

## Numéro thématique Éradication de la poliomyélite : la situation en 2005

### Éditorial

Le programme d'éradication mondiale de la poliomyélite, lancé par l'OMS en 1988 avait réussi, au prix d'un effort considérable, à faire disparaître cette maladie et la circulation des poliovirus, de la plupart des pays dès le début des années 2000. S'ajoutant à la vaccination généralisée des jeunes enfants, ce programme a reposé sur deux volets : le renforcement de la vaccination de routine par des campagnes de masse, et la mise en place d'une surveillance renforcée, clinique et virologique, des paralysies flasques aiguës.

Espérée d'abord pour l'an 2000, l'éradication mondiale, qui ne pourra être prononcée que 3 ans après le dernier cas confirmé

dans le monde, a pris du retard, du fait de difficultés d'application de la vaccination dans deux régions : le sous-continent indien (Inde, Pakistan, Afghanistan), et en Afrique (Égypte, Niger et surtout Nord-Nigeria, devenu récemment le principal réservoir mondial de la poliomyélite, la population ayant été incitée par un certain courant islamiste à refuser la vaccination, accusée de stériliser les femmes et de propager le Sida). C'est à partir du Nord-Nigeria que la poliomyélite a été dernièrement réimportée en Afrique subsaharienne, puis au Moyen-Orient et aujourd'hui en Indonésie, où viennent d'être observés, après 10 ans d'interruption, plusieurs centaines de cas (poliovirus 1, souche nigériane). En Afrique subsaharienne 11 pays, de la Guinée à l'Ouest jusqu'en Somalie à l'Est, qui avaient réussi à éliminer la poliomyélite, ont déclaré des cas importés, et dans six d'entre eux (Mali, Burkina, Côte d'Ivoire, Tchad, RCA, Soudan) celle-ci a même été ré-endémisée.

En France le dernier cas de poliomyélite autochtone date de 1989, le dernier cas importé de 1995 : il s'agissait d'un coopérant de 27 ans, très partiellement vacciné, hospitalisé à son retour de Côte d'Ivoire pour une tétraplégie avec détresse respiratoire. Avec l'usage exclusif, depuis 1986 du vaccin inactivé injectable, la couverture vaccinale se maintient à un niveau élevé. La mise en place de la surveillance exhaustive des paralysies flasques aiguës, dont la plupart relèvent du syndrome de Guillain-Barré, n'a pas été jugée nécessaire, comme dans plusieurs pays industrialisés. Par contre la surveillance clinique et virologique de la polio a été renforcée à l'échelle nationale par la mise en place en 2000 d'un Réseau national de surveillance des entérovirus, auquel s'ajoute une surveillance de l'environnement. Quelques rares souches de poliovirus vaccinal ont été détectées par ces deux systèmes de surveillance, toutes importées, le plus souvent d'Afrique. Mais le risque accru d'importa-

tion d'infections à poliovirus sauvages oblige à maintenir une vigilance clinique et virologique rigoureuse, et à re-sensibiliser périodiquement les cliniciens concernés.

Si le vaccin inactivé injectable est utilisé maintenant dans la plupart des pays industrialisés, c'est encore le vaccin vivant oral qui est administré à la majorité des enfants du monde. Facile à administrer, peu onéreux, ce vaccin très efficace est toutefois susceptible de devenir neuropathogène, voire épidémiogène, comme l'ont montré quelques épidémies récentes.

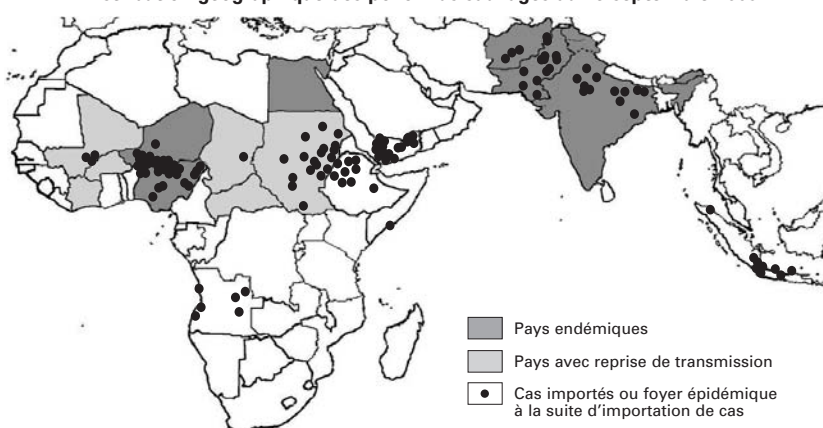
Quand l'éradication mondiale sera enfin obtenue, il ne sera pas possible de désarmer avant de longues années, pendant la

période de « post-éradication ». La poursuite ultérieure de la vaccination généralisée par le vaccin vivant oral est remise en question, à la différence de la vaccination par le vaccin inactivé. Le maintien prolongé d'une surveillance clinique et virologique rigoureuse est indispensable. Enfin, pour réduire le risque ultérieur de réintroduction (accidentelle, voire criminelle) de poliovirus dans des populations redevenues réceptives, il faudra restreindre la conservation de ces virus à quelques laboratoires de haute sécurité.

**Michel Rey**

Président de la commission nationale de certification de l'élimination de la poliomyélite en France<sup>1</sup>

Distribution géographique des poliovirus sauvages au 13 septembre 2005\*



\* Excluant les poliovirus identifiés dans l'environnement et ceux dérivés des poliovirus vaccinaux. D'après les données OMS.

<sup>1</sup> Commission actuellement composée de D. Antona, S. Dubrou, M. Dumas, N. Guérin, H. Kopecka, D. Levy-Bruhl, B. Lina, J.C. Raphaël, M. Rey, coordonnée par S. Lerasle.

### SOMMAIRE

<b>Poliomyélite : état des lieux en France en 2005</b>	<b>p. 198</b>
<b>Surveillance des entérovirus en France métropolitaine, 2000-2004</b>	<b>p. 200</b>
<b>Confinement des poliovirus en laboratoire</b>	<b>p. 203</b>

**Coordination scientifique du numéro :**  
Denise Antona, Département des maladies infectieuses,  
Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

# Poliomyélite : état des lieux en France en 2005

Nicole Guérin<sup>1</sup>, Michel Rey<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Comité technique des vaccinations, Paris

<sup>2</sup> Commission nationale de certification de l'éradication de la poliomyélite, Paris

Depuis la dernière revue de la situation vis-à-vis de la poliomyélite en France, en novembre 2000 [1] la région Europe de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été déclarée exempte de poliomyélite le 21 juin 2002. Les politiques vaccinales nationales, les modalités de surveillance de la couverture vaccinale, de la surveillance épidémiologique et de la conduite à tenir devant un cas suspect sont rappelées ici.

## LE CALENDRIER VACCINAL ET LA COUVERTURE VACCINALE

En France, l'obligation de vaccination contre la poliomyélite a été instituée par la loi N° 64-643 du 1<sup>er</sup> juillet 1964 [article L. 3111-3 du Code de la santé publique (ancien article L. 7-1)]. Le calendrier vaccinal actuel inclut 3 doses de vaccin injectable inactivé (VPI) à l'âge de 2, 3 et 4 mois, un premier rappel à 16-18 mois, un 2<sup>ème</sup> rappel à 6 ans, un 3<sup>ème</sup> à 11-13 ans et un 4<sup>ème</sup> à 16-18 ans. Après cet âge, une dose de rappel est recommandée tous les 10 ans tout au long de la vie [2].

Depuis 1994, la couverture vaccinale à 24 mois se maintient à des taux élevés (97 % pour les 3 premières doses et 89 % pour 3 doses et premier rappel, données nationales Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques du ministère de la Santé, Dresss 2003).

En revanche, une enquête récente portant sur les patients vus en consultation pour une vaccination DTpolio a montré une couverture vaccinale des adultes moins élevée. Sur 6 269 adultes inclus dans l'enquête (âge moyen 45 ans +/- 15 ans), 92,6 % avaient été vaccinés contre la poliomyélite, mais seuls 63,4 % étaient à jour de leurs rappels [3]. Ces résultats sont en accord avec les données d'une enquête sérologique européenne (*European Sero-Epidemiology Network, ESEN, 1998*) : après 50 ans, 8 à 16 % des personnes sont négatives vis-à-vis du sérotype 1, 6 à 11 % négatives vis-à-vis du type 2, 10 à 21 % vis-à-vis du type 3. La recommandation de poursuivre la vaccination des nourrissons pour maintenir la couverture des trois premières doses supérieure à 95 % et d'améliorer l'entretien de l'immunité de adultes par rappels décennaux se justifie donc pleinement : les dernières épidémies survenues en Europe concernaient bien sûr des pays où la couverture vaccinale des jeunes enfants était insuffisante (Albanie, 1995-1996) mais aussi des pays où la couverture vaccinale, globalement élevée, cachait des poches de populations non vaccinées pour des motifs religieux (Pays-Bas, 1992-1993). De plus, de nombreux cas surviennent encore, sous forme endémo-épidémique, dans les pays d'Afrique subsaharienne et dans le sous-continent indien, constituant un réservoir de virus et faisant persister le risque d'exportation de cas vers d'autres pays.

## DÉCLARATION DES CAS

La déclaration des cas est obligatoire depuis 1938 ; les critères de déclaration ont été modifiés en 2003, incluant désormais :  
- Poliomyélite aiguë quelle que soit la forme clinique ;  
- Isolement d'un poliovirus sauvage ou dérivé d'une souche vaccinale.

La fiche de déclaration a été anonymisée (disponible en ligne sur le site de l'Institut de veille sanitaire, InVS : [http://www.invs.sante.fr/surveillance/mdo/fiches/fiche\\_poliomyelite.pdf](http://www.invs.sante.fr/surveillance/mdo/fiches/fiche_poliomyelite.pdf))

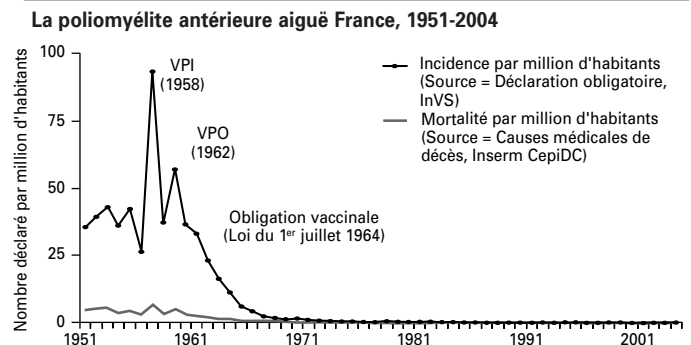
Cette fiche recueille des informations sociodémographiques sur le patient, la description de la clinique, l'évolution et l'évaluation des séquelles, le bilan biologique /virologique, la situation vaccinale du malade et de son entourage, et les notions de séjour en pays endémique et de contagion. Les données épidémiologiques [4] en France sont rappelées sur la figure 1.

## CONDUITE A TENIR DEVANT UN CAS CLINIQUEMENT SUSPECT OU UN ISOLEMENT DE POLIOVIRUS

Le diagnostic de poliomyélite antérieure aiguë est une urgence, tant pour le patient en raison des conséquences fonctionnelles de la maladie, que pour son entourage, en raison des mesures de prévention à mettre en place sans attendre la confirmation du cas.

**Tout cas cliniquement suspect de poliomyélite aiguë doit être immédiatement signalé au médecin inspecteur de santé publique de la Direction des affaires sanitaires et sociales, Ddass (décret du 06-05-1999) qui doit lui-même, sans attendre, alerter les autorités sanitaires (Direction générale de la santé (DGS) et InVS).**

Figure 1



## Suspicion clinique de poliomyélite aiguë

Le plus souvent asymptomatique, cette infection peut s'exprimer par des signes infectieux aigus peu caractéristiques. Les cas de paralyse, très minoritaires, sont en fait à peu près les seuls à pouvoir faire évoquer le diagnostic de poliomyélite.

Les formes non paralytiques se manifestent par un épisode fébrile aigu, éventuellement accompagné d'algies diffuses (myalgies, rachialgies), de diarrhée, de signes méningés. La notion d'un séjour récent dans un pays endémique associée ou non à une vaccination insuffisante permet d'évoquer la poliomyélite.

Les formes paralytiques se caractérisent par l'installation rapide (< 48 h, suivant ou non un bref épisode infectieux, en l'absence de traumatisme) de paralysies flasques aiguës, souvent localisées aux membres inférieurs mais pouvant toucher tous les muscles, y compris les muscles respiratoires. Elles sont généralement asymétriques, motrices pures, rapidement amyotrophiantes, non évocatrices d'un syndrome de Guillain-Barré, d'une compression médullaire aiguë, d'une myélite transverse aiguë. La notion d'un séjour récent dans un pays encore ou nouvellement endémique, ainsi que l'absence ou l'insuffisance de la vaccination, confortent la suspicion de poliomyélite. Une vaccination récente du patient ou de son entourage par le vaccin polio oral (VPO) peut être à l'origine de paralysies post-vaccinales.

## Informations à recueillir et bilan à pratiquer chez le patient suspect

### Informations à recueillir pour tout patient suspect [5]

Statut vaccinal du patient : nombre de doses de VPO ou VPI, dates et numéros de lots. Une dose de VPO reçue par le patient dans les 30 jours précédant le début des signes, ou par quelqu'un de son entourage, dans les 60 jours antérieurs peut faire suspecter une paralysie post-vaccinale.

Voyages effectués dans les 30 jours précédant le début des signes.

Terrain et pathologies chroniques (immunodépression).

### Bilan biologique du cas suspect

- Recherche de poliovirus dans les selles : un premier prélèvement doit être effectué le plus tôt possible (dans les 7 jours après le début des signes), suivi d'un 2<sup>ème</sup> prélèvement à 24-48 h d'intervalle. Chaque échantillon doit avoir le volume d'une noix, être placé dans un flacon sec, propre, hermétique, et entreposé dans un réfrigérateur. A défaut, on effectuera un écouvillonnage rectal. Le prélèvement doit être envoyé au laboratoire de virologie le plus proche, et lui parvenir dans les 72 h suivant le recueil. Si ce délai ne peut être respecté, le prélèvement doit être congelé à -20°C et expédié congelé au laboratoire. Le prélèvement doit être accompagné d'une fiche précisant : nom, prénom, âge, sexe, statut vaccinal et signes cliniques présentés par le patient, ainsi que les nom et adresse du prescripteur. Les entérovirus isolés par les laboratoires de virologie seront adressés au Centre national de référence (CNR) des Entérovirus pour complément d'identification (*Pr B. Lina, Laboratoire de Virologie, Domaine Rockefeller, 8 avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cedex 08*).

Les prélèvements nasopharyngés, pour culture d'entérovirus, constituent un examen complémentaire utile.

- Recherche d'entérovirus dans le Liquide céphalo-rachidien (LCR) : la détection d'un entérovirus par PCR doit être complétée par une deuxième PCR pour identifier un poliovirus (avec conservation impérative d'un deuxième tube de LCR au congélateur)

- Recherche d'une séroconversion ou d'une augmentation significative (au moins x 4) d'anticorps neutralisants (spécifiques des poliovirus) : un premier prélèvement sérologique doit être réalisé immédiatement et un deuxième échantillon 15 jours plus tard.

**Mesures de contrôle à mettre en œuvre immédiatement.**

Autour d'un cas suspect de poliomyélite, il n'existe pas de mesure d'hygiène spécifique à prendre en plus du strict respect des précautions standard<sup>1</sup>, avec désinfection simultanée de tous les objets souillés par des déjections du patient. L'élimination des déchets peut s'opérer selon les normes habituelles. Le recours à la chambre isolée est rarement justifié.

**Conduite à tenir vis-à-vis de l'entourage d'un cas suspect de poliomyélite (sans attendre les résultats des tests effectués pour confirmer le cas)**

L'entourage du cas est défini comme toute personne vivant à proximité du patient, vivant sous le même toit, partageant les mêmes sanitaires, et/ou fréquentant les mêmes lieux collectifs (crèches, écoles maternelles, institutions spécialisées, internats, même classe dans l'établissement scolaire), à l'exclusion des milieux professionnels.

- Informations à recueillir : recherche d'autres cas suspects dans l'entourage du cas et vérification du statut vaccinal des personnes de l'entourage, incluant la recherche de vaccination par le VPO dans les 2 mois précédents.

- Bilan à réaliser : prélèvement systématique, chez toute personne vivant sous le même toit que le cas suspect, de 2 échantillons de selles, de façon contemporaine aux examens réalisés chez le patient. Si le cas suspect fréquentait une crèche ou une maternelle, les prélèvements seront aussi pratiqués chez toutes les personnes fréquentant cet établissement.

- Mesures de contrôle à mettre en œuvre immédiatement : mise à jour du statut vaccinal de l'entourage avec le VPI.

**Cas confirmé ou isolement d'un poliovirus par un laboratoire**

Tout polio virus isolé dans un laboratoire de virologie, qu'il soit ou non typé sur place doit être envoyé au Centre national de Référence (CNR) des Entérovirus de Lyon, pour identification du virus. Le résultat est confirmé par le Centre Européen OMS de la poliomyélite (RKI-Berlin, Allemagne) auquel toutes les souches de poliovirus sauvages ou vaccinales doivent être adressées dans les délais les plus brefs.

**S'il s'agit d'un poliovirus vaccinal ou d'une paralysie post-vaccinale (définie par la présence de poliovirus Sabin-like dans les selles)**

- Informations à recueillir : pas de poursuite des investigations, mais si cela a été omis, il faut vérifier le statut vaccinal du cas et de l'entourage et s'assurer de l'absence de sujets à risque (immunodéprimés).

- Bilan à réaliser : dans le cas de sujets immunodéprimés (cas et/ou entourage) ou de paralysie post-vaccinale, un examen de

contrôle des selles sera effectué après 6 semaines pour vérifier la disparition du portage.

- Mesures de contrôle à mettre en œuvre immédiatement : mise à jour du statut vaccinal du patient et de son entourage (VPI). Surveillance des sujets à risque.

**S'il s'agit d'un poliovirus sauvage ou non Sabin-like**

- Informations à recueillir : il est impératif de préciser, si le poliovirus identifié est autochtone ou importé (en précisant le pays) : voyage récent en pays d'endémie, contact avec une personne ayant récemment voyagé en pays d'endémie.

- Bilan à réaliser : examen virologique des selles (Deux prélèvements à 24-48 h d'intervalle) de toute personne de l'entourage. Recherche du virus dans le milieu extérieur par un laboratoire spécialisé, dans les environs de la résidence du cas (eaux usées, de surface).

- Mesures de contrôle à mettre en œuvre immédiatement : qu'il s'agisse d'un cas clinique ou d'un isolement virologique, il faudra mettre à jour (VPI) le calendrier vaccinal de toute personne de l'entourage et assurer un suivi virologique du patient ainsi que de toute autre personne chez qui l'examen de selles aurait pu mettre en évidence le virus, jusqu'à négativation des selles.

**CONCLUSION**

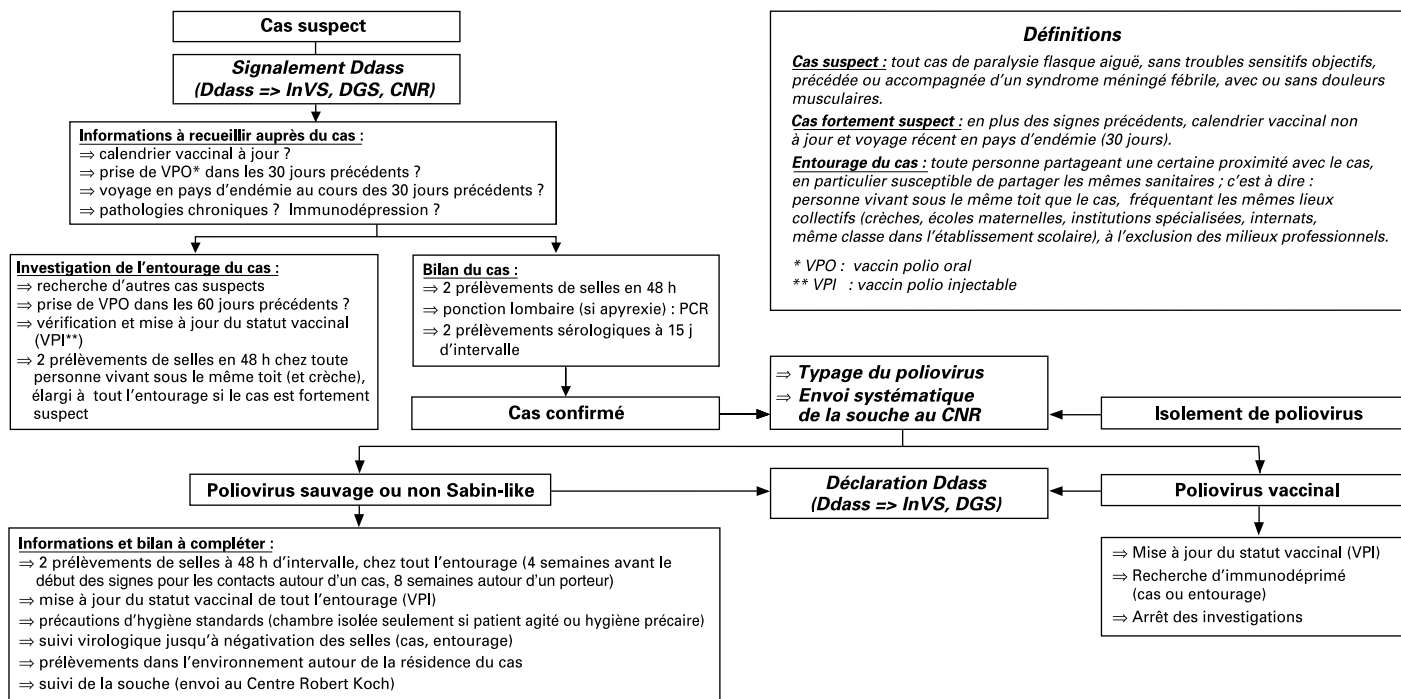
Le dernier cas de poliomyélite importé en France date de 10 ans, la couverture vaccinale des jeunes est très élevée. Cependant la protection des adultes est suboptimale. La vigilance doit donc perdurer, avec l'aide des cliniciens, pédiatres réanimateurs, infectiologues et neurologues, et la contribution des virologues, pour qu'un éventuel cas importé soit diagnostiqué et pris en charge au plus vite.

**RÉFÉRENCES**

- [1] Élimination de la poliomyélite. Bull Epidemiol Hebd 2000; 46-4 :201-11.
- [2] Calendrier vaccinal 2005 et autres avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France relatifs à la vaccination. Bull Epidemiol Hebd 2005; 29-30:141-56.
- [3] Beytout J, Denis F, Giet R, Allaert FA. Variations régionales du statut vaccinal de la population adulte française. Med Mal Infect. 2004; 34:460-8.
- [4] Lina B, Aymard M, Chomel J-J, Thouvenot D, Antona D. Surveillance des entérovirus en France en 2000. In: Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000, Institut de veille sanitaire, St-Maurice, 2003; pp 97-102. <http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/>
- [5] Antona D. L'éradication des maladies infectieuses: l'exemple de la poliomyélite. Médecine/Sciences 2002; 18:55-61.
- [6] Rey M, Guérin N. Poliomyélite. Encycl Méd Chir, Ed Elsevier Paris 1997; Pédiatrie, 4-310-A-10; Maladies infectieuses, 8-058-A-10.

<sup>1</sup> Circulaire DGS/DH du 3 août 1989 relative à la prévention de la transmission du virus de l'immunodéficience humaine chez les personnels de santé.

**Arbre de décision pour la conduite à tenir devant un cas suspect ou confirmé de poliomyélite antérieure aiguë**



# Surveillance des entérovirus en France métropolitaine, 2000-2004

Denise Antona<sup>1</sup>, Nicolas Lévêque<sup>2</sup>, Sylvie Dubrou<sup>3</sup>, Jean-Jacques Chomei<sup>2</sup>, Daniel Lévy-Bruhl<sup>1</sup>, Bruno Lina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice <sup>2</sup> Centre national de référence des entérovirus et Centre collaborateur OMS, Lyon

<sup>3</sup> Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris

Dans le contexte du plan d'éradication de la poliomyélite, la surveillance des entérovirus a été renforcée depuis l'année 2000 [1]. Cette surveillance se fait selon deux axes : renforcement de la surveillance de la circulation des entérovirus dans la population devant permettre la détection d'éventuels cas de poliomyélite importés [2], incluant la détection en laboratoire de tout poliovirus (sauvage ou d'origine vaccinale), et surveillance de la circulation des entérovirus dans l'environnement.

## MÉTHODES UTILISÉES POUR LA SURVEILLANCE DES ENTÉROVIRUS

### Renforcement de la surveillance de la circulation des entérovirus dans la population

De 1980 à 1998, des informations sur les isollements de virus réalisés par les laboratoires de virologie hospitaliers étaient disponibles à travers le réseau Epivir, coordonné par le Réseau national de santé publique, devenu l'Institut de veille sanitaire (InVS). Depuis 1994, l'information recueillie était limitée aux virus associés à des syndromes neurologiques. L'étude des souches était réalisée par le Centre national de référence (CNR) à Lyon. Depuis 1996, celui-ci coordonnait un réseau de laboratoires hospitaliers universitaires (Groupe des entérovirologues Français, Gef), comportant des biologistes maîtrisant les techniques de culture et les techniques moléculaires pour le diagnostic des infections à entérovirus. Certains de ces laboratoires participaient également au réseau Epivir.

Suite à une enquête menée en 1999 par l'InVS auprès de 185 laboratoires de microbiologie médicale, un réseau élargi de laboratoires de virologie effectuant la recherche d'entérovirus a été mis en place en janvier 2000 : le Réseau de surveillance des entérovirus (RSE). Ce réseau est constitué du réseau Gef, des laboratoires ayant participé au réseau Epivir ainsi que de nouveaux laboratoires spontanément volontaires. Le RSE est coordonné sur le plan biologique par le CNR et sur le plan épidémiologique par l'InVS. Les laboratoires sont répartis sur le territoire métropolitain et envoient chaque mois au CNR et à l'InVS des données d'activité concernant les entérovirus. Sur 44 laboratoires initialement volontaires, 30 participent effectivement depuis le début dont 26 de façon régulière.

L'objectif du RSE est donc de renforcer la surveillance de la circulation des entérovirus dans la population, avec un souci de représentativité concernant à la fois le nombre de tests réalisés et leur répartition géographique ; ainsi, il doit permettre d'attester de la capacité des laboratoires de virologie à identifier la présence d'entérovirus et l'absence de poliovirus sauvage circulant à partir d'un nombre élevé de prélèvements positifs pour les entérovirus.

Différents indicateurs ont été retenus pour cette surveillance : le nombre et le type de prélèvements pour lesquels il y a eu une recherche d'entérovirus, l'hôpital et le service prescripteur, et leur distribution selon l'âge des patients. De façon plus spécifique pour les prélèvements positifs, sont recueillis : les méthodes utilisées pour l'isolement (culture, PCR) et le typage éventuel du virus (séroneutralisation, séquençage de la région VP1), le type d'entérovirus identifié si disponible, l'âge et le sexe du patient, ses symptômes cliniques. Un suivi régulier est assuré de façon coordonnée par l'InVS et le CNR, avec une validation mensuelle des données d'activité, des retours de bilans intermédiaires et une analyse annuelle des données.

En cas de détection d'un poliovirus, la notification immédiate est requise, permettant la mise en œuvre d'une investigation. Toutes les souches sont envoyées au CNR de Lyon pour identification du virus et sérotypage. Le résultat est confirmé par le Centre européen OMS de la poliomyélite (RKI-Berlin, Allemagne) auquel toutes les souches de poliovirus sauvages ou vaccinales doivent être adressées dans les délais les plus brefs.

### La surveillance dans l'environnement

En 1998, la Commission nationale de certification de l'éradication de la poliomyélite a inclus dans son plan d'action la surveillance environnementale des poliovirus suivant les recommandations de l'OMS.

Cette surveillance porte notamment sur l'analyse virale des eaux d'épuration et des boues de stations d'épuration des eaux. Pour la France, elle est menée en région parisienne depuis 1975, par le Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris (LHVP).

La recherche virale opérée par le LHVP est effectuée dans des eaux et boues résiduaires prélevées tous les mois au niveau de 4 stations d'épuration des eaux usées urbaines desservant 8 millions de personnes vivant ou transitant en Ile-de-France. Toutes les souches de virus entériques sont envoyées au CNR pour identification du virus et sérotypage. En cas de découverte d'un poliovirus, la caractérisation des souches est réalisée par le CNR et le résultat confirmé par le Centre européen OMS de la poliomyélite.

## PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

### Surveillance en population

De 2000 à 2004, aucun cas clinique suspect de poliomyélite n'a été signalé. Aucun poliovirus « sauvage » n'a été détecté dans les échantillons biologiques d'origine humaine examinés.

### Données globales

Le RSE a recueilli des informations sur 192 598 prélèvements dont 39 276 liquides céphalorachidiens (LCR) (17,6 % positifs), 45 889 selles (4,3 % positifs), 70 330 prélèvements rhinopharyngés (2,2 % positifs) et 14 243 sérums (1,4 % positifs) et leur répartition par classes d'âge (tableau 1). Ce recueil a augmenté au cours du temps puisqu'en 2004, 41 482 prélèvements ont été analysés contre 36 832 en 2000. Comme le montre la figure 1, la représentativité géographique du réseau s'est améliorée au cours du temps avec en particulier, depuis début 2004, des données provenant de Nice pour la région Provence-Alpes-Côte d'Azur. Les régions Centre et Bourgogne envoient ponctuellement des prélèvements au CNR.

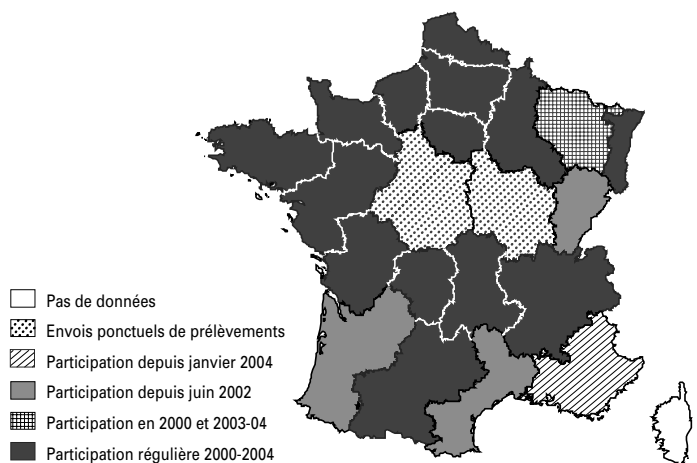
Tableau 1

Recherches d'entérovirus réalisées par le RSE : répartition des types de prélèvements par classes d'âge (n = 192 598), France, 2000-2004

Nature du prélèvement	Classes d'âge des patients prélevés						Inconnue	Total
	< 1 an	1-4 ans	5-14 ans	15-24 ans	25-49 ans	≥ 50 ans		
Liquide céphalo-rachidien	6 324 16,1 %	2 992 7,6 %	3 675 9,3 %	2 086 5,3 %	5 980 15,2 %	7 095 18,1 %	11 124 28,4 %	39 276 100 %
Selles	14 796 32,2 %	9 515 20,8 %	4 735 10,3 %	1 345 2,9 %	1 754 3,8 %	2 102 4,6 %	11 642 25,4 %	45 889 100 %
Gorge/voies respiratoires	21 406 30,4 %	13 635 19,4 %	6 669 9,5 %	2 972 4,2 %	7 457 10,6 %	9 368 13,3 %	8 823 12,6 %	70 330 100 %
Sang/sérum	773 5,4 %	1 087 7,6 %	1 149 8,1 %	1 392 9,8 %	4 488 31,5 %	4 420 31,0 %	934 6,6 %	14 243 100 %
Autres : urines, peau, muqueuses, liquide amniotique, biopsies, etc..	3 495 15,1 %	938 4,1 %	1 225 5,4 %	1 863 8,2 %	6 604 28,9 %	5 197 22,8 %	3 538 15,5 %	22 860 100 %

Figure 1

Surveillance renforcée des entérovirus : régions couvertes par le RSE en 2000-2004



## Poliovirus

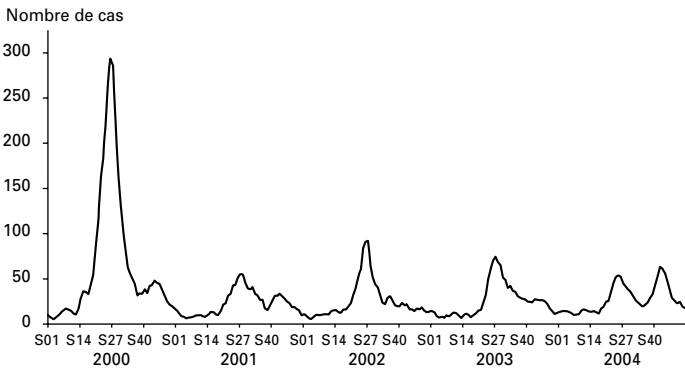
Plus de 29 000 examens de selles ont été pratiqués chez les moins de 15 ans, population cible de l'OMS pour la surveillance des paralysies flasques aiguës (chiffre minimum, puisque pour 11 642 analyses de selles, l'âge du patient n'est pas précisé). Sur l'ensemble des 45 889 selles analysées au cours de ces 5 années, deux poliovirus vaccinaux ont été retrouvés. Le premier était un poliovirus Sabin de type 3 détecté en 2002 dans les selles diarrhéiques d'un enfant de 4 mois, originaire d'Algérie où il avait reçu deux doses de vaccin polio oral (VPO). Le second était un poliovirus de type 1 détecté en 2003 chez un enfant de 8 jours, originaire du Maroc (utilisation du VPO en routine et lors des journées nationales de vaccination), lors d'un bilan systématique, sans contexte clinique particulier.

## Entérovirus non polio

Parmi les 192 598 prélèvements analysés par le RSE, 9 603 (4 %) ont été retrouvés positifs pour un entérovirus chez 8 978 patients, certains patients ayant eu plusieurs prélèvements. Au cours de ces 5 années, seule l'année 2000 a été épidémique. Les années suivantes, on observe aussi une augmentation estivale du nombre des cas (pic retrouvé autour de la 27<sup>ème</sup> semaine), avec une diminution lente du nombre de cas au cours de l'automne sauf en 2004 avec un second pic de même ampleur semaine 43 (figure 2).

Figure 2

Entérovirus : patients avec au moins un prélèvement positif, distribution des cas par semaine (moyennes mobiles sur 3 semaines), réseau de surveillance des entérovirus, France, 2000-2004



La répartition des patients positifs par classe d'âge (âge connu pour 8 914 patients) est la suivante : 3 024 patients de moins d'un an (34 %), 1 678 de 1 à 4 ans (19 %), 2 304 de 5 à 14 ans (26 %), 456 de 15 ans à 24 ans (5 %), 1 179 de 25 à 49 ans (13 %) et 273 de plus de 50 ans (3 %). La distribution des cas selon le sexe montre une prédominance masculine avec un sexe ratio à 1,5 (5 018 hommes / 3 436 femmes).

Le contexte clinique était précisé pour 5 445 patients (61 %). La symptomatologie cérébro-méningée a dominé (68,9 %, n = 3 752), avec 67 % des patients (n = 3 646) présentant une méningite ou un syndrome méningé, 0,7 % une encéphalite (n = 37), et 1,2 % un coma, des convulsions ou un syndrome cérébelleux (n = 67). Les autres symptomatologies étaient digestives, neuromusculaires, respiratoires, cardiaques. Il a aussi été observé des syndromes pied-main-bouche. Le tableau 2 présente la répartition des formes cliniques selon l'âge. La part prise par la symptomatologie cérébro-méningée varie selon l'âge, surtout marquée chez les 5-14 ans.

Tableau 2

Entérovirus : contexte clinique des prélèvements positifs ; distribution par classes d'âge des patients (n = 5 404), RSE, 2000-2004

Clinique	Classes d'âge des patients						Total
	< 1 an	1-4 ans	5-14 ans	15-24 ans	25-49 ans	≥ 50 ans	
<b>Syndrome cérébro-méningé</b>	757 (46 %)	637 (60 %)	1 329 (88 %)	254 (87 %)	613 (87 %)	124 (68 %)	<b>3 714 (69 %)</b>
S.* infectieux	501	140	58	10	30	8	<b>747</b>
S. digestifs	171	143	51	7	7	7	<b>386</b>
S. respiratoires	126	69	15	6	4	7	<b>227</b>
S. neuromusculaires	27	17	35	4	19	7	<b>109</b>
S. cardiaques	7	6	3	2	14	13	<b>45</b>
S. pied-main-bouche	4	22	2	1	3	2	<b>37</b>
Autres	44	35	20	8	18	14	<b>139</b>
<b>Total</b>	<b>1 640</b>	<b>1 069</b>	<b>1 513</b>	<b>292</b>	<b>708</b>	<b>182</b>	<b>5 404</b>

\* Syndrome. Pourcentages entre parenthèses : part prise par des pathologies cérébro-méningées dans chaque classe d'âge.

Sur les 8 978 patients chez lesquels un entérovirus a été isolé, la souche n'a pas été typée dans 4 758 cas (53 %), elle a été typée non polio, sans autre caractérisation dans 1 463 cas (16,3 %) et le sérotype précis a été déterminé dans 2 757 cas (30,7 %) (tableau 3). Les 10 principaux sérotypes d'entérovirus non polio ayant circulé chez l'homme au cours de ces 5 années appartiennent tous à l'espèce Human enterovirus B [HEV-B] : echovirus 30 (E-30), E-13, et E-6, coxsackievirus B5 (CV-B5), E-11, CV-B4, E-9, E-7, CV-B1 et CV-B2. Sauf lors de l'épisode épidémique de 2000, les entérovirus ont circulé sur tout le territoire sans grande spécificité régionale.

Tableau 3

Identification des entérovirus non polio, RSE, France, 2000-2004 (2 757 patients). Toutes les souches isolées appartiennent à l'espèce Human enterovirus B [HEV-B], à l'exception du CV-A16 et CV-A24 [HEV-C] et de l'EV-71 [HEV-A]

Sérotype	2000	2001	2002	2003	2004	Total	
E-30	525	44	15	6	49	639	23,2 %
E-13	425	13	4	3	0	445	16,1 %
E-6	147	62	74	10	10	303	11,0 %
CV-B5	84	4	18	59	19	184	6,7 %
E-11	12	18	115	15	10	170	6,2 %
CV-B4	38	23	5	15	34	115	4,2 %
E-9	1	23	16	40	23	103	3,7 %
E-7	8	4	0	23	54	89	3,2 %
CV-B1	11	1	34	30	5	81	2,9 %
CV-B2	14	20	0	6	41	81	2,9 %
CV-B3	0	3	25	21	16	65	2,4 %
E-5	8	4	40	6	6	64	2,3 %
E-4	0	2	23	18	3	46	1,7 %
CV-A9	3	8	17	5	8	41	1,5 %
E-18	11	5	17	2	2	37	1,3 %
E-25	0	1	4	10	19	34	1,2 %
E-16	3	9	8	6	4	30	1,1 %
E-21	6	3	3	6	5	23	0,8 %
E-3	3	1	10	2	3	19	0,7 %
E-17	8	3	1	3	4	19	0,7 %
Parecho 1*	1	1	12	2	0	16	0,6 %
E-20	0	2	4	4	1	11	0,4 %
E-14	3	7	1	0	0	11	0,4 %
CV-A24	0	2	3	3	0	10	0,4 %
CV-A16	1	2	2	2	3	10	0,4 %
E-31	0	3	2	1	3	9	0,3 %
EV-71	1	0	1	5	1	8	0,3 %
Autres**	10	19	9	28	28	94	
<b>Total</b>	<b>1 323</b>	<b>287</b>	<b>464</b>	<b>332</b>	<b>351</b>	<b>2 757</b>	<b>100 %</b>

E : echovirus - CV-A ou CV-B : coxsackievirus A ou B - EV : enterovirus.  
\* Le parechovirus 1, anciennement E-22, est désormais classé dans le genre Parechovirus et non plus Enterovirus.

\*\* Autres sérotypes identifiés, comptant chacun pour moins de 0,3% sur le total des 5 années.

En gras : les 10 sérotypes les plus fréquemment retrouvés chaque année et au total.

Lors de l'épidémie de méningites de l'an 2000, les trois principaux sérotypes retrouvés (E-30, E-13 et E-6) [3] comptaient pour 84 % du total des entérovirus caractérisés. Le début de l'épidémie a été observé en Bretagne, puis dans les Pays de la Loire avec une majorité d'E-30, en Picardie et dans la région parisienne en impliquant essentiellement des E-13. L'E-6 n'a jamais été isolé de façon prépondérante mais a circulé dans l'ensemble des régions françaises. Il a continué de circuler en 2001 et 2002, les E-30 et E-13 ayant peu ou pas circulé au cours des 4 années suivantes. En 2002, le sérotype qui a circulé en majorité était l'E-11. Les sérotypes incriminés étaient très variables en fonction de l'âge des cas (tableau 4), avec la majorité des sérotypes isolés le plus souvent chez des enfants de moins d'un an, à l'exception de l'E-30 retrouvé surtout chez les enfants âgés de 5 à 14 ans, voire chez des adultes.

Tableau 4

Répartition par classe d'âge des patients des 10 principaux sérotypes d'entérovirus identifiés (n = 2 154), RSE, 2000-2004

Sérotype	Classes d'âge des patients avec au moins 1 prélèvement positif						Total
	< 1 an	1 à 4 ans	5 à 14 ans	15 à 24 ans	25 à 49 ans	≥ 50 ans	
E-30	53 (8,5 %)	104 (16,6 %)	260 (41,5 %)	46 (7,3 %)	154 (24,6 %)	10 (1,6 %)	<b>627 (100 %)</b>
E-13	113 (52,3 %)	65 (30,2 %)	137 (32,5 %)	31 (39,2 %)	56 (28,4 %)	-	<b>402 (100 %)</b>
E-6	78 (25,7 %)	95 (31,4 %)	84 (27,7 %)	13 (4,3 %)	27 (8,9 %)	6 (2,0 %)	<b>303 (100 %)</b>
CV-B5	68 (37,2 %)	47 (25,7 %)	33 (18,0 %)	4 (2,2 %)	20 (10,9 %)	11 (6,0 %)	<b>183 (100 %)</b>
E-11	101 (59,4 %)	41 (24,1 %)	19 (11,2 %)	1 (0,6 %)	8 (4,7 %)	-	<b>170 (100 %)</b>
CV-B4	48 (41,7 %)	26 (22,6 %)	21 (18,3 %)	1 (0,9 %)	14 (12,2 %)	5 (4,3 %)	<b>115 (100 %)</b>
E-9	50 (48,5 %)	26 (25,2 %)	16 (15,5 %)	5 (4,9 %)	6 (5,8 %)	-	<b>103 (100 %)</b>
E-7	49 (55,1 %)	28 (31,5 %)	9 (10,1 %)	-	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)	<b>89 (100 %)</b>
CV-B1	30 (37,0 %)	29 (35,8 %)	11 (13,6 %)	1 (1,2 %)	8 (9,9 %)	2 (2,5 %)	<b>81 (100 %)</b>
CV-B2	40 (49,4 %)	25 (30,9 %)	9 (11,1 %)	1 (1,2 %)	4 (4,9 %)	2 (2,5 %)	<b>81 (100 %)</b>
<b>Total</b>	<b>630 (29,2 %)</b>	<b>486 (22,6 %)</b>	<b>599 (27,8 %)</b>	<b>103 (4,8 %)</b>	<b>299 (13,9 %)</b>	<b>37 (1,7 %)</b>	<b>2 154 (100 %)</b>

E : echovirus - CV-A ou CV-B : coxsackievirus A ou B

## Surveillance dans l'environnement

Le CNR a reçu environ 600 isolats de 2000 à 2004 pour typage, parmi lesquels ont été identifiés : des coxsackievirus B (environ 65 % des isolats), de rares échovirus et coxsackievirus A (1 % des isolats), des adénovirus (19 % des isolats) et des réovirus (15 % des isolats). Les E-6 et E-13 ont bien été retrouvés lors de l'été 2000.

Des poliovirus ont été détectés à 5 occasions dans les boues des stations d'épuration, en période hivernale le plus souvent. Il s'agissait à trois reprises de souches Sabin-like du sérotype 2 (2000, 2003 et 2004) et une fois du sérotype 1 (2001). Il n'a pas été identifié de poliovirus sauvage pendant cette période.

## DISCUSSION

De 2000 à 2004, le RSE a permis une surveillance étroite des entérovirus circulants et parmi eux, des poliovirus. Aucune souche de poliovirus « sauvage » n'a été détectée au cours de ces 5 années ; deux souches vaccinales importées de poliovirus ont été identifiées.

La représentativité géographique du RSE a progressé au cours du temps, et l'information émanant de la région Paca devrait s'améliorer avec l'adhésion de Marseille prévue en 2005. Cette participation est d'autant plus attendue que Marseille et la région Paca font partie des zones les plus à risque de réintroduction du poliovirus « sauvage » en France depuis les zones endémiques.

Le réseau retrouve la saisonnalité de la circulation des entérovirus avec une recrudescence estivale des cas. En 2000, le RSE a permis de suivre une épidémie de méningite virale liée à la circulation prépondérante de 3 entérovirus : les échovirus types 30, 13 et 6. L'E-6 est connu pour être responsable de poussées épidémiques de méningites aseptiques, en France, la dernière avait été observée en 1990. Depuis 1976, il n'avait jamais été observé d'épidémie à E-13, ce virus ne circulant jusqu'à présent que sur le mode endémique.

Les 10 principaux entérovirus non polio ayant circulé chez l'homme, de façon fluctuante au cours de ces 5 années, sont, par ordre décroissant de fréquence : E-30, E-13, E-6, CV-B5, E-11, CV-B4, E-9, E-7, CV-B1 et CV-B2.

Dans la littérature [4,5], la symptomatologie la plus fréquemment observée est cérébro-méningée, essentiellement des méningites. Les sérotypes impliqués le plus souvent dans les épidémies de méningite virale sont les suivants : CV-A7, CV-A9, CV-B1 à CV-B5, E-2 à E-4, E-7, E-9, E-11, E-14, E-16 à E-19, E-25, E-30, E-33 et enterovirus 71 (EV-71). On peut aussi observer des encéphalites (une dizaine de cas par an en France), des paralysies et des ataxies.

Les autres symptomatologies comprennent essentiellement le syndrome pied-main-bouche (essentiellement CV-A16 et EV-71), des syndromes respiratoires peu sévères (essentiellement CV-A et CV-B2 à CV-B5), des atteintes cardiaques (myocardites et péricardites aiguës, impliquant surtout des CV-B3), des syndromes digestifs (liés surtout aux échovirus). Les entérovirus les plus souvent rencontrés en pathologie néo-natale sont l'E-11 qui représente la moitié des cas publiés, et les CV-B (sauf le type 6) qui sont en cause dans un tiers des cas [4].

Chaque année, de nombreuses souches d'entérovirus restent non typées en technique conventionnelle de neutralisation utilisant les pools croisés de Melnick et les sérums de singe monovalents hyper immuns préparés par le CNR [6]. Le séquençage de la région du génome codant la protéine de capsid VP1 et la comparaison des séquences avec celles publiées dans la banque de données internationale GENBANK, ont permis chaque année de typer 50 % de ces souches. En outre, par cette technique, il a été possible de mettre en évidence des entérovirus nouveaux EV-74, EV-75, EV-76, EV-77, EV-78. [7, 8, 9].

Les techniques de PCR utilisées ne permettent pas actuellement de différencier directement les entérovirus non-polio des poliovirus, ce qui explique que près de la moitié des prélèvements du RSE n'ont pu bénéficier de cette différenciation. Pour pallier à ce problème, deux stratégies sont possibles : obtenir un prélèvement « périphérique » (rhino-pharynx ou selles) en plus du LCR chez les patients suspects de méningite à entérovirus afin d'isoler le virus ou faire une seconde PCR spécifique polio sur chaque LCR positif en PCR entérovirus. En France, c'est actuellement la première option qui a été choisie car la plus adaptée à la fois au terrain et aux contraintes financières. Le CNR évalue actuellement une technique PCR entérovirus aussi sensible que celle couramment utilisée, mais qui permettrait aussi l'identification génotypique directe des entérovirus détectés dans le LCR. La faible quantité d'ARN contenue dans les LCR est l'élément limitant pour le diagnostic de routine basé sur cette technique. Elle devrait cependant permettre à l'aide

d'amorces spécifiques de faire au minimum le diagnostic d'espèce (les entérovirus étant classés en 5 espèces, Human enterovirus A à D, et Poliovirus).

Aucune souche de poliovirus sauvage n'a été isolée dans l'environnement au cours de ces 5 années. La fréquence d'isolement des poliovirus dans les eaux usées de la région parisienne diminue régulièrement depuis 1982 ; elle est proche d'un cas par an depuis 1991, suivant la diminution de l'incidence de la maladie et les pratiques vaccinales avec l'utilisation exclusive du vaccin polio injectable en France. Jusqu'en 1990, les poliovirus représentaient 10 % des entérovirus isolés et la répartition entre souches vaccinales, indifférenciées et sauvages était équivalente. Depuis 15 ans, un seul poliovirus sauvage a été détecté en 1996 (souche proche de poliovirus 3-21267/Morocco 1977) et les souches vaccinales ne représentent plus qu'une très faible part des entérovirus. Cette surveillance environnementale permet de compléter la surveillance clinique et l'ensemble donne un bon reflet de la circulation des entérovirus en France.

## CONCLUSION

Depuis la mise en place du RSE, 26 laboratoires participent régulièrement et le nombre élevé de prélèvements analysés permet d'attester de la capacité des laboratoires de virologie à surveiller la circulation des entérovirus et à rapporter l'éventuelle présence de poliovirus (« sauvage », Sabin ou dérivé d'un polio Sabin). Il est cependant nécessaire de renforcer les capacités du système à détecter l'éventuelle importation de poliovirus « sauvage » en provenance d'une zone d'endémie d'une part en améliorant la couverture géographique du réseau dans le sud-est de la France, mais aussi en augmentant le pourcentage de différenciation polio/non polio effectuée à partir des prélèvements dans lesquels a été détecté un entérovirus.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier très chaleureusement les équipes des laboratoires participant au RSE à : Amiens (D Hecquet, G Duverlie), Angers (F Lunel, S Kouyoumdjian), Besançon (G Herbein, A Coquerelle), Bordeaux (H Fleury, ME Lafon, V Abadie), Brest (B Picard, MC Legrand), Caen (F Freymuth, J Petitjean), Clermont Ferrand (H Peigue-Lafeuille ; C Henquell), Grenoble (JM Seigneurin, B Gratacap), Kremlin-Bicêtre (P Nordmann, I Bouillery, C Pallier), Le Havre (A Morel), Lille (P Wattre, D Hober, A De Wilde), Limoges (F Denis, S Alain), Lyon (JJ Chomel, B Lina, N Lévêque, D Thouvenot), Montpellier (M Segondy), Nantes (S Billaudel, M Coste-Burel), Nice (A Caramella, J.C Lefebvre), Poitiers (G Agius, A Bourgoin), Reims (C de Champs, J Carquin, L Andreoletti), Rouen (F Simon, C Buffet-Janvresse, M Gueudin), St-Etienne (B Pozzetto, S Omar), Strasbourg (JP Gut, F Stoll Keller), Thionville (C Delamare, F Hussenet), Toulouse (J Puel, C Mengelle), Paris – St Louis (PH Lagrange, C Scieux), Paris – St Vincent de Paul (P Lebon), Paris – Val de Grâce (E Nicand, J Maslin, R Teyssou) et ceux du LHVP (S Dubrou et D Carlier). Remerciements en particulier à tous les techniciens (es) qui ont aidé à isoler et identifier les souches d'entérovirus dans chacun des laboratoires participants.

## RÉFÉRENCES

- [1] Plan d'action de la commission nationale de certification de l'éradication de la poliomyélite : actualisation du plan d'action de juin 1998. Conduite à tenir devant un cas de polio suspect ou confirmé ou devant un isolement de poliovirus. Bull Epidemiol Hebd, 2000; 46-47:201-8.
- [2] Antona D. L'éradication des maladies infectieuses : l'exemple de la poliomyélite. Médecine/Sciences 2002, 18:55-61.
- [3] Chomel JJ, Antona D, Thouvenot D, Lina B. Three ECHOvirus serotypes responsible for outbreak of aseptic meningitis in Rhone-Alpes region, France. Three ECHOvirus serotypes responsible for outbreak of aseptic meningitis in Rhone-Alpes region, France. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2003), 22:191-1932.
- [4] Melnick JL. Poliovirus and other enteroviruses in: 'Evans AS, Kaslow RA: Viral Infections of humans. Epidemiology and control. Ed Plenum medical book company, New York 1997: 583-663.
- [5] CDC. Enterovirus surveillance – United States, 2000-2001. Morb Mort Wkly Rep 2002, 5146:1047-9.
- [6] Lim KA, Benyesh-Melnic M. Typing of viruses by combinations of antiserum pools. Application to typing of enteroviruses (coxsackie and ECHO). J Immunol 1960, 84:309-317.
- [7] Oberste MS, Michele SM, Maher K, Schnurr D, Cisterna D, Junntila N, Uddin M, Chomel JJ, Lau CS, Ridha W, al-Busaidy S, Norder H, Magnius LO, Pallansch MA. Molecular identification and characterization of two proposed new enterovirus serotypes, EV74 and EV75. J Gen Virol 2004, 85:3205-12.
- [8] Oberste MS, Maher K, Michele SM, Belliot G, Uddin M, Pallansch MA. Enteroviruses 76, 89, 90 and 91 represent a novel group within the species Human enterovirus A. J Gen Virol. 2005, 86:445-51.
- [9] Norder H, Bjerregaard L, Magnius L, Lina B, Aymard M, Chomel JJ. Sequencing of « untypable » enteroviruses reveals two new types, EV-77 and EV-78, within human enterovirus type B and substitutions in the BC loop of the VP1 protein for known types. J Gen Virol. 2003; 84:827-36.

# Confinement des poliovirus en laboratoire

Sylvain Lerasle

Direction générale de la santé, Paris

## PLAN DE CONFINEMENT DES POLIOVIRUS SAUVAGES EN LABORATOIRE

### Contexte

Une fois l'éradication mondiale obtenue et prononcée, et après l'arrêt de l'utilisation du vaccin oral, les laboratoires utilisant ou conservant le virus de la poliomyélite deviendront la seule source de contamination potentielle, constituant un risque pour le personnel de laboratoire et la population. Ce risque s'accroîtra avec le temps dans la mesure où le degré élevé d'immunisation actuel ne sera pas nécessairement maintenu. (cf ; autres articles du présent BEH).

### Exigences de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

Pour prévenir ce risque, en 1999, l'Assemblée mondiale de l'OMS a demandé aux 52 états membres de la région Europe, d'entamer un processus de confinement des poliovirus sauvages en laboratoires [1]. Le plan d'action mondial pour le confinement des poliovirus en laboratoires en a défini les différentes phases.

#### La phase 1 comporte :

- la recherche de tous les laboratoires pouvant détenir du matériel infectieux et/ou potentiellement infectieux contenant du poliovirus sauvage ;
- l'inventaire national des laboratoires détenant ce matériel (base pour l'inventaire mondial) ;
- la connaissance des conditions de sécurité de ces laboratoires (BSL2 requis).

Les « matériels infectieux et/ou potentiellement infectieux » ne concernaient pas que le seul poliovirus sauvage : devait être notamment recherché le matériel clinique provenant de cas de poliomyélite confirmés ou suspectés, le matériel clinique provenant d'autres sources potentiellement contaminées (prélèvements de selles ou de gorge), le même type de matériel provenant d'animaux de laboratoire, le matériel de laboratoire ainsi que les prélèvements environnementaux susceptibles d'héberger du virus.

Outre l'élaboration d'un inventaire national, cette phase permet également :

- d'informer tous les laboratoires médicaux ou biologiques du Plan d'action mondial ;
- de sensibiliser les laboratoires, qui n'ont pas toujours conscience de détenir du matériel infectieux ou potentiellement infectieux, au danger lié à la manipulation de ce type de matériel et de les inciter à procéder à sa destruction ;
- de procéder à l'élimination de tout le matériel infectieux et/ou potentiellement infectieux contenant du poliovirus sauvage dont les laboratoires n'ont plus besoin et de garantir la sécurité de manipulation de ce matériel.

L'OMS a prévu que le recensement des laboratoires stockant du poliovirus ou du matériel biologique suspect d'en héberger s'effectue plusieurs années avant que soit prononcée l'éradication mondiale, de manière à anticiper la « Phase 2 », plus contraignante pour ces laboratoires.

#### La phase 2 du confinement (ou phase de l'éradication)

Elle débutera 1 an après que le dernier poliovirus sauvage ait été isolé sur la planète. Chaque nation devra informer les laboratoires de cette situation nouvelle, et leur proposer 3 options :

- soit détruire ou stériliser les échantillons suspects de contenir du poliovirus ;
- soit les transférer à des laboratoires satisfaisant aux exigences de sécurité (BSL-2/polio ou BSL-3/polio) ;
- soit s'équiper pour satisfaire à ces mêmes exigences.

Ainsi, les normes de sécurité biologiques seront renforcées au fur et à mesure des progrès de l'éradication (passage du niveau de sécurité biologique actuellement recommandé P2 au niveau « P2/ polio », puis P3 et enfin P4). Les détails de ce plan [2] ainsi que les caractéristiques essentielles qui différencient les niveaux de sécurité 1,2,et 3 sont accessibles sur le site de l'OMS, dans :

« Guidelines for Implementation of Laboratory Containment of Wild Poliovirus-Laboratory Survey and National Inventory » May 2000  
<http://www.polioeradication.org/content/publications/WHO-VB-03-729.pdf>

## MISE EN ŒUVRE EN EUROPE

Chacun des 52 pays de la région Europe devait mettre en œuvre les dispositions du Plan de l'OMS, selon les exigences décrites et en tenant compte des spécificités des systèmes nationaux. Un premier bilan a eu lieu en mai 2005 à Copenhague, à partir des rapports remis à l'OMS par ces 52 pays. Il s'agissait pour chaque pays de rendre compte de la réalisation de la première phase du plan de confinement, correspondant à l'élaboration de l'inventaire national, la fiabilité des résultats étant contrôlée sur un certain nombre de critères par les experts de l'OMS.

30 pays, dont la France, ont été considérés comme ayant rempli leur mission. Pour 13 pays, le plan de confinement a été jugé satisfaisant mais des améliorations étaient demandées. Pour 5 pays, les résultats ont été jugés insuffisants, et les efforts doivent être poursuivis.

## MISE EN ŒUVRE EN FRANCE

### Constitution d'un groupe de travail sur le confinement des poliovirus

Dès 2000, la Direction générale de la santé a demandé à la Commission nationale de certification de l'élimination de la poliomyélite de constituer un groupe de travail sur le confinement des poliovirus. Celui-ci a réuni les experts de la Commission ainsi que les intervenants de différents ministères (Affaires étrangères ; Défense, Agriculture ; Écologie et développement durable ; Recherche ; Éducation Nationale ; Travail ; Industrie).

### Recherche des laboratoires à investiguer

Il est vite apparu que le matériel contenant ou pouvant contenir le poliovirus, pouvait être détenu par de nombreux laboratoires ne dépendant pas seulement du ministère de la Santé : ministère de l'Écologie et du Développement durable (laboratoires départementaux d'hygiène, laboratoires d'hydrologie, recherches et contrôle sur le milieu marin, laboratoires privés des compagnies de distribution d'eau), le ministère de la Défense, le ministère de l'Agriculture (laboratoires du secteur vétérinaire, recherches agronomiques et en agronomie tropicale, Agence française de sécurité sanitaire des aliments), le ministère de l'Industrie (secteur de production des vaccins, des micro filtres, désinfectants...), le ministère de l'Enseignement supérieur (laboratoires de formation en génétique et biologie), le ministère de la Recherche (laboratoires de virologie, de génétique et de recherche en biologie), le ministère du Travail et le ministère des Affaires étrangères (coopération internationale avec des laboratoires de pays situés en zone tropicale). Une première liste des laboratoires concernés a été dressée par le groupe de travail.

### Élargissement de l'investigation aux poliovirus vaccinaux

Les experts scientifiques du groupe de travail ont fortement recommandé que les investigations initiales ne se limitent pas aux poliovirus sauvages visés par le plan de l'OMS, mais qu'elles concernent également les souches vaccinales et dérivées, par anticipation de la programmation de l'OMS. En effet, en raison de la capacité de mutation in vivo extrêmement rapide des poliovirus, les souches atténuées du vaccin oral présentent un risque potentiel de réversion de leur pouvoir pathogène et d'épidémiogénicité. (cf. cas documentés en Haïti et Philippines [3] et autres articles du présent BEH).

### Étapes de la mise en œuvre

#### Confinement phase 1

- Deux questionnaires standardisés, sur les activités du laboratoire puis sur les conditions de stockage du poliovirus ou des matériels infectieux pouvant en contenir, ont été élaborés.

- Dans une première étape, ces questionnaires ont été adressés aux établissements sous tutelle du ministère en charge de la Santé. L'envoi et le traitement de ces questionnaires ont été réalisés par le Centre Rhône Alpes d'épidémiologie et de prévention sanitaire, et ont concerné 5 876 laboratoires. Le taux de réponse initial s'élevait à 87,4 %, 95,9 % des laboratoires interrogés déclarant ne détenir aucun poliovirus, ou matériel potentiellement infectieux. Sur les 51 laboratoires ayant déclaré détenir du poliovirus, 9,8 % ne souhaitaient pas les conserver et les ont détruits. Sur les 144 laboratoires détenant du matériel potentiellement infectieux, 44,4 % ne souhaitaient pas les conserver et les ont détruits. Cette étape, visant à l'exhaustivité des réponses, a nécessité de nombreuses relances. Elle s'est terminée en 2004. Seulement une centaine de laboratoires n'ont finalement pas répondu. Ces laboratoires étant tous des laboratoires de ville, tenus de détruire régulièrement leurs matériels potentiellement infectieux, et donc ne présentant pas de risque pour le poliovirus, il a été jugé inutile de poursuivre les investigations.

- Dans une seconde étape, la DGS a procédé à l'établissement des listes de laboratoires relevant d'autres départements ministériels également susceptibles de stocker poliovirus ou matériel potentiellement infectieux. Pour ce faire, elle a saisi le ministère des Affaires étrangères, compétent en la matière s'agissant d'un engagement de la France vis à vis d'une résolution de l'OMS. C'est lui qui s'est chargé depuis juin 2003 de réunir les responsables des différents ministères impliqués de manière à ce que chacun établisse un inventaire et fasse une enquête auprès des laboratoires concernés.

#### Résultats

Parmi les 7 265 laboratoires, toutes tutelles confondues, qui ont participé à l'investigation, 10 détiennent du poliovirus sauvage, 46 du matériel potentiellement infectieux, 47 du poliovirus vaccinal, et 5 déclarent avoir détruit leurs stocks de virus ou de matériel potentiellement infectieux. Restent à analyser certaines réponses incomplètes, ou ambiguës. D'autre part, quelques réponses sont encore attendues (<5).

Ces résultats ont été transmis à l'OMS en mars 2005.

#### **Confinement phase 2-Perspectives**

Elle durera entre 1 et 3 ans après la déclaration du dernier cas de poliomyélite observé dans le monde (échéance >2008).

Les laboratoires recensés recevront alors des instructions précises pour détruire, transférer, ou confiner les poliovirus au niveau de sécurité requis (BSL3/polio).

Les données seront regroupées et actualisées au Centre national de référence des entérovirus. Un double de ces données sera tenu à la Direction générale de la santé, ainsi qu'à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), responsable des contrôles. L'OMS propose également de participer à l'évaluation de la qualité des exigences du confinement. En fonction des évolutions sur le plan mondial (éradication, arrêt des vaccinations orales, développement de souches pouvant remplacer le poliovirus pour les applications industrielles par ex.) la surveillance et les modalités du confinement sur le territoire national seront adaptées et les laboratoires contactés régulièrement.

### **RÉGLEMENTATION ACTUELLE EN FRANCE**

Ces dispositions, issues d'une réglementation européenne, assurent l'application des normes de confinement issues des recommandations de l'OMS (classification des agents en niveau P2, P3,P4).

#### **Les dispositifs relatifs à la protection des travailleurs**

Le Décret n° 94-352 du 4 mai 1994 codifié aux articles R.231-6 à R.231-65-3 du Code du travail. Ce décret est relatif à la prévention du risque biologique et la protection des travailleurs contre les risques résultant de leur exposition à des agents biologiques. L'ensemble des dispositions s'applique lorsque les

expositions sont dites délibérées (laboratoires de recherche, de microbiologie, de virologie, lorsque l'activité de travail implique la manipulation de l'agent biologique pathogène considéré).

L'arrêté du 13 août 1996 fixe « les mesures techniques de prévention, notamment de confinement à mettre en œuvre dans les industries et les laboratoires de recherche et d'enseignement où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes » et établit la liste des agents biologiques pathogènes. Le virus poliomyélique est classé en groupe 2. (un agent biologique du groupe 2 peut provoquer une maladie chez l'homme et constituer un danger pour les travailleurs ; sa propagation dans la collectivité est improbable ; il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace). Le contrôle du confinement est confié à l'inspection du travail.

#### **Dispositions prévues par l'arrêté du 30 juillet 2004**

Cet arrêté fait suite aux arrêtés du 22 septembre 2001 et du 15 janvier 2004 relatifs à la mise en œuvre, l'importation, l'exportation, la détention, la cession à titre gratuit ou onéreux, l'acquisition et le transport de certains agents responsables de maladies infectieuses, micro-organismes pathogènes et toxines. Le virus de la poliomyélite a été ajouté à la liste de ces substances, qu'il soit sauvage ou vaccinal.

Cet arrêté prévoit un mécanisme d'autorisation, délivrée par le directeur général de l'Afssaps pour la détention, l'acquisition, la cession, l'importation et l'exportation de certains agents pathogènes. Le champ de l'arrêté n'étant pas limité aux laboratoires placés sous la tutelle du ministère de la santé, il s'applique à tous les établissements détenteurs de poliovirus sauvage ou vaccinal (souches et matériel infectieux).

Les personnes titulaires d'une autorisation sont tenues d'adresser un état annuel récapitulatif pour chaque agent, microorganisme pathogène et toxine identifiés par sa souche, son espèce et sa variété, ou sa nature : les quantités acquises, le stock détenu, la quantité utilisée pour la fabrication, les quantités cédées.

L'arrêté prévoit que l'Afssaps assure le contrôle des établissements concernés.

### **CONCLUSION**

Les objectifs fixés par l'OMS en terme de confinement du poliovirus sont des objectifs pragmatiques [4]. Ils doivent permettre de réduire au minimum le risque lié au virus de la poliomyélite, qui, une fois l'éradication mondiale prononcée, ira en augmentant avec le temps, sachant qu'aucun système de confinement, si parfait soit-il, ne peut garantir une sécurité absolue.

A ce titre, la Phase 1 du plan de confinement de l'OMS est une phase primordiale puisqu'elle permet de « repérer » les détenteurs de ce danger spécifique potentiel. La France fait partie des quelques pays à s'être dotés d'une réglementation spécifique qui doit permettre de contrôler le risque que le virus de la poliomyélite représente déjà, et représentera a fortiori dans l'avenir.

Pour mieux anticiper la Phase 2 du plan (avec notamment regroupement et/ou destruction des stocks biologiques dangereux), il est nécessaire que cette réglementation soit connue de tous, notamment des virologues, chercheurs, enseignants, industriels, et directeurs de laboratoires.

#### **RÉFÉRENCES**

- [1] WHO. The polio eradication initiative: strategic plan of action, 2001-2005. Geneva, Switzerland, WHO 2000, WHO/V&B/00.05.
- [2] WHO. Global Action Plan for laboratory containment of wild polioviruses-(second edition) WHO 2004, WHO/V&B/03.11.
- [3] CDC. Outbreak of poliomyelitis – Dominican Republic and Haiti, 2000-2001. MMWR 2001; 50:147.
- [4] Dowdle WR, Gary HE, Sanders R, Van Loon AM. Can post eradication laboratory containment of wild poliovirus be achieved? Bull WHO 2002; 80:311-6.