



Eradication de la variole : destruction des stocks de virus variolique

Rapport du Secrétariat

1. Le présent document rend compte de la neuvième réunion du Comité consultatif OMS de la Recherche sur le Virus variolique (Genève, 28 et 29 novembre 2007) et des travaux du Secrétariat. Le Comité consultatif a été créé en application de la résolution WHA52.10 dans laquelle l'Assemblée de la Santé autorisait le maintien temporaire des stocks existants de virus variolique vivant et priait le Directeur général de nommer un groupe d'experts afin de décider des recherches à effectuer, le cas échéant, pour parvenir à un consensus sur la date de la destruction de ces stocks de virus. Dans la résolution WHA55.15, l'Assemblée de la Santé autorisait de nouveau le maintien temporaire des stocks existants de virus variolique vivant, étant entendu que toutes les recherches approuvées resteraient axées sur les résultats et limitées dans le temps et que les réalisations et les résultats de ces travaux seraient périodiquement examinés. Elle priait également le Directeur général 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. Dans la résolution WHA60.1, l'Assemblée de la Santé priait le Directeur général de procéder en 2010 à un examen majeur des résultats des recherches entreprises et actuellement en cours, afin que la Soixante-Quatrième Assemblée mondiale de la Santé puisse parvenir à un consensus mondial sur la date de destruction des stocks existants de virus variolique.

2. **Le point sur les propositions de recherche soumises à l'OMS.** Le Comité consultatif a reçu un résumé des propositions de recherche approuvées (12 programmes de travail) et rejetées (12) par son sous-comité scientifique. Bon nombre des projets approuvés arrivent à leur terme, dans les délais prévus, et les rapports finals devraient être soumis. Les propositions reçues récemment seront évaluées selon la procédure révisée convenue lors de la huitième réunion du Comité en 2006,¹ et prévoyant le renouvellement des membres du sous-comité scientifique. Le Comité a accepté les nouveaux critères de composition du sous-comité.

3. **Souches virales détenues dans les deux conservatoires.**² Le Comité a examiné les données relatives aux souches de virus variolique et isollements primaires des deux collections et n'a constaté aucun changement. Ainsi qu'il avait été recommandé lors des réunions précédentes, ces collections ont été soumises à un inventaire annuel selon un système uniforme. Le Comité a pu constater que les

¹ Document EB120/39.

² 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).

matériels des deux collections correspondaient aux inventaires et étaient conservés dans les conditions de sécurité voulues.

4. **Analyse des séquences d'ADN des virus varioliques.** Comme recommandé précédemment par le Comité, aucun séquençage complémentaire de l'ADN génomique n'a été entrepris, à l'exception de celui d'une souche asiatique de la collection russe, qui est actuellement en cours dans le centre collaborateur russe de façon à compléter la représentation de la diversité géographique des virus.

5. **Manifestations cliniques de la variole.** En réponse à la recommandation antérieure du Comité préconisant un examen des archives afin de déterminer s'il existe une corrélation entre des isollements de virus variolique particuliers et la gravité des manifestations cliniques de la variole, les résultats d'une analyse des dossiers archivés à l'OMS ont été présentés au Comité. La plupart de ces dossiers ne renfermaient que peu ou pas d'informations cliniques. Cette étude n'a donc permis d'obtenir aucune information permettant de relier des isollements viraux particuliers aux caractéristiques de la maladie.

6. **Modèles animaux dans lesquels on utilise du virus variolique vivant.** Le Comité a pris note de ce que bon nombre des objectifs des travaux visant à affiner le modèle de la variole humaine chez le primate afin de tester les antiviraux ont désormais été atteints, mais que des travaux complémentaires pouvaient encore être nécessaires pour améliorer ce modèle afin qu'il permette d'évaluer ces antiviraux en vue de leur homologation.

7. **Antiviraux.** Le Comité a pris note des progrès récents enregistrés dans le développement du ST-246, un antiviral, qui empêche toute croissance des orthopoxvirus *in vitro*, permet de traiter toutes sortes d'orthopoxviroses chez les modèles animaux, et semble être sans danger et bien toléré chez ces modèles. Les données relatives à son efficacité chez différents modèles animaux ont été soumises à la Food and Drug Administration des Etats-Unis d'Amérique. Le Comité a également été informé de ce que ces résultats préliminaires obtenus avec le ST-246 étaient suffisamment positifs pour que de petites quantités de ce médicament soient stockées par la firme qui les produit, afin de les utiliser en cas d'urgence à titre compassionnel. Des travaux sont en cours afin de déterminer si le ST-246 peut être utilisé chez des sujets immunodéprimés ou chez la femme enceinte.

8. **Vaccins.** Le Comité a examiné de nouvelles approches prometteuses. Un nouveau vaccin antivariolique (ACAM 2000) a été homologué dans un Etat Membre. Les travaux sur deux vaccins de troisième génération (MVA et LC16m8) ont montré qu'ils sont sans danger et moins réactogènes, et des données préliminaires laissent à penser que la vaccination et le niveau de production d'anticorps neutralisants étaient comparables à ceux des vaccins de première et deuxième génération. Des études complémentaires sur ces deux vaccins sont en cours. Le Comité a évoqué les questions réglementaires relatives aux normes d'homologation des vaccins de troisième génération, soulignant l'absence d'un modèle animal satisfaisant permettant de tester l'efficacité des vaccins antivarioliques et la méconnaissance des indicateurs de la protection contre la variole humaine. Il est cependant apparu qu'au moins deux instances de réglementation n'exigeront pas obligatoirement un modèle animal avec virus variolique vivant pour l'homologation d'un vaccin de troisième génération.

9. **Utilisation des immunoglobulines antivirales, du cidofovir et du ST-246 dans le traitement de l'eczéma vaccinal.** Il a été fait état du traitement d'un cas d'eczéma vaccinal engageant le pronostic vital. Le Comité a pris note de ce que l'utilisation du ST-246 semble avoir été particulièrement bénéfique et a été suivie de la guérison du malade. Par conséquent, le ST-246 doit être envisagé comme une possibilité de traitement précoce si son innocuité et son efficacité chez l'homme sont confirmées par des études complémentaires.

10. **Examen des travaux de recherche effectués par les laboratoires ayant obtenu de l'ADN du virus variolique avec l'autorisation de l'OMS.** Dans le cadre de l'obligation qui lui incombe de surveiller les activités de recherche utilisant des portions de l'ADN du virus variolique, le Secrétariat a présenté les données préliminaires d'une enquête effectuée dans les laboratoires connus pour être engagés dans ce type de recherche. Les laboratoires concernés ont été repérés grâce aux dossiers de l'OMS regroupant les demandes approuvées de fragments de l'ADN du virus variolique, aux dossiers des Centers for Disease Control and Prevention sur la distribution de tels fragments et aux publications concernant ces fragments parues depuis 1994. Si un membre du Comité a fait part de ses préoccupations au sujet de la méthodologie suivie pour réunir les données préliminaires, le Comité a salué l'effort consenti. Il a estimé que l'OMS devrait continuer à avoir accès aux informations les plus récentes concernant l'utilisation et la distribution des fragments de l'ADN du virus variolique, pour garder la confiance de la communauté de santé publique dans son ensemble. Il a reconnu qu'il fallait prendre d'autres mesures pour terminer les travaux et a recommandé que le Secrétariat poursuive ses efforts pour une meilleure sensibilisation aux règles et principes directeurs régissant l'utilisation et la distribution de l'ADN du virus variolique.

11. **Transfert de l'ADN du virus variolique.** Le Comité a recommandé que le libellé des recommandations et lignes directrices actuelles concernant le transfert de l'ADN du virus variolique ne soit pas modifié, le principal problème rencontré ayant été celui de la diffusion et de la communication plus larges des recommandations et lignes directrices existantes. En outre, il a estimé que les principes généraux sous-tendant ces règles devraient être précisés et soulignés. La remise à des tierces parties de fragments de l'ADN du virus provenant de laboratoires dont les projets ont été approuvés par l'OMS est une préoccupation importante. Le Comité a convenu qu'un tel transfert exige l'autorisation de l'OMS et doit être contrôlé par exemple par le biais d'accords appropriés sur le transfert de matériel conclus entre les laboratoires qui les distribuent et ceux qui les reçoivent, un exemplaire de ces accords étant adressé à l'OMS.

12. **Mesures visant à promouvoir un accès large et équitable aux résultats de la recherche.** Le Comité a examiné l'ensemble des sujets mentionnés dans la demande de l'Assemblée de la Santé adressée au Directeur général et figurant dans la résolution WHA60.1, afin de faire rapport sur « les mesures propres à promouvoir dans les Etats Membres l'accès le plus large et le plus équitable possible aux résultats de la recherche, y compris aux agents antiviraux, aux vaccins et aux outils diagnostiques ». Des discussions préliminaires ont été tenues concernant la disponibilité des antiviraux et des nouveaux vaccins, mais ces produits ne sont actuellement pas suffisamment avancés pour qu'on puisse planifier leur application à grande échelle ; le Comité réétudiera la question à l'avenir au fur et à mesure des progrès de la recherche. Concernant l'accès aux vaccins de première et deuxième génération, l'OMS continue d'essayer d'augmenter l'approvisionnement en vaccins de sa banque mondiale des vaccins et reçoit des vaccins de deuxième génération pour le stock de vaccins conservé en Suisse. Si les nouveaux vaccins s'avèrent à la fois sûrs et immunogènes, l'OMS devrait les accepter dans la banque de vaccins, et les Etats Membres qui les produisent ou les achètent devront être encouragés à apporter leur contribution à ce stock. Le Secrétariat a rendu compte des premières mesures prises pour mettre en place un réseau de laboratoires informel pour le diagnostic des orthopoxviroses, y compris la variole. Le plan consiste à disposer d'au moins un laboratoire et de préférence de plusieurs dans chaque Région de l'OMS, qui soit capable de poser un diagnostic d'orthopoxvirose de manière fiable et efficace, y compris un diagnostic préliminaire de variole présumée au moyen de méthodes moléculaires appliquées à du matériel clinique inactivé. Il en résulterait un accès plus rapide aux résultats des analyses d'échantillons provenant de malades et des économies au niveau des frais d'expédition. Une liste provisoire de laboratoires participants a été présentée, mais le Comité a décidé qu'une consultation plus approfondie était nécessaire afin de déterminer lesquels sont intéressés et qualifiés pour cela. Un tel réseau nécessiterait un système

d'évaluation et de maintien de la fiabilité des résultats et le Secrétariat s'efforce avec les centres collaborateurs de l'OMS de définir le soutien nécessaire.

13. Le Conseil exécutif a pris note d'une version antérieure du rapport susmentionné à sa cent vingt-deuxième session en janvier 2008.¹

SUIVI DU SECRETARIAT

Statut juridique des stocks de virus variolique détenus dans les deux conservatoires

14. Dans sa résolution WHA33.4, l'Assemblée de la Santé avait fait siennes les recommandations de la Commission mondiale pour la certification de l'éradication de la variole, notamment celle tendant à agréer quatre centres collaborateurs de l'OMS au maximum pour détenir et manipuler des stocks de virus variolique. Le nombre de centres collaborateurs a ensuite été ramené à deux en 1983. Compte tenu de la procédure suivie par les établissements du monde entier pour transférer leurs stocks de virus aux deux centres collaborateurs de l'OMS désignés et sur la base de ce que l'OMS a conservé dans ses archives depuis la période en question, il apparaît que les transferts qui ont eu lieu à l'époque n'ont pas nécessairement été effectués en précisant clairement sur quelle base légale les souches virales étaient transférées et seraient détenues par les conservatoires visés.

15. Dans sa résolution WHA60.1, l'Assemblée de la Santé a prié le Directeur général de soumettre à la Soixante et Unième Assemblée mondiale de la Santé un rapport sur le statut juridique des souches de virus variolique détenues dans les deux conservatoires eu égard à la propriété de celles-ci. Ne disposant pas d'informations suffisantes pour établir ce rapport, le Secrétariat a demandé l'aide des 10 Etats Membres disposant de stocks de virus déclarés en 1977 en les priant de fournir notamment tous les renseignements ou dossiers susceptibles de préciser le statut juridique des stocks de virus transférés ou détenus par eux, selon le cas, conformément aux résolutions pertinentes de l'Assemblée de la Santé. Au 10 avril 2008, des réponses avaient été reçues de sept pays.

16. Le statut des souches virales en question est lié aux circonstances de fait et aux circonstances documentaires et juridiques dans lesquelles le transfert s'est effectué. Mais les données disponibles, et notamment les réponses à la demande du Secrétariat ne permettent pas une analyse complète de ces circonstances. Sur la base des éléments fragmentaires disponibles à l'OMS et des réponses reçues, certains Etats Membres ont transféré leurs stocks de virus restants aux centres collaborateurs de l'OMS étant entendu que les droits de propriété des établissements d'origine prenaient fin. En revanche, un autre Etat Membre a indiqué qu'il avait transféré des stocks en continuant toutefois de se considérer comme propriétaire. D'autres Etats Membres n'auraient pas évoqué les droits de propriété dans la documentation accompagnant les échantillons transférés. En conséquence, sur la base de la documentation limitée dont on dispose, les scénarios concernant les stocks en question aux deux conservatoires semblent incertains et variables.

¹ Voir le document EB122/2008/REC/2, procès-verbal de la dixième séance, section 2.

Projets de recherche

17. Le Secrétariat a établi une liste de projets de recherche autorisés par l’OMS en vue de la poursuite de la mise au point de vaccins, d’épreuves diagnostiques et d’antiviraux concernant la variole. Cette liste est disponible sur demande.

MESURES A PRENDRE PAR L’ASSEMBLEE DE LA SANTE

18. L’Assemblée de la Santé est invitée à prendre note du rapport.

= = =