
Les bases immunologiques de la vaccination

6

La poliomyélite



Programme élargi
de vaccination



Organisation mondiale de la santé
Genève, 1993

Les bases immunologiques de la vaccination

Module 1 : Immunologie générale

Module 2 : Diphtérie

Module 3 : Tétanos

Module 4 : Coqueluche

Module 5 : Tuberculose

Module 6 : Poliomyélite

Module 7 : Rougeole

Module 8 : Fièvre jaune

Le Programme élargi de vaccination tient à remercier ceux dont l'aide a permis la réalisation de ces modules:

Le Programme des Nations Unies pour le développement (PNUD)
La Fondation Rockefeller
Le Gouvernement suédois

Les bases immunologiques de la vaccination

6

La poliomyélite

Dr Susan Robertson

Docteur en médecine

Programme élargi de vaccination



Programme élargi
de vaccination



Organisation mondiale de la santé
Genève, 1993

© Organisation mondiale de la santé 1993

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui en possède néanmoins tous les droits. Ce document peut toutefois être utilisé, résumé, reproduit et traduit librement, en totalité ou en partie, sauf à des fins commerciales.

Les vues exprimées dans ces documents sont sous la responsabilité de leurs seuls auteurs.

Table des matières

Préface	v
1. Le Virus.....	1
2. Nature de l'immunité envers la poliomyélite.....	1
2.1 Réponse à l'infection naturelle	1
2.2 Facteurs de risque	3
2.2.1 <i>Déficit immunitaire</i>	3
2.2.2 <i>Injections</i>	3
2.2.3 <i>Malnutrition</i>	3
2.2.4 <i>Activité physique</i>	4
2.2.5 <i>Grossesse</i>	4
2.2.6 <i>Amygdalectomie</i>	4
3. Les différentes méthodes de mesure de l'immunité.....	4
3.1 Anticorps sériques neutralisants	4
3.1.1 <i>Etalonnage des tests de détection des anticorps neutralisants</i>	4
3.1.2 <i>Définition de la séroconversion</i>	5
3.2 Anticorps sécrétoires	5
3.3 Epreuve expérimentale	5
3.4 Efficacité protectrice	6
4. Taux protecteurs d'anticorps antipolio.....	6
5. Séro-épidémiologie durant la période prévaccinale.....	7
6. Immunité induite par le vaccin polio oral.....	8
6.1 Vaccin polio oral (VPO)	8
6.1.1 <i>Efficacité du VPO</i>	8
6.1.2 <i>Paralysie associée à la vaccination</i>	9
6.2 Anticorps sériques	9
6.2.1 <i>Persistance des anticorps sériques</i>	9
6.2.2 <i>Séro-épidémiologie après l'emploi du VPO à long terme</i>	11

6.3	Anticorps sécrétoires	12
6.4	Epreuve expérimentale	13
6.4.1	<i>Epreuve expérimentale avec le VPO</i>	13
6.4.2	<i>Epreuve expérimentale avec le virus sauvage</i>	13
6.5	Efficacité sur le terrain	15
7.	Immunité induite par le vaccin polio inactivé	15
7.1	Vaccin polio inactivé (VPI)	15
7.2	Anticorps sériques	16
7.2.1	<i>Persistance des anticorps sériques</i>	16
7.2.2	<i>Séro-épidémiologie après l'emploi du VPI sur long terme</i>	17
7.3	Anticorps sécrétoires	17
7.4	Epreuve expérimentale	17
7.4.1	<i>Epreuve expérimentale avec le VPO</i>	17
7.4.2	<i>Epreuve expérimentale avec le virus sauvage</i>	17
7.5	Efficacité sur le terrain	18
8.	Association de schémas de vaccination	18
8.1	Expérience	19
8.2	Etudes dans les pays industrialisés	19
8.3	Etudes dans les pays en développement	19
9.	Conséquences pour les programmes de vaccination	20
9.1	Le VPO est le vaccin polio de choix	20
9.2	Importance de l'administration d'une dose de VPO à la naissance	20
9.3	Diarrhée	21
9.4	Infection par le VIH	22
9.5	Vaccination supplémentaire pour l'éradication de la polio	22
	Remerciements	22
	Abréviations	22
	Références	22

Préface

Cette collection de modules sur les bases immunologiques de la vaccination résulte de l'expérience des personnes impliquées dans le Programme élargi de vaccination (PEV) de l'OMS. Le PEV a été mis en place en 1974, pour élargir les services de vaccination à d'autres maladies que la variole, et surtout pour les rendre accessibles aux enfants des pays en développement.

Six maladies évitables par la vaccination ont été incluses dès le début dans le PEV : la diphtérie, la rougeole, la coqueluche, la poliomyélite, le tétanos et la tuberculose. Pour protéger les nouveau-nés contre le tétanos néonatal, l'anatoxine tétanique est administrée aux mères durant leur grossesse, ou aux femmes en âge de procréer.

Deux autres maladies évitables par la vaccination auront été rajoutées au PEV au cours des années 1990. L'Assemblée mondiale de la santé s'est fixé l'objectif d'inclure le vaccin contre la fièvre jaune dans le PEV avant 1993, dans les pays exposés à cette maladie. Le vaccin contre l'hépatite B est rajouté progressivement, avec la date butoir de 1997 pour son incorporation aux programmes de vaccination de tous les pays.

La liste des modules de cette collection figure en deuxième de couverture. Ces ouvrages ont été conçus pour fournir les bases immunologiques des stratégies et des schémas de vaccination recommandés par l'OMS. Ils s'adressent principalement:

- aux responsables des programmes de vaccination, dont les interrogations et les inquiétudes sont à l'origine de cette collection,
- aux consultants et conseillers en vaccinologie,
- aux universitaires chargés de l'enseignement des vaccinations et aux animateurs de séminaires,
- aux étudiants en médecine et aux étudiants des professions paramédicales, qui en bénéficieront pour leur formation de base,
- aux biologistes chargés du diagnostic ou impliqués dans la recherche sur les maladies évitables par la vaccination, et
- aux chercheurs impliqués dans la recherche fondamentale visant à améliorer les vaccins ou leur administration.

Les autres modules de cette collection ainsi que les informations sur le PEV sont disponibles auprès du Programme élargi de vaccination, Organisation mondiale de la santé, 1211 Genève 27, Suisse.

La poliomyélite

La polyomyélite est une infection virale aiguë, dont la gravité s'étend de la forme aspécifique de la maladie à la paralysie s'accompagnant d'une invalidité permanente. Selon les estimations de l'OMS, 140 000 nouveaux cas de poliomyélite paralytique se sont produits en 1992 dans le monde. On estime que 10 à 20 millions d'enfants et d'adultes souffrent d'une paralysie, consécutive à la poliomyélite.

Ce document fait le point des connaissances concernant la nature de l'immunité envers les poliovirus, les techniques permettant d'évaluer la protection vis à vis de ces derniers et la réponse à l'infection par les formes sauvages et vaccinales des poliovirus. Nous avons plus particulièrement insisté sur les études apportant des informations sur les enfants des pays en développement.

1. Le Virus

On classe les poliovirus en trois sérotypes distincts (type 1, type 2 et type 3) d'après leur réaction avec des séries d'antisérums neutralisants de référence (Bodian *et al.* 1949). Ces virus appartiennent au genre des entérovirus de la famille des *Picornaviridae*.

Les poliovirus sont stables à pH acide. Ils peuvent survivre plusieurs semaines à température ambiante et plusieurs mois entre 0°C et 8°C. Comme les autres entérovirus, ils résistent à l'éther, à l'alcool à 70% et à d'autres désinfectants de laboratoire. En revanche, ils sont rapidement inactivés par traitement au formol à 0,3%, à l'HCl à 0, 1N ou aux résidus chlorés libres à raison de 0,3 - 0,45 parts par million, par l'exposition à des températures égales ou supérieures à 50°C et par les rayons ultraviolets (Minor & Bell 1990).

Les premiers travaux ont permis d'identifier deux types d'antigènes, C et D, à partir d'extraits de cellules infectées par le virus. L'antigène D est largement, mais pas exclusivement, associé au virus infectieux et l'antigène C est associé aux capsides vides (Minor 1990).

Plus récemment, des études ont mis en évidence la complexité de la structure antigénique des poliovirus. De petite taille (diamètre entre 27 et 30 nm) le virion contient une molécule d'ARN simple brin, entouré d'une capside à 20 côtés constituée par quatre protéi-

nes (VP1, VP2, VP3, VP4) (Hogle *et al.* 1985). On a identifié plusieurs sites de neutralisation à la surface du virus. Il apparaît ainsi, d'après la production d'anticorps monoclonaux chez la souris que la séquence d'acides aminés 89 à 100 de la VP1 correspond à un site immunogène majeur des poliovirus de type 2 et 3 (Minor *et al.* 1986b).

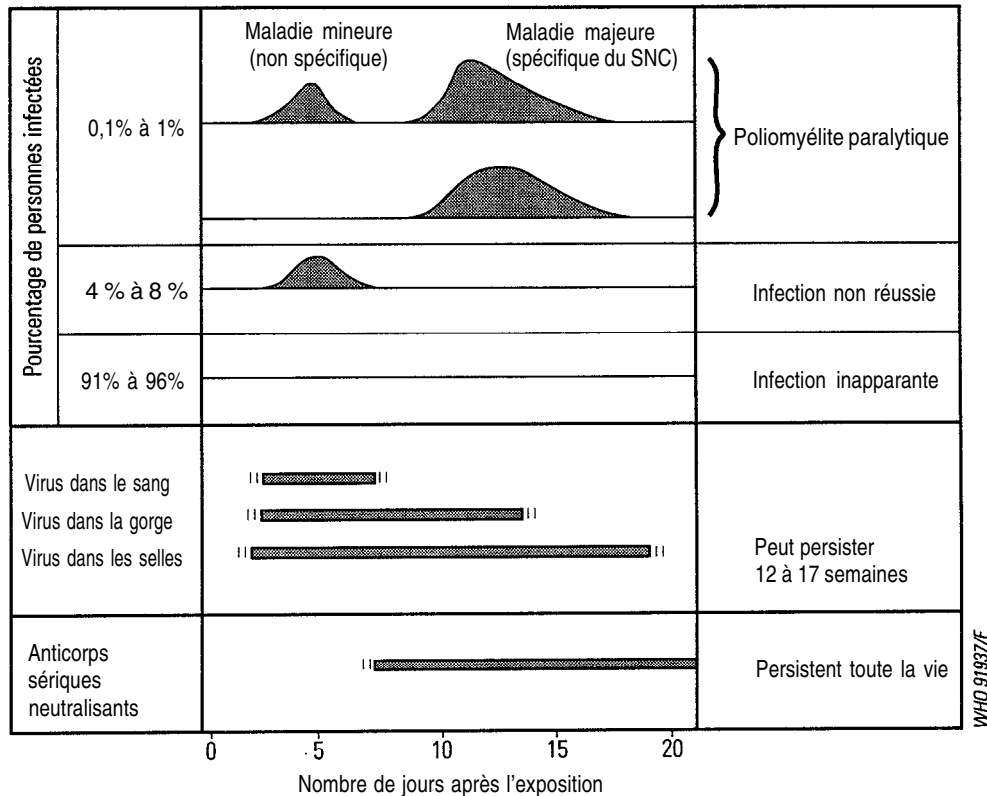
2. Nature de l'immunité envers la poliomyélite

2.1 Réponse à l'infection naturelle

L'homme est le seul réservoir de poliovirus. Les formes sauvages de ces virus sont transmises directement ou indirectement d'une personne à l'autre. Le manque d'hygiène favorise la dissémination du virus. Dans tous les pays, les enfants de moins de deux ans créent au sein des familles ou dans les services de garderie, un microenvironnement dont le niveau d'hygiène n'est pas optimal, facilitant la transmission fécale-orale et orale-orale (bouche-doigts-bouche). Les fèces peuvent constituer une source de contamination de l'eau, du lait ou des aliments et les mouches domestiques peuvent également transférer de façon passive les poliovirus des fèces vers la nourriture (Gear 1952).

Le poliovirus sauvage pénètre par la bouche, se fixe sur les récepteurs des cellules épithéliales pharyngées et intestinales et se réplique à l'intérieur de celles-ci. Les cellules infectées excrètent les poliovirus nouvellement synthétisés; on peut cultiver ces derniers à partir des prélèvements pharyngés effectués durant la semaine qui suit l'apparition de la paralysie et à partir des selles durant les semaines et parfois les mois qui suivent le début de la maladie (Figure 1). Le virus se propage à partir de ces sites vers les ganglions lymphatiques cervicaux et mésentériques. Le poliovirus entre dans la circulation sanguine par la voie lymphatique et peut alors envahir le système nerveux central sauf si les taux d'anticorps neutralisants sont suffisamment élevés pour stopper sa progression. Une fois le système nerveux central atteint, le virus se dissémine le long des fibres nerveuses et lors de sa multiplication intracellulaire, il détruit les nerfs moteurs, entraînant ainsi une paralysie flasque. Les nerfs sensitifs ne sont pas affectés.

Figure 1. Etapes de l'infection avec le poliovirus au cours du temps



La majorité des infections à poliovirus sauvages sont asymptomatiques. A l'occasion d'une épidémie de polio de type 1 survenue en 1948, il a été possible d'estimer le nombre d'infections inapparentes à partir des résultats des tests sérologiques et de l'isolement des virus dans les selles (*Melnick & Ledinko 1953*) (Tableau 1). Il est apparu ainsi que moins de 0,1% d'une population totale de plus de 80 000 personnes âgées de 0 à 20 ans avait souffert de paralysie. Environ un quart des enfants entre 0 et 14

ans avait été infecté sans présenter de symptômes cliniques, l'incidence de l'infection étant un peu plus élevée chez les plus jeunes. Parmi les enfants âgés de 1 à 4 ans, on a observé environ 100 formes asymptomatiques pour une forme paralytique, et chez les nourrissons 200 formes inapparentes pour une paralysie.

Le poliovirus peut aussi dans certaines circonstances se propager dans le système nerveux. On peut par exemple observer une paralysie bulbaire suite à une

Tableau 1. Proportion des infections inapparentes pour chaque cas de paralysie, lors d'une épidémie de polio de type 1 à Winston-Salem en Caroline du Nord, en 1948 (*Melnick & Ledinko 1953*).

Tranche d'âge (années)	Nb de cas de paralysie	Population dans la tranche d'âge	Nb de cas de paralysie pour 1000	Infections inapparentes		Nb d'infections inapparentes par cas de paralysie
				Rapport*	(%)	
< 1	3	1 800	1,6	5/18	28	175
1 à 2	10	3 900	2,6	3/10	26	100
3 à 4	12	3 600	3,3	7/29	24	73
5 à 9	25	7 300	3,4	8/38	21	62
10 à 14	13	6 300	2,1	5/25	20	95
15 à 19	9	6 200	1,6			
20+	6	58 100	0,1			
Total	78	87 200	0,9			

* Nombre de personnes ayant des anticorps 6 mois après le début de l'épidémie / nombre de personnes n'ayant pas d'anticorps au début de l'épidémie ; un titre d'anticorps neutralisants supérieur ou égal à 10 est considéré positif.

amygdalectomie ou la paralysie d'un membre après l'injection d'une substance irritante dans celui-ci (Wyatt 1990). On a récemment identifié le récepteur cellulaire du poliovirus (Mendelsohn *et al.* 1989) et on peut espérer que les techniques de biologie moléculaire permettront une meilleure compréhension de la pathophysiologie de l'infection par le poliovirus.

Lors de l'exposition naturelle, les IgM et les IgG apparaissent dans le sérum 7 à 10 jours après l'infection. Si leurs taux sont suffisamment élevés, elles peuvent empêcher la pénétration du poliovirus dans le système nerveux. Dans la phase initiale de l'infection, la réponse IgM est 2 à 8 fois plus importante que la réponse IgG. Les concentrations d'IgM atteignent un pic environ 2 semaines après le début de l'infection puis disparaissent du sérum au bout de 60 jours. Les taux d'IgG augmentent régulièrement et c'est à cette classe qu'appartiennent les anticorps qui persistent dans le sérum. Les IgA apparaissent dans le sérum 2 à 6 semaines après l'exposition et persistent à des taux faibles ; chez certains sujets il ne se produit pas d'élévation des taux d'IgA sériques. Les anticorps sériques sont spécifiques du type de poliovirus, mais l'infection peut induire à un moindre degré, des anticorps hétérotypiques reconnaissant plusieurs types de poliovirus, en particulier les types 1 et 2 (Ashkenazi & Melnick 1962). On pense que les anticorps sériques neutralisants (essentiellement des IgG) persistent toute la vie. Une étude réalisée dans un village esquimau isolé, a montré que les IgG produites lors des formes inapparentes de l'infection avec le virus sauvage, persistent pendant au moins 40 ans en l'absence de toute nouvelle exposition (Paul *et al.* 1951).

L'immunité maternelle est transmise passivement au fœtus par voie transplacentaire. Chez le nouveau-né, les titres d'IgG neutralisant les types 1 et 2 sont à peu près identiques à ceux de la mère, tandis que les titres d'IgG contre le type 3 sont un peu plus faibles que chez la mère. Le passage transplacentaire de ce dernier sérotype est donc différent des autres (Ananthakrishnan *et al.* 1988, A. Cohen-Abbo & P. Wright communication personnelle 1991, Gelfand *et al.* 1960). Les taux d'anticorps maternels diminuent régulièrement ; leur demi-vie, selon les estimations, est d'environ 30 jours (entre 21 et 50 jours). Les études effectuées récemment dans les pays en développement ont confirmé ces observations (M. Pallansch communication personnelle 1991).

L'infection par le poliovirus entraîne aussi l'apparition d'IgA sécrétoires (Ogra *et al.* 1968). Ces anticorps sécrétoires sont produits par les plasmocytes provenant des tissus lymphoïdes intestinaux, principalement les plaques de Peyer. Ces cellules sont localisées dans les muqueuses de l'intestin, du pharynx et des glandes mammaires (Walker & Isselbacher 1977).

La persistance des IgA sécrétoires est peut être liée à la virulence du virus infectieux et au nombre de particules virales présentes dans les muqueuses intestinale et nasale. On a détecté des taux appréciables de ces anticorps dans les sécrétions rhino-pharyngées de personnes ayant été infectées naturellement par le poliovirus sauvage de type 1, 10 à 15 ans auparavant (Ogra & Karzon 1971).

2.2 Facteurs de risque

Un certain nombre de facteurs peuvent affecter le potentiel infectieux du poliovirus ou la gravité des symptômes cliniques de la poliomyélite.

2.2.1 Déficit immunitaire

L'infection à poliovirus risque d'être plus grave chez les sujets souffrant d'un déficit immunitaire primaire portant sur les lymphocytes B. En effet chez ces sujets, l'infection par le virus sauvage ou par les souches vaccinales, peut se développer de façon atypique après une période d'incubation supérieure à 28 jours ; une mortalité élevée fait suite à une longue maladie chronique s'accompagnant de lésions inhabituelles du système nerveux central (Davis *et al.* 1977, Wyatt 1973). Aux États-Unis, on retrouve surtout les poliovirus de type 1 et 2 dans les selles des patients souffrant de déficit immunitaire et ayant développé la maladie suite à la vaccination (Strebel *et al.* 1992).

Les personnes infectées par le VIH et exposées à la forme sauvage ou vaccinale du virus, risquent éventuellement de développer une poliomyélite, lors de la phase terminale de leur maladie, quand les fonctions de leurs lymphocytes B diminuent. Cependant, selon les données mondiales recueillies par l'OMS en octobre 1992, seulement deux cas de poliomyélite paralytique ont été notifiés chez des sujets infectés par le VIH. Une étude cas-témoins réalisée au Zaïre entre 1988 et 1989, n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de poliomyélite paralytique chez les enfants infectés par le VIH (Vernon *et al.* 1990). Des enquêtes prospectives et rétrospectives, réalisées aussi bien dans les pays en développement que dans les pays industrialisés, n'ont pas montré de complications graves chez 400 enfants infectés avec le VIH et ayant reçu un vaccin polio oral vivant atténué (VPO) (Onorato & Markowitz 1992).

2.2.2 Injections

Voir partie 9.2

2.2.3 Malnutrition

On ne possède pas d'informations sur le rôle de la malnutrition dans le risque d'infection chez les enfants exposés au poliovirus sauvage. Après une dose de VPO, les titres sériques d'anticorps neutralisants sont identiques chez les enfants bien

alimentés et chez les enfants sous-alimentés. Cependant chez ces derniers, on met moins souvent en évidence la présence d'IgA sécrétoires. Elles apparaissent plus tardivement et leurs titres sont plus faibles (Chandra 1975, 1981).

2.2.4 Activité physique

Les premières études ont montré que la gravité de la paralysie lors de la poliomyélite est corrélée à l'intensité de l'activité physique du patient dans les 48 heures qui suivent le début de la paralysie (Horstmann 1950). En revanche, on n'a pas observé de relation avec l'activité physique antérieure à son apparition.

2.2.5 Grossesse

La survenue d'épidémies dans les pays industrialisés, à une époque où de nombreux cas survenaient chez l'adulte, a permis de considérer la grossesse comme un facteur de risque pour la poliomyélite paralytique. En effet chez les adultes de 15 à 44 ans, le risque de paralysie était plus important chez les femmes enceintes en contact avec des sujets atteints, que chez les autres femmes ou hommes exposés à la maladie (Paffenbarger & Wilson 1955).

Le poliovirus peut traverser le placenta ; mais on n'a jamais observé une atteinte foetale lors de l'infection de la mère par le virus sauvage ni lors de la vaccination maternelle avec le vaccin vivant atténué. Une enquête prospective réalisée entre 1949 et 1953 dans la ville de New York, n'a pas mis en évidence d'augmentation des anomalies congénitales parmi 87 enfants nés de mères infectées durant leur grossesse (Siegel & Greenberg 1956). En 1985, la Finlande a mis en place une campagne de vaccination avec le VPO pour lutter contre une épidémie de polio. Environ 5000 femmes enceintes firent partie de cette campagne de vaccination. On n'a pas observé par la suite d'élévation des taux de malformations congénitales ou d'anomalies du système nerveux central (Harjulehto et al. 1989).

2.2.6 Amygdalectomie

En 1942, Aycock a noté que l'amygdalectomie durant la période d'incubation du poliovirus pouvait favoriser l'apparition d'une poliomyélite bulbaire. Les études ultérieures ont confirmé que l'amygdalectomie augmentait le risque de poliomyélite bulbaire, indépendamment de la période à laquelle elle était effectuée (Bodian & Horstmann 1965). L'étude de la réponse immunitaire au VPO a permis d'expliquer ce phénomène. Chez les enfants âgés de 3 à 11 ans préalablement vaccinés avec le VPO, on peut détecter la présence d'IgA dans le rhino-pharynx avant l'amygdalectomie. La moyenne des titres d'IgA chute brutalement après l'opération et reste faible durant plusieurs mois ; les taux d'anticorps sériques restent

inchangés. La réponse en anticorps sécrétoires dans le pharynx est plus faible après la vaccination avec le VPO, chez les enfants qui ont subi préalablement une amygdalectomie (Ogra & Karzon 1971).

3. Les différentes méthodes de mesure de l'immunité

Halsey et Galazka ont décrit plusieurs façons d'évaluer l'immunité envers la poliomyélite:

- détection des anticorps sériques neutralisants ;
- détection des anticorps sécrétoires dans les selles, les sécrétions duodénales et pharyngées ou dans le lait maternel ;
- vérification de l'absence du poliovirus dans les selles ou la gorge de personnes déjà vaccinées, après une exposition naturelle au virus sauvage ou à une dose de VPO atténué ;
- études épidémiologiques afin d'évaluer la protection conférée par le vaccin vis à vis de la forme paralytique de la maladie en comparant les sujets vaccinés ou non, dans des populations exposées.

3.1 Anticorps sériques neutralisants

On considère que les tests de détection des anticorps sériques neutralisants sont les plus spécifiques, pour déterminer la réponse immunitaire protectrice vis à vis des infections à poliovirus. Les méthodes actuelles ne permettent pas de différencier les anticorps produits contre les souches virales sauvages ou vaccinales. On évalue l'immunité envers le poliovirus d'après la capacité du sérum à neutraliser le potentiel infectieux de chacun des trois types de poliovirus dans des cellules en culture. On fait incuber différentes dilutions de sérum avec une dose standard de virus. Le titre, c'est à dire le taux d'anticorps neutralisants présents dans le sérum, correspond à l'inverse de la dilution la plus faible pour laquelle on détecte l'anticorps. Par exemple, si on détecte les anticorps à la dilution 1:8, le titre est de 8.

3.1.1 Etalonnage des tests de détection des anticorps neutralisants

La détection des anticorps neutralisants repose sur les techniques de culture cellulaire. Elles sont coûteuses, longues (3 à 7 jours par test) et requièrent un personnel qualifié. Les résultats peuvent être influencés par le choix des souches virales et des lignées cellulaires, la modification des temps d'incubation, les variations de température et par la dilution initiale de sérum. Une étude collaborative réalisée avec 20 laboratoires dans 12 pays différents, a montré une différence d'un rapport 10 entre les taux sériques

d'anticorps neutralisants (Albrecht et al. 1984). D'autres enquêtes ont aussi mis en évidence la faible sensibilité de ce test lorsqu'on ne suit pas des méthodes appropriées (Kyriazopoulou & Bell 1972, Sabin 1983).

Les récents efforts de l'OMS pour tenter de normaliser les techniques virologiques pour la polio, se sont concrétisés en 1990 par une publication: Manuel de l'OMS pour la détection des virus de la poliomyélite (*Expanded Programme on Immunization and Division of Communicable Diseases 1990*). On conseille, pour la mesure des anticorps neutralisants, une technique standard faisant appel à des lignées cellulaires et à des réactifs de référence. On doit utiliser des sérums anti-poliovirus de type 1, 2 et 3 de référence internationale (Wood & Heath 1992). Les résultats doivent être exprimés en unités internationales d'anticorps neutralisants.

Les tests en culture cellulaire sont techniquement plus exigeants que les autres méthodes de détection des complexes antigène-anticorps, comme l'agglutination, l'immunoprécipitation et le test ELISA*. Cependant, ces dernières ne sont généralement pas adaptées aux poliovirus car elles détectent tous les anticorps qu'ils soient neutralisants ou pas. On ignore si les anticorps non neutralisants ont un effet protecteur contre la poliomyélite.

3.1.2 Définition de la séroconversion

Pour évaluer la réponse au vaccin, dans le cadre de la recherche, on collecte des échantillons de sérum avant la vaccination (habituellement, le jour précédant la vaccination) et 30 jours après chaque dose de vaccin. La séroconversion se définit par une élévation des titres d'anticorps neutralisants d'un rapport 4 ou par l'apparition d'anticorps chez un sujet préalablement séronégatif. Il est préférable que les échantillons de sérum d'un même individu soient analysés par le même laboratoire, en même temps que les sérums de référence et les sérums témoins appropriés.

La plupart des nouveau-nés possèdent des IgG circulantes maternelles acquises avant leur naissance et qui persistent durant les premiers mois de leur vie. Il n'existe pas de méthode simple permettant de différencier les anticorps acquis passivement, des anticorps produits par le nourrisson en réponse à la vaccination. C'est pourquoi la plupart des chercheurs comparent les titres d'anticorps dans le sang de cor-

don et le sang veineux avant la vaccination, avec ceux détectés après la vaccination. On détermine les taux d'anticorps acquis passivement en se basant sur leur demi-vie qui est d'environ 30 jours (21 à 45 jours) (Halsey & Galazka 1985). On considère que le nourrisson a répondu à la vaccination si le titre obtenu après la vaccination est quatre fois supérieur au titre des anticorps passifs généralement observé.

3.2 Anticorps sécrétoires

La détermination des anticorps sécrétoires est techniquement difficile. La plupart des chercheurs ont utilisé un test immunoenzymatique ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) direct ou indirect (ELISA sandwich) (Inouye et al. 1984, Losonsky et al. 1988, Nishio et al. 1988). Les prélèvements doivent être immédiatement congelés à -20°C avant leur analyse afin de préserver les anticorps sécrétoires. Toute contamination des échantillons avec du sang empêche l'analyse.

3.3 Epreuve expérimentale

L'absence de multiplication virale dans l'intestin, se traduisant par l'absence du virus dans les selles lors de l'administration expérimentale du poliovirus, démontre indirectement la présence d'une immunité intestinale. En revanche, l'excrétion fécale du virus semblable à celle observée chez les individus non vaccinés, traduit l'absence d'immunité intestinale et l'incapacité du virus à induire une production d'anticorps. Une telle épreuve de contamination peut se produire de façon naturelle lors d'une épidémie (par contacts avec des malades) ou expérimentalement avec le VPO.

Lors de l'épreuve expérimentale, la plupart des chercheurs ont utilisé le vaccin VPO monovalent de type 1 de préférence au vaccin VPO trivalent. Le choix de la dose d'épreuve est essentiel et on conseille d'utiliser au moins 10^6 DICC₅₀ (dose infectante pour 50% des cellules en culture) de VPO monovalent de type 1. L'excrétion du poliovirus après l'administration d'une dose de VPO reflète la multiplication du virus dans l'intestin ou sa capacité à induire une production d'anticorps. Après l'administration du VPO, de faibles quantités de virus vaccinal ($<10^2$ DICC₅₀ par gramme) peuvent être excrétées dans les selles pendant 48 heures, ce qui traduit probablement le transit passif de la souche vaccinale dans l'intestin. Cependant, lorsque le virus est encore détectable au moins trois jours après la vaccination avec le VPO, l'excrétion du virus vaccinal, plus importante (10^3 à 10^7 DICC₅₀ par gramme), reflète la multiplication du virus dans l'intestin (Halsey & Galazka 1985).

* Des efforts considérables sont fournis pour développer de nouvelles techniques afin de mesurer les anticorps protecteurs contre le poliovirus (Ghendon 1992). Dans l'idéal, ces méthodes doivent être peu coûteuses, rapides, fiables ; elles doivent permettre de distinguer les anticorps induits par le virus vaccinal de ceux induits par le virus sauvage, et doivent nécessiter seulement de faibles quantités de sérum.

3.4 Efficacité protectrice

Le test ultime de mesure de l'efficacité protectrice du vaccin s'effectue en comparant les cas de poliomyélite paralytique chez les personnes vaccinées et chez les personnes non vaccinées. Les essais cliniques prospectifs, randomisés en double aveugle avec un placebo, fournissent les données d'efficacité les plus décisives avant l'autorisation du vaccin. Cependant, il est possible que les informations ainsi obtenues ne soient pas applicables sur une plus large population, car les essais sont réalisés sur des populations sélectionnées et dans des conditions optimales. En pratique, le vaccin peut être administré à des tranches d'âge différentes, selon divers schémas de vaccination et à des populations variées qui n'ont pas toujours la même réponse immunologique.

Un travail considérable a permis de définir des méthodes épidémiologiques appropriées qui permettent de juger de l'efficacité du vaccin après son autorisation (*Orenstein et al. 1985, 1988a*). Ces études ne peuvent être réalisées que dans des conditions de circulation continue du poliovirus sauvage. La plupart des études ont été réalisées lors d'épidémies. Elles évaluent le risque relatif de la maladie chez les personnes vaccinées et non vaccinées. L'efficacité du vaccin a été étudiée sur le terrain dans les pays en développement, soit par des études cas-témoins soit par des études de cohortes. C'est possible si les carnets de vaccination ont été conservés et indiquent la date des vaccinations. Mais ces études peuvent être sujettes à un certain nombre de biais : problèmes de définition des cas de maladie, évaluation incomplète des cas, groupes témoins inappropriés et impossibilité de comparer les sujets vaccinés et les sujets non vaccinés. Néanmoins, les méthodes épidémiologiques ont permis d'estimer utilement l'efficacité clinique protectrice des vaccins polio.

4. Taux protecteurs d'anticorps antipolio

On admet qu'une personne est protégée contre la maladie due à un type particulier de poliovirus lorsqu'elle possède des anticorps sériques neutralisants spécifiques de ce type ; mais on n'a pas déterminé le taux sérique d'anticorps neutralisants qui protège contre la maladie clinique. On peut expérimentalement protéger les animaux contre la maladie avec des titres d'anticorps sériques modérés (supérieurs ou égaux à 20) obtenus par l'administration passive d'anticorps, mais la situation naturelle est différente car les souches sauvages et vaccinales du virus entrent en compétition (*Bodian & Nathanson 1960*).

Une étude réalisée dans les années 1950 a montré que les sujets possédant de faibles titres sériques

d'anticorps neutralisants pouvaient être réinfectés par le virus sauvage. En Louisiane entre 1953 et 1957, 237 personnes possédant une immunité naturelle, avec des titres d'anticorps neutralisants égaux ou inférieurs à 40, ont été suivies durant des épisodes familiaux d'infection par le poliovirus sauvage. Parmi ces 237 personnes, 98% avaient un titre sérique d'anticorps 4 fois plus élevé traduisant une réinfection (*Gelfand et al. 1959*). En revanche, seulement 33% des 36 sujets ayant des titres d'anticorps neutralisants égaux ou supérieurs à 80, avaient été réinfectés.

Des études effectuées récemment au Japon et en Angleterre ont montré que les sujets ayant de faibles titres d'anticorps sériques neutralisants après la vaccination, pouvaient être réinfectés lors de l'administration expérimentale du virus vaccinal. Au Japon, parmi 67 enfants suivis annuellement durant 5 ans après la vaccination avec deux doses de VPO, 19 avaient des titres d'anticorps spécifiques du type 1 égaux ou inférieurs à 8. L'administration d'une dose d'épreuve de VPO à ces 19 enfants, a entraîné chez 18 d'entre eux une réinfection qui s'est manifestée par l'excrétion fécale du virus (*Nishio et al. 1984*). En Angleterre, 97 enfants qui avaient été vaccinés avec trois doses de VPO trivalent dans leur jeune enfance, ont été étudiés 8 à 16 ans plus tard, avant et après l'administration d'une dose d'épreuve de VPO trivalent. Dix-sept de ces enfants avaient de faibles titres d'anticorps dirigés contre les trois types de virus (moyenne géométrique des titres entre 9 et 36) avant la dose d'épreuve. Bien que ce groupe soit trop petit pour avoir une signification statistique, il est important de noter que parmi les huit enfants qui n'ont pas répondu à cette dose, sept avaient des titres d'anticorps neutralisants égaux ou supérieurs à 32 avant la dose d'épreuve, tandis que ceux dont le titre d'anticorps a été multiplié au moins par 4 après la dose d'épreuve, avaient de faibles titres d'anticorps avant cette dose (*Magrath et al. 1981*).

Ces observations confirment les études précédentes qui avaient montré que les enfants ayant de faibles titres d'anticorps sériques pouvaient être réinfectés par des souches vaccinales (*Gelfand et al. 1959, McKay et al. 1963*). Ces études suggèrent que les personnes possédant des titres faibles mais détectables, ne risquent pas de développer la maladie, mais peuvent être réinfectées par le poliovirus et constituer ainsi une source d'infection pour les personnes non vaccinées.

Les IgA sécrétoires constituent une barrière locale à l'infection par le poliovirus. On ne connaît pas le taux d'IgA sécrétoires assurant cette protection. La relation entre titres d'anticorps sériques et titres d'anticorps sécrétoires n'est pas claire. Les enfants pourraient résister à une réinfection même en l'absence d'anticorps sériques si leur titre d'anticorps sécrétoires est suffisamment élevé (*Ogra et al. 1968*).

En 1955, Salk a introduit le concept de la « réaction immunologique exacerbée » qui pourrait protéger contre l'issue fatale de la poliomyélite même avec des vaccins peu appropriés (Alexander 1984). D'après les développements de cette théorie, la mémoire immunologique persisterait de façon irréversible même si le titre d'anticorps neutralisants tombe au dessous du seuil de détection. Cette mémoire se traduirait par une élévation rapide et importante des taux d'anticorps lors d'une nouvelle stimulation vaccinale ou infectieuse. Cette réponse secondaire à l'infection serait suffisamment rapide pour protéger contre la forme paralytique de la maladie.

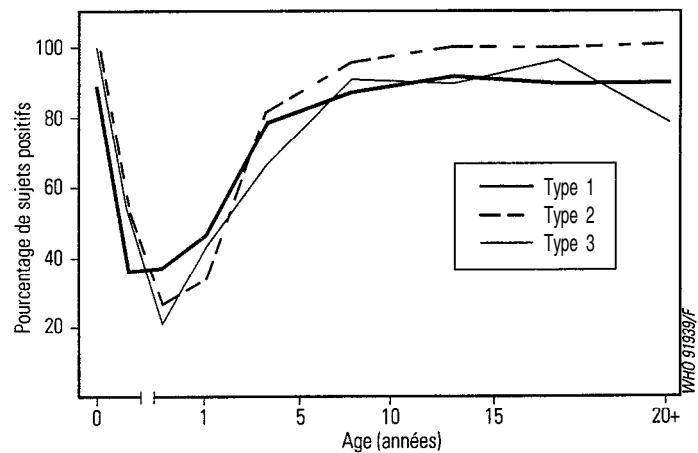
Salk a soutenu que l'administration d'une seule dose de vaccin polio inactivé (VPI) à l'âge de 5 ou 7 mois, pouvait induire une immunité persistant toute la vie (Salk 1984). Cependant, de nombreux cas de forme paralytique de la maladie ont été décrits depuis, chez des personnes ayant reçu une ou plusieurs doses de VPI d'efficacité accrue (VPIa) (Hovi et al. 1986, Petersen 1991, Robertson et al. 1988, Slater et al. 1990). De plus, il est apparu que l'efficacité protectrice d'une seule dose de VPIa (39%) correspondait à peu près au niveau d'anticorps neutralisants obtenu avec une seule dose de ce vaccin (Robertson et al 1988).

5. Séro-épidémiologie durant la période pré vaccinale

Il existe 100 à 200 infections inapparentes pour chaque cas de poliomyélite paralytique, aussi les enquêtes séro-épidémiologiques sont elles particulièrement importantes pour la polio par rapport à d'autres maladies du PEV. Il faut toutefois souligner que les résultats sérologiques ne reflètent pas le premier niveau protection assuré par l'immunité intestinale.

Dans un certain nombre de pays, des profils sérologiques ont été réalisés avant l'introduction de la vaccination (Egypte, Paul et al. 1952 ; Ghana, Isomura et al. 1987, Pasca & Afoakwa 1971 ; Iran, EPI 1984 ; Liberia, Gelfand et Miller 1956 ; Maroc, Paul & Horstmann 1955). Ces études de population ont montré le rapide déclin des taux d'anticorps maternels dans les premiers mois de la vie et l'augmentation progressive des taux d'anticorps sériques durant les cinq premières années (Figure 2). La persistance relativement nette des anticorps pourrait indiquer la présence d'infections répétées par le virus sauvage. Dans ces pays, la répartition des cas de poliomyélite paralytique en fonction de l'âge est identique à celle des personnes n'ayant pas d'anticorps. La plupart de ces cas se déclarent chez des enfants âgés de 6 mois à 4 ans et s'observent rarement avant l'âge de 6 mois.

Figure 2. Présence d'anticorps neutralisants contre les poliovirus de type 1, 2 et 3 aux dilutions supérieures ou égales à 1:5, au Maroc en 1953 (Paul & Horstmann 1965).



Jusque dans les années 1950, les méthodes sérologiques étaient difficilement applicables pour la polio (Paul & White 1973). Le profil ci-dessus était probablement typique des Etats-Unis et des pays européens à la fin du dix-neuvième siècle, lorsque les déclarations de cas de poliomyélite paralytique indiquaient qu'au moins 80% d'entre eux apparaissaient chez les enfants de moins de cinq ans. De 1920 à 1950, les régions urbaines industrialisées du nord de l'Europe et des Etats-Unis ont connu des épidémies de poliomyélite paralytique qui se sont étendues au cours du temps. En 1950, les Etats-Unis déclaraient annuellement plus de 20 000 nouveaux cas de formes paralytiques. On pense que l'amélioration des conditions sanitaires, notamment l'installation du tout à l'égout et la mise en place des systèmes d'alimentation en eau propre, ont permis de réduire le risque d'infection chez les nourrissons et les jeunes enfants. L'exposition au virus sauvage a donc été ainsi retardée et survenait chez les enfants plus âgés ou chez les adultes. En 1950, aux Etats-Unis, le pic d'incidence en fonction de l'âge, initialement chez les nourrissons, s'est déplacé vers les enfants de 5 à 9 ans. Environ un tiers des cas se sont produits chez des sujets de plus de quinze ans (Melnick 1990) (Figure 3).

Avec l'amélioration des conditions sanitaires et l'augmentation des taux de couverture vaccinale, il se peut que les pays en développement connaissent le même déplacement de la répartition des cas en fonction de l'âge. Cela dépend en grande partie de la rapidité avec laquelle ces modifications interviendront et de la vitesse d'accumulation des sujets non vaccinés au sein de la population. Depuis 1978, la répartition des cas en fonction de l'âge lors de plusieurs épidémies, a montré que dans la plupart des pays en développement, la poliomyélite reste une maladie du très jeune enfant (Figure 4).

Figure 3. Répartition des cas de poliomyélite en fonction de l'âge pour des périodes de 5 ans au Massachussets, USA, de 1912 à 1952 (Nathanson & Martin 1979).

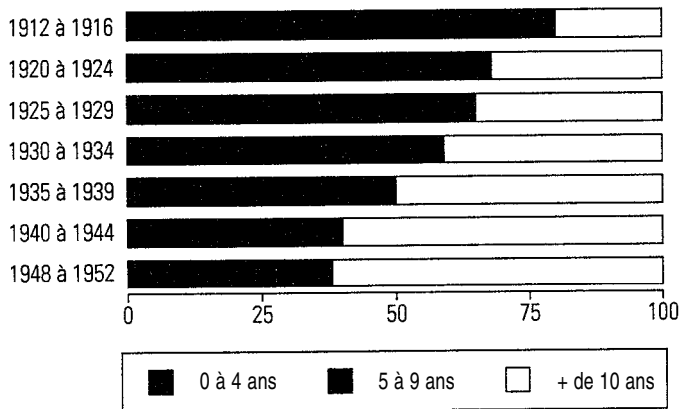
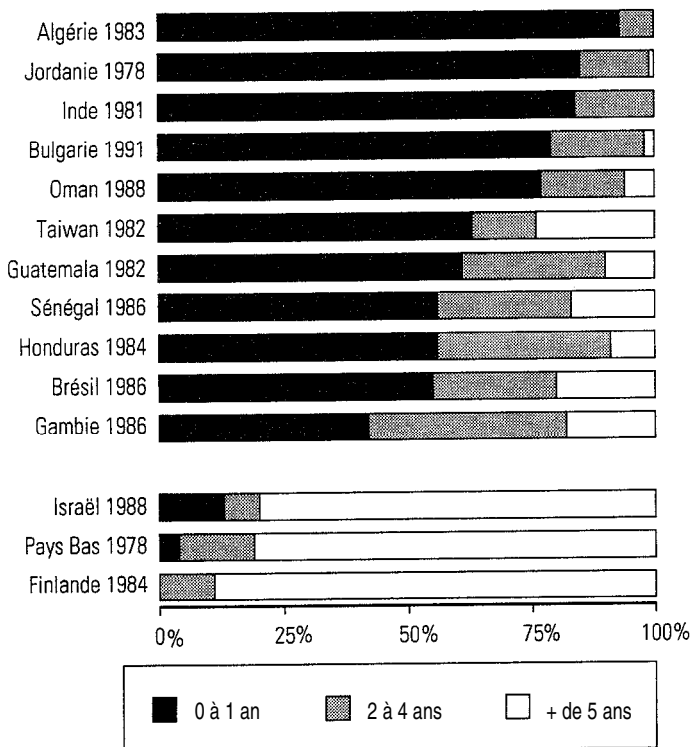


Figure 4. Répartition des cas de poliomyélite en fonction de l'âge lors de diverses épidémies (Robertson & Oostvogel 1989).



6. Immunité induite par le vaccin polio oral

6.1 Vaccin polio oral (VPO)

Des chercheurs appartenant à trois instituts américains: le Children's Hospital Research Foundation, Cincinnati (A.B. Sabin), les Laboratoires Lederle (H.R. Cox) et le Wistar Institute, Philadelphie (H. Koprowski), ont développé indépendamment des souches de poliovirus atténué pouvant servir à la vaccination des hommes. Les souches développées par Sabin ont été sélectionnées pour une large utilisation, car elles induisaient de bons taux

d'anticorps et étaient moins neurotropes chez le singe. Plusieurs pays ont commencé à utiliser le VEO durant le printemps 1960. Au départ, chaque sérotype était administré séparément sous forme de vaccin monovalent dans l'ordre suivant: type 1, 3 et 2. Quelques années plus tard, le vaccin trivalent fut introduit dans les vaccinations, mais quelques pays ont continué jusqu'à présent à employer le VPO monovalent. Depuis 1973, l'OMS est directement responsable de la conservation et de la distribution des souches Sabin du VPO et exerce un contrôle strict sur les laboratoires producteurs, en liaison avec les services de contrôle nationaux (Cockburn 1988). On a préparé des quantités suffisantes de la culture mère pour subvenir aux besoins des 200 prochaines années. Un article récent retrace en détail l'histoire des passages des souches de Sabin (Melnick 1988).

La plupart des préparations trivalentes de VPO contenaient les trois types de poliovirus en proportions égales. Cependant, en 1961, une étude réalisée au Canada a évalué une formulation « équilibrée » d'un VPO trivalent contenant respectivement 10^6 , 10^5 et $10^{5.5}$ DICC₅₀ des souches Sabin de type 1, 2 et 3 (Robertson *et al.* 1962). Cette préparation « équilibrée » induisait des taux d'anticorps neutralisants détectables contre les trois types chez presque tous les individus, alors que les taux de séroconversion envers les types 1 et 3 étaient relativement faibles lorsque les 3 types étaient administrés en proportions égales. Le Canada a adopté cette formulation « équilibrée » en 1962 et les USA ont adopté une préparation similaire en 1963. Les pays en développement ont adopté la formulation trivalente « équilibrée » sans essai supplémentaire, depuis que les enquêtes concernant les vaccins monovalents dans ces pays (la plupart de ces études n'ont pas été réalisées avec des souches Sabin) ont mis en évidence chez les enfants, des réponses sérologiques identiques à celles observées dans les pays industrialisés.

6.1.1 Efficacité du VPO

Selon les exigences de l'OMS, la détermination de la concentration du virus dans le VPO final doit être réalisée dans des cultures cellulaires et exprimée en unités infectieuses par dose (WHO Expert Committee on Biological Standardization 1990). Pendant de nombreuses années, l'activité du vaccin selon les recommandations de l'OMS, ne devait pas être inférieure à 10^6 DICC₅₀ pour le poliovirus de type 1, 10^5 pour le type 2 et $10^{5.5}$ pour le type 3 par dose de VPO trivalent. Suite à une étude réalisée au Brésil démontrant l'amélioration de l'immunogénicité du vaccin trivalent lorsqu'on augmentait la quantité de virus de type 3 (Patriarca *et al.* 1988), la Région Amériques a commencé à utiliser en 1986 un vaccin trivalent dont la formulation est de $10^{5.8}$ DICC₅₀ pour le type 3 (de Quadros *et al.* 1991). Le succès de cette formulation utilisée dans la région Amérique

pour contrôler la poliomyélite a conduit le Comité Consultatif Mondial du PEV à conseiller l'utilisation à l'échelle mondiale du VPO trivalent contenant 10^6 DICC₅₀ du type 1, 10^5 du type 2 et $10^{5.5}$ du type 3 par dose (EPI 1991).

6.1.2 Paralysie associée à la vaccination

Après l'introduction du VPO, il est apparu clairement que de rares cas de poliomyélite paralytique étaient temporellement associés à la vaccination. L'étude de ces cas a fortement mis en cause les souches Sabin qui avaient récupéré leur neurovirulence lors de leur réplication dans l'intestin des personnes vaccinées. Le type 3 était le plus couramment isolé lors des paralysies survenant chez les personnes vaccinées, tandis que le type 2 était associé aux formes paralytiques survenant essentiellement chez les gens en contact avec les personnes vaccinées. Une étude collaborative de l'OMS effectuée entre 1980 et 1984 a montré que le nombre de cas chez les sujets vaccinés avec le VPO et dans leur entourage, était d'environ 1 cas pour 3,3 millions de doses de VPO trivalent distribuées ou administrées dans 8 pays (Esteves 1988). Ces données concordent avec celles d'autres études de ce type. Aux Etats-Unis, la fréquence globale des cas de poliomyélite associés à la vaccination est stable depuis le milieu des années 1960, avec 1 cas pour 2,5 millions de doses de VPO trivalent distribuées entre 1980 et 1989. La fréquence relative des paralysies associées à la première dose de VPO administrée est de 1 cas pour 700 000 doses et de 1 pour 6,9 millions lors des doses suivantes (Strebel et al. 1992).

Ces résultats suggèrent qu'avec l'augmentation des taux de couverture par le VPO chez les nourrissons qui ont le plus de chances d'atteindre cette protection alors qu'ils sont encore sous celle des anticorps maternels, on peut s'attendre à une diminution des cas de paralysie associés à la vaccination (Hovi 1991). De même, dans la mesure où les groupes de population bien vaccinés atteignent l'âge adulte, l'incidence des cas de paralysie dans l'entourage des personnes vaccinées devrait décroître.

De nombreux chercheurs ont étudié les mécanismes moléculaires de la neurovirulence des poliovirus (Chumakov et al. 1991, Evans et al. 1985, Minor et al. 1986a, Omata et al. 1986, Skinner et al. 1989). Ces recherches pourraient déboucher sur de nouveaux vaccins présentant une plus grande stabilité génétique et un phénotype atténué (Lemon & Robertson 1991).

6.2 Anticorps sériques

Durant les années 1970, on s'est aperçu que les réponses au VPO trivalent étaient moins qu'optimales dans les pays en développement lorsque la littérature médicale commença à signaler de faibles taux de

séroconversion envers les poliovirus de type 1 et 3 (Ghosh et al. 1970, John & Jayabal 1972, Oduntan et al. 1978).

Une récente revue analyse les informations accumulées dans les pays en développement durant les 25 dernières années (Patriarca et al. 1991). Trente-deux études dans 15 pays en développement ont analysé la réponse d'au moins 20 enfants aux trois doses de VPO trivalent Sabin et contenant respectivement au moins 10^6 , 10^5 et $10^{5.5}$ DICC₅₀ des poliovirus de type 1, 2 et 3. Après l'administration de trois doses, on observe une grande variation du pourcentage d'enfants présentant une séroconversion, avec des taux de 73% (36% à 99%) pour le type 1, de 90% (71% à 100%) pour le type 2 et de 70% (40% à 99%) pour le type 3.

Depuis que cette revue a été préparée, de nouvelles études ont été réalisées dans des pays en développement, chez des enfants recevant trois doses de VPO trivalent. Leurs résultats sont résumés dans le Tableau 2. Ces données, toutes fondées sur une bonne documentation (dates des vaccinations enregistrées), montrent encore une large variation des réponses au VPO trivalent dans les régions tropicales. Les taux de séroposativité et/ou de séroconversion sont les plus faibles pour le type 3 puis pour le type 1.

On ne connaît pas la cause précise de cette diminution des taux de séroconversion pour les types 1 et 3 dans certains pays en développement. Les données disponibles suggèrent que la souche vaccinale de type 2 et des pathogènes entériques interfèrent souvent avec les réponses aux types 1 et 3. Cette interférence peut être partiellement évitée en modifiant le dosage absolu et relatif des trois types de souches vaccinales Sabin (Patriarca et al. 1988). L'intervalle entre les doses peut aussi jouer un rôle important si l'on considère l'excrétion prolongée du virus vaccinal et la possibilité d'interférence avec la réponse aux doses suivantes. Une infection intestinale permanente (se manifestant par l'excrétion fécale d'une des souches du VPO) pourrait interférer avec la réponse immunitaire à une dose ultérieure. Des essais cliniques prospectifs, parrainés par l'OMS dans différentes parties du monde, étudient actuellement ces facteurs et tout autre condition pouvant influencer la réponse sérologique des enfants au VPO dans les pays en développement.

6.2.1 Persistance des anticorps sériques

Les études prospectives à long terme, dans lesquelles les enfants ayant reçu un vaccin d'efficacité connue sont suivis pendant un certain nombre d'années, permettent de mieux analyser la durée de l'immunité. Ces études sont peu nombreuses.

Aux Etats-Unis, 57 enfants ayant reçu 3 doses de VPO trivalent en 1968, présentaient tous au même moment, des titres supérieurs ou égaux à 10 envers les trois types de poliovirus. Cinq ans plus tard, on

Tableau 2. Synthèse des résultats de récentes études réalisées dans les pays en développement, concernant la réponse sérologique aux 3 ou 4 doses enregistrées de VPO trivalent dérivé des souches Sabin, chez des nourrissons âgés de 7 à 12 mois.

Pays	Anticorps neutralisants (%) après 3 ou 4 doses			Calendrier (mois)	Nb de nourris- sons	Dilution testée la plus faible	Références
	Type 1	Type 2	Type 3				
Brésil	100	100	96	0/2/4/9	27	1:5	Weckx et al. 1992
	96	100	74	2/4/6	27	1:5	
Chine	99	100	99	2/3/4	92	1:8	Beijing Epidem. Station 1990
Ghana	100	100	97	0/2/3/4	51	1:10	Osei-Kwasi 1988
Corée	100	100	100	2/4/6	26	1:8	Shin 1989
Oman				3/5/7			Sutter et al. 1991
Khasab	97	97	74	3/5/7	35	1:8	
Khasab	91	100	83	3/5/7	35	1:8	
Rustaq	94	86	43	3/5/7	35	1:8	
Rustaq	86	91	51	3/5/7	35	1:8	
Pakistan (1988)	89	92	94	0/3/5/7	36	1:8	EPI 1990b
Pakistan (1989)				0/3/5/7			Pakistan Ministry of Health 1990
Nord-Ouest Punjab	89 93	84 94	88 86	0/3/5/7	82 152	1:8 1:8	
Arabie Saoudite	77	84	72	3/4/5	64	1:8	Abanamy et al. 1992
Singapour	100	100	100	3/4/5	30	1:8	Yin-Murphy et al. 1993
Togo	90	100	82	0/2/3/4	30	1:5	EPI 1990b
	90	100	80	0/2/3/4	30	1:5	
Ouganda	90	98	62	3/4/5	60	1:8	EPI 1990b
Zimbabwe	100	100	100	3/4/5	28	1:8	Tswana & Berenjena 1988

retrouvait des titres d'anticorps neutralisants égaux ou supérieurs à 2 dans 98% des sérums de ces enfants pour le type 1, dans 98% des sérums pour le type 2 et dans 84% des sérums pour le type 3. Un second groupe de 58 enfants a reçu 4 doses de VPO trivalent et tous possédaient un titre d'anticorps contre les trois types de virus supérieur ou égal à 10. Cinq ans plus tard, la proportion des enfants ayant un titre d'anticorps neutralisants supérieur ou égal à 2 était de 98% pour le type 1, 98% pour le type 2 et 87% pour le type 3. Tous les sérums de cette étude qui étaient négatifs avec la méthode standard de microneutralisation, ont été à nouveau testés avec la technique de réduction des plages qui est plus sensible. Quatre des 5 sérums pour lesquels on n'avait pas détecté d'anticorps dirigés contre le type 1 par le test de microneutralisation, se sont avérés positifs avec la méthode de réduction des plages. De même, 2 sérums négatifs pour les anticorps contre le type 2 et 15 des 17 sérums négatifs pour les anticorps contre le type 3 avec le test de neutralisation, se sont avérés positifs avec le test de réduction des plages (Krugman et al. 1977).

En Italie, 276 enfants ont été suivis pendant les

quatre années suivant l'administration de trois doses de VPO trivalent. Plus de 94% d'entre eux avaient conservé des titres d'anticorps neutralisants envers les types 1 et 2 égaux ou supérieurs à 4 ; mais pour le type 3 seulement 84% avaient ce même niveau d'anticorps 2 ans après la vaccination et 75% 4 ans après la vaccination (Trivello et al. 1988).

Les résultats d'une enquête prospective réalisée au Japon indiquent une diminution progressive des titres d'anticorps neutralisants dirigés contre les types 1 et 2 dans les cinq ans qui suivent l'administration de deux doses de VPO trivalent (à l'âge de 3 et 6 mois), en revanche le déclin des anticorps dirigés contre le type 3, est plus rapide et statistiquement significatif (Nishio et al. 1984) (Tableau 3). Lors de cette étude, on a obtenu des résultats similaires pour un groupe d'enfants qui avaient reçu une dose rappel de VPO à l'âge de cinq ans et qui avaient été revus chaque année pendant 4 ans. On ne possède pas de données prospectives sur la persistance des anticorps dans les pays en développement. Comme la réponse sérologique est plus faible dans certains pays, il serait important à l'avenir d'évaluer la persistance des anticorps dans ces régions.

Tableau 3. Anticorps neutralisants antipolio (titre supérieur ou égal à 4) et moyenne géométrique des titres (MGT, log₂) chez 67 enfants japonais, cinq ans après l'administration de 2 doses de VPO à l'âge de 3 et 6 mois (Nishio et al. 1984).

Années après la vaccination	Type 1		Type 2		Type 3	
	Pourcentage positif	MGT*	Pourcentage positif	MGT*	Pourcentage positif	MGT*
1	93,7	5,40	100,0	7,10	93,7	5,02
2	90,6	5,00	98,1	6,91	87,0	4,28
3	91,0	4,72	98,5	6,45	82,1	3,85
4	92,5	4,69	98,5	6,19	77,6	3,39
5	88,1	4,25	94,0	6,51	80,6	3,66
test du X ²	p=0,33		p=0,04		p=0,01	

* Afin de calculer le MGT, les titres sériques inférieurs à 4 ont été considérés égaux à 2.

6.2.2 Séro-épidémiologie après l'emploi du VPO à long terme

L'introduction du VPO en 1960 et par la suite sa large diffusion, ont eu des conséquences importantes sur l'incidence de la poliomyélite. Entre le moment où il a été introduit et aujourd'hui, le VPO a permis d'éliminer pratiquement la maladie dans de nombreux pays.

Dans les pays où un fort taux de couverture avec le VPO se maintient depuis 15 ans ou plus, le profil de l'immunité en fonction de l'âge a été changé (Figure 5). L'impact de la vaccination sur l'augmentation des taux d'anticorps chez les très jeunes est frappant, d'autant plus que ces derniers, à l'époque prévacinale, constituaient la tranche d'âge à plus haut risque. Bien qu'il se produise encore des épisodes limités de poliomyélite, dus au virus sauvage (importé), dans des pays où la couverture par le VPO est élevée, il semble que l'on ait réussi à créer dans la

population une forte barrière immunitaire qui inhibe l'extension de la transmission du poliovirus sauvage.

Des enquêtes sérologiques réalisées après 15 ans ou plus de couverture vaccinale au niveau national avec le VPO, ont montré que la prévalence des anticorps dirigés contre les trois types de poliovirus était d'au moins 95% chez les sujets âgés de 2 ans ou plus, en Italie (Santoro et al. 1984, Volpi et al. 1976), à Singapour (Goh & Yamazaki 1987) et aux Etats-Unis (Mayer 1984, Orenstein et al. 1988b). Mais dans ces études, on a commencé le dosage des anticorps avec des dilutions de sérum de 1:2 ou 1:4. Or d'après une étude réalisée par Linnemann, le statut humoral peut paraître excellent si l'on prend des titres égaux ou supérieurs à 2 ; mais les mêmes sérums peuvent montrer des trous dans l'immunité si on les considère comme positifs pour des titres égaux ou supérieurs à 8 (Linnemann et al 1974) (Figure 6). On a observé la même chose lors d'une étude

Figure 5. Prévalence des anticorps neutralisants contre les poliovirus de type 1,2 et 3 en Pologne, en 1958 avant la vaccination et en 1970 après l'emploi du VPO sur une longue durée (Galazka 1988).

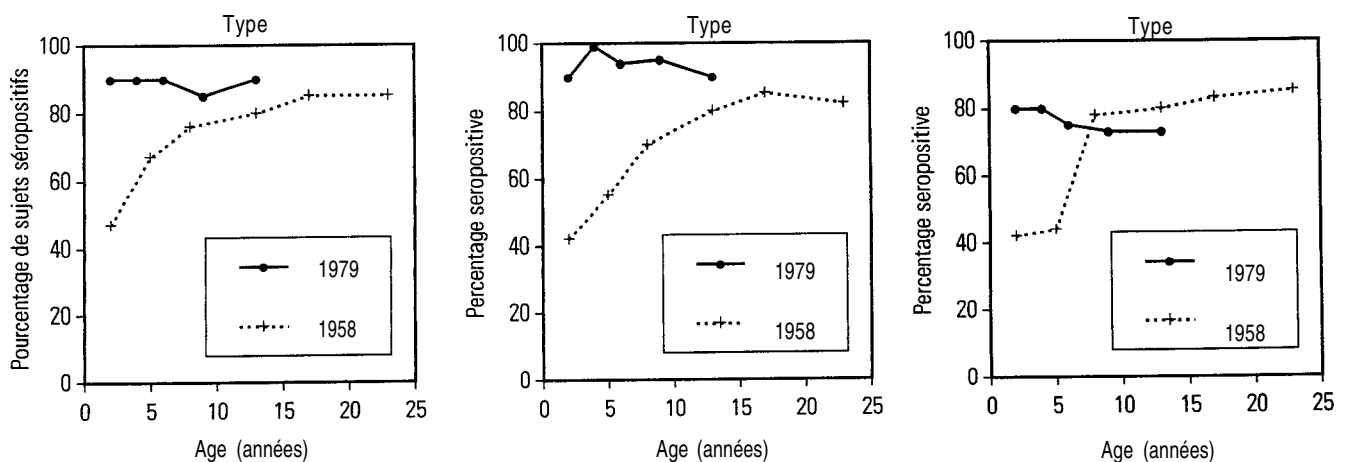
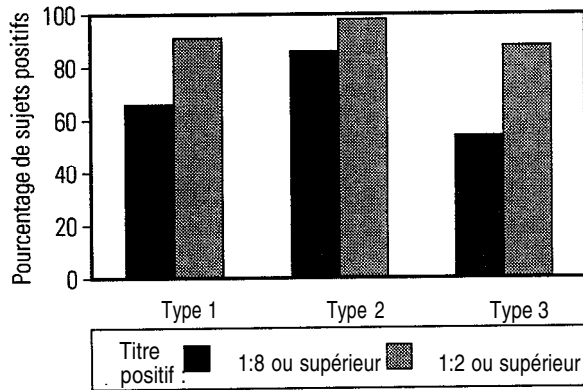


Figure 6. Anticorps neutralisants contre les poliovirus en fonction du type et du titre, parmi 296 enfants âgés de 6 ans, à Cincinnati aux USA, en 1972 (Linnemann et al. 1974).



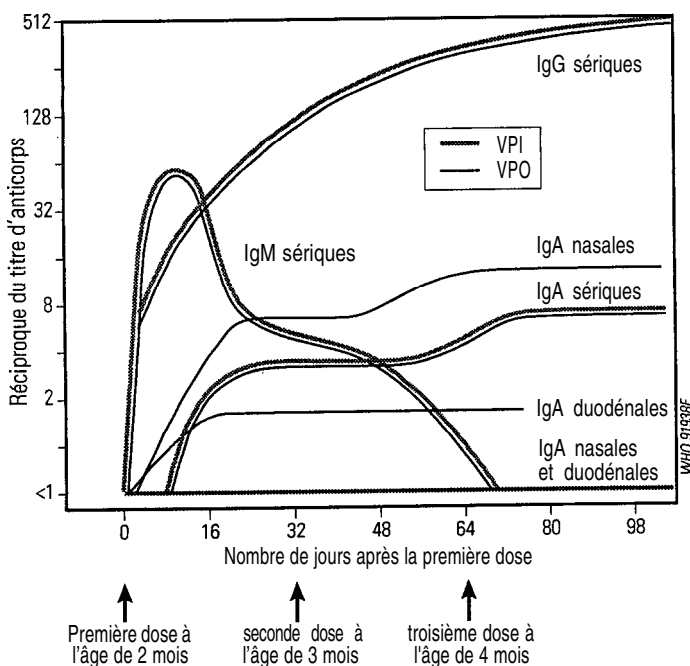
sérologique réalisée avec soin et portant sur 304 enfants âgés de 1 à 15 ans à la Barbade. Les sérums ont été analysés avec des dilutions de départ de 1:8 et 1:2 (Evans et al. 1979). Le pourcentage d'enfants ne possédant pas d'anticorps était deux à quatre fois plus élevé avec la dilution 1:8 qu'avec la dilution 1:2. Ces informations créent un dilemme pour l'épidémiologie car on ignore le taux d'anticorps qui permet d'assurer une protection (voir partie 4).

Les enquêtes sérologiques qui ont utilisé un titre égal ou supérieur à 8 pour définir la séropositivité, montrent des taux d'immunité, envers les différents types de poliovirus, relativement plus faibles (inférieurs à 80%) dans certaines tranches d'âge en Australie (Menser et al. 1980), en Belgique (Lamy et al. 1979), en Allemagne (Maass & Doerr 1986), en

Irlande du Nord (Rooney et al. 1986) et au Royaume Uni (White & Greene 1986). Dans la plupart des études, on observe les taux d'anticorps les plus faibles pour le type 3 puis pour le type 1. Ces différences suscitent des doutes concernant soit un échec primaire de la vaccination (absence de réponse anticorps initiale), soit un échec secondaire de la vaccination (disparition des anticorps neutralisants induits par la vaccination). Il est utile de contrôler périodiquement les profils d'anticorps sériques en fonction de l'âge pour établir un calendrier de vaccination optimal (EPI 1990c). On peut penser qu'à l'avenir; la transmission des poliovirus continuant à décliner, les chances de stimulation naturelle des anticorps vont diminuer, avec peut être pour conséquence une réduction de la durée de l'immunité induite par la vaccination.

Les enquêtes sérologiques sont plus difficiles à interpréter dans les pays en développement que dans les pays où la couverture vaccinale est depuis longtemps supérieure ou égale à 90%. Une enquête sérologique a été conduite en Jamaïque sur un échantillon de population de plus de 2500 enfants et adolescents âgés de 1 à 19 ans (Ashley et al. 1989). Au total, 81% avaient des titres d'anticorps égaux ou supérieurs à 8 contre le poliovirus de type 1, 95% contre le type 2 et 72% contre le type 3. Parmi les enfants âgés de 1 à 4 ans, pour lesquels on avait la preuve de l'administration de trois doses ou plus de VPO, 85%, 99% et 81% étaient séropositifs contre chacun des trois types. Parmi les enfants de cette même tranche d'âge n'ayant jamais été vaccinés, 53%, 77% et 55% étaient séropositifs, ce qui traduit probablement la circulation de deux populations de virus sauvages et vaccinaux.

Figure 7. Réponse en anticorps sériques et sécrétoires à l'administration de 3 doses de VPO ou de VPI à l'âge de 2, 3 et 4 mois (Ogra et al. 1968).



6.3 Anticorps sécrétoires

Les réponses immunitaires au VPO et à l'infection naturelle sont semblables. Le virus se multiplie dans les mêmes sites de l'appareil digestif et dans les tissus lymphoïdes associés. Il est excrété durant plusieurs semaines dans les selles et, généralement après l'administration de doses élevées de VPO, dans les sécrétions pharyngées pendant 10 à 12 jours (Fox 1984). Le VPO induit la production d'IgA sécrétoires dans le rhino-pharynx et l'intestin, approximativement entre 1 et 3 semaines après la vaccination (Figure 7). L'activité de ces anticorps sécrétoires peut persister jusqu'à 5 ou 6 ans (Ogra 1984). On considère que la production locale d'IgA sécrétoires induite par le VPO joue un rôle important dans la protection de l'individu et dans la réduction du taux de transmission des poliovirus sauvages par les personnes vaccinées.

Le colostrum produit dans les trois premiers jours qui suivent la naissance, contient des IgA sécrétoires qui pourraient interférer avec la réponse immunitaire

au VPO. Néanmoins, plusieurs études montrent que parmi les enfants nourris au lait maternel et ayant ingéré le VPO dans les trois premiers jours de leur vie, 20% à 40% produisent des anticorps sériques et 30% à 60% excrètent le virus vaccinal (Halsey & Galazka 1985). Quatre jours après la naissance, les taux d'IgA sécrétoires présents dans le lait maternel sont plus faibles. L'allaitement n'a pas d'effet significatif sur la réponse au VPO des enfants plus âgés (Deforest et al. 1973, John et al. 1976).

6.4 Epreuve expérimentale

6.4.1 Epreuve expérimentale avec le VPO

L'épreuve la plus complète est l'une des premières (Ghendon & Samkoyeva 1962) (Tableau 4). Cette étude a utilisé une dose d'épreuve de 10^6 DICC₅₀ de VPO monovalent de type 1 (identique à la quantité de type 1 dans le VPO trivalent actuel) et a produit des résultats quantitatifs sur la durée d'excrétion du virus et sur le titre de virus par gramme de fèces. Seulement 37% des enfants préalablement vaccinés avec trois doses de VPO monovalent, ont excrété le virus d'épreuve, mais l'excrétion était de courte durée (en moyenne 4,6 jours) et le titre de virus par gramme de fèces était faible. Au contraire, 74% des enfants vaccinés avec deux doses de VPI, ont excrété le virus. Chez ces enfants, la période d'excrétion a duré trois fois plus longtemps que chez les enfants vaccinés avec le VPO et la quantité de virus excrétée par gramme de fèces était 100 fois plus élevée. Des enfants qui n'avaient jamais été vaccinés (à la fois séronégatifs et séropositifs pour les trois types) ainsi qu'un groupe d'enfants et d'adultes qui avaient eu une poliomyélite paralytique ont aussi participé à cette étude. D'après ces références, on a pu montrer que la réponse à la dose d'épreuve des enfants vaccinés avec le VPO était comparable à celle des enfants naturellement immunisés contre les trois types. Cependant ni les enfants vaccinés avec le VPO, ni ceux qui appartenaient au groupe non vacciné séropositif pour les trois types, n'ont été aussi résis-

tants à la dose d'épreuve comme ceux qui avaient eu une poliomyélite paralytique.

Au Kenya, on a comparé la réponse à une faible dose d'épreuve de VPO monovalent de type 1 (3000 à 7000 DICC₅₀) chez les enfants vaccinés avec le VPO ou avec un vaccin polio inactivé d'efficacité accrue (VPIa) contenant 40 unités d'antigène D de poliovirus de type 1. Cette faible dose d'épreuve n'a pas permis d'observer de différence statistiquement significative dans la capacité des deux vaccins à induire une immunité intestinale ; cependant, les enfants vaccinés avec le VPIa étaient plus nombreux à excréter le virus d'épreuve 1 semaine après la dose d'épreuve que les enfants vaccinés avec le VPO et seuls les enfants vaccinés avec le VPIa ont continué d'excréter le virus 2 à 4 semaines après l'épreuve (Kok et al. 1992).

Une étude réalisée aux Etats-Unis a comparé la capacité des vaccins VPO et VPIa à induire une immunité dans les muqueuses. Après une dose d'épreuve de VPO monovalent de type 1 (500 à 800 DICC₅₀), seuls 18% des enfants préalablement vaccinés avec 3 doses de VPO contre 46% des enfants vaccinés avec 3 doses de VPIa, excrétaient le virus d'épreuve. L'augmentation de la dose d'épreuve à 600 000 DICC₅₀ s'est traduit par une élévation du pourcentage d'enfants excrétant le virus d'épreuve avec 31% dans le groupe VPO et 82% dans le groupe VPIa (Onorato et al. 1991). La durée d'excrétion du virus était prolongée chez les enfants vaccinés avec le VPIa (en moyenne 15,5 jours) comparé aux enfants vaccinés avec le VPO (en moyenne 6,4 jours). Parmi les enfants vaccinés avec le VPIa, 9% excrétaient encore le virus 42 jours après la dose d'épreuve (Figure 8).

6.4.2 Epreuve expérimentale avec le virus sauvage

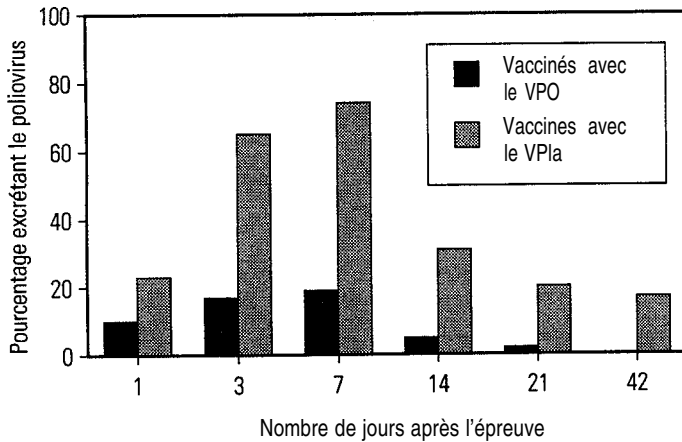
Une des raisons majeures du succès du VPO est son effet de groupe. En effet, la multiplication intestinale du virus vaccinal entraîne sa dissémination au-delà des individus vaccinés. La propagation du virus du VPO des personnes vaccinées aux personnes non vaccinées, présente un avantage particulier dans les

Tableau 4. Réponse à une dose d'épreuve de 10^6 DICC₅₀ de VPO monovalent de type 1 parmi des enfants âgés de 1 à 3 ans (Ghendon & Sanakoyeva 1961).

Groupe étudié	Excrétion fécale du virus			Excrétion moyenne (jours)	Titre moyen du virus DICC ₅₀ / gramme de fèces
	Nb	Nb	(%)		
Non vacciné et séronégatif contre les trois types	30	24	(80)	20.4	141 000
Vacciné avec le VPI : 2 doses	31	21	(74)	12,3	13 000
Non vacciné et excrétion récente du virus de type 1	19	7	(37)	5.0	140
Vacciné avec le VPO monovalent 1, 3 et 2	33	33	(37)	4,6	150
Non vacciné et séropositif contre les trois types	32	11	(34)	5,1	110
Non vacciné et ayant eu une polio paralytique*	18	0	(0)	-	-

*12 enfants âgés de 7 à 15 ans et 6 adultes appartenaient à ce groupe de patients ayant eu la polio.

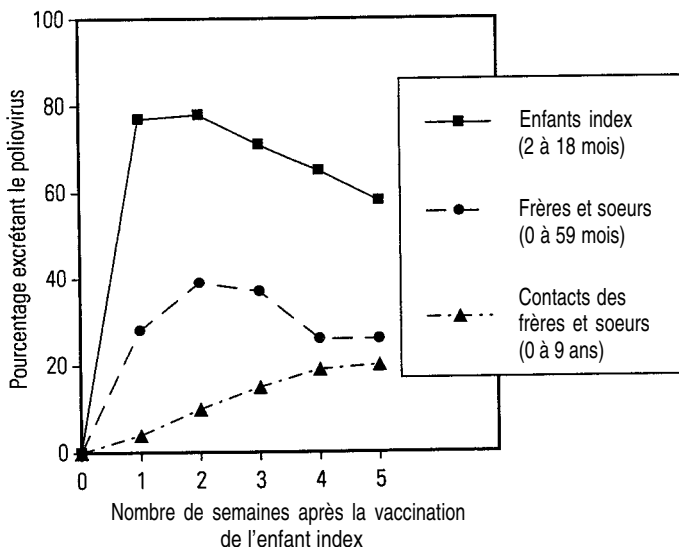
Figure 8. Réponse à une dose d'épreuve de VPO monovalent de type 1 à $10^{5.8}$ DIC₅₀, chez des enfants vaccinés avec le VPO ou le VPIa à 2,4 et 18 mois, à Baltimore aux USA (Onorato et al. 1991).



régions où les taux de couverture vaccinale sont faibles. La surpopulation et le manque d'hygiène favorisent la propagation du virus vaccinal. Le virus vaccinal peut quand même se propager dans l'entourage familial et à un moindre degré par les contacts communautaires quand les conditions d'hygiène sont meilleures (Gelfand et al. 1959).

En 1960, une étude réalisée à Houston a analysé la propagation des poliovirus aux frères et soeurs et à aux contacts extra-familiaux de 105 enfants index âgés de 2 à 18 mois et vaccinés avec le VPO trivalent (Sabin) (Benyesh-Melnick et al. 1967). Soixante dix-sept pour-cent des enfants index excrétaient le poliovirus une semaine après l'administration du vaccin, 39% de leurs frères et soeurs (âgés de 0 à 59 mois) deux semaines après et 20% des contacts de ces derniers (âges de moins d'un an à 9 ans) 5 semaines après (Figure 9). L'examen des types de

Figure 9. Excrétion fécale du poliovirus à l'intérieur et à l'extérieur de la famille après l'administration d'une dose de VPO trivalent à un enfant index, à Houston, USA en 1960 (Benyesh-Melnick et al. 1967).



poliovirus excrétés a mis en évidence le type 1 chez 12 enfants index et 16 de leurs frères et soeurs, le type 2 chez 28 enfants index et 49 de leurs frères et soeurs et le type 3 chez 25 enfants index et 30 de leurs frères et soeurs. Parmi les contacts des frères et soeurs, 5 excrétaient le type 1, 53 le type 2 et 9 le type 3.

Des études prospectives aux Etats-Unis et au Japon ont montré la stimulation d'anticorps de rappel, probablement suite à la propagation des virus du VPO dans la population (Krugman et al. 1977, Nishio et al. 1984). La dissémination du virus vaccinal dans la population est probablement responsable de la remarquable diminution de l'incidence de la polio fréquemment observée après l'introduction du VPO. Cette diminution est beaucoup plus importante que celle que l'on pourrait attendre si on se basait seulement sur les taux de couverture vaccinale (Heymann et al. 1987).

Des preuves empiriques suggèrent que les anticorps sécrétoires induits par le VPO, bloquent la réplication du virus sauvage dans l'intestin. En dépit de la circulation des poliovirus sauvages, les épidémies sont rares dans les pays où la couverture vaccinale avec 3 doses de VPO est supérieure ou égale à 80% depuis plusieurs années.

Durant ces dernières années, des épidémies de polio se sont déclarées dans des pays rapportant une forte couverture avec le VPO trivalent, suggérant ainsi que la barrière immunitaire induite par le VPO était insuffisante. Cependant, dans plusieurs de ces épidémies, soit la couverture vaccinale annoncée ne concernait que 2 doses ou bien on s'est aperçu grâce à des enquêtes que la couverture vaccinale avec le VPO était en réalité faible ; l'épidémie pouvait être attribuée à l'incapacité de vacciner plutôt qu'au vaccin lui-même. Par exemple, à Taiwan où une épidémie a entraîné plus de mille cas de paralysie en 1982, la couverture avec deux doses de VPO était de 80% chez les enfants âgés de 1 à 4 ans (Kim-Farley et al. 1984). Les enquêtes épidémiologiques ont montré qu'à Taiwan, l'échec de l'administration du vaccin constituait le plus important facteur de risque : 66% des cas n'avaient pas été vaccinés et 19% avaient reçu une seule dose. En Gambie en 1986, une épidémie de polio de type 1 a été responsable de 305 cas de paralysie ; seulement 64% des enfants de 1 à 2 ans et 51% des enfants de 3 à 7 ans étaient protégés par trois doses de VPO (Otten et al. 1992).

Plusieurs épidémies semblent avoir forcé la barrière induite par la forte couverture avec le VPO. Une épidémie de type 1 avec 118 cas est survenue en 1988,1989 à Oman, où 86% des enfants âgés de 1 à 4 ans avaient reçu 3 doses de VPO (Sutter et al. 1991). La forte couverture vaccinale assurée par le VPO au moment de l'épidémie, a conduit les chercheurs à avancer l'hypothèse que la protection intestinale avait été débordée par les quantités importantes de virus sauvage. Une autre épidémie de type 1

survenue en Afrique du Sud, de 1987 à 1988, a entraîné 412 cas de paralysie dans une population où 90% des enfants âgés de 2 ans possédaient des anticorps neutralisants contre les types 2 et 3 à des titres égaux ou supérieurs à 10, suggérant des taux élevés de couverture vaccinale (Schoub *et al.* 1992). Les auteurs pensent que dans la région de l'épidémie, les fortes inondations qui avaient entraîné la destruction du réseau de distribution des eaux et des égouts, ont facilité la propagation de grandes quantités de virus sauvage.

6.5 Efficacité sur le terrain

L'emploi des techniques épidémiologiques durant ces dernières années a permis l'évaluation rétrospective de l'efficacité protectrice des vaccins polio à l'occasion d'épidémies (Tableau 5). L'efficacité de trois doses de VPO s'est révélée supérieure à 70% sauf pour l'étude du Honduras où des problèmes dans la chaîne du froid entraînaient une faible efficacité de la vaccination. L'efficacité élevée observée à Taiwan pourrait s'expliquer par l'incapacité d'ajuster des facteurs de confusion.

On peut considérer la capacité du vaccin polio à prévenir la paralysie comme la preuve ultime de son efficacité protectrice, mais il faut être prudent quand on compare les résultats de ces enquêtes rétrospectives sur l'efficacité du vaccin, dans la mesure où la conception des études, les techniques de consignment des cas et les critères utilisés pour confirmer les cas de poliomyélite paralytique diffèrent selon les études. Les enquêtes cas-témoins sont plus adaptées à la détermination de l'efficacité vaccinale car on peut ajuster les facteurs de confusion et calculer facilement les intervalles de confiance (Tableau 5). Les facteurs qui conditionnent l'efficacité vaccinale ont été analysés dans d'autres revues (Orenstein 1985, 1988a).

7. Immunité induite par le vaccin polio inactivé

7.1 Vaccin polio inactivé (VPI)

En 1949, Enders, Weller et Robbins ont décrit pour la première fois la culture *in vitro* du poliovirus (souche Lansing) sur des tissus humains autres que des tissus nerveux (Enders *et al.* 1949). Cette percée technologique a permis le développement des vaccins polio. Le premier vaccin polio inactivé (VPI) a été obtenu par Salk, à partir du virus cultivé sur des cellules de rein de singe et inactivé par le formol. Après de larges essais sur le terrain, le VPI a été autorisé aux Etats-Unis en 1955. On a utilisé pour ce vaccin les souches Mahoney (type 1), MEF-I (type 2) et Saukett (type 3). Aujourd'hui tous les fabricants de VPI emploient les mêmes souches, sauf en Suède où c'est la souche Brunenders qui est utilisée pour le type 1 (Salk & Drucker 1988).

Peu après la large diffusion du VPI aux Etats-Unis, des cas de paralysie ont été rapportés chez des sujets vaccinés. Les études épidémiologiques et expérimentales ont révélé la présence de virus actif dans plusieurs lots de vaccin de l'un des producteurs, Cutter. C'est pourquoi on a introduit de nouvelles étapes de filtration dans le procédé de production, afin d'éliminer les particules virales agrégées qui étaient peut-être faiblement inactivées. On a également amélioré les tests de sécurité.

Le VPI est étalonné en unités d'antigène D. On détermine la quantité d'antigène D du VPI par un test ELISA *in vitro* ou par double immunodiffusion. Ces tests doivent être corrélés avec une méthode *in vivo*, généralement chez le rat ou le poussin (Minor 1990). Initialement le VPI contenait 20 unités d'antigène D de poliovirus de type 1, 2 unités pour le type 2 et 4 unités pour le type 3, mais son pouvoir protecteur était très variable. En 1978, l'Institut Rijks en

Tableau 5. Etudes de l'efficacité protectrice clinique des vaccins polio, réalisées lors d'épidémies

Pays	Année	Type de virus sauvage	Tranche d'âge (mois)	Méthode	Type de vaccin polio	Estimation de l'efficacité (%) (Intervalle de confiance 95%)			Référence
						3 doses	2 doses	1 dose	
Brésil	1986	3	24-35	cohorte	VPO	94			Patriarca et al. 1988
Gambie	1986	1	12-35	cas-témoin	VPO	72 (53,83)	68 (34,84)	68 (27,86)	Deming et al. 1992
Honduras*	1984	1	0-71	cas-témoin	VPO	50 (0,79)			EPI Americas 1985
Oman	1988	1	5-24	cas-témoin	VPO	91 (0,99)	80 (5,97)	30 (0,85)	Sutter et al. 1991
Sénégal	1986	1	4-91	cas-témoin	VPIa		89 (62,97)	36 (0,67)	Robertson et al. 1988
Taiwan	1982	1	12-35	cohorte	VPO	98	96		Kim-Farley et al. 1984

*Problème de la chaîne du froid

Hollande a introduit une nouvelle technique de culture : les cellules sont portées par des microporteurs afin d'obtenir un VPI plus efficace contenant 40 unités d'antigène D pour le type 1, 8 unités pour le type 2 et 32 unités pour le type 3 (Van Wezel et al. 1984). On parle alors du VPI d'efficacité accrue ou VPIa. On a associé, le vaccin DTC au VPIa ; la réponse sérologique aux deux vaccins est bonne et cette association présente l'avantage d'une seule injection.

7.2 Anticorps sériques

Les premières études conduites au Burkina Faso, en Finlande, au Mali et en Suède ont montré que l'on pouvait attendre une séropositivité de plus de 90% contre les trois types de virus après une dose de VPIa et de 100% avec deux doses (Bernier 1986). Plus récemment, on a étudié la réponse des enfants à deux doses de VPIa, la première injection étant effectuée entre 6 et 8 semaines après la naissance et la seconde 4 à 8 semaines plus tard, au Brésil (Schatzmayr et al. 1986), en Inde (Simoes et al. 1985) et au Kenya (Kok et al. 1992) (Tableau 6). L'étude réalisée en Inde a permis d'analyser de façon spécifique l'effet de l'intervalle entre les deux doses. La réponse aux types 1 et 3 est bonne que l'intervalle soit de 4 ou de 8 semaines tandis que la réponse en anticorps neutralisants contre le type 2 est meilleure quand l'intervalle est de 8 semaines. Indépendamment de l'intervalle entre les deux doses, la réponse des jeunes enfants est meilleure lorsque la première dose est injectée à l'âge de 8 semaines plutôt qu'à 6 semaines.

On connaît mal la réponse à la première dose de VPIa quand elle est administrée avant l'âge de 6 semaines. On peut craindre que la présence d'anticorps acquis passivement inhibe la réponse humorale

à l'antigène polio. Pour analyser ce problème, il faudrait comparer la réponse des nourrissons possédant des taux d'anticorps maternels faibles et des taux élevés, comme on l'a fait pour d'autres vaccins entiers inactivés, comme le vaccin contre l'hépatite B. En Israël, on a examiné l'effet de l'injection d'une dose de VPI à la naissance (Swartz et al. 1989). Des groupes de nouveau-nés ont reçu le VPI contenant différentes quantités d'antigène D : 40 de poliovirus de type 1, 8 (type 2) et 32 (type 3) (formulation standard du VPIa) à 160 (type 1), 32 (type 2) et 80 (type 3). Tous les nourrissons possédaient des anticorps maternels au moment de l'administration du VPIa. A l'âge de 3,5 et de 6 mois, leurs titres d'anticorps neutralisants n'étaient pas plus élevés en règle générale que ceux des enfants non vaccinés. La proportion des enfants répondant à l'injection d'une seconde dose de VPIa à l'âge de 6 mois (la première injection ayant été effectuée à la naissance) est plus faible que lorsque le VPIa a été injecté une première fois à 2 mois et une seconde fois à 8 mois (Tableau 6).

7.2.1 Persistance des anticorps sériques

Le problème de la persistance des anticorps sériques après la vaccination avec le VPI a poussé la plupart des pays employant ce vaccin à introduire des doses de rappel dans leur calendrier de vaccination. Les études prospectives analysant le problème de la persistance des anticorps après le VPI, sont rares.

En Suède, Bottiger a suivi pendant 18 ans, 65 enfants vaccinés avec le VPIa. Les enfants avaient reçu une première injection à l'âge de 9 mois, une seconde entre 10 et 11 mois et la troisième entre 16 et 29 mois. Ils avaient reçu une dose de rappel à 6 ans ou à 10 ans. Les titres d'anticorps ont nettement diminué dans les 2 à 5 ans suivant la vaccination, puis cette chute s'est ralentie avec une diminution

Tableau 6. Etudes réalisées dans les pays en développement afin d'évaluer la réponse anticorps sériques à deux doses de VPIa.

Pays	Anticorps neutralisants (%) après 2 doses			Age à la 1ère dose (semaines)	Intervalle entre les doses (semaines)	Nb. de nourris- sons	Dilution testée la plus faible	Référence
	Type 1	Type 2	Type 3					
Brésil*	99	100	100	8	8	80	1:5	Schatzmayr et al. 1986
Inde**	95	75	97	6 à 7	4	64	1:4	Simoes et al. 1985
	95	83	96	6 à 7	8	75	1:4	
	94	88	100	8 à 12	4	17	1:4	
	100	95	100	8 à 12	8	21	1:4	
	100	90	90	13 à 45	4	19	1:4	
	100	100	100	13 à 45	8	18	1:4	
Israël*	80	98	71	0	24	49	1:4	Swartz et al. 1989
	100	100	100	8	32	61	1:4	
Kenya**	94	98	87	8	8	84	1:8	Kok et al. 1992

*Séroprévalence au Brésil et en Israël

**Séroconversion en Inde et au Kenya

moyenne du titré de l'ordre de 0,05 à 0,10 log₁₀ par an (Bottiger 1990). A 18 ans, tous avaient des titres d'anticorps neutralisants égaux ou supérieurs à 4 contre chacun des trois types de poliovirus. Chez ces jeunes adultes, les titres d'anticorps dirigés contre les types 1 et 3 étaient 4 à 5 fois plus élevés quand le rappel avait été effectué à l'âge de 10 ans plutôt qu'à 6 ans. Mais comme en Suède, certaines étapes dans la production du VPI sont différentes de celles utilisées dans les autres pays, ces résultats ne s'appliquent pas aux autres populations vaccinées avec le VPI en dehors de la Suède (D. Magrath communication personnelle 1991).

Un VPIa, dont l'activité est plus élevée, est disponible depuis 1978. Il va falloir suivre de façon prospective les enfants vaccinés avec ce vaccin (en particulier ceux qui vivent dans des pays où la polio a disparu) pour évaluer la persistance de leurs anticorps. Lors d'une étude prospective réalisée en Israël, on a suivi 86 enfants qui avaient reçu des injections de VPIa à l'âge de 2 mois, 4 mois et 10 mois. Un mois après la troisième dose, 100% des enfants étaient séropositifs contre les trois types de virus. Cinq ans plus tard, tous les enfants étaient encore séropositifs mais la moyenne géométrique des titres d'anticorps avait considérablement baissé (Bernier 1986).

7.2.2 Séro-épidémiologie après l'emploi du VPI sur long terme

Comme pour le VPO, on sait de façon empirique que les pays ayant réussi à obtenir et à maintenir un taux élevé de couverture vaccinale avec le VPI, bénéficient d'une bonne protection contre le poliovirus sauvage. C'est le cas de la Finlande, de la France, de l'Islande, des Pays-Bas, de la Norvège et de la Suède. Dans la plupart de ces pays, le schéma de vaccination recommandé comporte 2 à 3 doses de VPI lors de la primo-vaccination et 2 à 4 doses de rappel.

Les études sérologiques réalisées en Suède en 1968 et en 1978 ont permis d'analyser l'immunité d'une population d'âges variés (Bottiger 1987). En Suède, le protocole de vaccination comprend 2 injections de VPI espacées d'un à deux mois chez les nourrissons, suivies d'un rappel 6 à 18 mois plus tard. Chez les personnes nées après 1940, le taux de couverture était de 99%. L'étude de 1968 a montré que dans la plupart des tranches d'âge, 95% à 100% des personnes étaient séropositives pour les trois types de virus. Les taux d'immunité les plus faibles ont été observés chez les sujets nés entre 1948 et 1959. Dans ce groupe, 88% possédaient des anticorps contre le type 1, 100% contre le type 2 et 95% contre le type 3 avec un titre supérieur ou égal à 4. On a proposé à ces personnes de subir une injection rappel de VPI et lors de l'étude de 1978, plus de 99% étaient séropositives pour chacun des trois types de virus.

7.3 Anticorps sécrétoires

Lors des premières études, l'injection parentérale du VPI n'a pas permis d'induire une réponse anticorps sécrétoires dans le rhino-pharynx et dans l'intestin (Figure 7). Cependant, l'administration d'une dose élevée de VPI directement dans le rhino-pharynx ou dans l'intestin, a permis d'induire une faible réponse IgA locale qui a persisté 60 à 90 jours et n'était pas associée à une réponse anticorps dans le sérum (Ogra & Karzon 1971). Dans les études plus récentes on a employé les méthodes moléculaires pour examiner la réponse en IgA sécrétoires aux protéines des virions, VP1, VP2 et VP3, dans les sécrétions rhino-pharyngées des jeunes enfants vaccinés avec le VPO, avec le VPIa ou avec les deux vaccins. La réponse en anticorps sécrétoires dirigée contre VP1 et VP2 était identique dans tous les groupes, mais la réponse en anticorps sécrétoires dirigée contre VP3 était significativement plus élevée chez les enfants qui avaient reçu le VPO seul ou associé au VPIa (Zhaori et al. 1989).

7.4 Epreuve expérimentale

7.4.1 Epreuve expérimentale avec le VPO

Plusieurs études ont permis tout d'abord d'examiner la réponse des enfants vaccinés avec le VPI, à l'administration d'une dose d'épreuve de VPO. La plupart de ces études ont montré une diminution de l'excrétion pharyngée du poliovirus chez les enfants vaccinés avec le VPI par rapport aux enfants non vaccinés (Dick et al. 1961, Glezen et al. 1966, Sabin 1959). En revanche, ces études n'ont pas pu démontrer de façon claire une diminution de l'excrétion fécale du virus. Certaines ont montré une diminution du taux d'excrétion, de la durée d'excrétion et de la quantité absolue de virus présents dans les fèces des enfants vaccinés avec le VPI par rapport aux enfants non vaccinés, tandis que d'autres n'ont pas permis d'observer une différence (Benyesh-Melnick et al. 1967, Ghendon & Sanakoyeva 1961, Henry et al. 1966, Sabin 1959). Toutes les études dans lesquelles on a comparé la réponse des enfants vaccinés avec le VPI et le VPO ont mis en évidence une nette diminution de l'excrétion du virus d'épreuve chez les enfants vaccinés avec le VPO.

Des études plus récentes réalisées au Kenya (Kok et al. 1992) et aux Etats-Unis (Onorato et al. 1991) (décrites dans la partie 6.4.1) ont également montré que l'excrétion du virus d'épreuve diminuait plus vite chez les enfants vaccinés avec le VPO que chez les enfants vaccinés avec le VPIa (Figure 8).

7.4.2 Epreuve expérimentale avec le virus sauvage

En 1960, lors d'une épidémie due à un virus de type 1, aux Etats-Unis, on a étudié 38 familles dont

un des membres était atteint de polio. Il est apparu que la vaccination antérieure avec le VEI n'avait pas d'effet sur la propagation du virus sauvage au sein de la famille. Chez les personnes vaccinées et possédant avec le VPI des taux d'anticorps neutralisants égaux ou supérieurs à 128, la durée d'excrétion fécale du virus était plus courte, bien que la quantité de virus ne variât pas en fonction du titre (*Marine et al. 1962*).

Des épidémies ont éclaté dans des populations bien vaccinées avec le VPI. Aux Pays-bas, entre 1970 et 1980, le schéma de vaccination comportait l'injection de 5 doses de VPI durant l'enfance et le taux de couverture pour au moins 3 doses était supérieur à 95%. En 1978, une épidémie de type 1 s'est déclarée parmi les membres non vaccinés d'une communauté religieuse produisant 80 cas de poliomyélite paralytique (*Bjikerk 1979*). Dans les écoles touchées par l'épidémie, on a pu montrer que 21% des enfants vaccinés avec le VPI et 45% des enfants non vaccinés excrétaient le poliovirus sauvage. Pourtant, l'épidémie ne s'est pas étendue à la population générale, traduisant ainsi l'importance de la barrière établie par la vaccination avec le VPI. Les membres de la communauté religieuse ayant eu des contacts à l'étranger, l'épidémie s'est étendue à des personnes non vaccinées en Ontario, Canada (qui emploie le VPI) et aux Etats-Unis (qui emploient le VPO). Là encore, l'épidémie ne s'est pas étendue à la population générale, ni au Canada, ni aux Etats-Unis.

Suite à l'épidémie, les Pays-Bas ont modifié leur protocole de vaccination en incluant 6 doses de VPI et ont ainsi assuré une couverture supérieure ou égale à 97% ; mais les membres de la communauté religieuse ont continué à refuser les vaccinations. Une épidémie de polio de type 3 s'est de nouveau déclarée en 1992 dans ce même groupe religieux (*EPI 1992c*). Entre septembre 1992 et février 1993, 68 cas ont été déclarés. L'épidémie ne s'est pas propagée dans la population du pays, vaccinée en majorité avec le VPI (*A. van Laon communication personnelle 1993*).

En Finlande, le schéma de vaccination comporte 6 injections de VPI et la couverture vaccinale est supérieure à 90% depuis plusieurs années. Dans ce pays, aucun cas de poliomyélite n'a été déclaré pendant 2 décennies et la Finlande était citée comme exemple, pour avoir réussi à éradiquer la poliomyélite grâce à l'emploi du VPI. Mais en 1984, il s'est produit une épidémie de type 3 (*Hovi et al. 1986*). Neuf cas de poliomyélite ont été identifiés, dont au moins 2 -l'un âgé de 12 et l'autre âgé de 17 ans- avaient reçu dans le passé 5 doses de VPI. L'examen des personnes saines qui avaient été ou non en contact avec les malades, a montré que la propagation du poliovirus de type 3 était très répandue. Parmi les facteurs contribuant à l'épidémie on a identifié la chute du titre de la valence type 3 du vaccin, ce qui a entraîné chez les personnes vaccinées avec ce vaccin, une

diminution des titres d'anticorps neutralisants contre le type 3 ; de plus, la souche responsable de l'épidémie et la souche de type 3 du VPI présentaient des différences antigéniques mineures.

Israël a connu une épidémie de type 1 en 1988, avec 15 cas essentiellement chez de jeunes adultes vaccinés-longtemps auparavant avec le VPO (*Slater et al. 1990*). Ces patients habitaient un secteur où depuis 1982, la vaccination s'effectuait par l'injection de 3 doses de VPIa à l'âge de 1 mois, 3,5 mois et 10 mois. Les tests effectués au début de l'épidémie, ont montré que les nourrissons en bonne santé excrétaient le virus sauvage. La dissémination du virus sauvage chez les personnes sensibles *via* les selles des enfants vaccinés avec le VPIa, a joué un rôle majeur dans cette épidémie.

7.5 Efficacité sur le terrain

Avant son autorisation, le VPI (contenant approximativement 20 unités d'antigène D de poliovirus 1, 2 du type 2, et 4 du type 3) a été évalué dans le cadre d'un vaste essai clinique sur le terrain, randomisé contre placebo, réalisé en 1954. Cette étude a porté sur 1,6 millions d'enfants vivant au Canada, en Finlande et aux Etats-Unis (*Francis et al. 1957*). Dans cette étude, il est apparu que l'efficacité du VPI dans la prévention des paralysies dues au poliovirus de type 1 se situait entre 60% et 70% et qu'elle était de plus de 90% pour la prévention des paralysies liées aux types 2 et 3.

Une épidémie survenue au Sénégal entre 1986 et 1987 et due au poliovirus sauvage de type 1 a fourni l'occasion d'évaluer sur le plan clinique l'efficacité protectrice du VPIa dans une région où le vaccin était utilisé depuis 1980 (*Robertson et al. 1988*). Une enquête cas-témoins a montré que l'efficacité de deux doses de VPIa à prévenir la paralysie était de 89% tandis qu'elle n'était que de 39% avec une seule dose (Tableau 5). Dans cette région, la couverture vaccinale n'était que de 26% et 28%, ce qui montre que l'épidémie était due à l'échec de la vaccination plutôt qu'à un problème de vaccin. Il serait utile d'effectuer encore d'autres études sur l'efficacité du VPIa pour confirmer ces résultats.

8. Association de schémas de vaccination

A l'heure actuelle, le PEV ne conseille pas d'adopter un schéma de vaccination combinant le VPO et le VPIa. Un tel schéma permettrait pourtant d'obtenir les taux élevés d'anticorps sériques induits par le VPIa et la protection intestinale induite par le VPO. A ce jour, l'expérience de ce protocole de vaccination combinant les deux vaccins se limite au Danemark, à une province canadienne, à l'Egypte, à la Cisjordanie et à Gaza.

8.1 Expérience

Au Danemark, l'emploi des deux vaccins associés est dû à plusieurs raisons. Le VPI a été introduit au Danemark dès 1955, mais à la suite d'une pénurie, il a été administré par voie intradermique et la réponse sérique était moins que satisfaisante, particulièrement pour les types 1 et 3. A partir du moment où environ la moitié des cohortes de sujets vaccinés avec le VPI par voie intradermique n'avaient plus d'anticorps, on a décidé de proposer le VPO à tous les enfants et aux adultes de moins de 40 ans. Des campagnes de vaccination avec le VPO ont été réalisées en 1963 (vaccin monovalent de type 1) et en 1966 (vaccin monovalent de type 3 suivi du vaccin trivalent). Par la suite la réponse sérologique a été supérieure à 95% pour les trois types. Cependant, quelque cas de poliomyélite associé au VPO (5 à 8) sont survenus après la campagne de vaccination de 1966 avec le VPO monovalent de type 3 (*I. Petersen et H. Zoffmann communication personnelle 1991*).

Depuis 1968, le Danemark a adopté un protocole d'association combinant l'injection du VPI (par voie sous-cutanée) à l'âge de 5 mois, 6 mois et 15 mois et l'administration du VPO à 2 ans, 3 ans et 4 ans (*Petersen 1991*). On ne conseille pas d'effectuer d'autres rappels. Ce protocole a été très bien accepté et la population est totalement vaccinée à 95%, avec les deux vaccins. Les enquêtes sérologiques réalisées en 1973, 1979 et 1988 ont montré que plus de 95% de la population possède des anticorps neutralisants contre les poliovirus de type 1, 2 et 3 à des titres égaux ou supérieurs à 8.

Depuis 1968, deux cas seulement de poliomyélite paralytique se sont produits au Danemark (en 1969 et en 1976). Le cas rapporté en 1969 s'est produit chez un enfant en contact avec une personne vaccinée avec le VPO et il était dû à une souche de poliovirus de type 3 similaire à la souche vaccinale. Cet enfant n'avait reçu qu'une seule injection de VPI et aucune dose de VPO. Parmi les 1000 à 2000 échantillons de selles de personnes hospitalisées, analysés chaque année au Danemark, on a isolé que trois souches de poliovirus sauvage de type 3 depuis 1968. Deux de ces souches avaient été importées ; le dernier virus sauvage indigène a été isolé à partir du cas de polio de 1976. Bien que des souches sauvages aient sans aucun doute été introduites au Danemark, par des touristes danois ou par des étrangers venant de pays où la polio est endémique, la population semble avoir une immunité intestinale suffisante pour empêcher la circulation de telles souches sauvages.

Un schéma combinant les deux vaccins est appliqué depuis 1978 en Cisjordanie et à Gaza (*Tulchinsky et al. 1989*). Ce protocole a été choisi à cause des résultats décevants obtenus avec le VPO seul (*Melnick 1981*). En Cisjordanie, le VPO est administré à 2 mois, 3,5 mois, 5 mois, 6,5 mois et 12 mois ; le VPI

est administré à 3,5 mois et 5 mois. A Gaza, le schéma est plus complexe: le VPO (le type 1 seul) est administré à l'âge d'un mois, puis le VPO et le VPIa sont administrés simultanément à 2,5 et à 4 mois, puis le VPO seul à 5,5 mois et à 12 mois. La couverture vaccinale est de 95% dans les deux régions. L'incidence annuelle de la poliomyélite a considérablement chuté dans ces régions durant les dix dernières années, en dépit du fait que le poliovirus sauvage ait continué à circuler dans les pays voisins.

8.2 Etudes dans les pays industrialisés

Dans une étude récente effectuée aux Etats-unis, on a examiné tout une variété de protocoles de vaccination séquentielle, notamment VPIa-VPIa-VPIa, VPO-VPO-VPO, VPIa-VPO-VPO et VPIa-VPIa-VPO à l'âge de 2 mois, 4 mois et 12 mois (*Faden et al. 1990*). La presque totalité des 123 enfants qui ont participé à l'étude, a développé des anticorps sériques neutralisants contre les trois types. Par rapport à ceux qui n'avaient été vaccinés qu'avec le VPO, les enfants qui avaient reçu au moins une dose de VPIa, ont présenté une plus forte moyenne géométrique des titres sériques d'anticorps neutralisants. Presque tous les enfants vaccinés avec au moins deux doses de VPO présentaient, dans leur rhino-pharynx, des IgA dirigées contre les trois types de virus.

Dans une autre étude de petite taille, on a analysé les profils d'excrétion du virus chez 21 enfants qui avaient reçu les vaccins polio selon des combinaisons différentes (VPO à 2 mois ; VPO-VPO ou VPIa-VPO à 2 mois et 4 mois ; ou bien VPIa-VPIa-VPO à 2 mois, 4 mois et 12 mois) (*Ogra et al. 1991*). Un mois après la dernière dose de VPO, quatre enfants éliminaient dans leurs selles un poliovirus révertant de type 3 ; ces enfants appartenaient tous au groupe ayant reçu le VPIa avant le VPO. Même si elle a été critiquée dans sa conception, cette étude a soulevé le problème que la vaccination avec le VPIa suivi du VPO, ne protège pas contre l'apparition de révertants virulents non atténués chez les sujets vaccinés (*Murdin & Thippawong 1992*). D'autres études sur les schémas séquentiels de vaccination sont en cours au Royaume Uni et aux Etats-Unis.

8.3 Etudes dans les pays en développement

Des conditions logistiques ont influencé le choix des types de combinaison dans les protocoles de vaccination étudiés dans les pays en développement. Les schémas de vaccination les plus pratiques sont ceux qui ne nécessitent pas de consultations supplémentaires pour la vaccination et qui sont relativement faciles à exécuter. En Côte d'Ivoire, une étude récente a évalué la réponse en anticorps sériques neutralisants chez 714 nourrissons précédemment

vaccinés avec trois doses de VPO à l'âge de 2 mois, 3 mois et 4 mois. Ils ont reçu ensuite de façon aléatoire une dose supplémentaire soit de VPO soit de VPIa au moment de la vaccination antirougeoleuse. Les deux vaccins ont renforcé la séroconversion vis à vis des trois types de poliovirus, mais la réponse humorale était plus élevée dans le groupe VPIa (*Moriniere et al. 1993*).

Une étude randomisée et parrainée par l'OMS est en cours en Gambie, en Oman et en Thaïlande. Elle a pour objet d'examiner la réponse sérologique et l'immunité intestinale induites quand on administre aux enfants le VPIa (associé au DTC) et le VPO lors de la même visite à l'âge de 6 semaines, 10 semaines et 14 semaines. Plus de 1500 enfants participent à cette vaste étude collaborative dont on attend les résultats en 1993.

9. Conséquences pour les programmes de vaccination

9.1 Le VPO est le vaccin polio de choix

Le PEV conseille le VPO trivalent pour la vaccination dans les pays en développement à cause de son faible coût, de sa facilité d'administration, de sa supériorité à conférer une immunité intestinale et de sa capacité à infecter secondairement l'entourage familial et la communauté.

En 1977, lors de la formulation des premières directives du PEV, l'âge de début de vaccination a été fixé à 3 mois, pour assurer une cohérence avec les directives appliquées en Europe occidentale. Le protocole conseillé en 1977, comporte des doses de VPO à l'âge de 3 mois, 5 mois et 7 mois.

Les études suivantes ont montré que les nourrissons âgés de 6 à 8 semaines répondent à la vaccination

avec le VPO, même en présence de taux modérés d'anticorps maternels. Des études supplémentaires ont mis en évidence une réponse acceptable, à des doses de VPO espacées de 4 semaines (*Halsey & Galazka 1985*). A la lumière de ces résultats, le Comité Consultatif Mondial du PEV a adopté un calendrier où les doses de VPO sont administrées à l'âge de 6, 10 et 14 semaines (*EPI 1985*). En 1990, le Comité Consultatif Mondial du PEV a réaffirmé la position du VPO trivalent comme vaccin de choix dans les pays en développement (*EPI 1991*).

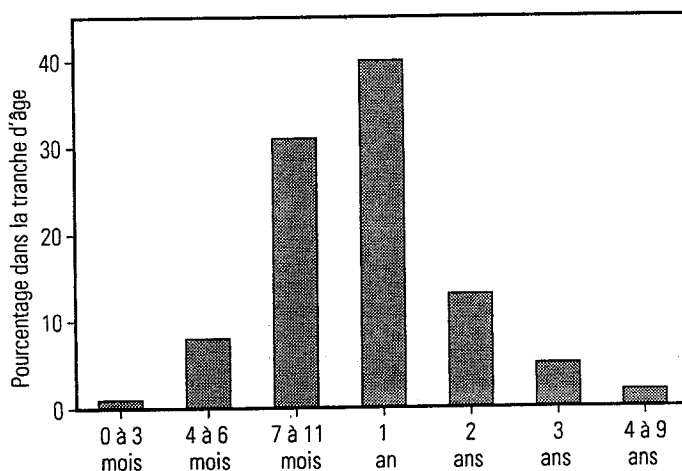
9.2 Importance de l'administration d'une dose de VPO à la naissance

Tout programme de vaccination a pour principe fondamental d'apporter une protection le plus tôt possible dans la vie, avant que les enfants soient exposés à la maladie. Dans les pays en développement, la majorité des cas de poliomyélite paralytique qui sont rapportés lors d'épidémies, touchent les enfants de moins de 5 ans (Figures 4 et 10). Les informations provenant d'études de population et des données hospitalières dans les régions où la polio est endémique, montrent que les trois quarts des cas de paralysie surviennent chez des enfants de moins de 2 ans (*Ananthakrishnan et al. 1988, Mahadevan et al. 1989, Onadoko & Familusi 1990*). Il est important de vacciner dès que possible après la naissance, avant l'exposition au virus sauvage. C'est la leçon apportée par les épidémies de polio de type 1 qui se sont produites en 1988 à Oman (*Sutter et al. 1991*) et en 1990 en Bulgarie (*EPI 1992b*). Dans ces pays, l'administration du vaccin à la naissance n'était pas incluse dans le calendrier vaccinal national et les doses de VPO étaient habituellement administrées à l'âge de 3 mois, 5 mois et 7 mois. La vaccination précoce aurait probablement permis d'éviter les cas de paralysie lors de chacune de ces épidémies. Aujourd'hui le protocole de vaccination national de ces deux pays comporte l'administration d'une dose de VPO à la naissance (seulement pour les groupes à haut risque en Bulgarie) et la dose suivante est donnée à l'âge de 2 mois.

Depuis 1984, le Comité Consultatif Mondial recommande l'administration d'une dose de VPO à la naissance dans les régions où la polio est endémique (*EPI 1985*). Parmi les nouveau-nés qui reçoivent une dose de VPO, 70% à 100% développent une immunité locale au niveau de l'intestin et 30% à 50% produisent des anticorps sériques contre un ou plusieurs types de poliovirus (*Halsey & Galazka 1985*). La plupart des enfants excrètent le virus durant moins de 4 semaines ; l'administration d'une seule dose de VPO à la naissance ne devrait donc pas interférer avec la dose de VPO conseillée à 6 semaines.

De nouvelles preuves de l'effet bénéfique de la vaccination sont fournies par les études réalisées en

Figure 10. Répartition de 2420 cas de poliomyélite, en fonction de l'âge, à Bombay en Inde, de 1987 à 1989 (*Indian Council of Medical Research*).



Chine (De-xiang et al. 1986). Les nourrissons ayant reçu une dose de VPO à la naissance étaient plus nombreux à posséder des anticorps dirigés contre les trois types de poliovirus à de plus jeunes âges (Figure 11). Selon des études réalisées en Inde et au Brésil, la réponse sérologique des jeunes enfants vaccinés dès la naissance ou dans les 4 premières semaines de leur vie était aussi bonne que celle des enfants plus âgés (John 1984, Weeks et al. 1992).

Aucun effet indésirable n'a été observé lors de l'administration précoce du VPO. Les nourrissons qui n'ont pas produit d'anticorps sériques suite à l'administration néonatale de VPO ont répondu normalement aux doses suivantes de VPO (Halsey & Galazka 1985).

Le problème des cas de poliomyélite associés à l'injection fournit des arguments supplémentaires en faveur de l'administration d'une dose de VPO à la naissance et plaide en faveur de l'achèvement rapide de la série de vaccination. Pendant plusieurs années on a rapporté une association entre la survenue d'une paralysie poliomyélitique d'un membre et l'injection du vaccin DTC dans ce membre 30 jours auparavant (McClosky 1950, Sutter et al. 1992). Les cas de polio paralytique associée à l'injection du DTC sont généralement notés chez des enfants âgés de plus de 6 mois. Ceci signifie que la plupart des nourrissons

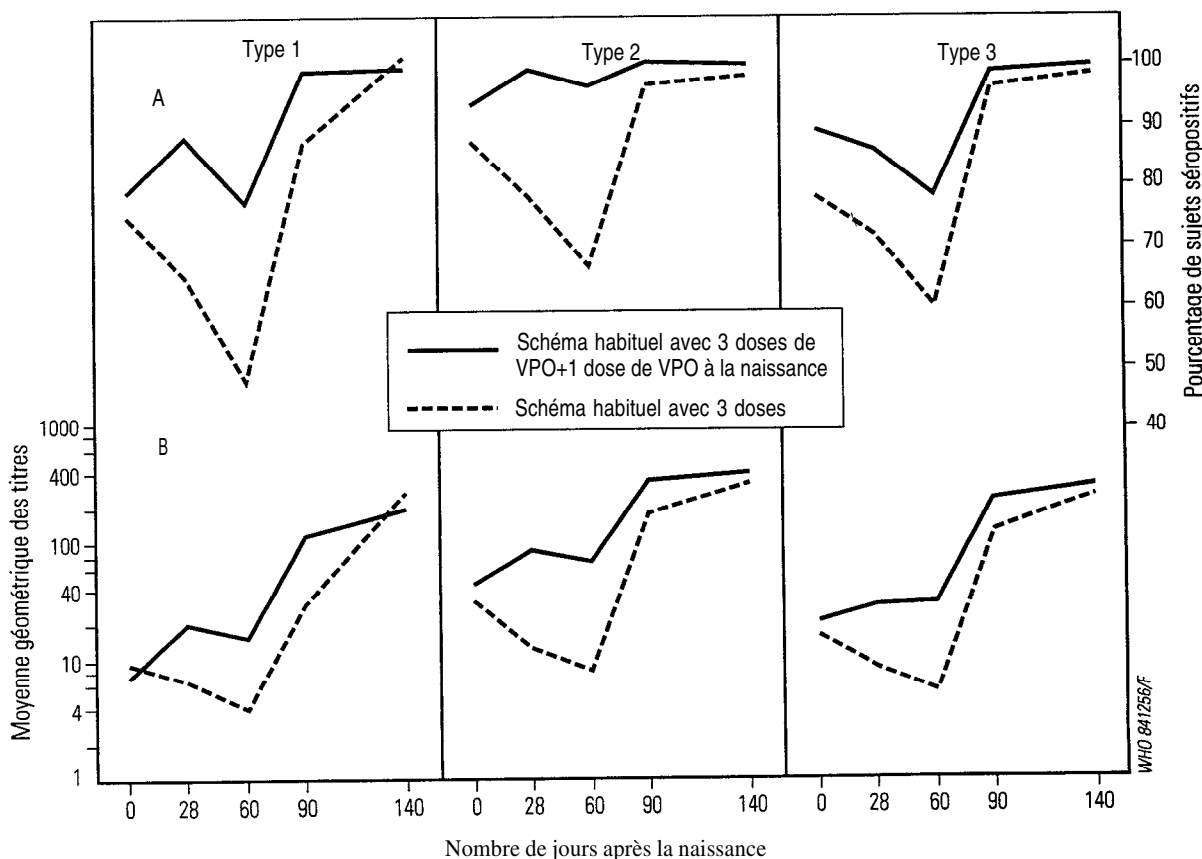
sont protégés contre la poliomyélite durant les premiers mois de leur vie grâce à la présence des anticorps maternels. Leur susceptibilité à la maladie s'accroît avec le déclin des anticorps maternels. Il est donc souhaitable d'achever la première série de vaccination VPO/DTC avant l'âge de 4 mois, période durant laquelle le risque de poliomyélite post-injection est extrêmement faible.

Si l'on ne peut pas administrer la première dose de VPO à la naissance ou dans les 2 semaines qui suivent, il faut donner une quatrième dose de VPO en même temps que le vaccin rougeoleux ou à la moindre occasion lors de tout contact avec les services de santé survenant quatre semaines après la troisième dose de VPO.

9.3 Diarrhée

Depuis 1983, le Comité Consultatif Mondial du PEV recommande de ne pas considérer la diarrhée comme une contre-indication au VPO (EPI 1984). Cependant, afin d'assurer une protection totale, la dose de VPO administrée aux enfants souffrant de diarrhée ne doit pas être prise en compte dans le schéma de vaccination et l'enfant doit recevoir une nouvelle dose à la première occasion.

Figure 11. Comparaison de la séropositivité (A) et des moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants (B) contre les poliovirus de type 1, 2 et 3 parmi des enfants vaccinés à 3, 60, 90 et 120 jours après la naissance, en Chine (De-xiang et al. 1986).



9.4 Infection par le VIH

Dans les pays où l'infection par le VIH constitue un problème, les personnes (notamment celles dont l'infection par le VIH est asymptomatique) doivent être vaccinées avec les antigènes inclus dans le PEV et selon des protocoles de référence. Dans les pays où la polio reste une maladie endémique, on peut administrer le VPO aux enfants ayant le SIDA, en suivant le schéma établi par le PEV (*Special Programme on AIDS and expanded programme on immunization 1987*). En général, on n'administre pas de vaccins vivants aux sujets souffrant de déficit immunitaire ; cependant dans ces régions où le risque d'exposition au poliovirus est élevé, le bénéfice de la vaccination l'emporte sur le risque apparemment faible d'effets nocifs du VPO, même en présence des symptômes du SIDA. D'après les informations dont disposait l'OMS en Avril 1993, aucun cas de poliomyélite vaccinale n'avait été rapporté chez les personnes infectées par le VIH ou dans leur entourage. Il faut cependant rester vigilant et tout cas de poliomyélite chez une personne infectée par le VIH doit être déclaré à l'OMS (*Kim-Farley et al. 1993*). Le VPI constitue une alternative au VPO pour la vaccination des enfants présentant les symptômes de l'infection par le VIH.

9.5 Vaccination supplémentaire pour l'éradication de la polio

En 1988, l'Assemblée Mondiale de la Santé a confié à l'OMS la mission d'éradiquer totalement la poliomyélite (*Wright et al. 1991*). Cela signifie l'élimination de la maladie due au poliovirus sauvage aussi bien que l'éradication du virus sauvage lui-même. D'après les informations disponibles, la transmission du poliovirus dans la Région Amérique pourrait avoir été interrompue (*EPI 1992a*).

L'obtention d'un taux de couverture élevé par le VPO constitue le meilleur moyen de parvenir à éradiquer la polio. Chaque année, des cas de polio surviennent encore inutilement chez des enfants qui n'ont pas été vaccinés contre la polio. En 1992, 79% des enfants dans le monde ont reçu au moins trois doses de VPO avant leur premier anniversaire (d'après des données de l'OMS en Avril 1993). Les responsables des programmes de vaccination nationaux doivent analyser district par district les données concernant la couverture vaccinale. Les ressources doivent être concentrées en faveur des secteurs où la couverture est inférieure à 80% et consacrées tout particulièrement à la vaccination des populations immigrées, des personnes vivant dans les bidonvilles et des classes les plus pauvres de la population.

Dans la plupart des pays en développement, la vaccination de routine peut ne pas suffire à elle seule à interrompre la transmission du poliovirus sauvage. Des vaccinations supplémentaires peuvent être nécessaires. Ces stratégies comprennent :

- l'emploi du VPO lors des journées de vaccination nationales ou régionales avec pour objectif l'administration de deux doses de VPO à un mois d'intervalle à tous les enfants de moins de 5 ans, sans se soucier de leur statut vaccinal antérieur ;
- la prise de mesures énergiques pour achever la vaccination dans des régions à haut risque où la transmission du poliovirus sauvage persiste (ces actions sont identiques aux journées de vaccination, mais sont réalisées sur le principe du porte à porte) et ;
- la vaccination rapide et extensive en cas d'épidémie, là où on détecte des cas suspects.

Dans les pays où la circulation des poliovirus sauvages été stoppée ou fortement réduite, il faudrait administrer en routine des doses supplémentaires de VPO chez tous les enfants de moins de 15 ans, afin de maintenir l'immunité contre chacun des trois types de poliovirus.

Remerciements

Nous remercions pour leur aide dans la préparation de ce document E. Bell, P. Wright, A. Galazka et R.H. Henderson et pour leur précieux commentaires F. Cutts, Y. Ghendon, H. Hull, R. Kim-Farley, D. Magrath, J. Milstien, P. Patriarca, G. Reeves, R. Scott, R. Sutter, M. Yin-Murphy et H. Zoffmann.

Abréviations

DICC ₅₀	dose infectante pour 50% des cultures cellulaires
DTC	vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche
ELISA	test immunoenzymatique (enzyme-linked immunosorbent assay)
VPI	vaccin polio inactivé
VPIa	vaccin polio inactivé d'efficacité accrue
VPO	vaccin polio oral

Références

- Abanamy AM, et al. Seroprevalence of antibodies after vaccination against poliomyelitis. *Saudi Med J* 1992;13:39-40.
- Albrecht P, et al. Standardization of poliovirus neutralizing antibody tests. *Rev Infect Dis* 1984;6:S540-S544.
- Alexander ER. Inactivated poliomyelitis vaccination: issues reconsidered. *JAMA* 1984;251:2710-2712.
- Ananthkrishnan S, et al. Poliovirus antibody titre in cord blood and its correlation with antenatal and natal factors. *Indian Pediatrics* 1988;25:1033-1039.
- Ashkenazi A, Melnick JL. Heterotypic antibody response after feeding of monovalent attenuated live poliovaccine. *New Eng J Med* 1962;267:1228-1230.

- Ashley D, et al. Polio immunization and serological status in children and adolescents in Jamaica (1985). *W I Med J* 1989;38:23-29.
- Beijing Epidemic Station. Response of Chinese infants to three doses of trivalent oral polio vaccine (1990). Document WHO/EPI/18/446/7.
- Benyesh-Melnick M, et al. Studies of the immunogenicity, communicability and genetic stability of oral poliovaccine administered during the winter. *Amer J Epid* 1967;86:112-136.
- Bernier RH. Improved inactivated poliovirus vaccine: an update. *Pediatric Infectious Disease* 1986;5:289-292.
- Bijkerk H. Poliomyelitis epidemic in the Netherlands, 1978. *Develop Biol Stand* 1979;43:195-206.
- Bodian D, et al. Differentiation of types of poliomyelitis viruses. III. The grouping of fourteen strains into three basic immunological types. *Amer J Hyg* 1949;49:234-245.
- Bodian D, Horstmann DM. Polioviruses. In: *Viral and Rickettsial Infections of Man*, 4th edition (FL Horsfall Jr and I Tamm, eds.). Philadelphia: Lippincott, 1965:430-473.
- Bodian D, Nathanson N. Inhibitory effects of passive antibody on virulent poliovirus excretion and on immune response of chimpanzees. *Bull Johns Hopkins Hospital* 1960;107:143-162.
- Bottiger M. A study of the sero-immunity that has protected the Swedish population against poliomyelitis for 25 years. *Scand J Inf Dis* 1987;19:595-601.
- Bottiger M. Polio immunity to killed vaccine: an 18-year follow-up. *Vaccine* 1990;8:443-445.
- Chandra RK. Reduced secretory antibody response to live attenuated measles and poliovirus vaccines in malnourished children. *BMJ* 1975;2:583-585.
- Chandra RK. Immunocompetence as a functional index of nutritional status. *Brit Med Bull* 1981;37:89-94.
- Chumakov KM, et al. Correlation between amount of virus with altered nucleotide sequence and the monkey test for acceptability of oral poliovirus vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:199-203.
- Cockburn WC. The work of the WHO consultative group on poliomyelitis vaccines. *Bull WHO* 1988;66:143-154.
- Davis LE, et al. Chronic progressive poliomyelitis secondary to vaccination of an immunodeficient Child. *New Eng J Med* 1977;297:241-245.
- Deforest A, et al. The effect of breast-feeding on the antibody response of infants to trivalent oral poliovirus vaccine. *J Pediatrics* 1973;83:93-95.
- Deming M, et al. Epidemic poliomyelitis in The Gambia following control of poliomyelitis as an endemic disease. Part II. The clinical efficacy of trivalent oral polio vaccine. *Am J Epidemiol* 1992;135:393-408.
- de Quadros C, et al. Eradication of poliomyelitis: progress in the Americas. *Pediatr Inf Dis J* 1991;10:222-229.
- De-xiang D, et al. Immunization of neonates with trivalent oral poliomyelitis vaccine (Sabin). *Bull WHO* 1986;64:853-860.
- Dick GWA, et al. Vaccination against poliomyelitis with live virus vaccines. 7. Effect of previous Salk vaccination on virus excretion. *Brit Med J* 1961;2:266-269.
- Enders JF, et al. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. *Science* 1949;109:85-87.
- Esteves K. Safety of oral poliomyelitis vaccine: results of a WHO enquiry. *Bull WHO* 1988;66:739-746.
- Evans AS, et al. Poliomyelitis, rubella, and dengue antibody survey in Barbados: a follow up study. *Int J Epid* 1979;8:235-241.
- Evans DMA, et al. Increased neurovirulence associated with a single nucleotide change in a noncoding region of the Sabin 3 poliovaccine genome. *Nature* 1985;314:548-550.
- Expanded Programme on Immunization. Development of polio antibodies in a rural area - Islamic Republic of Iran. *Wkly Epidemiol Rec* 1984;24:185-187.
- Expanded Programme on Immunization. Global Advisory Group. *Wkly Epidemiol Rec* 1985;60:13-16.
- Expanded Programme on Immunization. Global Advisory Group. *Wkly Epidemiol Rec* 1990a;65:5-11,15-16.
- Expanded Programme on Immunization. Rapid assessment of serological response to oral polio vaccine -Pakistan, Togo, Uganda. *Wkly Epidemiol Rec* 1990b;65:34-35.
- Expanded Programme on Immunization. Changes in the poliomyelitis immunization programme - Poland. *Wkly Epidemiol Rec* 1990c;65:251-254.
- Expanded Programme on Immunization and Division of Communicable Diseases. Manual for the virological investigation of poliomyelitis. Geneva: World Health Organization, 1990. Document WHO/EPI-CDS/PO-LIO/90.1.
- Expanded Programme on Immunization. Global Advisory Group. *Wkly Epidemiol Rec* 1991;66:3-7,9-12.
- Expanded Programme on Immunization. Update: eradication of paralytic poliomyelitis in the Americas. *Wkly Epidemiol Rec* 1992a;67:325-326.
- Expanded Programme on Immunization. Poliomyelitis outbreak - Bulgaria. *Wkly Epidemiol Rec* 1992b;67:336-337.
- Expanded Programme on Immunization. Poliomyelitis outbreak - Netherlands. *Wkly Epidemiol Rec* 1992c;67:341-343.
- Expanded Program on Immunization in the Americas. Polio outbreak in Honduras: clinical efficacy of trivalent oral vaccine tested. *EPI Newsletter* 1985;7:1-4.
- Faden H, et al. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: systemic and local immune responses. *J Inf Dis* 1990;162:1291-1297.
- Fox JP. Modes of action of poliovirus vaccines and relation to resulting immunity. *Rev Infect Dis* 1984;6:S352-S355.
- Francis TM, et al. Evaluation of the 1954 field trial of poliomyelitis vaccine: final report. AM Arbor, University of Michigan, 1957.
- Galazka A. Serological changes in immunity status following immunization programmes (in Polish). *Przegh Epidemiol* 1988;42:211-224.
- Gear JHS. The extrahuman sources of poliomyelitis. In: *Poliomyelitis papers and discussions presented at the Second International Poliomyelitis Conference*. Philadelphia: JB Lippincott, 1952.

- Gelfand HM, Miller MJ. Poliomyelitis in Liberia. *Amer J Trop Med Hyg* 1956;15:791-796.
- Gelfand HM, et al. Studies on the development of natural immunity to poliomyelitis in Louisiana. IV Natural infections with polioviruses following immunization with a formalin-inactivated vaccine. *Amer J Hyg* 1959;70:312-327.
- Gelfand HM, et al. Studies on the development of natural immunity to poliomyelitis in Louisiana. V. Passive transfer of polioantibody from mother to fetus, and natural decline and disappearance of antibody in the infant. *Amer J Hyg* 1960;85:46-55.
- Ghendon YZ, Sanakoyeva II; Comparison of the resistance of the intestinal tract to poliomyelitis virus (Sabin's strains) in persons after naturally and experimentally acquired immunity. *Acta Virol* 1961;5:265-273.
- Ghendon Y. New approaches to poliovirus diagnosis using laboratory techniques: memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO* 1992;70:27-33.
- Ghosh S, et al. Antibody response to oral polio vaccine in infancy. *Indian Pediatr* 1970;7:78-81.
- Glezen Va, et al. Quantitative relationship of preexisting homotypic antibodies to the excretion of attenuated poliovirus type 1. *Amer J Epidemiology* 1966;83:224-237.
- Goh KT, Yamazaki S. Immune status of the population to poliovirus infection in Singapore. *Bull WHO* 1987;65:83-86.
- Halsey N, Galazka A. The efficacy of DPT and oral poliomyelitis immunization schedules initiated from birth to 12 weeks of age. *Bull WHO* 1985;63:1151-1169.
- Harjulehto T, et al. Congenital malformations and oral poliovirus vaccination during pregnancy. *Lancet* 1989;1:771-772.
- Henry JL, et al. A study of poliovaccination in infancy: excretion following challenge with live virus by children given killed or living poliovaccine. *J Hyg Cambridge* 1966;64:105-120.
- Heymann DL, et al. Oral poliovirus vaccine in tropical Africa: greater impact on incidence of paralytic disease than expected from coverage surveys and seroconversion rates. *Bull WHO* 1987;65:495-501.
- Hogle JM, et al. Three-dimensional structure of poliovirus at 2.9 Å resolution. *Science* 1985;229:1358-1365.
- Horstmann DM. Acute poliomyelitis: relation of physical activity at the time of onset to the course of the disease. *JAMA* 1950;142:236-241.
- Hovi T, et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis in Finland: widespread circulation of antigenically altered poliovirus type 3 in a vaccinated population. *Lancet* 1986;1:1427-1432.
- Hovi T. Remaining problems before eradication of poliomyelitis can be accomplished. *Prog Med Virol* 1991;38:69-95.
- Indian Council of Medical Research. Enterovirus Research Centre, Bombay, annual reports, 1987, 1988, 1989. Documents WHO/EPI/I8/446/7/IND.
- Inouye S, et al. Efficient coating of the solid phase with rotavirus antigens for enzyme-linked immunosorbent assay of immunoglobulin A antibody in feces. *J Clin Microbiol* 1984;19:259-263.
- Isomura S, et al. Serum polio antibodies in unimmunized preschool children in a rural village in Ghana: before active immunization programme. *J Trop Paediatrics* 1987;7:10-14.
- John TJ, Jayabal P. Oral polio vaccination of children in the tropics. I. The poor seroconversion rates and the absence of viral interference. *Am J Epidemiol* 1972;96:263-269.
- John TJ, et al. Effect of breast-feeding on seroresponse of infants to oral poliovirus vaccination. *Pediatrics* 1976;57:47-53.
- John TJ. Immune response of neonates to oral poliomyelitis vaccine. *BMJ* 1984;298:881.
- Kim-Farley RJ, et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis, Taiwan. *Lancet* 1984;2:1322-1324.
- Kim-Farley RJ, Merson MM, Tulloch JL. Childhood immunizations (letter). *New Eng J Med* 1993;328:1420-1421.
- Kok PW, et al. Serological and virological assessment of oral and inactivated poliovirus vaccines in a rural population in Kenya. *Bull WHO* 1992;70:93-103.
- Krugman RD, et al. Antibody persistence after primary immunization with trivalent oral poliovirus vaccine. *Pediatrics* 1977;60:80-82.
- Kyriazopoulou VG, Bell EJ. A micrometabolic inhibition test for the estimation of poliovirus neutralizing antibodies. *Bull WHO* 1972;47:171-175.
- Lamy ME, et al. Poliovirus antibodies in age groups: an assessment of obligatory vaccination in Belgium. *Develop Biol Stand* 1979;43:207-213.
- Lemon SM, Robertson SE. Global eradication of poliomyelitis: recent progress, future prospects, and new research priorities. *Prog Med Virol* 1991;38:42-55.
- Linnemann CC, et al. Poliovirus antibody in urban school children. *J Pediatr* 1974;84:404-406.
- Lososky GA, et al. Systemic and mucosal immune response to rhesus rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:388-93.
- Maass G, Doerr HW. Studies on the state of immunity against poliovirus types 1, 2 and 3 in the Federal Republic of Germany. *Dtsch Med Wschr* 1986;111:1670-1676.
- Magrath D, et al. Response of children to a single dose of oral or inactivated polio vaccine. *Develop Biol Stand* 1981;47:223-226.
- Mahadevan S., et al. Poliomyelitis: 20 years - the Pondicherry experience. *J Trop Med Hyg* 1989;92:416-421.
- Marine WM, et al. Limitation of fecal and pharyngeal poliovirus excretion in Salk-vaccinated children: a family study during a type 1 poliomyelitis epidemic. *Am J Hyg* 1962;76:173-195.
- Mayer TR. Duration of vaccine-induced poliomyelitis immunity. *J Fam Pract* 1984;19:335-338.
- McCloskey BP. The relation of prophylactic inoculations to the onset of poliomyelitis. *Lancet*;1950:1:659-663.
- McKay HW, et al. Viremia following the administration of live poliovirus vaccines. *Am J Public Health* 1963;53:274-285.

- Melnick JL, Ledinko N. Development of neutralizing antibodies against the three types of poliomyelitis virus during an epidemic period: the ratio of inapparent infection to clinical poliomyelitis. *Am J Hyg* 1953;58:207-222.
- Melnick JL. Combined use of live and killed vaccines to control poliomyelitis in tropical areas. *Develop Biol Stand* 1981;47:265-273.
- Melnick JL. Live attenuated poliovaccines. In: *Vaccines*. (SA Plotkin, EA Mortimer Jr, eds.). Philadelphia: W.B. Saunders; 1988:115-157.
- Melnick JL. Poliomyelitis. In: *Tropical and Geographical Medicine*, second edition. (KS Warren, AAF Mahmoud, eds.). New York: McGraw-Hill, 1990:558-576.
- Mendelsohn CL, et al. Cellular receptor for poliovirus: molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily. *Cell* 1989;56:855-865.
- Menser MA, et al. Childhood immunization 1979: disturbing statistics for metropolitan Sydney. *Med J Australia* 1980;2:131-134.
- Minor PD, et al. Antigenic and molecular evolution of the vaccine strain of type 3 poliovirus during the period of excretion by a primary vaccinee. *J Gen Virol* 1986a;67:693-706.
- Minor PD, et al. Antigenic structure of polioviruses of serotypes 1,2 and 3. *J Gen Virol* 1986b;67:1283-1291.
- Minor P. Summary report of a meeting on the estimation of the potency of inactivated poliovaccine. *Biologicals* 1990;18:243-244.
- Minor PD, Bell EJ. Picornaviridae (excluding Rhinovirus). In: *Topley & Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*, 8th edition, vol 4. London: Edward Arnold, 1990:324-357.
- Moriniere B et al. Immunogenicity of a supplemental dose of oral versus inactivated poliovirus vaccine. *Lancet* 1993;341:1545-1550.
- Murdin AD, Thippawong J. Poliovirus vaccination schedules and reversion to virulence (letter). *J Inf Dis* 1992;166:935-936.
- Nathanson N, Martin JR. The epidemiology of poliomyelitis: enigmas surrounding its appearance, epidemicity, and disappearance. *Amer J Epidemiology* 1979;110:672-692.
- Nishio O, et al. The trend of acquired immunity with live poliovirus vaccine and the effect of revaccination: follow-up of vaccinees for ten years. *J Biol Stand* 1984;12:1-10.
- Nishio O, et al. Long-term follow-up of infants from birth for rotavirus antigen and antibody in the feces. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30:497-504.
- Oduntan SO, et al. The immunological response of Nigerian infants to attenuated and inactivated poliovaccines. *Ann Trop Med Parasitol* 1978;72:111-115.
- Ogra PL, et al. Immunoglobulin response in serum and secretions after immunization with live and inactivated poliovaccine and natural infection. *New Eng J Med* 1968;279:893-900.
- Ogra PL, Karzon DT. Formation and function of poliovirus antibody in different tissues. *Prog Med Virol* 1971;13:156-193.
- Ogra PL. Mucosal immune response to poliovirus vaccines in childhood. *Rev Inf Dis* 1984;6:S361-S368.
- Ogra PL, et al. Effect of prior immunity on the shedding of virulent revertant virus in feces after oral immunization with live attenuated poliovirus vaccines. *J Inf Dis* 1991;164:191-194.
- Omata T, et al. Genetic analysis of the attenuation phenotype of pocovirus type 1. *J Viral* 1986;58:348-358.
- Onadeko MO, Familusi JB. Observations on the age and spatial distribution of paralytic poliomyelitis in Ibadan, Nigeria. *Ann Trop Paed* 1990;10: 133- 138.
- Onorato IM, et al. Mucosal immunity induced by enhanced-potency inactivated and oral polio vaccines. *J Inf Dis* 1991;163:1-6.
- Onorato IM, Markowitz LE. Immunizations, vaccine preventable diseases, and HIV infection. In: *AIDS and other manifestations of HIV infection*, second edition (Wormser GP, ed.). New York:Raven Press, 1992:671-681.
- Orenstein WA, et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull WHO* 1985;63:1055-1068.
- Orenstein WA, et al. Assessing vaccine efficacy in the field: further observations. *Epidemiologic Reviews* 1988a;10:212-241.
- Orenstein WA, et al. Seroprevalence of polio virus antibodies among Massachusetts schoolchildren (abstract no. 512). In: *Program and Abstracts of the 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Los Angeles, California, 23-26 October 1988b.
- Osei-Kwasi M. Studies of trivalent oral polio vaccine in Ghana. Presented at the WHO Course on Immunology and Biotechnology Applied to Infectious Disease, Geneva, 21 September - 29 October 1988.
- Otten MW, et al. Epidemic poliomyelitis in The Gambia following the control of poliomyelitis as an endemic disease. *Amer J Epid* 1992;135:381-392.
- Paffenbarger RS, Wilson VO. Previous tonsillectomy and current pregnancy as they affect risk of poliomyelitis. *Annals NY Acad Sciences* 1955;61:856- 868.
- Pakistan Ministry of Health. Rapid assessment of serological response to oral polio vaccine, 1989-1990. Document WHO/EPI/446/7.
- Pasca S, Afoakwa SN. A study of poliovirus antibody level in Accra. *Trans Royal Soc Trop Med Hygiene* 1971;65:501-503.
- Patriarca PA, et al. Randomised trial of alternative formulations of oral poliovaccine in Brazil. *Lancet* 1988;1:429-433.
- Patriarca PA, et al. Factors affecting the immunogenicity of oral polio vaccine in developing countries: a review. *Rev Inf Dis* 1991;13:926-939.
- Paul JR, et al. Antibodies to three different antigenic types of poliomyelitis virus in sera from North Alaskan Eskimos. *Amer J Hyg* 1951;54:275-285.
- Paul JR, et al. A survey of neutralizing antibodies to poliomyelitis virus in Cairo, Egypt. *Am J Hyg* 1952;55:402-413.
- Paul JRT, Horstmann DM. A survey of poliomyelitis virus antibodies in French Morocco. *Am J Trop Med Hyg* 1955;4:512-524.
- Paul JR, White C. *Serological Epidemiology*. New York: Academic Press, 1973.

- Petersen I. Control of poliomyelitis with inactivated and oral vaccines. Presented at the Fifth Meeting of the European Advisory Group on the Expanded Programme on Immunization, Athens, January 1991. Document ICP/EPI/026/9. Copenhagen: WHO European Regional Office, 1991.
- Robertson HE, et al. Community-wide use of a "balanced" trivalent oral poliovirus vaccine (Sabin). *Can J Public Health* 1962;53:179-191.
- Robertson SE, et al. Clinical efficacy of a new, enhanced-potency, inactivated poliovirus vaccine. *Lancet* 1988;1:897-899.
- Robertson SE, Oostvogel P. Poliomyelitis outbreaks, 1978-1988. Presented at the WHO Consultation on the Eradication of Poliomyelitis, Geneva, 12-14 September 1989. Document WHO/EPI/POLIO/WP89.9/SEPT.
- Rooney MS, et al. Prevalence of antibody to poliovirus. *Brit Med J* 1986;293:1571.
- Sabin AB. Present position of immunization against poliomyelitis with live virus vaccines. *Brit Med J* 1959;1:663-680.
- Sabin AB. Inadequate serological surveys for immunity to poliomyelitis. *Med J Australia* 1983;1:100-102.
- Salk J. One-dose immunization against paralytic poliomyelitis using a noninfectious vaccine. *Rev Inf Dis* 1984;6:S444-S450.
- Salk J, Drucker J. Noninfectious poliovirus vaccine. In: *Vaccines* (SA Plotkin, EA Mortimer Jr, eds.). Philadelphia: W.B. Saunders, 1988:158-181.
- Santoro R, et al. Serum antibodies to poliomyelitis in Italy. *Bull WHO* 1984;62:591-595.
- Schatzmayer HG, et al. Serological evaluation of poliomyelitis oral and inactivated vaccines in an urban low-income population at Rio de Janeiro, Brazil. *Vaccine* 1986;4:111-113.
- Schoub BD, et al. Poliomyelitis outbreak in Natal/KwaZulu, South Africa, 1987-1988. 2. Immunity aspects. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1992;86:83-85.
- Shin H-K. Seroprevalence of antibody to poliovirus type 1, 2, and 3 following three doses of standard TOPV in Korea. Presented at the 12th Meeting of the EPI Global Advisory Group, Tokyo, Japan, October 1989.
- Siegel M, Greenberg M. Poliomyelitis in pregnancy: effect on fetus and newborn infant. *J Pediatrics* 1956;49:280-288.
- Simoes EAF, et al. Antibody response of infants to two doses of inactivated poliovirus vaccine of enhanced potency. *AJDC* 1985;139:977-980.
- Skinner MA, et al. New model for the secondary structure of the 5' non-coding RNA of poliovirus is supported by biochemical and genetic data that also show that RNA secondary structure is important in neurovirulence. *J Mol Biol* 1989;207:379-392.
- Slater PE, et al. Poliomyelitis outbreak in Israel in 1988: a report with two commentaries. *Lancet* 1990;1:1192-1198.
- Special Programme on AIDS and Expanded Programme on Immunization. Consultation on human immunodeficiency virus (HIV) and routine childhood immunization. *Wkly Epidemiol Rec* 1987;62:297-299.
- Strebel PM, et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clin Inf Dis* 1992;14:568-579.
- Sutter RW, et al. An outbreak of paralytic poliomyelitis in Oman: evidence for widespread transmission among fully vaccinated children. *Lancet* 1991;338:715-720.
- Sutter RW, et al. Attributable risk of DTP (diphtheria and tetanus toxins and pertussis vaccine) injection in provoking paralytic poliomyelitis during a large outbreak in Oman. *J Inf Dis* 1992;165:444-449.
- Swartz TA, et al. Immunologic memory induced at birth by immunization with inactivated polio vaccine in a reduced schedule. *European J Epidemiology* 1989;5:143-145.
- Trivello R, et al. Persistence of poliovirus-neutralizing antibodies 2-16 years after immunization with live attenuated vaccine: a seroepidemiologic survey in the mainland of Venice. *Epidem Inf* 1988;101:605-609.
- Tswana SA, Berenjema C. Sero-conversion of infants to three doses of oral poliomyelitis vaccine. *Central African J Med* 1988;34:290-293.
- Tulchinsky T, et al. A ten-year experience in control of poliomyelitis through a combination of live and killed vaccines in two developing areas. *Amer J Pub Health* 1989;79:1648-1652.
- van Wezel AL, et al. Inactivated poliovirus vaccine: current production methods and new developments. *Rev Inf Dis* 1984;6:S335-S340.
- Vernon A, et al. Paralytic poliomyelitis and HIV infection in Kinshasa, Zaire (abstract 2005). In: *Proceedings of the 6th International Conference on AIDS*, San Francisco, USA, June 1990.
- Volpi A, et al. Seroimmunity of polioviruses in an urban population of Italy. *Bull WHO* 1976;54:275-278.
- Walker WA, Isselbacher KJ. Intestinal antibodies. *New Eng J Med* 1977;297:767-773.
- Weckx LY, et al. Early immunization of neonates with trivalent oral poliovirus vaccine. *Bull WHO* 1992;70:85-91.
- White PMB, Green J. Prevalence of antibody to poliovirus in England and Wales 1984-6. *Brit Med J* 1986;293:1153-1155.
- WHO Expert Committee on Biological Standardization. Requirements for poliomyelitis vaccine (oral). Technical Report Series, No. 800, 1990.
- Wood DJ, Heath AB. The second international standard for anti-poliovirus sera types 1, 2 and 3. *Biologicals* 1992;30:203-211.
- Wright PF, et al. Strategies for the global eradication of poliomyelitis by the year 2000. *New Eng J Med* 1991;325:1774-1779.
- Wyatt I-IV. Poliomyelitis in hypogammaglobulinemics. *J Inf Dis* 1973;128:802-806.
- Wyatt I-IV. Incubation of poliomyelitis as calculated from the time of entry into the central nervous system via the peripheral nerve pathways. *Rev Inf Dis* 1990;12:547-556.
- Yin-Murphy M, et al. Poliovirus neutralising antibodies in infants and in blood. *Annals Acad Med (Singapore)* 1993;22:281-285.
- Zhaori G, et al. Nasopharyngeal secretory antibody response to poliovirus type 3 virion proteins exhibit different specificities after immunization with live or inactivated poliovirus vaccines. *J Infect Dis* 1989;159:1018-1024.

