zones reculées, et une puce à protéine codée par le virus variolique utilisée pour l'évaluation de la réponse des anticorps.

11. Le Comité consultatif a pris acte des avantages de la recherche sur le virus variolique, notamment des applications potentielles pour la lutte contre les flambées d'orthopoxvirose simienne, qui connaît actuellement une résurgence en Afrique centrale et en Afrique de l'Ouest. Le Comité consultatif a salué la possibilité d'étudier les avantages potentiels de la recherche sur la variole pour la lutte contre d'autres orthopoxviroses et a de nouveau souligné l'importance de la préparation à la variole aux niveaux national et mondial, en particulier la disponibilité de produits diagnostiques et d'autres outils apparentés et l'accès à ces produits.

12. Il a été demandé aux membres du Comité consultatif si le virus variolique vivant était nécessaire pour d'autres recherches essentielles sur des outils diagnostiques, des vaccins ou des agents antiviraux contre la variole, dans l'intérêt de la santé publique.

13. Majoritairement, le Comité consultatif était d'avis qu'il n'y avait pas de nécessité à conserver le virus variolique vivant pour la mise au point de vaccins antivarioliques plus sûrs au-delà des études déjà approuvées. En ce qui concerne les tests diagnostiques essentiels pour la santé publique, les membres du Comité consultatif étaient divisés sur la question de savoir si l'utilisation de virus variolique vivant restait nécessaire.

14. Majoritairement, le Comité consultatif était aussi d'avis que le virus variolique vivant restait nécessaire pour poursuivre le développement d'agents antiviraux contre la variole. Il a noté en particulier qu'il serait prudent et important d'encourager la mise au point et l'homologation d'un second agent antiviral avec un mécanisme d'action différent de celui du tecovirimat, le composé approuvé en 2018.

## Incidences des techniques de biologie synthétique pour le risque de résurgence de la variole

15. Les membres du Comité consultatif ont rappelé la conclusion en 2015 du Groupe consultatif indépendant sur les incidences pour la santé publique des techniques de biologie synthétique en rapport avec la variole,[1] à savoir que le risque de réémergence de la variole a augmenté et continue d'évoluer. Ils ont noté que cette réalité était mise en évidence par la synthèse de novo du virus de la variole équine, comme indiqué au Comité consultatif à sa dix-huitième réunion[2] en 2016, et dont le rapport scientifique a été publié dans une revue à comité de lecture en janvier 2018.

[1] The Independent Advisory Group on Public Health Implications of Synthetic Biology Technology Related to Smallpox: meeting report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2015 (https://www.who.int/csr/resources/publications/smallpox/synthetic-biology-technology-smallpox/en/, consulté le 22 février 2019).

[2] Advisory Committee on Variola Virus Research, 18th meeting (https://www.who.int/csr/resources/publications/smallpox/18-ACVVR-Final.pdf?ua=1, consulté le 4 mars 2019).

16. La distribution, la manipulation et la synthèse de l'ADN du virus variolique sont régies par une série de recommandations formulées initialement par le Comité ad hoc de l'OMS sur les orthopoxviroses et mises à jour par le Comité consultatif OMS de la recherche sur le virus variolique. Le Groupe consultatif indépendant sur les incidences pour la santé publique des techniques de biologie synthétique en rapport avec la variole avait recommandé de réviser les règles de l'OMS applicables à la manipulation du virus variolique afin de réduire au maximum le risque d'accident de laboratoire pouvant découler d'une utilisation élargie des techniques de biologie synthétique. Les précédentes recommandations avaient donc été mises à jour en janvier 2016 pour inclure les nouvelles réalités liées aux capacités en matière de biologie synthétique.[1] À la Soixante-Neuvième Assemblée mondiale de la Santé qui a eu lieu en mai 2016,[2] les États Membres ont pris note du rapport du Secrétariat et se sont félicités de la révision des recommandations de l'OMS concernant la synthèse et l'utilisation de l'ADN du virus variolique. Comme indiqué dans le document d'orientation, ces recommandations sont destinées à être intégrées dans les directives ou législations des États Membres sur la sécurité biologique.

17. À la vingtième réunion du Comité consultatif de la recherche sur le virus variolique, les membres ont rappelé les recommandations actualisées de l'OMS relatives à la distribution, à la manipulation et à la synthèse de l'ADN du virus variolique, telles que révisées en 2016. Ces recommandations stipulent que la manipulation génétique du virus variolique et les essais de production de virus vivant à partir d'ADN sont strictement interdits, soulignent que toute recherche faisant appel à du virus variolique vivant doit être effectuée dans les laboratoires de confinement de l'un des deux conservatoires internationaux et nécessite l'autorisation de l'OMS, et précisent qu'aucun laboratoire ne peut détenir de l'ADN de virus variolique comprenant plus de 20 % du génome total, à l'exception des centres collaborateurs désignés de l'OMS hébergeant les conservatoires de virus variolique. Le Comité consultatif a néanmoins reconnu la nécessité de se préparer à faire face à de possibles conséquences de la synthèse du virus variolique ou à une éventuelle réémergence de celui-ci.

## Cadre opérationnel régissant l'accès au stock d'urgence de l'OMS de vaccin antivariolique en réponse à un événement mettant en cause la variole

18. En novembre 2013, le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination a fourni des orientations concernant la politique en matière de vaccination antivariolique et le stock de vaccins. Le stock d'urgence de l'OMS de vaccin antivariolique se compose d'un stock physique de 2,8 millions de doses de vaccin détenues et gérées en Suisse par le Secrétariat de l'OMS, dont un inventaire a été effectué en juillet 2018, et d'un stock promis de 27 millions de doses détenues par les États Membres : Allemagne, États-Unis d'Amérique, France et Nouvelle-Zélande. Le Royaume-Uni de Grande Bretagne et d'Irlande du Nord a contribué financièrement à l'achat de vaccins pour le stock physique de l'OMS. Le stock se compose de vaccins à base de virus de la vaccine de la première génération (à partir de diverses sources, utilisées dans les dernières années du programme d'éradication de la variole) et d'un vaccin de la seconde génération homologué (ACAM2000). L'activité des vaccins est testée périodiquement, tant dans le stock physique que dans le stock promis.

[1] Ces recommandations révisées sont résumées dans le document suivant : WHO Recommendations concerning the distribution, handling and synthesis of variola virus DNA. 2016 (https://www.who.int/csr/disease/smallpox/handling-synthesis-variola-DNA.pdf?ua=1, consulté le 14 mars 2019.

[2] Voir les documents A69/23 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_23-fr.pdf) et A69/2016/REC/3 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69-REC3/A69_2016_REC3-en.pdf#page=1, en anglais seulement), consultés le 14 mars 2019.

19. Le cadre opérationnel régissant l'accès au stock d'urgence de l'OMS de vaccin antivariolique en réponse à un événement mettant en cause la variole[1] a été publié en décembre 2017. Ce cadre comprend une description des procédures pour le déploiement du vaccin antivariolique (y compris les diluants) et de fournitures connexes (aiguilles bifurquées et seringues pour la dilution) du stock d'urgence de l'OMS aux pays bénéficiaires, des considérations légales pour ce type d'approvisionnement, des exigences en matière de logistique et un formulaire de demande de vaccins, précisant les termes et les conditions auxquels est soumise la fourniture du vaccin antivariolique aux pays bénéficiaires. Le Secrétariat prévoit des exercices de simulation afin de tester les procédures de déploiement pour une utilisation d'urgence de vaccins antivarioliques. Le cadre opérationnel sera mis à jour au fur et à mesure de l'évolution de l'état de préparation et de la planification de la riposte, sur la base des progrès scientifiques et du renforcement des capacités mondiales en matière de sécurité sanitaire.

20. Le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination a recommandé que, en cas d'événement mettant en cause la variole, la vaccination soit limitée aux contacts et aux premiers intervenants ayant un contact direct ou indirect avec les patients symptomatiques ou leurs liquides biologiques, ainsi qu'aux laborantins censés avoir un contact direct avec les échantillons lors de la collecte, de la manipulation et du traitement. Compte tenu du total estimé de 600 à 700 millions de doses de vaccin antivariolique disponibles dans les stocks à travers le monde, et du fait que les capacités de production puissent être étendues, la taille actuelle du stock de l'OMS, stocks promis inclus, peut être suffisante pour faire face à une flambée. Le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination a conseillé que, à partir d'aujourd'hui, la vaccination antivariolique préventive soit limitée au personnel de laboratoire travaillant avec des orthopoxvirus.

21. En novembre 2018, l'OMS a publié le document *Identifying and responding to serious adverse events following immunization following use of smallpox vaccine during a public health emergency*.[2] Ce document fournit des orientations sur la mise en place rapide de systèmes de surveillance de la sécurité vaccinale dans les pays utilisant le vaccin antivariolique lors d'un événement ou d'une flambée de variole, afin d'aider le comité national des opérations d'urgence ou de gestion de crise, les programmes nationaux de vaccination, les travailleurs de la santé et le personnel de vaccination et les autres parties prenantes qui participent à la réponse globale.

## DESTRUCTION DU VIRUS VARIOLIQUE ET DE L'ADN DU VIRUS VARIOLIQUE PAR LES ÉTATS MEMBRES

22. En janvier 2014, les fragments d'ADN clonés du virus variolique conservés en Afrique du Sud ont été détruits en présence de membres du personnel de la sécurité biologique de l'OMS, d'un membre du Comité consultatif de la recherche sur le virus variolique et d'autres témoins, conformément à la procédure mise à jour définie dans le rapport de réunion du Comité ad hoc sur les orthopoxviroses en 1994.[3]

---

[1] Operational framework for the deployment of the World Health Organization Smallpox Vaccine Emergency Stockpile in response to a smallpox event. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2017 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259574/9789241513418-eng.pdf?sequence=1, consulté le 22 février 2019).

[2] Identifying and responding to serious adverse events following use of smallpox vaccine during a public health emergency: a guidance document for smallpox vaccine safety surveillance. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (https://www.who.int/vaccine_safety/Smallpox_AEFI_guidance_doc/en/, consulté le 4 mars 2019).

[3] Report of the meeting of the Ad Hoc Committee on Orthopoxivirus Infections. Genève, Suisse, 1994 (http://apps.who.int/iris/handle/10665/59062, consulté le 22 février 2019).

23. En juin 2014, des flacons datant de plusieurs décennies étiquetés variole ou suspectés de contenir le virus variolique et contenant du matériel lyophilisé, 16 au total, ont été trouvés dans un établissement aux États-Unis d'Amérique. Après un transfert sécurisé dans un conservatoire homologué de l'OMS et une analyse, il s'est avéré que six échantillons contenaient de l'ADN de virus variolique, et que tous contenaient du virus viable. Tous ont été soumis à un séquençage complet du génome. Les échantillons séquencés appartenaient à trois souches connues de virus variolique et une souche inconnue. À l'issue des analyses de laboratoire, tous les échantillons ont été détruits en présence du personnel de sécurité biologique de l'OMS, d'un membre du Comité consultatif de la recherche sur le virus variolique et d'autres témoins.

## MESURES À PRENDRE PAR L'ASSEMBLÉE DE LA SANTÉ

24. L'Assemblée de la Santé est invitée à prendre note du rapport.

= = =