

## Situation actuelle et nouveaux développements diagnostiques

# Surveillance de la poliomyélite en Suisse

Rainer Gosert<sup>a</sup>, Hans H. Hirsch<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Nationales WHO-Referenzlabor für Poliomyelitis, Abteilung Infektionsdiagnostik, Departement Biomedizin – Haus Petersplatz, Universität Basel

<sup>b</sup> Infektionskrankheiten & Spitalepidemiologie, Universitätsspital Basel

## Contexte

En 1988, encouragée par les succès dans la lutte contre la variole, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a formulé l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite ([www.polioeradication.org](http://www.polioeradication.org) [en anglais]). L'objectif de cette initiative est d'éradiquer la poliomyélite à l'échelle mondiale par la vaccination préventive. En conséquence, chaque nouveau cas de poliomyélite a une portée internationale, en particulier s'il survient dans une région certifiée par l'OMS comme exempte de poliovirus. Même un cas unique de poliomyélite confirmé en Suisse pourrait être classé comme un début d'épidémie, car l'étendue de la circulation virale en cas d'apparition d'un cas clinique est difficile à chiffrer: moins de 1% des infections se présentent sous la forme d'une paralysie flasque aiguë (PFA; anglais: acute flaccid paralysis, AFP). La survenue de PFA d'autres étiologies a atteint une nouvelle complexité avec l'épidémie d'entérovirus D68 en Amérique du Nord. En Suisse, le diagnostic différentiel de tous les cas suspects de PFA est effectué à l'aide d'un test virologique jusqu'à l'âge de 15 ans. Cet examen du Laboratoire National de Référence OMS pour la poliomyélite est gratuit. Etant donné que les poliovirus peuvent être périodiquement éliminés, deux échantillons de selles espacés de 24 à 48 heures doivent être prélevés et expédiés. La référence en matière de diagnostic est l'isolement du virus en culture cellulaire, procédé très chronophage. Actuellement, les méthodes de biologie moléculaire prennent de l'ampleur, car elles permettent d'obtenir un résultat en un temps réduit. Il existe également un besoin de déterminer la protection vaccinale, qui est toujours basée sur la mise en évidence d'anticorps neutralisants dans la culture cellulaire du virus.



Rainer Gosert



Hans H. Hirsch

## Poliomyélite

La poliomyélite est une maladie infectieuse aiguë et transmissible causée par les poliovirus appartenant au groupe des entérovirus C. On distingue trois séro-



© Martine Oger | Dreamstime.com

types, tous susceptibles de provoquer des paralysies. La majorité des infections n'ont aucune manifestation clinique ou sont accompagnées de symptômes non spécifiques (syndrome grippal ou gastro-intestinal). D'un point de vue clinique, la maladie évolue en deux phases. Après une phase fébrile, une invasion du système nerveux central survient chez une minorité de personnes infectées. Des paralysies flasques aiguës de la musculature squelettique ou des symptômes bulbaires potentiellement mortels surviennent dans 0,1 à 1% des cas (fig. 1).

## Epidémiologie

En 1988, le poliovirus sauvage était endémique dans plus de 125 pays. Cela s'est traduit par une estimation de 350 000 cas annuels, certains aux conséquences mortelles. Au cours des dix dernières années, le nombre annuel de nouveaux cas de poliomyélite se situait en dessous de 2000, et il a atteint en 2012 son niveau le plus bas jamais enregistré, avec 223 cas (fig. 2). Aujourd'hui, une transmission autochtone du poliovirus sauvage n'existe plus que dans trois pays (Afghanistan, Pakistan et Nigéria).



**Figure 1:** Paralysies causées par des poliovirus.

**A** Les poliovirus sauvages provoquent des paralysies, principalement chez les enfants de moins de 5 ans.

**B** Adulte présentant une jambe droite déformée par une poliomyélite.

**C** Les patients présentant une paralysie des muscles respiratoires (forme bulbaire de poliomyélite) n'ont pu survivre qu'avec ce qu'on appelle des poumons d'acier. Avec l'aimable autorisation de l'OMS et des *Centers for Disease Control and Prevention* des Etats-Unis.

Le dernier cas de poliomyélite causé par le poliovirus sauvage de type 2 a eu lieu en 1999 en Inde; depuis, le type 2 est considéré comme éradiqué. En 2013, les cas de poliomyélite n'étaient plus causés que par le poliovirus sauvage de type 1 [1]. Cela laisse supposer que le type 3 se trouve au bord de l'éradication. Cependant, le nombre de cas de poliomyélite causés par le poliovirus sauvage était de 416 en 2013, soit supérieur à celui de l'année précédente. Ceci est dû à une épidémie de poliomyélite touchant 200 personnes dans la corne de l'Afrique ainsi qu'à une plus petite épidémie en Syrie comptant 25 diagnostics de poliovirus sauvage [1].

A la mi-novembre 2014, 279 cas de poliomyélite (tous du poliovirus sauvage de type 1) étaient dénombrés, la plupart (93%) dans des pays endémiques [1]. Seuls 19 cas sont survenus en raison de plus petites épidémies dans quelques pays africains et en Irak. Cela montre que l'épidémie dans la corne de l'Afrique a été endiguée avec succès. Néanmoins, la transmission de poliovirus sauvages au-delà des frontières existe toujours, ce qui indique que seuls des taux de vaccination suffisamment élevés (recommandation OMS  $\geq 95\%$ ) peuvent empêcher la propagation des poliovirus sauvages [1].

### Vaccins anti-polio

Pour combattre la poliomyélite, on dispose de vaccins poliomyelitiques inactivés (VPI) et de vaccins vivants atténués (vaccins poliomyelitiques oraux, VPO). Alors que dans les pays industrialisés, c'est le VPI à

injecter de type Salk, onéreux, inactif et stérile, qui est utilisé, les systèmes de santé aux ressources limitées ont recours au VPO meilleur marché de type Sabin. Les souches administrées par voie orale se multiplient dans l'intestin, entraînent une bonne immunité et sont éliminées. Elles peuvent cependant muter à nouveau vers des formes neurovirulentes. Une contamination peut provoquer une poliomyélite chez les personnes non vaccinées ou non immunisées. La vaccination orale n'a donc l'effet que si toutes les personnes sensibles sont vaccinées au même moment.

### Succès vaccinal en Suisse

En Suisse, grâce à la vaccination contre la poliomyélite dès 1957, le nombre de contractions de la maladie a pu être réduit de manière drastique en l'espace de peu de temps et une éradication a été atteinte selon la définition de l'OMS. Avant l'introduction du vaccin, on rapportait en moyenne 850 cas et 70 décès par an (1950 à 1955); de 1962 à 1968, on ne dénombreait plus que 5 cas. Le dernier cas causé par le poliovirus sauvage en Suisse remonte à l'année 1982. Le dernier cas rapporté en Suisse, en 1989, était un cas de poliomyélite associée à un VPO.

### Recommandation vaccinale

La recommandation vaccinale actuellement en vigueur en Suisse se base sur le VPI et prévoit des vaccinations aux âges de 2, 4, 6 et 15 à 24 mois, ainsi qu'une dernière vaccination entre 4 et 7 ans. Les rappels ne sont indiqués chez l'adulte qu'en cas de risque accru,

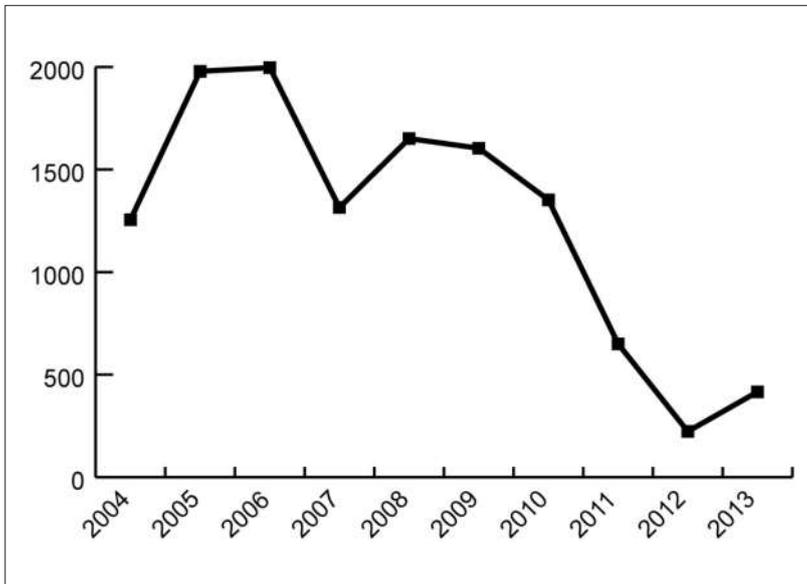


Figure 2: Nombre des cas de poliomyélite causés par des poliovirus sauvages rapportés à l'échelle mondiale au cours des 10 dernières années.

c'est-à-dire pour les personnes qui voyagent dans des régions endémiques et celles qui travaillent avec les poliovirus [2].

### Les risques des VPO

Bien que les souches atténuées du VPO (Sabin) représentent l'arme principale pour lutter contre la poliomyélite provoquée par des poliovirus sauvages, le VPO comporte des risques qui compliquent l'éradication mondiale des poliovirus. Le VPO est constitué de virus ARN vivants qui peuvent muter lors de la répllication dans l'intestin pour redevenir des virus neurovirulents. Une des conséquences chez les vaccinés ou leurs proches est une très rare survenue de poliomyélite paralytique associée au vaccin (PPAV). La fréquence est de 1 cas pour environ 750 000 premières administrations de vaccin et de 1 cas pour 5 millions d'administrations de rappel ultérieures [3]. Si les virus VPO, favorisés par un faible taux de vaccination, se répliquent au sein de la population sur une période de  $\geq 1$  an, des « poliovirus circulants dérivés d'une souche vaccinale » (PVDVc; anglais: circulating vaccine-derived polioviruses, cVDPV) se développent. Le génome de ces PVDVc ne diffère que de 1 à max. 15% des souches de PVO, et les PVDVc déclenchent une paralysie, au même titre que les poliovirus sauvages. Cette atteinte par PVDVc a été observée pour la première fois en 2001 en République Dominicaine et à Haïti [4]. Depuis lors, 23 épidémies de PVDVc provoquant plus de 759 cas de poliomyélite ont pu être identifiées dans 21 pays [5]. C'est la raison pour laquelle le maintien d'une couverture vaccinale

élevée ( $\geq 95\%$ ) de la population est toujours capital de nos jours, et met l'accent sur les limites d'une stratégie d'éradication de la poliomyélite avec les VPO.

### Des souches VPO inoffensives

On s'efforce depuis longtemps de créer des souches VPO stables et donc sûres qui ne mutent pas, ou difficilement. Ces différentes approches comportent une désoptimisation de codons (réduction de la performance virale par l'utilisation de codons rares dans la région de la capsid), la capacité de doter les poliovirus d'une polymérase haute-fidélité ou l'aptitude de stabiliser la région 5 non codante (5 NCR) du virus (la 5 NCR contient les principaux déterminants des souches atténuées type Sabin). Cependant, l'établissement d'un nouveau VPO, stable, est entravé par la nécessité d'études cliniques très onéreuses ainsi que les questions éthiques qui y sont associées (utilisation de primates pour tester les vaccins).

### Schémas vaccinaux alternatifs

Etant donné que d'une part les souches VPO actuelles comportent le risque d'une PPAV ou d'une propagation des PVDVc et que d'autre part le VPI est onéreux et n'induit qu'une immunité IgA réduite dans l'intestin, une stratégie vaccinale optimisée peut minimiser les inconvénients associés aux différents vaccins contre le poliovirus. En conséquence, et selon une recommandation de l'OMS, on procède désormais dans les pays aux ressources limitées à une vaccination d'abord avec l'onéreux VPI, suivi de plusieurs doses de rappel de VPO. A cette fin, on a recours à des doses complètes ou partielles de VPI [6–8]. Des études ont montré que la vaccination initiale par VPI réduit le nombre de cas de PPAV ainsi que le nombre et la durée d'élimination des poliovirus dans les selles [9, 10]. L'apparition de PVDVc neurovirulents est ainsi rendue plus difficile. De plus, l'utilisation d'au moins une dose de VPI maintient l'immunité contre le poliovirus sauvage de type 2 lorsque l'on passe de VPO trivalent à VPO bivalent (VPOb, Sabin 1 et 3).

### Surveillance de la paralysie flasque aiguë

Les épidémies de poliovirus sauvage de l'année passée ont montré qu'une surveillance mondiale de la poliomyélite est indispensable. Selon l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite, l'OMS demande à chaque pays d'adopter des mesures adaptées permettant de reconnaître à temps une survenue précoce de cas de poliomyélite et d'empêcher une propagation, avant tout parmi les personnes non

\* Laboratoire national de référence OMS pour la poliomyélite, Section diagnostic infectieux, Département de biomédecine – Bâtiment Petersplatz, Université de Bâle Petersplatz 10 CH-4051 Basel

immunisées et les personnes immunodéprimées. La Suisse, comme de nombreux autres pays, a opté pour une surveillance de la PFA. Avec une grande sensibilité et un investissement financier réduit, la surveillance de la PFA affiche le meilleur rapport coût/efficacité. La surveillance de la PFA se base sur deux prescriptions. Les cas de PFA surviennent avec une probabilité d'environ 1/100 000 personnes âgées de  $\leq 15$  ans. Il s'agit ici la plupart du temps du syndrome de Guillain-Barré. Par ailleurs, pour 80% des cas de PFA, deux échantillons de selles nécessaires au diagnostic virologique doivent être envoyés au centre national de référence\*. Ce procédé permet de détecter également des contractions de la poliomyélite peu typiques sur le plan clinique. De plus, la surveillance de la PFA peut être vérifiée statistiquement. En Suisse, environ 12 cas de PFA surviennent chaque année. Cependant, ces prescriptions ne sont plus respectées depuis plusieurs années, en Suisse (2013: 1 cas avec deux échantillons de selles) comme dans d'autres pays d'Europe.

#### Envoi des échantillons de selles

Les échantillons de selles peuvent, s'ils sont marqués comme échantillons diagnostiques, être expédiés dans des boîtes de transport classiques (avec tube et protection antifuites). Pour l'envoi, le médecin télécharge d'abord un formulaire spécial et une instruction détaillée pour l'emballage des échantillons sous forme de document PDF depuis le site internet [www.imm.unibas.ch](http://www.imm.unibas.ch) (en allemand). Les informations importantes sont le nom du patient, l'anamnèse de vaccination contre la poliomyélite, et la présence éventuelle d'un cas clinique de PFA. Le diagnostic virologique est gratuite pour l'expéditeur et le patient car les coûts sont pris en charge par l'Office fédéral de la santé publique.

#### Surveillance environnementale

La surveillance de la PFA est actuellement le principal mécanisme de détection précoce des poliovirus sauvages. L'éradication progressive des poliovirus sauvages donne toujours plus d'importance à la surveillance environnementale. Dès février 2013, des poliovirus sauvages qui présentaient des similitudes avec les souches du Pakistan et d'Égypte ont été trouvés dans des stations d'épuration au sud d'Israël. L'administration d'une dose unique de VPOb, couplée à une surveillance environnementale intensive, pourrait permettre de mettre un terme à la transmission des poliovirus sauvages [11]. Seul le test systématique des eaux usées a permis de découvrir la transmission des poliovirus sauvages.

#### Entérovirus D68: contexte et état actuel

Au cours des derniers mois, une accumulation de cas d'infections sévères des voies respiratoires par entérovirus D68 (EV-D68) a été observée au centre-ouest et à l'ouest des États-Unis [12]. L'EV-D68 a été isolé pour la première fois en 1962 à partir d'échantillons respiratoires de 4 enfants souffrant de pneumonie et de bronchiolite, mais que très rarement détecté au cours des décennies qui ont suivi [13]. Depuis la mi-août 2014, plus de 1100 cas dans 47 États fédéraux des États-Unis ont été confirmés positifs au virus [14]. Les enfants souffraient de détresse respiratoire, d'hypoxémie et pour certains de troubles asthmatiformes, la plupart ayant des antécédents de maladie asthmatique. Nombre d'entre eux ont dû être traités en service d'urgence et certains ont dû être placés sous assistance respiratoire. En dépit de la sévérité de la maladie, seuls quelques patients étaient fébriles. Entre-temps, l'épidémie s'est étendue au Canada; au début du mois de novembre 2014, déjà 214 échantillons de 8 provinces s'étaient révélés positifs au test [15]. Dans quelques cas, des complications neurologiques accompagnées de symptômes semblables à ceux de la poliomyélite (paralysies flasques des membres) sont apparus une à deux semaines après la survenue des symptômes respiratoires. Pour onze cas de décès, EV-D68 a pu être mis en évidence, sa responsabilité doit cependant encore être établie. Le European Centre for Disease Prevention and Control a rapporté que, sur la base de données provenant des Pays-Bas, de Grande-Bretagne, de Finlande et de France, des maladies respiratoires ne sont associées à EV-D68 que de manière sporadique. Cependant, la France a fait état du cas d'un garçon de 4 ans présentant une paralysie flasque aiguë, et pour lequel une pneumonie a été diagnostiquée en plus de symptômes neurologiques [16].

#### Diagnostic du virus

##### Poliovirus

Les virus sont de préférence mis en évidence à partir de selles ou de liquide céphalo-rachidien (éventuellement d'un frottis de gorge) par isolation en culture cellulaire (effet cytopathique, ECP). La typisation (sérotypage 1–3) des isolats viraux est réalisée par immunofluorescence (différenciation intertypique). Si aucun ECP ne survient dans les 5 jours, on procède à un passage aveugle sur un autre type de cellules permissives, suivi d'une incubation de 5 jours. Pour différencier poliovirus sauvages, PVDVc ou souches VPO, les fragments génomiques viraux correspondants sont multipliés et séquencés (différenciation intratypique).

Pour la mise en évidence des virus par biologie moléculaire, de l'ARN est extrait des échantillons de selles par des méthodes d'extraction adaptées. Ensuite, différentes PCR (réactions en chaîne par polymérase) quantitatives en temps réel, couplées à une transcription inverse peuvent être réalisées. Une PCR capable de détecter tout type de virus de la polyomyélite permet dans un premier temps la mise en évidence d'ARN poliovirus. En cas de résultat positif, des PCR spécifiques sont disponibles permettant d'une part une différenciation entre les poliovirus sauvages et les souches virales du VPO (Sabin) et d'autre part une différenciation selon les trois sérotypes différents. L'extraction et les PCR peuvent être réalisées en l'espace d'une journée. Seule l'identification des PVDVc requiert un séquençage.

Bien que les poliovirus induisent une immunité humorale spécifique (IgM et IgG), la sérologie se retrouve au second plan car les anticorps anti-polio sont très répandus en raison d'un important taux de vaccination, et des mises en évidence fiables des IgM ne sont pas disponibles. Une mise en évidence des IgG n'est judicieuse que sous la forme de test de neutralisation. Ce procédé sophistiqué est cependant de loin inférieur au procédé par isolation virale en termes de sensibilité et de coût.

### Entérovirus non polio

D'autres représentants des entérovirus, les entérovirus non polio (ENPV) tels que les virus Coxsackie A et B, les écho- et parechovirus, provoquent des atteintes cliniques très variées (maladie mains-pieds-bouche, méningites, encéphalites). En cas de manifestations aiguës, la première mise en évidence de l'ARN viral s'effectue à l'aide d'une PCR quantitative couplée à une transcription inverse sur un échantillon de liquide céphalo-rachidien, car de nombreux entérovirus ne sont pas cultivables. Ici aussi, la sérologie ne joue qu'un rôle secondaire car la séroprévalence est élevée et aucun test de neutralisation n'est disponible pour de nombreux ENPV.

### Dédicace

Nous souhaitons dédicacer cet article au Professeur Kurt Bienz, précieux collaborateur de longue date de la Haus Petersplatz, en reconnaissance des services extraordinaires qu'il a rendus à la

recherche sur le poliovirus. Le Professeur Bienz, né à Bâle le 12 septembre 1940, était professeur extraordinaire en virologie auprès de l'Institut de microbiologie médicale (aujourd'hui Département de biomédecine – Haus Petersplatz) de l'Université de Bâle, et ce depuis 1983. Il avait déjà développé la microscopie électronique sous la direction du Professeur Löffler. Il combinait alors dans ses recherches des procédés électro-optiques à des techniques de biologie moléculaire afin de développer un modèle de la répllication complexe des virus ARN, plus particulièrement le poliovirus, le virus de l'hépatite C et le virus de l'hépatite de la souris. Ces travaux ont eu une influence considérable à l'échelle internationale. Il était devenu professeur émérite en 2003. Le Professeur Bienz est décédé le 14 octobre 2014, peu de temps après avoir contracté une maladie grave.

### Financement / Conflits d'intérêts

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

### Références

- 1 Global Polio Eradication Initiative. <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek.aspx>. Accès le 18 novembre 2014.
- 2 Office fédéral de la santé publique (OFSP), Commission fédérale pour les vaccinations (CFV). Plan de vaccination suisse 2014. Directives et recommandations. Berne: OFSP 2014.
- 3 Joice R, Wood D, Brown D, Begg N. Paralytic poliomyelitis in England and Wales, 1985–91. *BMJ* 1992;305:79–82.
- 4 Outbreak of Poliomyelitis. Dominican Republic and Haiti, 2000–2001. *MMWR* 2001;50:147.
- 5 Global Polio Eradication Initiative. <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek/Circulatingvaccinederivedpoliovirus.aspx>. Zugriff 18. November 2014.
- 6 Resik S, Tejeda A, Sutter RW, et al. Priming after a fractional dose of inactivated poliovirus vaccine. *N Engl J Med* 2013;368:416–24.
- 7 Mohammed AJ, AlAwaida S, Bawikar S, et al. Fractional doses of inactivated poliovirus vaccine in Oman. *N Eng J Med* 2010;362:2351–9.
- 8 Cuba IPV Study collaborative Group. Randomize, placebo-controlled trial of inactivated poliovirus vaccine in Cuba. *N Engl J Med* 2007;356:1536–44.
- 9 Schoub B. D. Introduction of inactivated polio vaccine (IPV) into the routine immunization schedule of South Africa. *Vaccine* 2012;30S:C35–7.
- 10 Jafari H, Deshpande JM, Sutter RW et al. Polio eradication. Efficacy of inactivated poliovirus vaccine in India. *Science* 2014;345:922–5.
- 11 Kopel E, Kaliner E, Grotto I. Lessons from a public health emergency – importation of wild poliovirus to Israel. *N Engl J Med* 2014;371:981–3.
- 12 [http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6336a4.htm?s\\_cid=mm6336a4\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6336a4.htm?s_cid=mm6336a4_w)
- 13 Schieble JH, Fox VL, Lennette EH. A probable new human picornavirus associated with respiratory disease. *Am J Epidemiology* 1967; 85:297–310.
- 14 <http://www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/outbreaks/EV-D68-outbreaks.html>
- 15 <http://www.nccid.ca/disease-debrief-ev-d68#Q1>
- 16 Lang M, Mirand A, Savy N, et al. Acute flaccid paralysis following enterovirus D68 associated pneumonia, France, 2014. *Euro Surveill* 2014;19:20952.

Correspondance:  
Rainer Gosert, PD Dr rer. nat.  
Leiter Nationales WHO-Referenzlabor für Poliomyelitis  
Abteilung Infektionsdiagnostik, Departement Biomedizin – Haus Petersplatz  
Universität Basel  
Petersplatz 10  
CH-4051 Basel  
rainer.gosert[at]unibas.ch