

Classification et notification des
poliovirus dérivés
d'une souche
vaccinale
(PVDV)

Lignes directrices de
l'IMEP

Août 2016

1 Importance d'une surveillance sensible et en temps voulu 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 autochtone de type 2 (PVS2) a été isolé pour la dernière fois en octobre 1999 en Inde et la Commission mondiale de certification de l'éradication de la poliomyélite (GCC) a conclu en septembre 2015 que le PVS2 autochtone avait été éradiqué dans le monde entier.

Des isolats de poliovirus de type 2 dérivés d'une souche vaccinale (PVDV2) continuent à être détectés de façon sporadique. Pour éliminer le risque associé au vaccin antipoliomyélitique oral de type 2 (VPO2), on a cessé d'utiliser le VPO2 en mai 2016, moyennant le remplacement synchronisé (appelé « switch ») à l'échelle mondiale du VPO trivalent (types 1, 2 et 3) par le VPO bivalent (types 1 et 3 seulement) dans tous les pays utilisant le VPO .

Lors de la réunion tenue en avril 2016, le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination de l'OMS a fait remarquer que l'on doit s'attendre à un certain nombre, même si faible de flambées de PVDV2c dans les 12 mois qui suivent le remplacement du VPOt par le VPOb. Le SAGE a recommandé à l'IMEP d'améliorer la surveillance des poliovirus, en particulier dans les pays où le risque d'émergence du PVDV est élevé, et de répondre à toute émergence d'un PVDV2 après le « switch » comme une urgence.

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, les critères et les processus utilisés pour classer les isolats de PVDV en fonction de leur importance programmatique, y compris les investigations supplémentaires nécessaires sur le terrain pour justifier cette classification (voir ci-dessous), ne sont pas encore suffisamment harmonisés.

Il est urgent, dans l'optique de la phase finale de l'éradication, d'accroître la rapidité et la complétude 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 paralysie flasque aiguë (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 directs (c'est-à-dire domestiques) ;
 - ii) d'un sujet et d'un ou plusieurs échantillons de surveillance environnementale (ES) ;
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
- c) PVDV associés à une immunodéficiência (PVDVi) :** PVDV isolés chez des sujets présentant une immunodéficiência primaire (IDP) démontrée ;
- d) PVDV ambigu (PVDVa) :** PVDV isolés chez des sujets ou à partir d'échantillons environnementaux sans preuve de circulation, ou isolés chez des sujets qui ne présentent pas de déficit immunitaire connu.

Un isolat de PVDV ne doit être classé comme « ambigu » qu'une fois que les investigations supplémentaires ont établi 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 qu'il n'est pas dérivé d'un PVDVi.

Les investigations doivent inclure une surveillance renforcée pour détecter les cas de PFA dans la zone concernée et la collecte d'échantillons de selles auprès de personnes en bonne santé de la communauté (voir section 5 ci-dessous). Les efforts pour exclure toute circulation locale doivent être particulièrement intenses si le séquençage de l'isolat de PVDV index est compatible avec une répllication indépendante prolongée.

Un PVDV catégorisé comme « ambigu » devra peut-être être reclassé comme « circulant » si des isolats qui lui sont génétiquement liés sont ensuite mis en évidence.

¹ Dans ce scénario, le virus ne peut être classé dans la catégorie des PVDVc qu'après un examen conjoint fondé sur preuves concrètes, 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.

3 Isolement du virus, détection et classification des PVDV

Le réseau mondial de laboratoires pour la poliomyélite (RMLP) utilise des algorithmes normalisés pour dépister les **isolats de poliovirus (PV)**, pour déterminer s'il s'agit de PVDV, et ceci quelle qu'en soit la source, y compris les cas de PFA, les contacts de cas de PFA, les sujets sains, les échantillons environnementaux, ou toute autre source, telle celle venant des diagnostic de routine des infections à entérovirus ou de la surveillance des entérovirus. Tous les isolats qui s'avèrent non apparentés au vaccin ou 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 d'origine ou ailleurs, ou si l'isolat est 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 responsables du programme de vaccination dans le pays, et aux équipes chargées de la poliomyélite au bureau régional et au Siège de l'OMS.

Sur la base de l'ensemble des données épidémiologiques et de laboratoire disponibles, **les nouveaux isolats de PVDV**, quelle qu'en soit la source, doivent être **classés** sans délai comme étant des PVDVc, des PVDVi, ou des PVDVa afin de déterminer leur importance programmatique (voir la Figure 1). La responsabilité de la classification finale et en temps voulu de l'isolat de PVDV incombe principalement au coordonnateur régional OMS des laboratoires de la poliomyélite et au conseiller régional pour l'éradication de 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 qu'à la suite du « switch » de VPOt au VPOb, en mai 2016, **tout nouvel isolat de PVDV2** doit donner lieu à une riposte immédiate (investigation et préparation pour une possible riposte vaccinale rapide), sans attendre la classification finale du PVDV (voir la section 6 ci-dessous). La classification finale demeure toutefois urgente, car elle peut amener à étendre la portée de la riposte vaccinale.

Le besoin programmatique le plus urgent pour la classification des PVDV, est de déterminer si le nouvel isolat appartient à une chaîne de PVDVc. 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 investigations supplémentaires sur le terrain. Un nouvel isolat ne pourra être classé comme PVDVa que si sa classification comme PVDVc ou PVDVi a été exclues avec certitude à l'issue d'investigations encore plus détaillées.

Pour tous les PVDV signalés, 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 supplémentaires d'investigations sur le terrain : investigations de cas, des contacts et investigations épidémiologiques ; ceci afin de faciliter la classification finale (voir la section 5 et 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 PVDV signalés pendant cette période par les laboratoires de séquençage du RMLP. Ces rapports hebdomadaires doivent être présentés selon un format/modèle normalisé (voir Figure 2). Les informations fournies dans le rapport doivent être exhaustives, et inclure le suivi/l'actualisation des données concernant les éventuels PVDV en attente de classification.

Cette notification hebdomadaire des PVDV, semblable à celle des isolats des PVS, doit inclure **tous les isolats de PVDV** détectés dans la région par les laboratoires du RMLP, quelle qu'en soit leur source (cas de PFA, sujets en bonne santé et échantillons environnementaux) et quelle qu'en soit leur classification actuelle.

L'équipe chargée de la poliomyélite au Siège de l'OMS 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) investigation épidémiologique détaillée dans la zone où réside le cas de PFA positif pour le PVDV ou dans la communauté autour du site de prélèvement de l'échantillon environnemental positif pour le PVDV, comprenant :
 - i) une recherche active de cas de PFA non notifiés, et une recherche rétrospective de cas de PFA dans les établissements de santé locaux (examen des registres de patients portant au moins sur les six derniers mois) et des mesures pour améliorer la notification des cas de PFA ;
 - ii) 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 ou plusieurs enfants 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 l'environnement géographique proche du cas index ;
 - iii) une évaluation de la couverture administrative (rapportée) de la vaccination antipoliomyélitique du district au cours des dernières années.
- b) examen clinique complet du sujet (cas de PFA) chez lequel le PVDV a été isolé pour déceler toute immunodéficiences éventuelle. 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 immunodéficiences, en utilisant le tableau ci-joint qui dresse une liste des 10 signes d'alerte d'un déficit immunitaire primaire (Figure 2). Si les antécédents et l'examen clinique laissent supposer une immunodéficiences, un prélèvement sanguin doit être effectué et envoyé à un laboratoire pour une analyse de base de l'immunité (dosage quantitatif des immunoglobulines-QIG) ;
- c) *pour les isolats de PVDV provenant de cas de PFA* : prélèvement d'un échantillon de selles auprès d'au moins 5 sujets contacts immédiats du cas de PFA (frères et sœurs, contacts domestiques, compagnons de jeu), ainsi qu'au moins 20 personnes en bonne santé appartenant à la même classe d'âge que le sujet positif et vivant dans la communauté où le

cas de PFA positif pour le PVDV a été trouvé (dans une autre partie du même village ou dans un village voisin). Dans certaines circonstances (par exemple 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 personnes en bonne santé dans la communauté, et/ou sur une zone plus étendue ;

pour les isolats de PVDV provenant d'échantillons environnementaux : l'analyse des selles des sujets sains de la communauté ne se fera pas de façon systématique, sauf dans des circonstances exceptionnelles, après consultation entre virologues et épidémiologistes.

- d)** pour tout sujet positif pour le PVDV_i identifié (c'est-à-dire un patient chez qui une immunodéficience primaire a été diagnostiquée – donc qui excrète des PVDVs), un échantillon de selles devra être recueilli tous les mois jusqu'à obtention de résultats négatifs sur deux mois consécutifs ;
- e)** évaluation de la possibilité et des avantages 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 une nouvelle émergence d'un PVDV_a, la zone à risque de transmission du PVDV doit être définie, suite aux résultats de l'enquête de couverture communautaire, ainsi que en fonction des données de couverture vaccinale de routine et selles ors des activités de vaccination supplémentaires (AVS), au niveau des districts et des sous-districts.

6 Riposte vaccinale aux PVDV2

Des procédures opérationnelles standard ont été rédigées (vous trouverez ici les liens vers la [partie 1](#) et la [partie 2](#)) ; elles décrivent de manière détaillée les normes en matière de riposte aux événements et flambées dus à tous les types de poliovirus, et au poliovirus de type 2, après le remplacement/ «switch » du VPOt par le VPOb.

Figure 1: Classification et riposte aux notifications d'isolats de PVDV

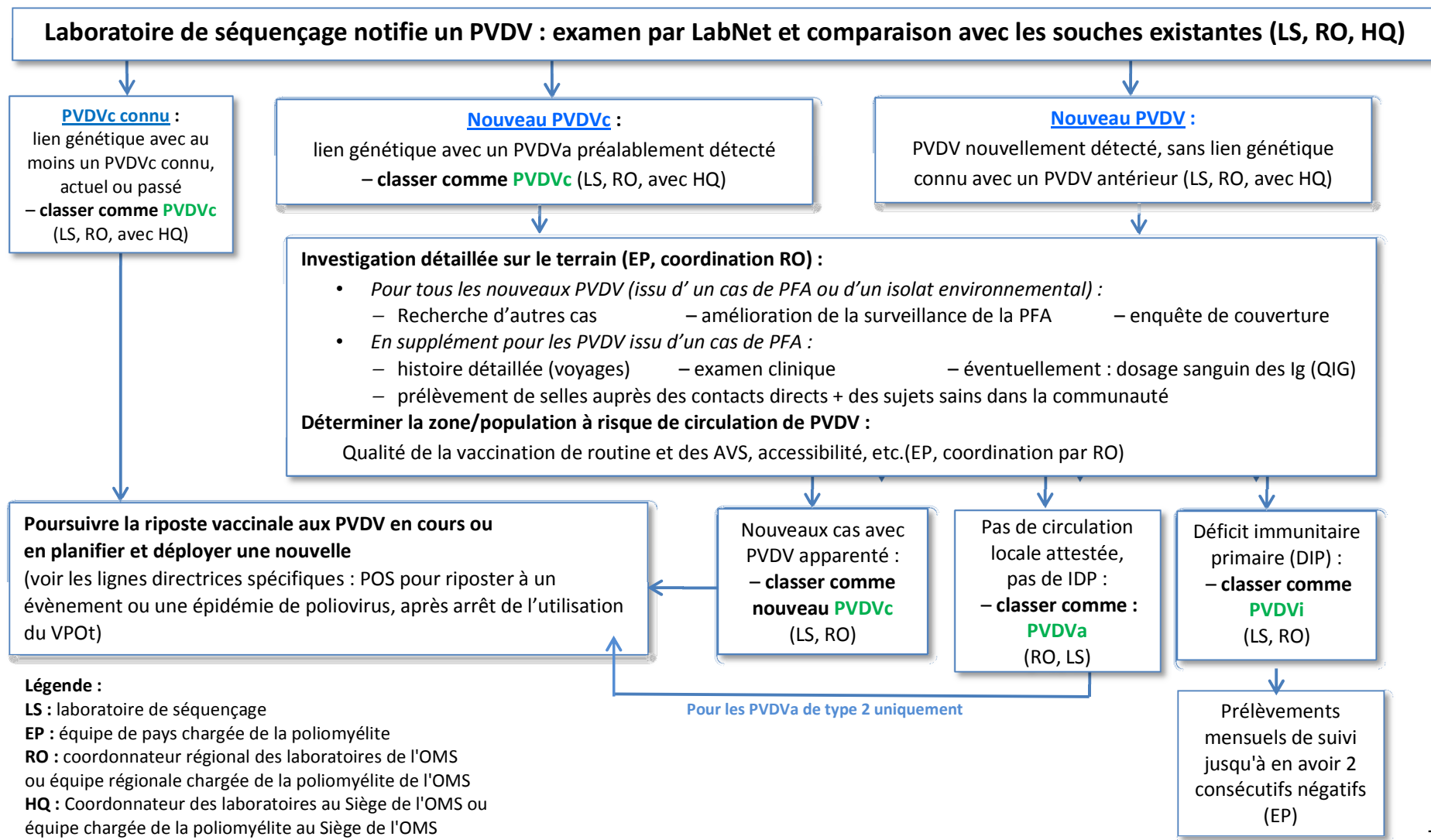


Tableau 1. Les 10 signes d'alerte d'une immunodéficience primaire (IDP) (©2009 Jeffrey Modell Foundation)

Chez les enfants jusqu'à l'âge de 18 ans, la présence d'au moins deux des signes suivants évoque avec la probabilité d'une immunodéficience primaire comme cause sous-jacente.

1	Quatre ou plus nouvelles infections de l'oreille en un an
2	Deux ou plus infections graves des sinus en un an
3	Antibiotiques pendant deux mois ou plus, sans grande amélioration
4	Deux ou plus pneumonies 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 du recours aux antibiotiques par voie intraveineuse pour des infections
9	Deux ou plus infections profondes, dont la septicémie
10	Antécédents familiaux d'immunodéficience primaire

Figure 2: Modèles de formulaires de notification des PVDV provenant d'échantillons humains ou environnementaux (révisé le 11 nov. 2015)

Instructions pour compléter le formulaire de notification des PVDV (rév. 11 nov. 2015)	
Variables du tableau	Description
Région	Code de la région à 4 caractères (SEARO=5)
Nom lab.	Nom du laboratoire. Utiliser le code de la base de données des laboratoires
Pays	Nom du pays
Province	Province/nom de l'État
District	Nom du district
D	Pays (code à 3 chiffres/Admin1/Admin2/Code unique attribué par le laboratoire)
Nom site prélèvement éch. env.	Nom/localisation du site de prélèvement de l'échantillon environnemental
N° EPID	Número EPID du cas de PFA, contact, échantillon communautaire, enfant sain, ou échantillon environnemental. N° EPID identique dans la base de données du lab.
ID échantillon	Identification unique de l'échantillon/code attribué par le laboratoire
Source	Source humaine de l'échantillon (PFA, contact, sujet sain, analyse recherche PVDVi, autres)
N° EPID cas index	Número EPID numéro du cas PFA négatif (ou cas sans échantillon) signalé comme PVDV d'une autre source, contact par exemple)
Nom patient	Nom du patient
Sexe	Masculin, féminin, inconnu
Date de naissance (JJ/MM/AAAA)	Date de naissance (JJ/MM/AAAA)
Âge (en mois)	Âge (en mois) (nombre entier)
Total doses VPO	Nombre total de doses de VPO reçues – vaccination systématique et AVS (nombre entier)
Date d'apparition de la paralysie	Date d'apparition de la paralysie pour le cas de PFA (JJ/MM/AAAA)
Date de prélèvement de l'échantillon	Date de prélèvement du 1er échantillon positif pour le PVDV (JJ/MM/AAAA)
Type de PVDV	Sérotype : PVDV1, PVDV2 ou PVDV3
Catégorie de PVDV	Indiquer s'il s'agit d'un PVDVa, PVDVc, PVDVi, PVDV en attente de classification
Date de classification	Date de la classification en tant que PVDVa, PVDVc, ou PVDVi à la suite des enquêtes sur le terrain ; laisser en blanc si en attente de classification
Diff. nucl./Sabin homologue	Nombre de différences nucléotidiques par rapport à la souche Sabin parente (nombre entier)
% homologie avec souche Sabin	Pourcentage d'homologie avec la souche Sabin (Nombre/décimale)
N° EPID le plus proche du PVDVc	N° EPID (cas/contact/sujet sain/env./autres) qui a la séquence la plus proche du PVDVc signalé
Groupe	Lien de transmission/groupe d'émergence/groupe
Observations	Toute autre information telle que : autre N° EPID très proche ; virus orphelin ; résultat lab. « cas index » si classé à partir d'autres sources, « n° échantillon suivi » d'un cas de PVDVi, etc.
Date signalement RO OMS	Date à laquelle l'échantillon/le cas a été signalé au bureau régional (JJ/MM/AAAA)
Date signalement Siège OMS	Date à laquelle l'échantillon/le cas a été officiellement signalé au Siège (JJ/MM/AAAA)

Modèle de notification pour les PVDV de source humaine

(rév. 11 nov. 2015)

Région	Nom lab.	Pays	Province	District	Code site éch. env.	Nom site prélèvement éch. env.	Source (N° EPID du cas de PFA, contact, sujet sain,)	N° EPID cas Index (si classé en provenance d'une autre source)	Nom patient	Sexe	Date de naissance (JJ/MM/AAAA)	Âge (en mois)	Nombre total doses VPO	Date d'apparition de la paralysie pour le cas de PFA (JJ/MM/AAAA)	Date de prélèvement de l'échantillon (1er échantillon positif pour le PVDV) (JJ/MM/AAAA)	Type de PVDV	Catégorie de PVDV	Date de classification (JJ/MM/AAAA)	Diff. nucl./Sabin homologue	% homologie avec souche Sabin	Groupe ou groupe d'urgence	N° EPID du PVDVc le plus proche	Observations	Date signalement RO OMS (JJ/MM/AAAA)	Date signalement Siège OMS (JJ/MM/AAAA)	

Modèle de notification pour PVDV de source environnementale

(rév. 11 nov. 2015)

RÉGION	Nom lab.	Pays	Province	District	Code site éch. env.	Nom site prélèvement éch. env.	N° EPID	ID échantillon	Date de prélèvement (JJ/MM/AAAA)	Type de PVDV	Catégorie de PVDV	Date de classification (JJ/MM/AAAA)	Diff. nucl./Sabin homologue	% homologie avec souche Sabin	Groupe ou groupe d'urgence	N° EPID le plus proche de PVDVc	Observations	Date signalement RO OMS (JJ/MM/AAAA)	Date signalement Siège OMS (JJ/MM/AAAA)							