

## COMMUNICATION

### La sécurité sanitaire mondiale à l'heure de Nagoya

MOTS-CLÉS : SÉCURITÉ SANITAIRE. RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL. GÉNÉTIQUE

#### *Global health security at the time of Nagoya*

KEY-WORDS: HEALTH SECURITY. INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS. GENETICS.

Didier HOUSSIN \*

**Déclaration de liens d'intérêt :** De 2011 à 2016 à l'OMS (Genève), l'auteur a présidé : le Conseil pour la mise en œuvre de l'Accord-cadre sur la préparation à une pandémie grippale ; deux Groupes de travail sur l'utilisation des données génétiques dans le contexte de cet Accord-cadre ; le Comité d'évaluation sur le rôle du Règlement sanitaire international dans l'épidémie due au virus Ebola en Afrique de l'Ouest.

## RÉSUMÉ

*Le Règlement Sanitaire International est le principal instrument légal pour la prévention de la propagation internationale des maladies, en particulier liées à des agents infectieux. Il incite en particulier à des échanges de prélèvements entre pays. Ces échanges sont aujourd'hui influencés par l'attente exprimée, par de nombreux pays, d'un partage des bénéfices résultant des échanges de prélèvements. Dans le domaine des virus influenza, l'Accord international de 2011 sur la préparation à une pandémie grippale y apporte une réponse. Le contexte de ces échanges est aussi modifié par les progrès en génétique.*

*Le Protocole de Nagoya entré en vigueur en 2014 constitue le nouveau cadre international de l'utilisation des ressources génétiques, y compris touchant les pathogènes. Il aura un impact favorable en termes de santé publique s'il facilite les échanges et permet un partage international des avantages découlant des ressources génétiques liées aux pathogènes. Une telle évolution est possible si la mise en œuvre du Protocole prend appui et modèle sur l'Accord-cadre pour la préparation à une pandémie grippale.*

---

\* Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Délégation aux Relations Internationales, 3 Avenue Victoria — 75004, Paris ; e-mail : didier.houssin@aphp-international.fr

*Tirés à part :* Professeur Didier HOUSSIN, même adresse  
*Article reçu et accepté le 2 mai 2017*

## SUMMMARY

*The International Health Regulations are the main legal instrument to prevent the international propagation of diseases, particularly related to infectious agents. It supports the exchange of samples between countries. These exchanges have raised expectations, in many countries, about the sharing of the benefits resulting from these exchanges. About influenza viruses with pandemic potential, the 2011 pandemic influenza preparedness framework Agreement is a response to these expectations. These exchanges are also influenced by the progress made in genetics.*

*The Nagoya Protocol, which came into force in 2014, creates a new framework concerning the use of genetic resources, including about pathogens. It will have a positive impact on public health, if it facilitates the exchanges of gene sequence data about pathogens and if it permits benefits sharing internationally. Such a result is possible, if its implementation builds upon the pandemic influenza preparedness framework Agreement.*

## INTRODUCTION

La sécurité sanitaire mondiale est mise au défi par la propagation internationale des maladies. Les agents infectieux sont la principale source de ce défi. L'Histoire est scandée par des épidémies de portée mondiale ou régionale, qui furent les témoins de ces propagations.

Au fil des siècles, quelques jalons témoignent des mesures de portée internationale qui furent prises afin de tenter de limiter le risque de propagation internationale des maladies infectieuses : en 1370, l'invention de la quarantaine des navires à Venise, dans le contexte de la peste noire ; en 1851, la première conférence sanitaire internationale à Paris dans le contexte du choléra ; le 25 mai 1951, l'adoption du premier Règlement sanitaire international (RSI), centré sur la surveillance mondiale de six maladies « quarantenaires » (le choléra, la fièvre jaune, la fièvre récurrente à poux, la peste, le typhus à poux et la variole), et créant des devoirs pour les Etats membres comme pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [1] ; à la fin du xx<sup>e</sup> siècle et au début du suivant, l'émergence de nouveaux agents infectieux, tels que le virus du SIDA, le prion responsable de l'encéphalopathie spongiforme bovine et le coronavirus à l'origine du SRAS, souligna les limites d'une surveillance focalisée sur les maladies « quarantenaires ».

Après de longues années de discussion, le coup de semonce du SRAS en 2003 précipita les négociations. Le RSI fut révisé en 2005 [2]. Il est un des principaux accords internationaux de santé [3].

En instaurant la notion d'urgence de santé publique de portée internationale et l'exigence d'une alerte rapide de l'OMS par les Etats Membres, cette révision souligna que l'évaluation et la gestion de risque réclamaient la détection rapide des phénomènes épidémiques débutants. Elle mit aussi en évidence qu'une telle détection reposait sur l'analyse de données épidémiologiques et microbiologiques et qu'à

l'échelle planétaire, cette analyse s'appuyait avant tout sur des échanges de prélèvements entre pays en vue de la caractérisation des agents infectieux.

## **PARMI LES DIFFICULTÉS DE MISE EN ŒUVRE DU RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL : L'ÉCHANGE DES PRÉLÈVEMENTS**

Dès sa révision en 2005, le RSI fut mis à l'épreuve, d'abord par des virus influenza, de type H5N1 lors de la grippe aviaire en 2005 et 2006, puis de type H1N1, lors de la pandémie grippale de 2009, ensuite par le virus Ebola lors de l'épidémie survenue en Afrique de l'Ouest en 2014.

L'épidémie due au virus Ebola en Afrique de l'Ouest révéla de nombreuses faiblesses dans la mise en œuvre du RSI [4] : les capacités très limitées d'évaluation et de gestion du risque dans de nombreux pays ; les insuffisances de la seule auto-évaluation de ces capacités ; les mesures de gestion inappropriées prises par certains pays ; les moyens limités dont dispose l'OMS en matière d'évaluation et de gestion du risque.

Elle révéla aussi des difficultés liées au partage des informations et aux échanges de prélèvements de pathogènes. Les limitations observées dans ces échanges étaient liées, dans de nombreux pays, à la faiblesse des infrastructures hospitalières et des laboratoires de biologie, ainsi qu'à des difficultés financières, réglementaires et organisationnelles liées, notamment, à l'expédition des prélèvements. Elles résultaient aussi de deux évolutions du contexte dans lequel s'inscrivent ces échanges.

La première fut l'attente exprimée, par de nombreux pays, qu'un partage des bénéfiques puisse résulter des échanges de prélèvements. La nécessité de donner réponse à cette attente ouvrit la voie à l'Accord-cadre sur la préparation à une pandémie grippale. Cette attente trouva aussi un écho plus large dans l'adoption du Protocole de Nagoya sur l'accès aux ressources génétiques.

La seconde évolution fut liée aux progrès en génétique, qui voient le transfert de données sur les séquences génétiques se développer comme une modalité technique de plus en plus fréquente des échanges concernant les pathogènes. Ce développement génère des difficultés de traçabilité qui sont susceptibles de peser sur le déclenchement du partage des bénéfiques et sur les accords qui sous-tendent ce partage.

## **LE RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL À L'ÉPREUVE DE L'ÉCHANGE DES VIRUS GRIPPAUX À POTENTIEL PANDÉMIQUE : LA RÉPONSE APPORTÉE PAR L'ACCORD-CADRE POUR LA PRÉPARATION À UNE PANDÉMIE GRIPPALE**

En 2005, le développement rapide de l'épizootie due au virus influenza aviaire de type H5N1 à potentiel pandémique suscita de très nombreux prélèvements faits dans les pays touchés et dans les pays indemnes, en vue de suivre l'évolution du virus

H5N1. Ces prélèvements alimentèrent le dense réseau de laboratoires spécialisés reconnus par l'OMS, qui est opérationnel dans le monde depuis plusieurs décennies vis-à-vis des virus influenza [5].

Fin 2006, alors même que le partage rapide et systématique des prélèvements de virus H5N1 était imposé par le Règlement sanitaire international récemment révisé, une crise fut déclenchée par l'Indonésie, pays au sein duquel le virus H5N1 se propageait fortement.

Le gouvernement indonésien refusa de continuer à adresser les prélèvements, permettant de suivre l'évolution génétique du virus H5N1, aux laboratoires de l'OMS, tant qu'il n'y aurait pas une compensation de cette contribution de l'Indonésie à la sécurité sanitaire au niveau mondial.

Cette réaction faisait notamment suite au constat fait par les autorités indonésiennes qu'elles ne pouvaient avoir accès aux vaccins développés à partir des prélèvements initiaux, les stocks susceptibles d'être produits par quelques compagnies pharmaceutiques ayant été préemptés en totalité par les pays développés [6].

La négociation internationale qui s'engagea fut longue et difficile. Il fallut l'émergence de la pandémie liée au virus H1N1 en 2009, puis l'évaluation du Règlement sanitaire international qui lui fit suite, enfin les recommandations alors formulées d'accélérer la négociation, pour que celle-ci finisse par aboutir en mai 2011.

L'Accord-cadre sur la préparation à une pandémie grippale, qui fut alors adopté [7], disposa que les Etats Membres avait un devoir de partage des prélèvements des souches virales à potentiel pandémique, mais il mit aussi en place un dispositif de partage des bénéfices permettant d'assurer aux pays les plus pauvres qu'ils disposeraient de moyens pour renforcer leurs capacités, notamment en épidémiologie et au niveau des laboratoires, et qu'ils auraient accès à une part des médicaments antiviraux, des vaccins et des tests diagnostiques produits.

Ce partage des bénéfices s'appuya sur deux mécanismes : un vaste partenariat public-privé qui conduisit l'industrie des produits de santé liés aux virus de la grippe à financer le réseau mondial de surveillance des virus grippaux [5], en vue du renforcement des capacités des pays pauvres ; des accords entre chaque entreprise concernée et l'OMS, en vue de doter l'OMS de stocks de médicaments antiviraux, de vaccins et de tests diagnostiques pouvant être adressés aux pays pauvres en cas de pandémie.

À partir de 2014, la mise en œuvre de l'Accord-cadre sur la préparation à une pandémie grippale fut confrontée aux progrès faits en génétique. Il apparut en effet, d'une part, qu'un vaccin contre un virus influenza pouvait être fabriqué à partir de la seule information génétique et, d'autre part, que des bases de données génétiques permettaient ainsi d'accélérer l'échange des informations liées à l'évolution de la circulation des virus influenza.

Cette évolution ouvrit toutefois toute une série de questions sur les modalités de déclenchement du partage des bénéfices à partir des bases de données génétiques.

Comment faire pour que ces bases de données assurent la transparence sur le partage des séquences génétiques virales ? La traçabilité des séquences génétiques virales pouvait-elle fonder le déclenchement du partage des bénéfices ? Le partage des bénéfices devait-il plutôt être fondé sur le repérage des produits mis sur le marché et qui ont été développés à partir de l'utilisation de séquences génétiques ? Comment s'assurer de la pérennité des bases de données [8, 9] ?

Le principe du « partage des virus contre le partage des bénéfices », conçu dans le domaine restreint des virus influenza à potentiel pandémique, trouva une portée potentiellement beaucoup plus large lorsqu'entra en vigueur le Protocole de Nagoya.

## **L'IMPACT DE LA CONVENTION SUR LA BIODIVERSITÉ ET DE SON PROTOCOLE DE NAGOYA SUR LA SÉCURITÉ SANITAIRE AU NIVEAU MONDIAL**

En 2010, à Nagoya au Japon, un Protocole additionnel sur l'accès et le partage des bénéfices liés à l'utilisation des ressources génétiques [10] fut ajouté à la Convention sur la diversité biologique [11].

Portant sur les ressources génétiques « de plantes, d'animaux, mais aussi de bactéries ou d'autres organismes », ce Protocole visait leur utilisation « à but commercial, de recherche ou pour d'autres objectifs ». Son but principal était le partage juste et équitable des bénéfices résultant de leur utilisation, un des objectifs spécifiques étant de créer un cadre global pour le développement d'instruments pour l'accès et le partage des bénéfices liés aux ressources génétiques.

Le Protocole de Nagoya entra en vigueur le 12 octobre 2014. Au sein des gouvernements ayant à décider de sa signature, de sa ratification et, éventuellement, de sa transposition en droit interne, ce Protocole mit en général en première ligne les ministères chargés de l'environnement et du développement durable. En avril 2017, 95 pays étaient Parties au Protocole. Certains pays qui sont Parties à la Convention, comme l'Arabie Saoudite, le Canada, la Fédération de Russie, l'Iran et la Turquie, ne l'ont toutefois pas signé à ce jour. Les Etats-Unis ne sont pas Parties à la Convention.

Visant à protéger le « patrimoine génétique » de l'ensemble des pays, le Protocole se heurte à diverses difficultés telles que la méconnaissance de ce patrimoine dans de nombreux pays, l'ignorance quant au pays d'origine des éléments contenus dans certaines bases de données génétiques, l'incertitude sur les patrimoines génétiques relevant d'êtres vivants prélevés dans les eaux internationales, ou les implications des progrès de la biologie de synthèse qui permettent de créer des séquences génétiques de novo.

Dans le domaine de la santé humaine ou animale, le Protocole soulève toutefois surtout des interrogations sur ses implications en termes de santé publique.

Afin que, dans le cadre de l'amélioration de l'accès aux ressources génétiques, l'adoption du Protocole de Nagoya soit un instrument de progrès du point de vue de la sécurité sanitaire, il importe d'abord qu'une attention spéciale soit portée aux ressources génétiques liées aux agents pathogènes susceptibles d'affecter l'homme et l'animal.

La relation entre les implications du Protocole de Nagoya et celles du Règlement sanitaire international devrait être d'autant plus étroite que ce dernier détermine les modalités de l'alerte, de l'évaluation de risque, de la gestion de risque et de la communication sur le risque au niveau mondial, s'agissant des phénomènes émergents, notamment dus à des agents pathogènes, susceptibles de constituer une urgence de santé publique de portée internationale.

Le Protocole de Nagoya peut se révéler un vecteur de confiance entre les Etats et être un facteur d'accélération des échanges des données génétiques touchant les pathogènes [12]. Ceci ne sera cependant possible qu'à trois conditions.

La première est que les législations de transposition en droit interne du Protocole ne créent par un obstacle à des échanges de nature internationale et que les accords bilatéraux ne se multiplient pas.

La deuxième condition est que des dispositions, organisant le partage des bénéfices, soient mises en place au niveau mondial.

La troisième est que ces dispositions soient suffisamment propices au développement des échanges, en apportant en particulier une réponse aux difficultés de traçabilité générées par la circulation des données génétiques, et en donnant donc une réponse pratique à la question du déclenchement du partage des bénéfices dans ce contexte.

Une première étape dans ce sens est doute de prendre appui sur l'Accord-cadre pour la préparation à une pandémie grippale. S'il porte sur le domaine spécial et limité des virus influenza à potentiel pandémique, il a l'avantage de s'inscrire dans un contexte marqué par un fort impact en termes de santé publique et par une longue expérience dans l'organisation des échanges de prélèvements au niveau mondial. La mise en œuvre de cet Accord-cadre a aussi pu bénéficier des progrès faits en génétique, et elle a déjà dû affronter les difficultés pratiques liées au déclenchement des bénéfices dans ce cadre.

Si l'on veut éviter que la mise en œuvre du Protocole de Nagoya risque de freiner les échanges de pathogènes, donc de retarder la détection des urgences de santé publique de portée internationale, une mesure importante serait donc de décider que l'Accord-cadre pour la préparation à une pandémie grippale doit être reconnu comme un instrument spécialisé au sens du Protocole de Nagoya, et qu'il doit servir de modèle pour l'élaboration d'accords-cadres similaires pour d'autres agents pathogènes que les virus influenza à potentiel pandémique.

## RÉFÉRENCES

- [1] Vignes C-H. Le règlement sanitaire international. Aspects juridiques. *Annuaire français de droit international*. 1965;11:649-667.
- [2] World Health Organization. *International Health Regulations (2005)*, 2nd ed. Geneva, 2008. [En ligne] Disponible sur : [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43883/1/9789241580410\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43883/1/9789241580410_eng.pdf) (consulté le 28 avril 2017)
- [3] Houssin D. Quels sont et à quoi servent les principaux accords internationaux de santé ? *Rev. Prat.* 2016;66:1075-1078.
- [4] World Health Organization. *Implementation of the International Health Regulations (2005), Report of the Review Committee on the Role of the International Health Regulations (2005) in the Ebola Outbreak and Response, Report by the Director-General, 13 May 2016*. Geneva ; 2016 (A69/21) [En ligne] Disponible sur : [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA69/A69\\_21-en.pdf?ua=1](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_21-en.pdf?ua=1) (consulté le 28 avril 2017).
- [5] World Health Organization. *Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)*. Geneva ; 2016. [En ligne] Disponible sur : [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/en/](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/) (consulté le 28 avril 2016).
- [6] Supari SF. *It's time for the world to change in the spirit of dignity, equity and transparency*. Jakarta ; PT Sulaksana Watinsa, 2007.
- [7] World Health Organization. *Pandemic influenza preparedness framework Agreement for the sharing of influenza viruses and access to vaccines and other benefits* ; Geneva ; 2011. [En ligne] Disponible sur : <http://www.who.int/influenza/pip/en/> (consulté le 28 avril 2017)
- [8] World Health Organization. *PIP Framework Advisory Group, Technical Expert Working Group (TEWG) on Genetic Sequence Data. Final Report to the Advisory Group* ; Geneva ; 2014. [En ligne] Disponible sur : [http://www.who.int/influenza/pip/advisory\\_group/PIP\\_AG\\_Rev\\_Final\\_TEWG\\_Report\\_10\\_Oct\\_2014.pdf](http://www.who.int/influenza/pip/advisory_group/PIP_AG_Rev_Final_TEWG_Report_10_Oct_2014.pdf) (consulté le 28 avril 2017).
- [9] World Health Organization. *PIP Framework Advisory Group, Technical Working Group (TWG) on the sharing of influenza genetic sequence data. Optimal Characteristics of Influenza Genetic Sequence Data Sharing System under the PIP Framework* ; Geneva ; 2016. [En ligne] Disponible sur : [http://www.who.int/influenza/pip/advisory\\_group/twg\\_doc.pdf?ua=1](http://www.who.int/influenza/pip/advisory_group/twg_doc.pdf?ua=1) (consulté le 28 avril 2017).
- [10] *Convention on Biological Diversity, United Nations. The Nagoya Protocol on Access and Benefit-sharing* ; Montreal ; 2011. [En ligne] Disponible sur : <https://www.cbd.int/abs/> (consulté le 28 avril 2017).
- [11] *Convention on Biological Diversity, United Nations. Convention on Biological Diversity entered into force 29 December 1993, 1760 UNTS 79*. [En ligne] Disponible sur : <https://www.cbd.int/convention/articles/default.shtml?a=cbd-01> (consulté le 28 avril 2017).
- [12] World Health Organization. *Implementation of the International Health Regulations (2005). Public health implications of the implementation of the Nagoya Protocol. Executive Board 140<sup>th</sup> session, Geneva, EB 140/15, 23 December 2016 ; Main document (apps.who.int)*

## DISCUSSION

### M. Jean-François MATTEI

*Le brevetage du vivant n'étant pas autorisé, j'aimerais comprendre les dispositions qui permettent de garantir les termes de l'échange, à savoir la mise à disposition des données génétiques et le retour sous forme de bénéfices.*

La valorisation des données de séquence génétique ne peut être fondée sur les séquences elles-mêmes, mais elle peut être fondée sur leur utilisation, par exemple dans le cadre d'un procédé conduisant à la mise au point d'un test diagnostique ou d'un vaccin, puis à la commercialisation de celui-ci.

La partage des bénéfices est ensuite assis sur le chiffre d'affaire que l'entreprise réalise chaque année grâce à la commercialisation de ce produit (contribution au fonctionnement du réseau global de surveillance des virus grippaux), et sur un accord passé entre l'entreprise et l'OMS en vue d'une contribution, en général en nature, en cas de pandémie.

### M. Patrice DEBRÉ

*Les règlements et accords peuvent-ils s'étendre à des virus ou bactéries devenus résistants à des chimiothérapies ou antibiothérapies ?*

Actuellement, s'agissant des pathogènes, le seul accord de partage des pathogènes et de partage des bénéfices qui en résultent concerne les virus grippaux à potentiel pandémique. L'expérience positive liée à cet accord et la mise en œuvre du Protocole de Nagoya inciteront sans doute à tenter d'élargir cet accord à d'autres pathogènes. Le choix se portera sans doute sur les agents les plus menaçants pour la santé publique mais aussi sur ceux dont l'environnement économique sera propice à un partage de bénéfices.