

Notification et classification des poliovirus dérivés d'une souche vaccinale

Lignes directrices de
l'IMEP

1 Importance d'une surveillance sensible et en temps utile des PVDV

Au vu des progrès réalisés pour interrompre la transmission des poliovirus sauvages à l'échelle mondiale, il devient de plus en plus important de gérer les risques associés aux poliovirus circulants dérivés d'une souche vaccinale (PVDVc), qui peuvent être responsables de paralysie. Dans le cadre des flambées survenues ces 10 dernières années, les PVDVc, essentiellement de type 2, ont provoqué la paralysie de près de 500 enfants.

Le poliovirus sauvage de type 2 (PVS2), isolé pour la dernière fois en octobre 1999 en Inde, est aujourd'hui considéré comme éradiqué. En 2014, seuls le nord du Nigéria et le Pakistan ont connu une circulation de souches persistantes de PVDV2c ; pour plusieurs de ces souches, la circulation a probablement été interrompue dans ces deux pays au cours de l'année 2014.

Il convient de mettre un terme dès que possible à l'utilisation du VPO de type 2, qui est à l'origine des PVDV2c. Dans le cadre de la « phase finale » d'éradication de la poliomyélite, le Plan stratégique 2013-2018 de l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (IMEP) prévoit l'arrêt de l'administration de VPO2 dès que cela pourra être fait sans générer de risque significatif. Ce retrait du VPO2 sera réalisé au travers d'un passage synchronisé du VPO trivalent (VPOt) au VPO bivalent (VPOb, ne contenant pas le VPO2) dans la vaccination systématique de tous les pays utilisant le VPO ; à la mi-2015, la date de cette transition est fixée à avril 2016.

Le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination de l'OMS (SAGE) a déterminé que l'interruption de toute transmission persistante de souches de PVDV2c est une condition préalable essentielle au passage du VPOt au VPOb. Il est donc indispensable, en 2015 et au-delà, que la surveillance mondiale des PVDV soit aussi sensible, rapide et complète que la surveillance des poliovirus sauvages.

Actuellement, les isolats de PVDV sont notifiés par les laboratoires du Réseau mondial de laboratoires pour la poliomyélite (RMLP) aux bureaux régionaux et au Siège de l'OMS. Cependant, la notification des cas de PVDV ne suit pas la même procédure et le même chemin que celle des poliovirus sauvages. En outre, les critères et les processus utilisés pour classer les isolats de PVDV en fonction de leur importance programmatique, y compris les enquêtes supplémentaires nécessaires sur le terrain pour justifier cette classification (voir ci-dessous), ne sont pas suffisamment harmonisés.

Il est urgent d'accroître la rapidité et l'exhaustivité du processus de notification et de classification des PVDV.

2 Définitions

Les définitions suivantes, établies en tenant compte des aspects à la fois virologiques et épidémiologiques, doivent être appliquées aux poliovirus dérivés d'une souche vaccinale :

- a) *Poliovirus dérivés d'une souche vaccinale (PVDV)* : souches de virus du VPO présentant une divergence >1 % (ou ≥ 10 différences nucléotidiques, pour les types 1 et 3) ou une divergence >0,6 % (≥ 6 différences nucléotidiques pour le type 2) par rapport à la souche correspondante du VPO dans la région génomique VP1 complète.
- b) *PVDV circulants (PVDVc)* : isolats de PVDV pour lesquels existent des preuves d'une transmission interhumaine dans la communauté. La définition suivante était auparavant utilisée pour classer un PVDV comme étant « circulant » : *isolats de PVDV génétiquement apparentés provenant d'au moins deux cas de PFA.*

Pour améliorer la sensibilité de la surveillance, en termes de détection des PVDV circulants, une nouvelle définition des PVDVc a été adoptée et doit désormais être utilisée :

- *isolats de PVDV génétiquement apparentés provenant :*
 - i) *d'au moins deux sujets (pas nécessairement atteints de PFA) qui ne sont pas des contacts domestiques,*
 - ii) *d'un sujet et d'un ou plusieurs échantillons de surveillance environnementale, ou*
 - iii) *d'au moins deux échantillons de surveillance environnementale s'ils ont été recueillis sur au moins deux sites distincts de prélèvement (sans chevauchement des zones desservies), ou sur un site unique si les prélèvements ont eu lieu à plus de deux mois d'écart ;¹*

ou

- *un isolat de PVDV unique présentant des caractéristiques génétiques révélatrices d'une circulation prolongée (c'est-à-dire un nombre de modifications nucléotidiques signalant une circulation indépendante de >1,5 an).*

c) *PVDV associés à une immunodéficience (PVDVi) : PVDV isolés chez des sujets présentant une immunodéficience démontrée.*

d) *PVDV ambigus (PVDVa) : PVDV isolés chez des sujets, atteints ou non de PFA, qui ne présentent pas de déficit immunitaire connu, ou isolés à partir d'échantillons environnementaux sans preuve de circulation.*

Un isolat de PVDV ne doit être classé comme « ambigu » que si des enquêtes supplémentaires ont établi qu'il n'est pas dérivé d'un sujet immunodéficient (PVDVi) et qu'il n'appartient pas à une chaîne de transmission persistante (c'est-à-dire qu'il ne s'agit pas d'un PVDV circulant, ou PVDVc).

Un PVDV catégorisé comme « ambigu » devra peut-être être reclassé comme PVDV « c » ou « i » si de nouvelles données mettent en évidence une circulation ou démontrent qu'il est dérivé d'un sujet immunodéficient.

3 Isolement, détection et classification des PVDV

Le Réseau mondial de laboratoires pour la poliomyélite (RMLP) utilise des algorithmes normalisés pour analyser les isolats de poliovirus, quelle qu'en soit la source (cas de PFA, contacts de cas de PFA, sujets sains, échantillons environnementaux, ou toute autre source, y compris la surveillance ou le diagnostic de routine des infections à entérovirus), pour déterminer s'il s'agit de PVDV. Tous les isolats qui s'avèrent non apparentés au vaccin ou donnent des résultats discordants aux tests de différenciation intratypique sont envoyés à un laboratoire de séquençage génétique des poliovirus, agréé par l'OMS. En moyenne, seule une faible proportion (5 % ou moins) des isolats de poliovirus identifiés comme discordants par différenciation intratypique sont confirmés comme étant des PVDV.

Seul le séquençage de la région VP1 du génome d'un poliovirus permet de confirmer s'il s'agit d'un PVDV. Dès que le résultat final du séquençage est obtenu, le laboratoire de séquençage détermine si le PVDV est génétiquement apparenté à d'autres PVDV actuels ou passés observés dans le pays ou ailleurs, ou s'il s'agit d'une nouvelle souche émergente de PVDV, non détectée auparavant. Le laboratoire de séquençage communique alors ces résultats au laboratoire lui ayant envoyé l'isolat, ainsi qu'aux équipes chargées de la poliomyélite dans les pays, au bureau régional et au Siège de l'OMS.

¹ Dans ce scénario, le virus ne peut être classé dans la catégorie des PVDVc qu'après un examen conjoint approfondi de toutes les données virologiques et épidémiologiques par le coordonnateur régional et le coordonnateur mondial des laboratoires de la poliomyélite, ainsi que par des experts du RMLP.

Sur la base des données épidémiologiques et de laboratoire disponibles, les nouveaux isolats de PVDV doivent être classés sans délai comme étant des PVDV circulants (c), des PVDV associés à une immunodéficience (i), ou des PVDV « ambigus » (a) afin de déterminer leur importance programmatique (voir la Figure 1). La classification finale et en temps utile de l'isolat de PVDV incombe principalement au coordonnateur régional des laboratoires de la poliomyélite et au conseiller régional sur la poliomyélite, de concert avec le laboratoire de séquençage, le coordonnateur mondial des laboratoires de la poliomyélite et des spécialistes désignés par l'équipe chargée de la poliomyélite au Siège de l'OMS.

Il importe de noter que depuis la mi-2015, tout nouvel isolat de PVDV doit donner lieu à une riposte vaccinale rapide, sans attendre la classification finale du PVDV (voir la section 6 ci-dessous). La classification demeure toutefois urgente car elle peut amener à étendre la portée de la riposte vaccinale.

Le besoin programmatique le plus urgent, en termes de classification des PVDV, est de déterminer si le nouvel isolat appartient à une chaîne de PVDV circulants. S'il est génétiquement apparenté à un ou plusieurs isolats préalablement détectés, la classification dans la catégorie des PVDVc ne pose pas de difficulté.

La classification d'un nouvel isolat ne présentant pas de parenté génétique avec des PVDV circulants, présents ou passés, exige des études supplémentaires sur le terrain. Le nouvel isolat ne devra être classé comme « ambigu » (PVDVa) que s'il n'est pas possible de confirmer son statut de PVDVc ou PVDVi à l'issue de nouvelles investigations de cas et d'enquêtes épidémiologiques plus détaillées (qui sont du ressort des équipes chargées de la poliomyélite aux niveaux du bureau régional et du pays).

Pour tous les PVDV, en particulier ceux qui ne sont pas apparentés à des souches préalablement isolées, ainsi que pour tous les PVDVc signalés dans de nouvelles zones d'un pays, l'équipe du bureau régional, en étroite coordination avec les équipes de pays et si nécessaire le Siège de l'OMS, doit rapidement planifier et coordonner une série d'investigations de cas et d'enquêtes épidémiologiques supplémentaires sur le terrain pour faciliter la classification finale (voir la Figure 1).

4 Notification hebdomadaire systématique des nouveaux isolats de PVDV

Pour améliorer la surveillance mondiale des PVDV, *les équipes chargées de la poliomyélite aux bureaux régionaux de l'OMS doivent transmettre une fois par semaine au Siège de l'OMS la liste de tous les isolats de poliovirus dérivés d'une souche vaccinale signalés pendant cette période par les laboratoires de séquençage du RMLP*. Ces rapports hebdomadaires doivent être présentés selon un format normalisé (voir modèle en Figure 2).

Cette notification hebdomadaire des PVDV, semblable à celle des isolats de poliovirus sauvages, doit inclure tous les nouveaux isolats de PVDV détectés dans la Région par les laboratoires du RMLP, quelle qu'en soit la source (cas de PFA, contacts en bonne santé, échantillons environnementaux) et quelle qu'en soit la classification actuelle (voir ci-dessous). L'équipe chargée de la poliomyélite au Siège inclura des données détaillées et actualisées sur les PVDV dans les rapports et les mises à jour hebdomadaires destinés à l'IMEP et au public.

5 Principales activités sur le terrain après notification d'un nouveau PVDV

Sous la coordination du bureau de pays de l'OMS et avec l'appui du bureau régional et du Siège de l'OMS, les équipes de pays respectives de l'OMS et du Ministère de la santé chargées de la poliomyélite mèneront les activités clés suivantes pour favoriser la classification finale du PVDV et faciliter la riposte :

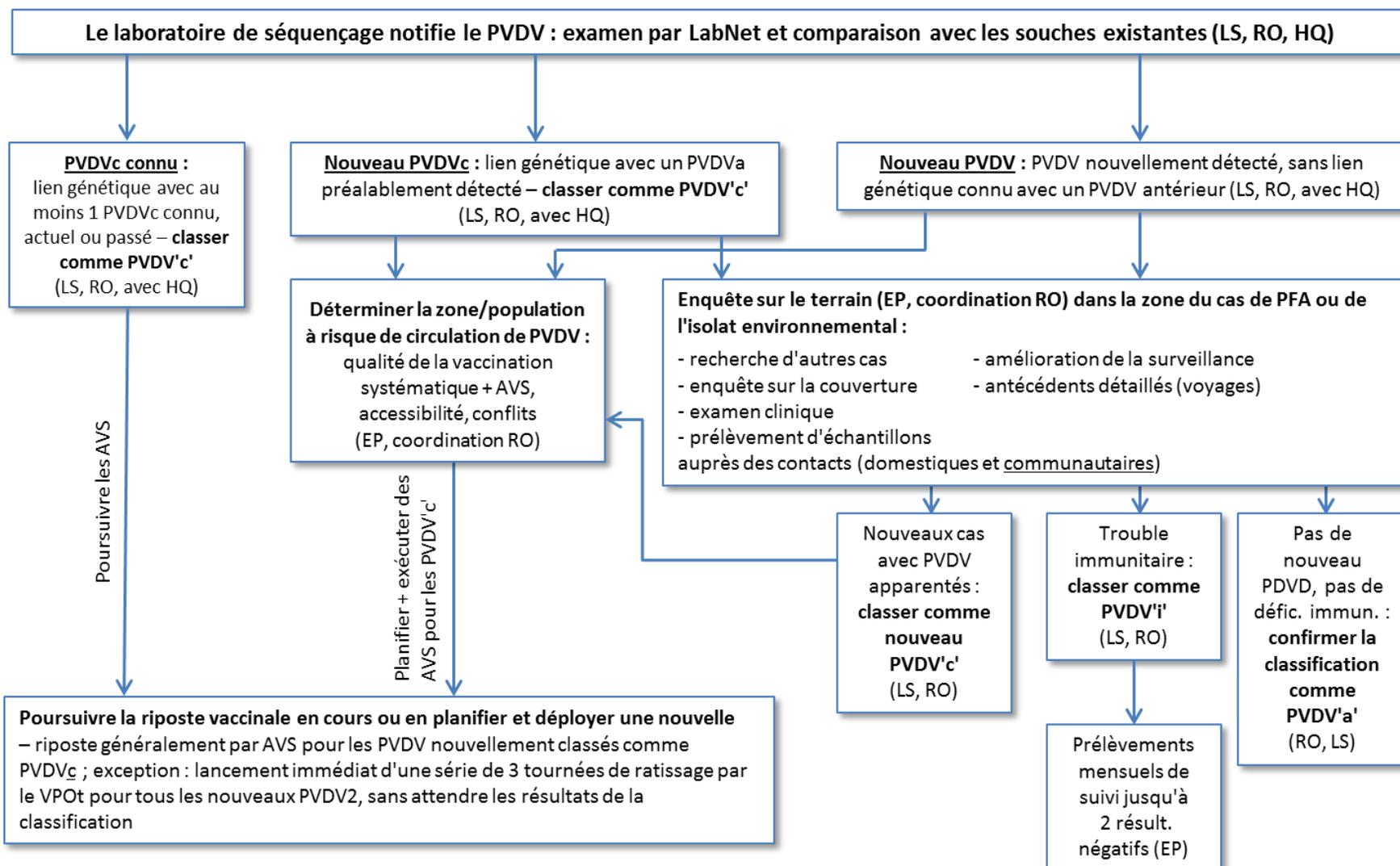
- a) Enquête épidémiologique détaillée dans la zone où réside le cas de PFA (ou le contact), comprenant :

- une recherche active de nouveaux cas non notifiés, une recherche rétrospective de cas dans les établissements de santé locaux (revue des registres de patients) et des mesures d’amélioration de la notification des cas de PFA ;
 - une enquête sur la couverture vaccinale à l’échelle communautaire, c’est-à-dire une enquête porte à porte couvrant au moins 20 foyers comptant un enfant de moins de cinq ans pour déterminer le statut vaccinal contre la poliomyélite de tous les enfants âgés de 6 semaines à < 5 ans dans le quartier du cas index ;
 - une évaluation de la couverture administrative (rapportée) de la vaccination antipoliomyélitique du district au cours des dernières années.
- b) Examen de suivi clinique complet du sujet (cas de PFA et/ou contact) chez lequel le PVDV a été isolé pour déceler tout déficit immunitaire éventuel. Cette évaluation doit comprendre un examen approfondi des antécédents médicaux, des voyages et de l’état clinique du patient à la recherche de tout signe d’infections répétées, d’affections héréditaires ou d’une possible immunodéficience (voir le Tableau 1, qui dresse une liste de 10 signes d’alerte d’un déficit immunitaire primaire). Un prélèvement sanguin doit être effectué et envoyé à un laboratoire pour une analyse de base de l’immunité (dosage des immunoglobulines).
- c) Prélèvement d’un échantillon de selles auprès d’au moins 5 sujets contacts immédiats du sujet positif pour le PVDV (frères et sœurs, contacts domestiques, compagnons de jeu), ainsi qu’au moins 10 personnes appartenant à la même classe d’âge que le sujet positif et vivant dans la communauté (dans une autre partie du même village ou dans un village voisin). Dans certaines circonstances (lorsque la qualité de la surveillance de la PFA est insuffisante) et en concertation avec les équipes du bureau régional et éventuellement du Siège de l’OMS, il pourra être décidé de prélever des échantillons auprès d’un plus grand nombre de contacts dans la communauté, couvrant une zone plus étendue.
- d) Pour tout sujet positif pour le PVDV_i, un échantillon de selles devrait être recueilli tous les mois jusqu’à obtention de résultats négatifs pour deux mois consécutifs.
- e) Déterminer s’il serait possible et avantageux d’instituer une surveillance environnementale sur une zone plus étendue ou d’améliorer la surveillance existante en augmentant le nombre de sites de prélèvement et/ou la fréquence d’échantillonnage.
- f) Pour mieux planifier la riposte vaccinale à un PVDV_c ou à un nouveau PVDV_a, la zone à risque de transmission du PVDV doit être définie à partir des résultats de l’enquête de couverture communautaire, ainsi que des résultats relatifs à la couverture de la vaccination systématique et des activités de vaccination supplémentaire, au niveau des districts et des sous-districts.

6 Riposte vaccinale aux PVDV2 dans la période préalable au retrait du VPO de type 2

Depuis la mi-2015, il est recommandé de lancer une campagne rapide de vaccination de ratissage dans les 14 jours qui suivent le diagnostic en réponse à toute notification de PVDV2, sans attendre la classification finale et quels que soient les résultats de cette classification. La taille de la population cible et la portée géographique de cette campagne doivent être déterminées en tenant compte du risque de propagation et de la durée estimée de circulation du virus avant sa détection. Il importe de planifier et mettre en œuvre au moins 3 campagnes de vaccination par le VPOt. Les activités de riposte à effectuer sont décrites plus en détail dans une note d’orientation opérationnelle spécifique de l’OMS.

Figure 1 : Classification des isolats de PVDV notifiés et activités de riposte



LS : laboratoire de séquençage

RO : Coordonnateur régional des laboratoires de l'OMS > Équipe régionale chargée de la poliomyélite de l'OMS

EP : Équipe de pays chargée de la poliomyélite HQ : Coordonnateur des laboratoires au Siège de l'OMS > Équipe chargée de la poliomyélite au Siège de l'OMS

Les 10 signes d'alerte d'un déficit immunitaire primaire

chez les enfants jusqu'à l'âge de 18 ans

– La présence d'au moins deux des signes suivants chez un enfant évoque un déficit immunitaire primaire avec une plus grande probabilité que les causes premières.

1	Quatre nouvelles infections de l'oreille ou plus en un an
2	Deux infections graves des sinus ou plus en un an
3	Antibiotiques pendant deux mois ou plus, sans grande amélioration
4	Deux pneumonies ou plus en un an
5	Absence chronique de gain de poids ou de croissance chez le nourrisson
6	Récurrence d'abcès cutanés profonds ou d'abcès des organes
7	Candidose buccale ou mycose cutanée persistante
8	Besoin d'antibiotiques par intraveineuse pour guérir les infections
9	Deux infections profondes ou plus, dont la septicémie
10	Antécédents familiaux d'immunodéficiência primaire

Tableau 1 : Les 10 signes d'alerte d'un déficit immunitaire primaire

(Jeffrey Modell Foundation, 2014)