



Contents

- 213 Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era: WHO position paper

Sommaire

- 213 Vaccination et vaccins antipoliomyélitiques au cours de la période précédant l'éradication: note d'information de l'OMS

Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era: WHO position paper

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; they summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts within and outside WHO, and since 2006 they have been reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. The position papers are designed for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. However, they may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community, the scientific media, and the public.

This paper supersedes the previous position paper on introducing inactivated poliovirus vaccine (IPV) into countries already using oral poliovirus vaccine (OPV).¹ A subsequent position paper will replace the previous paper on using IPV after cessation of use of OPV, which was a supplement to the position paper.² This document covers routine polio immunization during the pre-eradication era, particularly in developing countries. The following issues are not discussed: the known or potential roles of mass immunization

Vaccination et vaccins antipoliomyélitiques au cours de la période précédant l'éradication: note d'information de l'OMS

Conformément à son mandat qui est de donner aux Etats Membres des avis sur les questions de politique de santé, l'OMS publie une série de notes d'information régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant des répercussions sur la santé publique internationale. Ces notes portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre des programmes de vaccination à grande échelle; elles résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation des vaccins dans le contexte mondial. Ces notes d'information ont été examinées par un certain nombre d'experts appartenant ou non à l'OMS, et, depuis 2006, elles sont examinées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination de l'OMS. Elles s'adressent avant tout aux fonctionnaires de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les laboratoires qui fabriquent des vaccins, le corps médical, les milieux scientifiques et le grand public.

Le présent article remplace la note d'information précédente sur l'introduction du vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) dans des pays utilisant déjà le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO).¹ Une note d'information ultérieure remplacera celle relative à l'utilisation du VPI après l'arrêt de l'utilisation du VPO, qui constituait un supplément à la note d'information.² Le présent document couvre la vaccination systématique contre la poliomyélite au cours de la période précédant l'éradication, en particulier dans les pays en développement. Les thèmes suivants ne seront pas

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

06.2010
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ See No. 28, 2003, pp 241–252.

² See No. 15, 2006, pp 137–144.

¹ Voir N° 28, 2003, pp. 241–252.

² Voir N° 15, 2006, pp. 137–144.

campaigns using trivalent OPV, IPV, monovalent OPVs and bivalent OPVs to enhance disease control or eradication. Footnotes provide a limited number of core references; their abstracts, as well as a more comprehensive list of references, are available at <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

Grading tables³ assessing the quality of the scientific evidence for a few key statements are also available at this link, and are referenced in the position paper.

Background

Epidemiology

Poliomyelitis is an acute communicable disease of humans caused by 3 poliovirus serotypes (types 1, 2 or 3). Where sanitation is poor, these viruses are believed to spread mainly by faecal-to-oral transmission, whereas the oral-to-oral mode of transmission probably dominates in settings with a high standard of sanitation. However, in most settings, mixed patterns of transmission are likely to occur. In the pre-vaccine era, virtually all children were infected by polioviruses, and on average 1:200 susceptible individuals developed paralytic poliomyelitis.

Progress in polio control (and since 1988, polio eradication) has been due mainly to widespread use of vaccines. An inactivated poliovirus vaccine (Salk vaccine) was licensed in 1955; live, attenuated OPV (Sabin vaccine) was licensed as monovalent OPV in 1961 and as trivalent OPV in 1963. In most countries which introduced polio vaccination in those early years, OPV replaced IPV because of its ease of administration, suitability for mass vaccination campaigns, superior induction of intestinal mucosal immunity, and lower production costs. In 1974, OPV was recommended as part of the Expanded Programme on Immunization (EPI), and OPV was again the vaccine of choice in 1988, when the World Health Assembly resolved to eradicate polio globally by the year 2000. Since then, 3 of the 6 WHO Regions have been certified as free of wild-strain polio viruses (WPVs), and WPV type-2 (WPV2) has not been detected worldwide since 1999. Given this progress towards polio eradication, many industrialized countries have recently switched from using OPV to IPV in routine immunization programmes, primarily to eliminate the burden of vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP), a rare adverse event associated with OPV.

In 2009, a total of 23 countries reported ≥ 1 polio cases due to WPVs. Of these, 4 are considered to be polio-endemic (Afghanistan, India, Nigeria and Pakistan) since they have never eliminated indigenous circulation of WPV type-1 (WPV1) and WPV type-3 (WPV3), although transmission is now restricted to small geo-

abordés: le rôle avéré ou potentiel des campagnes de vaccination de masse au moyen du VPO trivalent, du VPI, du VPO monovalent, et du VPO bivalent pour renforcer la lutte contre la maladie ou l'éradication de celle-ci. Les notes de bas de page renferment quelques références essentielles; on trouvera les résumés et une liste plus complète de ces références bibliographiques sur le site: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

Des tableaux de notation³ évaluant la qualité des données scientifiques à partir desquelles ont été prises des positions importantes sont également disponibles sur ce lien et référencés dans la note d'information.

Généralités

Épidémiologie

La poliomyélite est une maladie transmissible aiguë de l'homme provoquée par trois sérotypes de poliovirus (les types 1, 2 et 3). Lorsque l'assainissement est médiocre, on pense que ces virus se propagent principalement par la voie féco-orale tandis que le mode de transmission oral-oral domine probablement dans les endroits où la qualité de l'assainissement est élevée. Toutefois, dans la plupart des cas, il est probable qu'un mode de transmission mixte se produise. Avant la mise au point des vaccins, pratiquement tous les enfants étaient infectés par des poliovirus et en moyenne 1 sujet sensible sur 200 présentait une poliomyélite paralytique.

Les progrès de la lutte contre la poliomyélite (et depuis 1988, de l'Initiative d'éradication de la poliomyélite) ont été principalement dus à l'usage très répandu des vaccins. Un vaccin antipoliomyélique inactivé (vaccin Salk) a été homologué en 1955; le VPO vivant, atténué (vaccin Sabin), a été homologué sous sa forme monovalente en 1961 et sous sa forme trivalente en 1963. Dans la plupart des pays qui ont introduit le vaccin antipoliomyélique à cette époque-là, le VPO a remplacé le VPI parce qu'il était facile à administrer, qu'il convenait aux campagnes de vaccination de masse, qu'il induisait une meilleure immunité muqueuse intestinale et que ses coûts de production étaient inférieurs. En 1974, le VPO a été recommandé dans le cadre du Programme élargi de vaccination (PEV), puis a été à nouveau le vaccin de choix en 1988, lorsque l'Assemblée mondiale de la Santé a décidé d'éradiquer la poliomyélite dans le monde avant l'an 2000. Depuis, 3 Régions OMS sur 6 ont été certifiées exemptes de virus poliomyélique appartenant à des souches sauvages et le virus poliomyélique sauvage de type 2 n'a plus été détecté dans le monde depuis 1999. Étant donné les progrès réalisés en vue de l'éradication de la poliomyélite, de nombreux pays industrialisés sont dernièrement passés de l'utilisation du VPO à celle du VPI dans les programmes de vaccination systématique, principalement afin d'éliminer le poids de la poliomyélite paralytique associée au vaccin (PPAV), une manifestation indésirable rare associée au VPO.

En 2009, 23 pays au total ont rapporté ≥ 1 cas de poliomyélite dû à un poliovirus sauvage. Parmi eux, 4 sont considérés comme des pays d'endémie de la poliomyélite (l'Afghanistan, l'Inde, le Nigéria et le Pakistan) puisqu'ils n'ont jamais réussi à éliminer la circulation autochtone du poliovirus sauvage de type 1 et du poliovirus sauvage de type 3, bien que la transmission y soit

³ GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMI*, 2004, 328:1490-1495.

³ GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMI*, 2004, 328:1490-1495.

graphical areas within these countries. The remaining countries were previously considered polio-free, but have reported cases and outbreaks caused by imported WPV1 or WPV3. Angola and Chad have had sustained WPV transmission lasting for >12 months after importation.⁴

Poliovirus and disease

Poliovirus is a human enterovirus of the *Picornaviridae* family. The virus is composed of a single-stranded, positive-sense RNA genome and a protein capsid. The 3 serotypes of poliovirus carry capsid proteins that differ slightly with regard to cellular receptor specificity and antigenicity.

Most poliovirus infections cause asymptomatic viral replication that is limited to the alimentary tract. However, following an incubation period of approximately 7–10 days (range, 4–35 days), about 24% of those infected develop clinical signs such as fever, headache and sore throat (considered a minor illness). Paralytic poliomyelitis, experienced in <1% of poliovirus infections, occurs when the virus enters the central nervous system and replicates in anterior horn cells (motor neurons) of the spinal cord. Depending on the degree and extent to which motor neurons are affected, temporary or permanent paralysis of the affected muscles may ensue. In rare cases, viral destruction of bulbar cells results in respiratory paralysis and even arrest. The typical neurological manifestation of paralytic poliomyelitis is acute flaccid paralysis (AFP) of the limbs, predominantly the lower limbs; this is usually asymmetrical and sensation remains intact. Persistent paralysis and resulting deformities are common sequelae of polio. The case-fatality rate among paralytic cases varies between 2% and 20%, but is substantially higher with bulbar involvement, especially in adolescents and adults.

Immunocompetent individuals infected by poliovirus develop protective immunity through humoral (circulating antibody) responses and mucosal (secretory immunoglobulin A) immune responses. The presence of neutralizing antibody against polioviruses is considered a reliable correlate of protection against poliomyelitis. However, immunity induced by 1 serotype does not provide protection against the other 2 serotypes. Mucosal immunity decreases the replication and excretion (shedding) of the virus, and thus provides a potential barrier to its transmission. Individuals with B-cell related immune defects are at increased risk for paralytic manifestations of polio.

Polio vaccines

Oral poliovirus vaccine (OPV)

OPV is composed of live, attenuated polioviruses derived by passage of their parent WPV strains in non-human cells to give the 3 vaccine strains (Sabin 1, Sabin 2, and Sabin 3). The attenuation results in much lower neurovirulence and in reduced transmissibility.

⁴ See No. 1–2, 2010, pp. 1–12.

désormais limitée à de petites zones géographiques. Les pays restants ont été précédemment considérés comme exempts de poliomyélite, mais ont rapporté des cas et des flambées dus à des poliovirus sauvages importés de type 1 ou 3. L'Angola et le Tchad ont eu une transmission soutenue du poliovirus sauvage qui a duré plus de 12 mois après l'importation.⁴

Poliovirus et maladie

Le poliovirus est un entérovirus humain de la famille des Picornaviridae. Ce virus est constitué d'un génome à ARN monocaténaire de polarité positive et d'une capsid protéique. Les 3 sérotypes du poliovirus portent des protéines de capsid qui diffèrent légèrement sur le plan de la spécificité vis-à-vis des récepteurs cellulaires et de l'antigénicité.

La plupart des infections à poliovirus provoquent une réplication virale asymptomatique limitée au tube digestif. Toutefois, après une période d'incubation d'environ 7 à 10 jours (étendue: 4-35 jours), près de 24% des sujets infectés présentent des signes cliniques tels que de la fièvre, des céphalées et un mal de gorge (considérés comme une maladie bénigne). La poliomyélite paralytique, que présentent <1% des sujets infectés par le poliovirus, se produit lorsque celui-ci pénètre dans le système nerveux central et se réplique dans les cellules de la corne antérieure de la moelle épinière (c'est-à-dire les neurones moteurs). En fonction du degré et de l'étendue de l'atteinte des neurones moteurs, il peut s'ensuivre une paralysie temporaire ou permanente des muscles touchés. Dans de rares cas, la destruction des cellules bulbares par le virus entraîne une paralysie, voire un arrêt, respiratoire. Les manifestations neurologiques typiques de la poliomyélite paralytique sont une paralysie flasque aiguë (PFA) des membres, surtout des membres inférieurs. Elle est en général asymétrique et la sensibilité reste intacte. Les séquelles habituelles de la poliomyélite sont une paralysie persistante entraînant des déformations. Le taux de létalité parmi les cas de paralysie se situe entre 2% et 20%, mais est nettement plus élevé lorsqu'il y a une atteinte bulbaire, surtout chez les adolescents et les adultes.

Les sujets immunocompétents infectés par le poliovirus développent une immunité protectrice par le biais de réponses humorales (c'est-à-dire d'anticorps circulants) et muqueuses (c'est-à-dire d'immunoglobuline A sécrétoire). La présence d'anticorps neutralisants dirigés contre les poliovirus est considérée comme un indicateur fiable de protection contre la poliomyélite. Toutefois, l'immunité induite par un sérotype ne confère pas de protection contre les deux autres. L'immunité muqueuse diminue la réplication et l'excrétion virales et constitue ainsi un obstacle potentiel à la transmission. Les sujets présentant des déficits immunitaires liés aux lymphocytes B sont exposés à un risque accru de manifestations paralytiques de la poliomyélite.

Vaccin antipoliomyélique

Vaccin antipoliomyélique oral (VPO)

Le VPO est composé de poliovirus vivants atténués obtenus par passage des souches de poliovirus sauvages parentales en cellules non humaines afin d'obtenir 3 souches vaccinales (Sabin 1, Sabin 2 et Sabin 3). L'atténuation entraîne une neurovirulence nettement inférieure et une transmissibilité réduite.

⁴ Voir Nos 1-2, 2010, pp. 1-12.

Standard OPV virus titres according to WHO requirements are: for type-1 virus $\geq 10^{6.0}$ infectious units per dose; for type-2 virus $10^{5.0}$ infectious units per dose; and for type-3 $10^{5.8}$ infectious units per dose. In addition to trivalent OPV (tOPV), which is used in many countries for routine or supplemental vaccination, monovalent OPVs, against type-1 (mOPV1) and against type-3 (mOPV3), have been licensed since 2005 for use in some countries. Monovalent OPVs against type-2 have been licensed, but are expected to be used primarily for stockpiles. In 2009, 2 bivalent (type-1 and type-3) OPVs (bOPVs) were licensed. The mOPVs and bOPVs are used primarily during mass campaigns.

No combination products with OPV as one of the components have been licensed. In industrialized and developing countries, however, OPV is usually administered concurrently with other vaccines, such as bacille Calmette–Guérin, diphtheria–tetanus–pertussis, hepatitis B, measles, *Haemophilus influenzae* type b and rotavirus. No interference between OPV and these vaccines (or between OPV and concurrent supplementation with vitamin A) has been observed^{5,6} OPV is highly heat-sensitive and must be kept frozen or, after thawing, at temperatures between 2 °C and 8 °C for a maximum of 6 months. Each dose consists of 2 drops (~0.1 mL).

For OPV schedules, including the birth dose, see the final part of this article on WHO policy recommendations.

Vaccine safety

Although OPV is a safe vaccine, on rare occasions adverse events may occur. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) is the most important of these rare adverse events. Cases of VAPP are clinically indistinguishable from poliomyelitis caused by WPV, but can be distinguished by laboratory analysis. The incidence of VAPP has been estimated at 4 cases/1 000 000 birth cohort per year in countries using OPV.⁷ Prior to 1997, when OPV was the only polio vaccine used in the United States, the risk of VAPP in recipients of the first dose of OPV was estimated at about 1 case/750 000 children.⁸ In industrialized countries, the risk of VAPP decreases sharply (>10-fold) with subsequent OPV doses, whereas in developing countries this decline is more gradual, probably as a consequence of lower vaccine effectiveness. VAPP occurs in both OPV recipients and their unimmunized contacts; it is most frequently

Conformément aux normes de l’OMS, les titres viraux du VPO classique sont les suivants: pour le virus de type 1, $\geq 10^{6.0}$ unités infectieuses par dose, pour le type 2 $10^{5.0}$ unités infectieuses par dose et pour le type 3 $10^{5.8}$ unités infectieuses par dose. En plus du VPO trivalent (VPOt), utilisé dans de nombreux pays pour la vaccination systématique ou supplémentaire, des VPO monovalents contre le type 1 (VPOm1) et contre le type 3 (VPOm3) ont été homologués depuis 2005 pour certains pays. Des VPO monovalents contre le type 2 ont été homologués, mais devraient être essentiellement utilisés pour la constitution de stocks. En 2009, 2 VPO bivalents (VPOb contre le type 1 et le type 3) ont été homologués. Les VPOm et les VPOb sont principalement employés au cours des campagnes de masse.

Le VPO n’entre dans la composition d’aucun vaccin associé homologué. Cependant, dans les pays industrialisés et en développement, il est habituellement administré en même temps que d’autres vaccins comme le BCG (bacille Calmette–Guérin), le vaccin antidiphthérique-antitétanique-anticoquelucheux, le vaccin anti-hépatite B, le vaccin antirougeoleux, le vaccin anti-*Haemophilus influenzae* type b et le vaccin antirotavirus. On n’a observé aucune interférence entre le VPO et ces vaccins (ou entre le VPO et une supplémentation en vitamine A concomitante).^{5,6} Le VPO est hautement thermosensible et doit être conservé congelé ou à une température située entre 2 et 8° C pendant au maximum 6 mois après décongélation. Chaque dose consiste en 2 gouttes de vaccin (~0,1 ml).

En ce qui concerne les calendriers d’administration du VPO, notamment la dose à la naissance, voir la dernière partie de cet article consacré aux recommandations de l’OMS relatives aux politiques à mener.

Innocuité du vaccin

Bien que le VPO soit un vaccin sûr, des manifestations indésirables peuvent se produire en de rares occasions. Une poliomyélite paralytique associée au vaccin (PPAV) constitue la plus importante de ces manifestations rares. Les cas de PPAV sont impossibles à distinguer sur le plan clinique de la poliomyélite due au poliovirus sauvage, mais s’en distinguent dans l’analyse de laboratoire. L’incidence de la PPAV est, selon les estimations, de 4 cas/1 000 000 par an dans la cohorte de naissances dans les pays utilisant le VPO.⁷ Avant 1997, lorsque le VPO était le seul vaccin antipoliomyélique utilisé aux Etats-Unis, le risque de PPAV chez les receveurs de la première dose de VPO était, selon les estimations, d’environ 1 cas/750 000 enfants.⁸ Dans les pays industrialisés, ce risque de PPAV chute brutalement (>10 fois) avec les doses suivantes de VPO tandis que, dans les pays en développement cette diminution est plus progressive, probablement par suite de la moins bonne efficacité du vaccin. Les cas de PPAV se produisent aussi bien chez les vaccinés que

⁵ Halsey N et al. The efficacy of DPT and oral poliomyelitis immunization schedules initiated from birth to 12 weeks of age. *Bulletin of the World Health Organization*, 1985, 63:1151–1169.

⁶ Zaman K et al. Successful co-administration of a human rotavirus and oral poliovirus vaccines in Bangladeshi infants in a 2-dose schedule at 12 and 16 weeks of age. *Vaccine*, 2009, 27:1333–1339.

⁷ Risk assessment: frequency and burden of VAPP, cVDPV and iVDPV. In: *Report of the interim meeting of the Technical Consultative Group (TCG) on the Global Eradication of Poliomyelitis: Geneva, 13–14 November 2002*. Geneva, World Health Organization, 2002.

⁸ Alexander LN et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *Journal of the American Medical Association*, 2004, 292:1696–1701.

⁵ Halsey N et al. The efficacy of DPT and oral poliomyelitis immunization schedules initiated from birth to 12 weeks of age. *Bulletin de l’Organisation mondiale de la Santé*, 1985, 63:1151–1169.

⁶ Zaman K et al. Successful co-administration of a human rotavirus and oral poliovirus vaccines in Bangladeshi infants in a 2-dose schedule at 12 and 16 weeks of age. *Vaccine*, 2009, 27:1333–1339.

⁷ Risk assessment: frequency and burden of VAPP, cVDPV and iVDPV. In: *Report of the interim meeting of the Technical Consultative Group (TCG) on the Global Eradication of Poliomyelitis: Geneva, 13–14 November 2002*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002.

⁸ Alexander LN et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *Journal of the American Medical Association*, 2004, 292:1696–1701.

associated with Sabin 3 (60% of cases), followed by Sabin 2 and Sabin 1.

Sabin viruses can spread in populations where the coverage of OPV is low; they can acquire the neurovirulence and transmissibility characteristics of WPV; and they can cause polio cases and outbreaks as circulating vaccine-derived poliovirus (cVDPV).⁹ During 2000–2009, 12 outbreaks of cVDPVs were reported from 3 continents, with 1 large outbreak in Nigeria caused by cVDPV type-2.¹⁰ In each of these incidents, immunity gaps were identified as potential risk factors, and OPV was used to control the outbreak. These cVDPV events demonstrate the importance of achieving and maintaining high polio immunization rates.

In a small number of individuals with common variable immunodeficiency syndrome, Sabin viruses have been found to replicate for prolonged periods, resulting in chronic shedding of vaccine-derived polio viruses (VD-PVs) with increased neurovirulence; such viruses are termed immunodeficiency-associated vaccine-derived poliovirus (iVDPV). Data do not suggest that HIV infection or AIDS are risk factors for the development of iVDPV.

No additional adverse events have been associated with concurrent administration of OPV and other childhood vaccines, including rotavirus vaccine.¹¹

Immunogenicity, field efficacy and effectiveness

Ample evidence demonstrates the effectiveness of OPV in controlling polio and eliminating the circulation of polioviruses; evidence includes the sharp decline in polio cases following introduction of polio vaccines in both industrialized and developing countries. OPV has been the vaccine of choice for the Global Polio Eradication Initiative; it has eradicated WPV2, eliminated WPV type-1 and type-3 in 3 of the 6 WHO regions, and drastically decreased (>99%) the number of cases in the remaining 3 regions.

During the first 1–3 weeks following vaccination, the majority of nonimmune vaccinees shed virus through nasopharyngeal secretions and faeces. In unprotected populations, these vaccine viruses are easily transmitted within and outside the household, resulting in inadvertent protection of nonimmune individuals or boosting existing immunity in others. Although inadvertent dissemination extends the public health impact of OPV and, hence, is an important advantage of the vaccine, cVDPVs may also be disseminated in this way (see discussion on “Vaccine safety” above). Uncontrolled exposure to this vaccine also acts as a confounder when evaluating vaccine schedules (for OPV

chez leurs contacts non vaccinés; ils sont le plus souvent associés à la souche Sabin 3 (60% des cas), suivie de la souche Sabin 2 et de la souche Sabin 1.

Les virus Sabin peuvent se répandre dans les populations dans lesquelles la couverture du VPO est faible; ils peuvent acquérir les caractéristiques de neurovirulence et de transmissibilité du poliovirus sauvage et provoquer des cas de poliomyélite et des flambées en tant que poliovirus dérivés de souches vaccinales circulants (PVDVc).⁹ Entre 2000 et 2009, 12 flambées de PVDVc ont été signalées sur 3 continents, dont 1 grande flambée au Nigéria due à un PVDVc de type 2.¹⁰ Lors de chacun de ces incidents, on a établi que des lacunes de l'immunité avaient constitué des facteurs de risque potentiels et on a utilisé du VPO pour lutter contre la flambée. Ces manifestations dues à des PVDVc attestent de l'importance qu'il y a à parvenir à des taux de vaccination antipoliomyélique élevés et à les maintenir.

Chez un petit nombre de sujets présentant une hypogammaglobulinémie à expression variable, on s'est aperçu que les virus Sabin se répliquaient pendant des périodes prolongées, entraînant une excrétion chronique de poliovirus dérivés de souches vaccinales (PVDV) ayant une neurovirulence accrue; ces virus sont appelés poliovirus dérivés de souches vaccinales associés à une immunodéficience (PVDVi). Les données ne laissent pas à penser que l'infection à VIH ou le sida constituent des facteurs de risque d'apparition de ces PVDVi.

Aucune manifestation indésirable supplémentaire n'a été associée à l'administration concomitante du VPO et d'autres vaccins de l'enfance, notamment le vaccin antirotavirus.¹¹

Immunogénicité, efficacité sur le terrain

On a des preuves solides de l'efficacité du VPO pour lutter contre la poliomyélite et éliminer la circulation des poliovirus, dont le déclin brutal des cas de poliomyélite suite à l'introduction des vaccins antipoliomyélitiques dans les pays industrialisés et en développement. Le VPO a été le vaccin de choix de l'Initiative mondiale d'éradication de la poliomyélite; il a permis d'éradiquer le poliovirus sauvage de type 2, d'éliminer les poliovirus sauvages de types 1 et 3 dans 3 Régions OMS sur 6 et d'abaisser radicalement (>99%) le nombre de cas dans les 3 Régions restantes.

Au cours des 1 à 3 premières semaines suivant la vaccination, la majorité des vaccinés non immuns excrètent le virus par le biais des sécrétions rhinopharyngées et des fèces. Dans les populations non protégées, ces virus vaccins sont facilement transmis dans et à l'extérieur du foyer familial, entraînant la protection fortuite de sujets non immuns ou un effet de rappel d'une immunité existante chez d'autres. Bien que cette dissémination par inadvertance augmente les effets du VPO sur la santé publique et, de ce fait, constitue un avantage important de ce vaccin, les PVDVc peuvent également être disséminés de cette façon (voir la discussion relative à «l'innocuité du vaccin» ci-dessus). L'exposition non contrôlée à ce vaccin agit également comme un facteur de confusion lorsqu'on évalue les calendriers

⁹ Kew OM et al. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annual Review of Microbiology*, 2005, 59:587–635.

¹⁰ See No. 38, 2009, pp. 385–396.

¹¹ Cameron JC et al. Oral polio vaccine and intussusception: a data linkage study using records for vaccination and hospitalization. *American Journal of Epidemiology*, 2006, 163:528–533.

⁹ Kew OM et al. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annual Review of Microbiology*, 2005, 59:587–635.

¹⁰ Voir N° 38, 2009, pp. 385–396.

¹¹ Cameron JC et al. Oral polio vaccine and intussusception: a data linkage study using records for vaccination and hospitalization. *American Journal of Epidemiology*, 2006, 163:528–533.

and IPV) or the duration of protection following primary immunization.

The level of protective efficacy of tOPV has been evaluated in different epidemiological settings. For example, large case-control studies in Taiwan¹² and Oman¹³ estimated the 3-dose field-efficacy of tOPV at >90%. In other geographical settings, such as India, the efficacy has been shown to be lower; the exact cause of this difference remains undetermined.¹⁴ Induction of herd immunity partly explains the nearly 100% reduction in the incidence of polio that was achieved through a pulse immunization campaign including 62% of children aged 0–4 years in a highly endemic Indian town with 160 000 inhabitants.¹⁵

In Uttar Pradesh, India, the estimated per-dose efficacy of mOPV1 was considerably higher than the 1-dose efficacy of tOPV (30% versus 11%). A case control study in Nigeria found that the per-dose efficacy of mOPV1 was >4 times higher than estimates for tOPV (67% versus 16%).¹⁶ Seroconversion trials have confirmed that mOPV and bOPV are significantly more immunogenic than tOPV, with respect to type-1 and type-3.^{17,18,19}

Factors influencing seroconversion rates

Although in industrialized countries rates of seroconversion following administration of 3 doses of tOPV may approach 100% for all 3 poliovirus types,²⁰ similar immunization induces detectable antibody to poliovirus type-1 in only 73% (range, 36–99%) of children in developing countries and to type-3 in only 70% (range, 40–99%).¹⁴ Suboptimal responses to OPV in developing countries are determined by a complex array of factors related to vaccine, host and environment. Data suggest that type-2 vaccine virus often interferes with responses to vaccine virus type-1 and type-3. It has been postulated that other enteric pathogens may interfere with the response to all 3 vaccine viruses. Viral interferences may be overcome by modifying the absolute and relative dosage of the 3 Sabin types. Increasing the interval between doses beyond 30 days may also be important in view of the prolonged excretion of vaccine virus and the potential for interference with responses to subsequent doses. Other factors that have been shown to negatively influence the response to OPV, particularly

vaccinaux (du VPO et du VPI) ou la durée de protection suite à une primovaccination.

Le degré d'efficacité protectrice du VPOt a été évalué dans différentes situations épidémiologiques. Par exemple, de grandes études de cas-témoins réalisées à Taiwan¹² et à Oman¹³ ont permis d'estimer que l'efficacité sur le terrain des 3 doses de VPOt était >90%. Dans d'autres régions, comme en Inde, on a montré que l'efficacité était moindre, sans pouvoir déterminer la cause exacte de cette différence.¹⁴ L'induction d'une immunité collective explique en partie la réduction de presque 100% de l'incidence de la poliomyélite qui a été obtenue grâce à une campagne de vaccination ayant porté sur 62% des enfants âgés de 0 à 4 ans dans une ville indienne de très forte endémie comptant 160 000 habitants.¹⁵

Dans l'Uttar Pradesh (Inde), l'efficacité estimée par dose de VPOm1 a été considérablement plus élevée que l'efficacité d'une dose de VPOt (30% contre 11%). Une étude de cas-témoins réalisée au Nigéria a permis de constater que l'efficacité par dose de VPOm1 était plus de 4 fois supérieure à celle estimée pour le VPOt (67% contre 16%).¹⁶ Les essais portant sur la séroconversion ont confirmé que le VPOm et le VPOb sont nettement plus immunogènes que le VPOt pour le type 1 et le type 3.^{17,18,19}

Facteurs influant sur les taux de séroconversion

Si dans les pays industrialisés les taux de séroconversion suite à l'administration des 3 doses de VPOt peuvent avoisiner les 100% pour les 3 types de poliovirus,²⁰ une vaccination analogue induit des anticorps décelables contre le poliovirus de type 1 chez seulement 73% (étendue: 36–99%) des enfants dans les pays en développement et contre le type 3 chez seulement 70% (étendue: 40–99%).¹⁴ Ces réponses suboptimales au VPO dans les pays en développement sont déterminées par une série complexe de facteurs liés au vaccin, à l'hôte et à l'environnement. Les données laissent à penser que le virus vaccin de type 2 interfère souvent avec les réponses aux virus vaccins de type 1 et de type 3. On a émis l'hypothèse selon laquelle d'autres germes entéropathogènes pourraient interférer avec la réponse aux 3 virus vaccins. Les interférences virales peuvent être surmontées en modifiant les doses absolues relatives des 3 types Sabin. Il peut également être important d'accroître l'intervalle entre les doses au-delà de 30 jours compte tenu de l'excrétion prolongée du virus vaccin et de son potentiel d'interférence avec les réponses aux doses ultérieures. On a montré que les autres facteurs pouvant influencer négativement sur la réponse au VPO,

¹² Kim-Farley RJ et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis, Taiwan. *Lancet*, 1984, 2:1322–1324.

¹³ Sutter RW et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis in Oman: evidence for widespread transmission among fully vaccinated children. *Lancet*, 1991, 338:715–720.

¹⁴ Patriarca PA et al. Factors affecting the immunogenicity of OPV in developing countries: a review. *Review of Infectious Diseases*, 1991, 13:926–939.

¹⁵ John TJ et al. Control of poliomyelitis by pulse immunisation in Vellore, India. *BMJ*, 1983, 286:31–32.

¹⁶ Jenkins HE et al. Effectiveness of immunization against paralytic poliomyelitis in Nigeria. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359:1666–1674.

¹⁷ El-Sayed N et al. Monovalent type 1 oral polio vaccine in newborns. *New England Journal of Medicine*, 2007, 359:1726–1727.

¹⁸ Sutter RW et al. Randomized clinical trial of bivalent type 1 and 3 oral poliovirus vaccine. *Lancet*, 2010 (in press).

¹⁹ Grading table I (efficacy/effectiveness) with key references. Conclusion: high level of evidence that OPV protects against clinical poliomyelitis. Available from: http://www.who.int/entity/immunization/polio_grad_opv_effectiveness.pdf.

²⁰ McBean AM et al. Serologic response to OPV and eIPV. *American Journal of Epidemiology*, 1988, 128:615–628.

¹² Kim-Farley RJ et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis, Taiwan. *Lancet*, 1984, 2:1322–1324.

¹³ Sutter RW et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis in Oman: evidence for widespread transmission among fully vaccinated children. *Lancet*, 1991, 338:715–720.

¹⁴ Patriarca PA et al. Factors affecting the immunogenicity of OPV in developing countries: a review. *Review of Infectious Diseases*, 1991, 13:926–939.

¹⁵ John TJ et al. Control of poliomyelitis by pulse immunisation in Vellore, India. *BMJ*, 1983, 286:31–32.

¹⁶ Jenkins HE et al. Effectiveness of immunization against paralytic poliomyelitis in Nigeria. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359:1666–1674.

¹⁷ El-Sayed N et al. Monovalent type 1 oral polio vaccine in newborns. *New England Journal of Medicine*, 2007, 359:1726–1727.

¹⁸ Sutter RW et al. Randomized clinical trial of bivalent type 1 and 3 oral poliovirus vaccine. *Lancet*, 2010 (sous presse).

¹⁹ Tableau de notation I (efficacité/efficacité) avec références importantes. Conclusion: niveau élevé d'évidence indiquant que le VPO protège contre la poliomyélite clinique. Disponible à l'adresse suivante: http://www.who.int/entity/immunization/polio_grad_opv_effectiveness.pdf.

²⁰ McBean AM et al. Serologic response to OPV and eIPV. *American Journal of Epidemiology*, 1988, 128:615–628.

in developing countries, include high levels of maternal antibody, vaccination during the rainy season, diarrhoea at the time of vaccination, household exposure to other OPV recipients, and breastfeeding.^{14,21,22} Factors influencing seroconversion rates should be taken into consideration when deciding on national vaccination schedules.

OPV administered at birth

A dose administered at birth, or as soon as possible after birth, can significantly improve the seroconversion rates of subsequent doses, and induce mucosal protection before enteric pathogens can interfere with the immune response.²³ Also, providing the first OPV dose at a time when the infant is still protected by maternally-derived antibodies may, at least theoretically, also prevent VAPP. Although data on birth dose seroconversion rates show great variability – from low rates in India (~10–15%), median rates in Egypt (32%), to high rates in Indonesia (53%) – data from China,²⁴ India,^{25,26} Ghana²⁷ and Brazil²⁸ demonstrate that, in general, the birth dose increases the levels of poliovirus neutralizing antibodies and seroconversion rates induced by the subsequent doses of poliovirus vaccines.²⁹

Duration of protection

Data on the duration of vaccine-induced antibody persistence are limited, especially for developing countries. In developed countries, antibody concentrations decline over time, sometimes to levels that are undetectable, but immunity against paralytic disease appears to be lifelong. In the United States, young army recruits who had been vaccinated against polio (mainly using OPV) 15–25 years earlier showed seronegativity rates for poliovirus type-1 that were as low as 2.3%, for type-2 as low as 0.6%, and for type-3 as low as 14.6%, with no significant differences by age, sex and ethnicity.³⁰ In the Gambia, following routine EPI vaccination, slightly de-

en particulier dans les pays en développement, sont les suivants: concentrations élevées d'anticorps maternels, vaccination au cours de la saison des pluies, diarrhée au moment de la vaccination, exposition familiale à d'autres receveurs du VPO et allaitement maternel.^{14,21,22} Les facteurs influant sur les taux de séroconversion doivent être pris en considération lors de la détermination des calendriers nationaux de vaccination.

VPO administré à la naissance

Une dose administrée à la naissance ou aussitôt que possible après celle-ci permet d'améliorer sensiblement les taux de séroconversion des doses ultérieures, et induit une protection muqueuse avant que des germes entéropathogènes puissent interférer avec la réponse immunitaire.²³ De plus, le fait d'administrer la première dose de VPO à un moment où le nourrisson est encore protégé par les anticorps maternels peut, du moins théoriquement, également prévenir une PPAV. Si les données relatives aux taux de séroconversion induits par une dose à la naissance montrent une très grande variabilité – allant de taux très faibles en Inde (environ 10-15%), à des taux très élevés en Indonésie (53%), en passant par des taux médians en Égypte (32%) – les données recueillies en Chine,²⁴ en Inde,^{25,26} au Ghana²⁷ et au Brésil²⁸ démontrent qu'en général la dose administrée à la naissance augmente les concentrations d'anticorps neutralisants dirigés contre le poliovirus et les taux de séroconversion induits par les doses ultérieures de vaccin antipoliomyélitique.²⁹

Durée de protection

Les données relatives à la persistance des anticorps induite par le vaccin sont limitées, surtout pour les pays en développement. Dans les pays développés, les concentrations d'anticorps diminuent avec le temps, parfois jusqu'à des niveaux non décelables, mais l'immunité contre la poliomyélite paralytique semble être acquise à vie. Aux États-Unis, les jeunes recrues de l'armée qui ont été vaccinées contre la poliomyélite (principalement à l'aide du VPO) il y a 15 à 25 ans ont montré des taux de séronégativité pour le poliovirus de type 1 abaissés jusqu'à 2,3%, pour le type 2 jusqu'à 0,6% et pour le type 3 jusqu'à 14,6% sans qu'il y ait de différence significative en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie.³⁰ En Gambie, suite à la vaccination systématique du

²¹ WHO Collaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines. Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines: results of a randomized trial in the Gambia, Oman, and Thailand. *Bulletin of the World Health Organization*, 1996, 74: 253–268.

²² John TJ. Immunisation against polioviruses in developing countries. *Reviews in Medical Virology*, 1993, 3: 149–160.

²³ Bhaskaram P et al. Systemic and mucosal immune response to polio vaccination with additional dose in newborn period. *Journal of Tropical Pediatrics*, 1997, 43:232–234.

²⁴ Dong DX et al. Immunization of neonates with trivalent oral poliomyelitis vaccine (Sabin). *Bulletin of the World Health Organization*, 1986, 64:853–860.

²⁵ Khare S et al. Oral polio vaccination in infants: beneficial effect of additional dose at birth. *Indian Journal of Pediatrics*, 1993, 60:275–281.

²⁶ Jain PK et al. Seroconversion following killed polio vaccine in neonates. *Indian Journal of Pediatrics*, 1997, 64:511–515.

²⁷ Osei-Kwasi M et al. Randomized, controlled trial of trivalent oral poliovirus vaccine (Sabin) starting at birth in Ghana. *Bulletin of the World Health Organization*, 1995, 73:41–46.

²⁸ Weckx LY et al. Early immunization of neonates with trivalent oral poliovirus vaccine. *Bulletin of the World Health Organization*, 1992, 70:85–91.

²⁹ Grading table II (birth dose, OPV) with key references. Conclusion: high level of evidence that OPV schedules starting with a birth dose are at least as immunogenic as otherwise comparable OPV schedules starting at age 6–8 weeks. Available from: http://www.who.int/entity/immunization/polio_grad_opv_birth_dose.pdf.

³⁰ Kelley PW et al. The susceptibility of young adult Americans to vaccine-preventable infections. A national serosurvey of US Army recruits. *Journal of the American Medical Association*, 1991, 266:2724–2729.

²¹ WHO Collaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines. Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines: results of a randomized trial in the Gambia, Oman, and Thailand. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1996, 74: 253-268.

²² John TJ. Immunisation against polioviruses in developing countries. *Reviews in Medical Virology*, 1993, 3: 149-160.

²³ Bhaskaram P et al. Systemic and mucosal immune response to polio vaccination with additional dose in newborn period. *Journal of Tropical Pediatrics*, 1997, 43:232-234.

²⁴ Dong DX et al. Immunization of neonates with trivalent oral poliomyelitis vaccine (Sabin). *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1986, 64:853-860.

²⁵ Khare S et al. Oral polio vaccination in infants: beneficial effect of additional dose at birth. *Indian Journal of Pediatrics*, 1993, 60:275-281.

²⁶ Jain PK et al. Seroconversion following killed polio vaccine in neonates. *Indian Journal of Pediatrics*, 1997, 64:511-515.

²⁷ Osei-Kwasi et al. Randomized, controlled trial of trivalent oral poliovirus vaccine (Sabin) starting at birth in Ghana. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1995, 73:41-46.

²⁸ Weckx LY et al. Early immunization of neonates with trivalent oral poliovirus vaccine. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1992, 70:85-91.

²⁹ Tableau de notation II (dose à la naissance, VPO) avec références importantes. Conclusion: niveau élevé d'évidence indiquant que les calendriers d'administration du VPO commençant par une dose à la naissance sont au moins aussi immunogènes que les calendriers d'administration comparables débutant à l'âge de 6-8 semaines. Disponible à l'adresse suivante: http://www.who.int/entity/immunization/polio_grad_opv_birth_dose.pdf.

³⁰ Kelley PW et al. The susceptibility of young adult Americans to vaccine-preventable infections. A national serosurvey of US Army recruits. *Journal of the American Medical Association*, 1991, 266:2724-2729.

clining antibody concentrations against type-1 were found in children aged 8–9 years when compared with children aged 3–4 years, but the 2 age groups showed almost identical percentages (88% and 89%, respectively) of detectable antibody levels. Fewer children aged 8–9 years than those aged 3–4 years had antibodies against type-3 (78% versus 89%, $P < 0.001$).³¹ Also, among 67 children who had received only 2 doses of the vaccine, >80% retained neutralizing antibodies when tested after 5 years.^{32,33}

Inactivated poliovirus vaccine (IPV)

IPV is usually made from selected WPV strains – namely, Mahoney (Salk type-1), MEF-1 (Salk type-2) and Saukett (Salk type-3) – that are grown in Vero cell culture or in human diploid cells. Harvested viral components are inactivated with formaldehyde. The final vaccine mixture is formulated to contain at least 40 units of type-1, 8 units of type-2 and 32 units of type-3 D-antigen. (D-antigen, which is expressed only on intact poliovirus particles, is used to adjust the concentration of the individual viruses included in the trivalent IPV). All versions of IPV have higher antigenicity than the first-generation vaccines, and they are sometimes referred to as IPVs of enhanced potency. IPV may contain trace amounts of formaldehyde, streptomycin, neomycin or polymyxin B; some versions of IPV contain the preservative phenoxylethanol (0.5%), but neither thiomersal (incompatible with IPV antigenicity) nor adjuvants are used.

IPV is administered by intramuscular injection (preferred) or subcutaneous injection. The vaccine is stable at ambient temperature, but should be refrigerated to ensure no loss of potency (see the package insert for individual manufacturers' recommendations). Freezing should be avoided as it could diminish potency. IPV is available either as a stand-alone product or in combination with ≥ 1 other vaccine antigens including diphtheria, tetanus, whole-cell or acellular pertussis, hepatitis B, or *Haemophilus influenzae* type b. In the combination vaccines, the alum or the pertussis vaccine, or both, have an adjuvant effect.

For IPV schedules, see the final part of this article on WHO policy recommendations.

Vaccine safety

IPV is one of the safest vaccines used for routine immunization, alone or in combination; there is no proven causal relationship to adverse events except minor local erythema (0.5–1%), induration (3–11%) and tenderness (14–29%).³⁴

³¹ Viviani S et al. EPI vaccines-induced antibody prevalence in 8-9 year-olds in The Gambia. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9:1044–1049.

³² 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. *Journal of Biological Standardization*, 1984, 12(1):1–10.

³³ Grading table III (antibody persistence) with key references. Conclusion: low level of evidence for $\geq 80\%$ long-term (>5–10 year) protection following ≥ 3 –4 doses of OPV. Available from: http://www.who.int/entity/immunization/polio_grad_duration_protection.pdf.

³⁴ Phua KB et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a diphtheria–tetanus–acellular pertussis–inactivated polio and *Haemophilus influenzae* type b vaccine in a placebo-controlled rotavirus vaccine study. *Annals of the Academy of Medicine Singapore*, 2008, 37:546–553.

PEV, on a trouvé des concentrations d'anticorps contre le type 1 en légère diminution chez les enfants âgés de 8 à 9 ans par comparaison avec ceux de 3–4 ans, mais les deux classes d'âge ont montré des pourcentages presque identiques d'anticorps décelables (88% et 89% respectivement). Il y avait moins d'enfants âgés de 8 à 9 ans que d'enfants âgés de 3 à 4 ans qui possédaient des anticorps contre le type 3 (78% contre 89%, $p < 0,001$).³¹ De plus, parmi les 67 enfants n'ayant reçu que 2 doses du vaccin, plus de 80% avaient conservé des anticorps neutralisants lorsqu'ils ont été testés au bout de 5 ans.^{32,33}

Vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI)

Le VPI est habituellement préparé à partir de souches de poliovirus sauvages sélectionnés – à savoir des souches Mahoney (Salk type 1), MEF-1 (Salk type 2) et Saukett (Salk type 3) – cultivées en cellules Vero ou en cellules diploïdes humaines. Les constituants viraux récoltés sont inactivés au formaldéhyde. Le mélange vaccinal final est formulé de manière à contenir au moins 40 unités de type 1, 8 unités de type 2 et 32 unités du type 3 d'antigène D. (L'antigène D, qui n'est exprimé que dans les particules de poliovirus intactes, est utilisé pour ajuster la concentration de chacun des virus compris dans le VPI trivalent). Toutes les versions du VPI ont une antigénicité supérieure à celle des vaccins de première génération et on y fait parfois référence en parlant de VPI à activité renforcée. Le VPI peut contenir des traces de formaldéhyde, de streptomycine, de néomycine ou de polymyxine B; certaines versions du VPI contiennent du phénoxyéthanol (0,5%), un conservateur, mais on n'utilise ni thiomersal (incompatible avec l'antigénicité du VPI) ni adjuvants.

Le VPI est administré par injection intramusculaire (de préférence) ou sous-cutanée. Il est stable à température ambiante, mais doit être réfrigéré pour veiller à ce qu'il n'y ait pas de perte d'activité (voir la notice d'emballage pour les recommandations de chaque fabricant). On évitera de le congeler puisque cela pourrait diminuer son activité. Le VPI est disponible soit seul, soit associé avec au moins un autre antigène vaccinal, notamment avec celui de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche (germes entiers ou acellulaires), de l'hépatite B ou d'*Haemophilus influenzae* type b. Dans les vaccins associés, ce sont l'alun ou le vaccin anticoquelucheux, ou les deux, qui ont un effet adjuvant.

Pour les calendriers d'administration du VPI, voir la dernière partie de cette note d'information sur les recommandations de l'OMS relatives aux politiques à mener.

Innocuité du vaccin

Le VPI est l'un des vaccins les plus sûrs utilisés pour la vaccination systématique, seul ou en association. Il n'y a aucune relation de cause à effet établie avec des manifestations indésirables, à l'exception d'un érythème local (0,5–1%), d'une induration (3–11%) et d'une douleur à la palpation (14–29%)³⁴ bénins.

³¹ Viviani S et al. EPI vaccines-induced antibody prevalence in 8-9 year-olds in The Gambia. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9:1044–1049.

³² 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. *Journal of Biological Standardization*, 1984, 12(1):1–10.

³³ Tableau de notation III (persistance des anticorps) avec références importantes. Conclusion: faible degré d'évidence d'une protection à long terme $\geq 80\%$ (>5–10 ans) suite à l'administration de ≥ 3 –4 doses de VPO. Disponible à l'adresse suivante: http://www.who.int/entity/immunization/polio_grad_duration_protection.pdf.

³⁴ Phua KB et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a diphtheria–tetanus–acellular pertussis–inactivated polio and *Haemophilus influenzae* type b vaccine in a placebo-controlled rotavirus vaccine study. *Annals of the Academy of Medicine Singapore*, 2008, 37:546–553.

IPV immunogenicity, field efficacy and effectiveness

The original field trial of IPV in the United States³⁵ established the efficacy of first-generation IPV against polio in an industrialized country. Since then, a case control study of vaccinated infants in a developing country (Senegal)³⁶ reported 89% efficacy in preventing paralysis following 2 doses of enhanced potency IPV given approximately 6 months apart, and 36% efficacy in preventing paralysis following 1 dose of IPV. In terms of immunogenicity, studies conducted in Puerto Rico³⁷ and Cuba³⁸ demonstrated that IPV given at 6 weeks, 10 weeks and 14 weeks of age resulted in lower seroconversion rates compared with IPV given at 2 months, 4 months and 6 months, probably due to interaction between remaining maternally-derived antibody and seroconversion.³⁹

The rationale for the recent introduction of IPV in several countries has been the need to prevent VAPP, but in some settings it has also been introduced to close existing immunity gaps or as a means to optimize the administration of other antigens through combination products. The introduction of IPV has been justified owing to the decreased risk of WPV importation as a result of progress made in global eradication. In the United States, VAPP cases rapidly disappeared following a shift from the routine use of OPV to a combined IPV-OPV schedule in 1997 and to an IPV-only schedule in 2000.⁸

There is limited experience using IPV in routine immunization schedules in developing countries. Where IPV has or is being used (for example, in Egypt, states in the Gulf Cooperation Council, Malaysia, South Africa, and Yogyakarta Province, Indonesia), it is usually administered in a sequential schedule with OPV. Because IPV administered to infants at 6 weeks, 10 weeks and 14 weeks results in suboptimal seroconversion, this schedule requires a supplementary dose either at the time of measles vaccination or during the second year of life.

Duration of protection

Information on the duration of IPV-induced protection originates only from industrialized countries. Circulating antibody persist for decades (possibly for life), but antibody titres decrease over time, so some adults may lack detectable antibody; typically they first lose antibody to type-3 poliovirus. Persisting neutralizing antibodies against polioviruses are usually found in all vac-

Immunogénicité et efficacité sur le terrain du VPI

L'essai de terrain original du VPI aux Etats-Unis³⁵ a établi l'efficacité des VPI de première génération contre la poliomyélite dans un pays industrialisé. Depuis, une étude de cas-témoins sur des nourrissons vaccinés dans un pays en développement (Sénégal)³⁶ a rapporté une efficacité de 89% pour la prévention de la paralysie après administration de 2 doses de VPI à activité renforcée, administrées à environ 6 mois d'écart et une efficacité de 36% pour prévenir la paralysie après une dose de VPI. Concernant l'immunogénicité de ce vaccin, des études effectuées à Porto Rico³⁷ et à Cuba³⁸ ont démontré que le VPI administré à l'âge de 6, 10 et 14 semaines a entraîné des taux de séroconversion inférieurs par comparaison avec une administration à 2, 4 et 6 mois, probablement en raison d'une interaction entre la séroconversion et les anticorps maternels restants.³⁹

La raison d'être de l'introduction récente du VPI dans plusieurs pays a été la nécessité de prévenir la PPAV, mais dans certains endroits il a également été introduit pour combler les lacunes d'immunité existantes ou comme moyen d'optimiser l'administration d'autres antigènes par le biais de produits associés. L'introduction du VPI a été justifiée par la baisse du risque d'importation de poliovirus sauvages ayant fait suite aux progrès enregistrés dans l'éradication mondiale. Aux Etats-Unis, les cas de PPAV ont rapidement disparu lorsqu'on est passé de l'utilisation systématique du VPO à un calendrier associé VPI-VPO en 1997 et à un calendrier VPI seul en 2000.⁸

L'expérience de l'utilisation du VPI dans des calendriers de vaccination systématique est limitée dans les pays en développement. Lorsque le VPI a été ou est utilisé (par exemple en Égypte, dans les Etats du Conseil de Coopération du Golfe, en Malaisie, en Afrique du Sud et dans la Province de Yogyakarta en Indonésie), il est habituellement administré dans le cadre d'un calendrier séquentiel avec le VPO. Parce que le VPI administré aux nourrissons à l'âge de 6, 10 et 14 semaines entraîne une séroconversion suboptimale, ce calendrier nécessite une dose supplémentaire au moment de la vaccination antirougeoleuse ou au cours de la deuxième année de vie.

Durée de protection

Les informations relatives à la durée de protection induite par le VPI ne proviennent que des pays industrialisés. Les anticorps circulants persistent pendant des décennies (peut-être à vie), mais leurs titres diminuent avec le temps, de sorte que certains adultes peuvent ne pas montrer des concentrations d'anticorps décelables; typiquement, ils perdent d'abord les anticorps dirigés contre le poliovirus de type 3. Des anticorps neutralisants

³⁵ Lambert SM et al. Making history: Thomas Francis, Jr MD, and the 1954 Salk poliomyelitis vaccine field trial. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 2000, 154:512-517.

³⁶ Robertson SE et al. Clinical efficacy of a new, enhanced-potency, inactivated poliovirus vaccine. *Lancet*, 1988, 1:897-899.

³⁷ Dayan GH et al. Serologic response to inactivated poliovirus vaccine: a randomized clinical trial comparing 2 vaccination schedules in Puerto Rico. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 195:12-20.

³⁸ The Cuba IPV Study Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of inactivated poliovirus vaccine in Cuba. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1536-1544.

³⁹ Grading table IV (efficacy/effectiveness, IPV) with key references. Conclusion: high level of evidence that IPV protects against clinical poliomyelitis. Available from: http://www.who.int/entity/immunization/polio_grad_ipv_effectiveness.pdf.

³⁵ Lambert SM et al. Making history: Thomas Francis, Jr MD, and the 1954 Salk poliomyelitis vaccine field trial. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 2000, 154:512-517.

³⁶ Robertson SE et al. Clinical efficacy of a new, enhanced-potency, inactivated poliovirus vaccine. *Lancet*, 1988, 1:897-899.

³⁷ Dayan GH et al. Serologic response to inactivated poliovirus vaccine: a randomized clinical trial comparing 2 vaccination schedules in Puerto Rico. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 195:12-20.

³⁸ The Cuba IPV Study Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of inactivated poliovirus vaccine in Cuba. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1536-1544.

³⁹ Tableau de notation IV (efficacité/efficience, VPI) avec références importantes. Conclusion: niveau élevé d'évidence indiquant que le VPI protège contre la poliomyélite clinique. Disponible à l'adresse suivante: http://www.who.int/entity/immunization/polio_grad_ipv_effectiveness.pdf.

cinees 5 years after the primary immunization series.^{40,41} Neutralizing antibodies were found in all of 250 Swedish children studied who had received 3 doses of IPV approximately 18 years earlier.^{42,33}

Sequential administration of IPV and OPV

Over the past decade, a number of countries in central and eastern Europe, the Middle East, the Far East, and southern Africa have adopted sequential schedules of 1–2 doses of IPV followed by ≥ 2 doses of OPV. Combined schedules of IPV and OPV appear to reduce or prevent VAPP while maintaining the high levels of intestinal mucosal immunity conferred by OPV. In addition, such schedules economize on limited resources by reducing the number of doses of IPV, and may optimize both the humoral and mucosal immunogenicity of polio vaccination. The effectiveness of this approach in preventing polio caused by WPV as well as VAPP has been documented by 2 large studies in different countries: Denmark⁴³ used a schedule of 3 doses of IPV followed by 3 doses of OPV, and Hungary⁴⁴ used a schedule of 1 dose of IPV followed by 3 doses of OPV. In a randomized, controlled study in the United States⁴⁵ 2 doses of IPV followed by 2 doses of OPV resulted in excellent seroconversion: 3 months after the final dose, 96–99% of infants had antibodies to type-1; 99–100% had antibodies to type-2; and 81–100% had antibodies to type-3. Children who had had ≥ 2 prior doses of OPV were significantly less likely than those with no dose or 1 dose to excrete virus in faeces after an OPV challenge. From 1997 to 2000, the United States changed from relying on OPV to options for a sequential schedule of IPV followed by OPV. Thirteen cases of paralytic poliomyelitis occurred during the 1997–1999 transitional period and were associated with the all-OPV schedule; none occurred with the IPV–OPV schedule.^{8,46}

Simultaneous administration of IPV and OPV

A large randomized trial in the Gambia, Oman, and Thailand compared the immunogenicity of 4 doses of OPV, administered at birth and at age 6 weeks, 10 weeks

persistants contre les poliovirus sont en général retrouvés chez tous les vaccinés 5 ans après la primovaccination.^{40,41} On a retrouvé des anticorps neutralisants chez l'ensemble des 250 enfants suédois étudiés qui avaient reçu 3 doses de VPI environ 18 ans auparavant.^{42,33}

Administration séquentielle du VPI et du VPO

Au cours de la dernière décennie, un certain nombre de pays d'Europe centrale et orientale, du Moyen-Orient, d'Extrême-Orient et d'Afrique australe, ont adopté des calendriers séquentiels consistant en 1 à 2 doses de VPI suivies de ≥ 2 doses de VPO. Les calendriers associant le VPI et le VPO semblent réduire ou prévenir la PPAV tout en conservant les niveaux élevés d'immunité muqueuse intestinale conférée par le VPO. En outre, ces calendriers permettent d'économiser des ressources limitées en réduisant le nombre de doses de VPI et optimisent peut-être l'immunogénicité humorale et muqueuse de la vaccination anti-poliomyélique. L'efficacité de cette stratégie pour prévenir la poliomyélite due au poliovirus sauvage et la PPAV a été documentée par 2 grandes études effectuées dans des pays différents: au Danemark,⁴³ où l'on a utilisé un calendrier de 3 doses de VPI suivies de 3 doses de VPO, et en Hongrie⁴⁴ où a été appliqué un calendrier de 1 dose de VPI suivie de 3 doses de VPO. Dans un essai contrôlé randomisé effectué aux Etats-Unis⁴⁵, 2 doses de VPI suivies de 2 doses de VPO ont permis d'obtenir un excellent taux de séroconversion: 3 mois après la dernière dose, 96% à 99% des nourrissons possédaient des anticorps dirigés contre le type 1; 99% à 100% des anticorps contre le type 2; et 81% à 100% des anticorps contre le type 3. Les enfants ayant reçu auparavant ≥ 2 doses de VPO étaient nettement moins susceptibles d'excréter du virus dans leurs fèces après une inoculation d'épreuve de VPO que ceux qui n'avaient reçu aucune dose ou 1 dose. Entre 1997 et 2000, les Etats-Unis sont passés du VPO seul à des options de calendrier séquentiel VPI suivi de VPO. Treize cas de poliomyélite paralytique se sont produits au cours de la période de transition entre 1997 et 1999 et ont été associés au calendrier «tout VPO»; aucun cas ne s'est produit avec le calendrier VPI–VPO.^{8,46}

Administration simultanée du VPI et du VPO

Un grand essai randomisé réalisé en Gambie, à Oman et en Thaïlande a comparé l'immunogénicité de 4 doses de VPO administrées à la naissance et à l'âge de 6, 10 et 14 semaines;

⁴⁰ Carlsson RM et al. Antibody persistence in five-year-old children who received a pentavalent combination vaccine in infancy. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2002, 21:535–541.

⁴¹ Langue J et al. Persistence of antibodies at 5–6 years of age for children who had received a primary series vaccination with a pentavalent whole-cell pertussis vaccine and a first booster with a pentavalent acellular pertussis vaccine: immunogenicity and tolerance of second booster with a tetravalent acellular vaccine at 5–6 years of age. *Vaccine*, 2004, 22:1406–1414.

⁴² Böttiger M. Polio immunity to killed vaccine: an 18-year follow up. *Vaccine*, 1990, 8:443–445.

⁴³ Von Magnus H et al. Vaccination with inactivated poliovirus vaccine and oral poliovirus vaccine in Denmark. *Review of Infectious Diseases*, 1984, 6(Suppl.):S471–S474.

⁴⁴ Dömök I. Experiences associated with the use of live poliovirus vaccine in Hungary, 1959–1982. *Review of Infectious Diseases*, 1984;6(Suppl. 2):S413–S418.

⁴⁵ Modlin J et al. Humoral and Mucosal Immunity in Infants Induced by Three Sequential Inactivated Poliovirus Vaccine-Live Attenuated Oral Poliovirus Vaccine Immunization Schedules. *JID* 1997, 175 (S1), S228–S234.

⁴⁶ Grading table V (sequential administration) with key references. Conclusion: moderate level of evidence that sequential immunization schedules starting with ≥ 2 doses of IPV and followed by ≥ 2 doses of OPV induce protective immune responses to all 3 poliovirus serotypes in $\geq 90\%$ of vaccinees. Available from: http://www.who.int/entity/immunization/polio_sequential_administration_IPV_OPV.pdf.

⁴⁰ Carlsson RM et al. Antibody persistence in five-year-old children who received a pentavalent combination vaccine in infancy. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2002, 21:535–541.

⁴¹ Langue J et al. Persistence of antibodies at 5–6 years of age for children who had received a primary series vaccination with a pentavalent whole-cell pertussis vaccine and a first booster with a pentavalent acellular pertussis vaccine: immunogenicity and tolerance of second booster with a tetravalent acellular vaccine at 5–6 years of age. *Vaccine*, 2004, 22:1406–1414.

⁴² Böttiger M. Polio immunity to killed vaccine: an 18-year follow-up. *Vaccine*, 1990, 8:443–445.

⁴³ Von Magnus H et al. Vaccination with inactivated poliovirus vaccine and oral poliovirus vaccine in Denmark. *Review of Infectious Diseases*, 1984, 6(Suppl.):S471–S474.

⁴⁴ Dömök I. Experiences associated with the use of live poliovirus vaccine in Hungary, 1959–1982. *Review of Infectious Diseases*, 1984;6(Suppl. 2):S413–S418.

⁴⁵ Modlin J et al. Humoral and Mucosal Immunity in Infants Induced by Three Sequential Inactivated Poliovirus Vaccine-Live Attenuated Oral Poliovirus Vaccine Immunization Schedules. *JID* 1997, 175 (S1), S228–S234.

⁴⁶ Tableau de notation V (administration séquentielle) avec références importantes. Conclusion: niveau modéré d'évidence que les calendriers de vaccination séquentielle commençant par ≥ 2 doses de VPI et suivies de ≥ 2 doses de VPO induisent des réponses immunitaires protectrices contre les 3 sérotypes de poliovirus chez $\geq 90\%$ des vaccinés. Disponible à l'adresse suivante: http://www.who.int/entity/immunization/polio_sequential_administration_IPV_OPV.pdf.

and 14 weeks; OPV administered at birth followed by both OPV and IPV given simultaneously at age 6 weeks, 10 weeks, and 14 weeks; or placebo administered at birth followed by IPV at age 6 weeks, 10 weeks, and 14 weeks. In both the Gambia and Oman, the simultaneous schedule had the highest level of seropositivity to all 3 virus types. Only in Thailand was the 4-dose schedule of OPV equivalent to the simultaneous schedule.²¹ Studies in Pakistan comparing the serological responses to various OPV or IPV schedules, or combined schedules, have confirmed the favourable immunological response to combined IPV-OPV vaccination.⁴⁷ Combined IPV-OPV schedules could correct the lower immunogenicity of OPV in developing countries.

The clinical impact of combined IPV-OPV was demonstrated in the Gaza Strip, where the incidence of paralytic polio had remained high (≥ 10 cases/100 000 inhabitants) despite 90% coverage of OPV. Following the change from OPV-only to OPV + IPV (tetravalent combination vaccine), the annual incidence of paralytic polio fell from 10 cases to 2.2/100 000 inhabitants during the first 3 years; during the following 5 years (1981-1985) it fell to 0.16/100 000 inhabitants.⁴⁸ However even in settings where low immunogenicity of OPV is of particular concern, the increased cost and programmatic complexity of such a schedule should be considered carefully.

Cost-effectiveness of routine polio vaccination

Literature on the economic evaluation of routine OPV immunization is limited. Estimates of the cost savings of routine polio vaccination have been generated for various points in time during the past 50 years in the United States.⁴⁹ Since the introduction of routine vaccination in the United States, approximately 1.1 million cases of paralytic polio, and >160 000 deaths have been prevented at a vaccination cost of approximately US\$ 1.7 billion. Through savings on treatment costs, polio vaccination generated a net benefit of approximately US\$ 180 billion.

Country-specific analyses of the incremental cost-effectiveness of switching from OPV to IPV (in Australia, South Africa and the United States) concluded that changing from OPV to IPV was not cost effective. A recent analysis for South Africa estimated a minimum cost per VAPP-case averted (based on 2 doses of IPV) of approximately US\$ 740 000 (in 2005 dollars).⁵⁰ In 1996, the results of an incremental cost-effectiveness analysis

du VPO administré à la naissance suivi par du VPO et du VPI administrés simultanément à l'âge de 6, 10 et 14 semaines; ou d'un placebo administré à la naissance suivi par du VPI administré à l'âge de 6, 10 et 14 semaines. En Gambie comme à Oman, le calendrier d'administration simultanée a permis d'atteindre le taux de séropositivité le plus élevé pour les 3 types de virus. Il n'y a qu'en Thaïlande que le calendrier de 4 doses de VPO a été équivalent au calendrier d'administration simultanée.²¹ Les études réalisées au Pakistan, comparant les réponses sérologiques à divers calendriers d'administration du VPO et du VPI, ou à des calendriers associés, ont confirmé la réponse immunologique favorable de la vaccination associée VPI-VPO.⁴⁷ Ces calendriers associés corrigent la plus faible immunogénicité du VPO dans les pays en développement.

Les répercussions cliniques de cette association VPI-VPO ont été mises en évidence dans la Bande de Gaza, où l'incidence de la poliomyélite paralytique est restée élevée (≥ 10 cas/100 000 habitants) en dépit d'une couverture du VPO de 90%. Suite au passage d'une stratégie VPO seul à une stratégie VPO plus VPI (vaccin associé tétravalent), l'incidence annuelle de la poliomyélite paralytique a chuté, passant de 10 cas à 2,2 cas/100 000 habitants au cours des 3 premières années; au cours des 5 ans qui ont suivi (1981-1985), elle a été abaissée à 0,16/100 000 habitants.⁴⁸ Cependant, même dans les endroits où la faible immunogénicité du VPO suscite des préoccupations particulières, le coût accru et la complexité programmatique d'un tel calendrier doivent être soigneusement étudiés.

Coût/efficacité de la vaccination antipoliomyélitique systématique

La littérature relative à l'évaluation économique de la vaccination systématique par le VPO est limitée. On a des estimations des économies réalisées grâce à la vaccination antipoliomyélitique systématique pour différentes périodes au cours des 50 dernières années aux États-Unis.⁴⁹ Depuis l'introduction de la vaccination systématique dans ce pays, près de 1,1 million de cas de poliomyélite paralytique et plus de 160 000 décès ont été évités pour un coût de la vaccination d'environ US\$ 1,7 milliard. Grâce aux économies réalisées sur les coûts de traitement, la vaccination antipoliomyélitique a généré un bénéfice net d'environ US\$ 180 milliards.

Les analyses par pays du coût/efficacité marginal du passage du VPO au VPI (en Australie, en Afrique du Sud et aux États-Unis) ont conclu qu'il n'était pas rentable. Une analyse récente réalisée pour l'Afrique du Sud a estimé un coût minimum par cas de PPAV évité (en se basant sur 2 doses de VPI) d'environ US\$ 740 000 (en dollars de 2005).⁵⁰ En 1996, les résultats d'une analyse du coût/efficacité marginal pour les États-Unis ont projeté un coût d'environ US\$ 3 millions (en dollars de 1995)

⁴⁷ du Chatelet IP et al. Serological response and poliovirus excretion following different combined oral and inactivated poliovirus vaccines immunization schedules. *Vaccine*, 2003, 21:1710-1718.

⁴⁸ Lasch EE et al. Combined live and inactivated poliovirus vaccine to control poliomyelitis in a developing country - five years after. *Developments in Biological Standardization*, 1986, 65:137-143.

⁴⁹ Thompson KM et al. Retrospective cost-effectiveness analyses for polio vaccination in the United States. *Risk Analysis*, 2006, 26:1423-1440.

⁵⁰ Griffiths UK et al. The cost-effectiveness of alternative polio immunization policies in South Africa. *Vaccine*, 2006, 24:5670-5678.

⁴⁷ Du Chatelet IP et al. Serological response and poliovirus excretion following different combined oral and inactivated poliovirus vaccines immunization schedules. *Vaccine*, 2003, 21:1710-1718.

⁴⁸ Lasch EE et al. Combined live and inactivated poliovirus vaccine to control poliomyelitis in a developing country - five years after. *Developments in Biological Standardization*, 1986, 65:137-143.

⁴⁹ Thompson KM et al. Retrospective cost-effectiveness analyses for polio vaccination in the United States. *Risk Analysis*, 2006, 26:1423-1440.

⁵⁰ Griffiths UK et al. The cost-effectiveness of alternative polio immunization policies in South Africa. *Vaccine*, 2006, 24:5670-5678.

for the United States projected a cost of approximately US\$ 3 million (in 1995 dollars) per VAPP-case averted;⁵¹ a later study in the United States that used actual costs found the incremental cost-effectiveness ratio to be approximately US\$ 14 million (in 2002 dollars) per VAPP-case averted.⁴⁹ Finally, a recent Australian study provided an estimate of 17 million Australian dollars (in 1999 Australian dollars, with 1 Australian dollar = approximately US\$ 1.7) per VAPP-case averted based on an incremental cost-effectiveness analysis of a change to a sequential IPV–OPV schedule.⁵² While cost-effectiveness analyses do not support the switch from OPV to IPV based on expected economic benefits, all of these countries introduced IPV either in a sequential IPV–OPV schedule or as an IPV-only schedule because of the overriding need to reduce or eliminate VAPP, and in the expectation that a switch would help maintain public confidence in vaccination in general.

Although the cost-effectiveness of IPV may change with ongoing efforts to lower its cost, OPV is the most cost-effective polio vaccine. Following eradication of WPV, cessation of the use of OPV will be required in order to eliminate all remaining cases of paralytic poliomyelitis (that is, those from VAPP and VDPV), which means that OPV for routine vaccination may become unavailable in the post-eradication era.

Choosing polio vaccines

Although global eradication through vaccination remains the priority of WHO's policy on polio, some policy decisions for the pre-eradication era can be made independently of future choices for vaccination in the post-eradication era. This paper covers the pre-eradication period only. Due to the great heterogeneity among countries in terms of achievements in polio control and elimination, the main objective of this position paper is to present the underlying principles so that countries can make their own policy decisions.

The national choice of vaccines and vaccination schedules during the pre-eradication period must include either OPV or IPV, or a combination of both, and should be based on assessments of the probabilities and consequences of WPV importation. High immunization coverage is essential to ensure adequate population immunity.

As long as WPV transmission has not been interrupted everywhere, all polio-free countries and areas remain at risk of reimportation, particularly from the countries where polio remains endemic. From 2003 to 2009, WHO recorded 133 WPV importation events in 29 previously polio-free countries (that is, the WPV detected was ge-

par cas de PPAV évité;⁵¹ une étude réalisée ultérieurement aux Etats-Unis ayant pris en compte les coûts réels a trouvé un rapport coût/efficacité marginal d'environ US\$ 14 millions (en dollars de 2002) par cas de PPAV évité.⁴⁹ Enfin, une étude australienne récente a fourni une estimation de 17 millions de dollars australiens (en dollars de 1999, 1 dollar australien = environ US\$ 1,7) par cas de PPAV évité à partir d'une analyse de coût/efficacité marginal du passage à un calendrier séquentiel VPI-VPO.⁵² Si ces analyses de coût/efficacité ne plaident pas en faveur du passage du VPO au VPI si l'on se base sur les bénéfices économiques attendus, tous ces pays ont introduit le VPI, soit de manière séquentielle dans un calendrier VPI-VPO, soit dans un calendrier VPI seul du fait de la nécessité impérieuse de réduire ou d'éliminer la PPAV et dans l'espoir qu'un tel passage permettrait de maintenir la confiance du public dans la vaccination en général.

Bien que le coût/efficacité du VPI puisse évoluer avec les efforts actuellement déployés pour abaisser son coût, le VPO reste le vaccin antipoliomyélitique le plus rentable. Après l'éradication du poliovirus sauvage, l'arrêt d'utilisation du VPO sera nécessaire pour pouvoir éliminer tous les cas restants de poliomyélite paralytique (c'est-à-dire les cas de PPAV et ceux dus à des PVDV), ce qui signifie que le VPO ne sera peut-être plus disponible pour la vaccination systématique dans la période qui suivra l'éradication.

Choix des vaccins antipoliomyélitiques

Bien que l'éradication mondiale grâce à la vaccination reste la priorité de la politique de l'OMS en matière de poliomyélite, certaines décisions relatives à la période précédant l'éradication peuvent être prises indépendamment des choix futurs concernant la vaccination dans la période qui suivra cette éradication. Le présent article ne couvre que la période précédant l'éradication. En raison de la grande hétérogénéité que montrent les pays sur le plan des réalisations en matière de lutte contre la poliomyélite et d'élimination, le principal objectif de cette note d'information est d'en présenter les principes sous-jacents de façon que les pays puissent prendre leurs propres décisions sur la politique à mener.

Le choix des vaccins et des calendriers de vaccination que vont faire les pays au cours de la période précédant l'éradication doit comprendre le VPO ou le VPI, ou encore une combinaison des deux, et doit être basé sur des évaluations de la probabilité d'importation de poliovirus sauvages et de ses conséquences. Une couverture vaccinale élevée est essentielle pour assurer une immunité suffisante de la population.

Aussi longtemps que la transmission du poliovirus sauvage n'aura pas été interrompue partout, tous les pays et régions exempts de poliomyélite restent exposés à un risque de réimportation, en particulier à partir des pays où la poliomyélite reste endémique. Entre 2003 et 2009, l'OMS a enregistré 133 importations de poliovirus dans 29 pays précédemment

⁵¹ Miller MA et al. Cost-effectiveness of incorporating inactivated poliovirus vaccine into the routine childhood immunization schedule. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 276:967–971.

⁵² Tucker AW et al. Cost-effectiveness analysis of changing from live oral poliovirus vaccine to inactivated poliovirus vaccine in Australia. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 2001, 25:411–416.

⁵¹ Miller MA et al. Cost-effectiveness of incorporating inactivated poliovirus vaccine into the routine childhood immunization schedule. *Journal of the American Medical Association*. 1996, 276:967-971.

⁵² Tucker AW et al. Cost-effectiveness analysis of changing from live oral poliovirus vaccine to inactivated poliovirus vaccine in Australia. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 2001, 25:411-416.

netically determined to have originated in another country), leading to 60 outbreaks (defined as ≥ 2 genetically related cases) with a total burden of 2193 polio cases in 25 countries.⁵³

At this time, 109 importation events (83%) have been controlled, and the affected countries have returned to polio-free status (that is, > 6 months have passed without detection of a genetically related case). However, outbreaks following 24 importation events in 13 countries are still active as of May 2010.⁵³ The risk of importation with subsequent spread was highest in countries immediately bordering endemic countries, and was also higher in countries with low coverage of routine immunization.

The transmission potential of poliovirus is primarily determined by the hygiene and sanitation standards of a country. In general, the transmission potential is much higher in tropical developing countries as compared with industrialized countries. In addition, other factors, such as population density, contact rates and mode of transmission (faecal-to-oral or oral-to-oral), determine the ease and speed of transmission in a given setting.⁵⁴

OPV alone has been the vaccine of choice for controlling endemic and epidemic polio in most parts of the world because it is substantially superior to IPV in inducing intestinal mucosal immunity to decrease the spread of WPV; it also provides long-term immunity; it can boost immunity and indirectly immunize others through spread of vaccine viruses; it is easy to administer; and it is substantially cheaper than IPV. The mainly pharyngeal mucosal immunity induced by IPV may be comparable to that of OPV, but IPV has a much lower impact than OPV on replication and excretion of poliovirus in the lower intestinal tract.⁵⁵ Nonetheless, IPV has been used successfully by national polio immunization programmes to eliminate polio in 2–3 countries with very high coverage of IPV ($>95\%$) and a predominantly oral-to-oral mode of transmission.⁴²

Preventing spread of vaccine-derived polioviruses

In addition to the risk of importing WPV into polio-free areas, there is a risk of importation or spread, or both, of VDPVs. AFP surveillance increasingly identifies VDPVs associated with paralysis, particularly following outbreaks of cVDPVs.⁷ Most industrialized countries have already decided that in their specific settings (that is, with their geographical distance from endemic countries, high immunization coverage, temperate climates and high standards of sanitation and hygiene) the risks of cVDPVs and VAPP due to continued use of OPV are greater than those due to WPV importation. Conse-

exempts de poliomyélite (c'est-à-dire qu'on a pu remonter à l'aide d'études génétiques jusqu'au pays d'où provenait le poliovirus sauvage détecté), entraînant 60 flambées (définies par ≥ 2 cas génétiquement reliés) et une charge de morbidité totale de 2193 cas de poliomyélite dans 25 pays.⁵³

Aujourd'hui, on a pu maîtriser 109 de ces importations (83%) et les pays touchés ont retrouvé leur statut de pays exempts de poliomyélite (c'est-à-dire, que plus de 6 mois ont passé sans qu'on ait détecté un cas génétiquement apparenté). Mais les flambées qui ont fait suite à 24 importations dans 13 pays sont toujours en cours en mai 2010.⁵³ Le risque d'importation et de propagation ultérieure a été le plus élevé dans les pays jouxtant immédiatement les pays d'endémie et a également été plus important dans les pays ayant une faible couverture de la vaccination systématique.

Le potentiel de transmission du poliovirus est principalement déterminé par les normes d'hygiène et d'assainissement qui prévalent dans un pays. En général, le potentiel de transmission est bien plus élevé dans les pays tropicaux en développement que dans les pays industrialisés. En outre, d'autres facteurs, comme la densité de population, les taux de contact et le mode de transmission (féco-oral ou oral-oral), déterminent la facilité et la vitesse avec lesquelles la transmission s'opère dans un endroit donné.⁵⁴

Le VPO seul a été le vaccin de choix pour lutter contre la poliomyélite endémique et épidémique dans la plupart des régions du monde parce qu'il est nettement supérieur au VPI pour ce qui est d'induire une immunité muqueuse intestinale et diminuer la propagation du poliovirus sauvage; il fournit également une immunité à long terme; il peut renforcer l'immunité et indirectement vacciner d'autres personnes grâce à la propagation des virus vaccins; il est facile à administrer; et il est nettement meilleur marché que le VPI. L'immunité pharyngienne principalement induite par le VPI peut être comparable à celle du VPO, mais celui-ci a beaucoup moins d'effet que le VPO sur la réplication et l'excrétion du poliovirus dans le gros intestin.⁵⁵ Néanmoins, le VPI a été utilisé avec succès par les programmes nationaux de vaccination contre la poliomyélite pour éliminer cette maladie dans 2 ou 3 pays ayant une couverture très élevée du VPI ($>95\%$) et un mode de transmission principalement oral-oral.⁴²

Prévenir la propagation de poliovirus dérivés de souches vaccinales

En plus du risque d'importation de poliovirus sauvages dans des zones exemptes de poliomyélite, il existe un risque d'importation ou de propagation, ou les deux, des PVDV. La surveillance de la PFA recense de plus en plus de PVDV associés à des paralysies, en particulier à la suite de flambées de PVDVc.⁷ La plupart des pays industrialisés ont déjà décidé dans leur contexte propre (c'est-à-dire compte tenu de leur distance géographique par rapport aux pays d'endémie, de leur couverture vaccinale élevée, de leur climat tempéré et de leurs normes élevées d'assainissement et d'hygiène), que les risques de PVDVc et de PPAV dus à la poursuite de l'utilisation du VPO sont plus

⁵³ See No. 16, 2009, pp. 133–140.

⁵⁴ Fine P et al. Transmissibility and persistence of oral polio vaccine viruses: implications for the global poliomyelitis eradication initiative. *American Journal of Epidemiology*, 1999, 150:1001–1019.

⁵⁵ Onorato IM et al. Mucosal immunity induced by enhanced-potency inactivated and oral polio vaccines. *Journal of Infectious Diseases*, 1991, 163:1–6.

⁵³ Voir N° 16, 2009, pp. 133-140.

⁵⁴ Fine P et al. Transmissibility and persistence of oral polio vaccine viruses: implications for the global poliomyelitis eradication initiative. *American Journal of Epidemiology*, 1999, 150:1001-1019.

⁵⁵ Onorato IM et al. Mucosal immunity induced by enhanced-potency inactivated and oral polio vaccines. *Journal of Infectious Diseases*, 1991, 163:1-6.

quently, some of these countries have adopted routine vaccination schedules that rely either exclusively on IPV or on a sequential IPV–OPV schedule.⁵⁶ So far, such countries have had no documented importation of WPVs or spread after importation of VDPVs.

WHO policy recommendations

All children worldwide should be immunized against polio, and every country should seek to achieve and maintain high levels of coverage with polio vaccine.

Choice of vaccine

As outlined in the figure below, the potential for WPV importation (which in May 2010 was considered to be at least moderate in all countries) and transmission are crucial factors to be considered when defining national policy on polio immunization.

OPV alone, including a birth dose (known as zero dose because it does not count towards the primary series), is recommended in all polio-endemic countries and in countries at high risk for importation and subsequent spread. The birth dose should be administered at birth, or as soon as possible after birth, to increase the seroconversion rates of subsequent doses and to induce mucosal protection before enteric pathogens may interfere with the immune response. Also, administering the first dose of OPV at a time when infants are still protected by maternally-derived antibodies may, at least theoretically, prevent VAPP. Even in cases of perinatal HIV infection, early OPV vaccination seems to be well tolerated, and, so far, no additional risk of VAPP has been documented in such children.

OPV alone, preferably with a birth dose, is also recommended in all countries with a moderate potential or high potential for WPV transmission, which is reflected by the force of infection. (The force of infection is determined mainly by the level of immunization coverage, sanitation and overall socioeconomic status.) A birth dose of OPV is not considered necessary in countries where the risk of poliovirus transmission is low, even if the potential for importation is high or very high.

Where the risk of WPV importation is high or very high, the transmission potential should be reduced to a low level before alternatives to OPV alone may be considered. Using routine immunization coverage with 3 doses of poliovirus vaccine as the main determinant of transmission potential, WHO, based on expert opinion, suggests that in countries with a very high risk of WPV importation, a sequential IPV–OPV schedule should not be introduced unless immunization coverage is approximately 95% or, where there is a lower importation risk, coverage should reach approximately 90%. Where a se-

importants que ceux dus à l'importation de poliovirus sauvages. En conséquence, certains de ces pays ont adopté des calendriers de vaccination systématique reposant soit exclusivement sur le VPI, soit sur une administration séquentielle du VPI et du VPO.⁵⁶ Jusqu'ici, ces pays n'ont eu aucune importation de poliovirus sauvage ni propagation après importation de PVDV qui ait été documentée.

Recommandations de l'OMS sur les politiques à mener

Tous les enfants du monde doivent être vaccinés contre la poliomyélite et chaque pays doit chercher à maintenir des niveaux de couverture élevés par le vaccin antipoliomyélique.

Choix du vaccin

Comme indiqué dans la figure ci-dessous, le potentiel d'importation et de transmission d'un poliovirus sauvage (qui, en mai 2010, était considéré comme étant au moins modéré dans l'ensemble des pays) est un facteur essentiel à prendre en compte lorsqu'on définit une politique nationale relative à la vaccination antipoliomyélique.

Le VPO seul, y compris une dose à la naissance (connue sous le nom de dose zéro parce qu'elle ne compte pas dans la série de primovaccination), est recommandé dans tous les pays d'endémie de la poliomyélite ainsi que dans les pays à risque élevé d'importation et de propagation ultérieure. Cette dose à la naissance doit être administrée comme son nom l'indique à la naissance, ou dès que possible après celle-ci, afin d'accroître les taux de séroconversion des doses ultérieures et d'induire une protection muqueuse avant que des germes entéropathogènes puissent interférer avec la réponse immunitaire. De plus, le fait d'administrer la première dose de VPO à un moment où les nourrissons sont encore protégés par les anticorps maternels peut, du moins théoriquement, prévenir une PPAV. Même dans les cas d'une infection à VIH périnatale, la vaccination précoce par le VPO semble être bien tolérée et, jusqu'ici, aucun risque supplémentaire de PPAV n'a été documenté chez ces enfants.

Le VPO seul, de préférence avec une dose administrée à la naissance, est également recommandé dans tous les pays où il y a un potentiel modéré ou élevé de transmission du poliovirus sauvage, que traduit l'importance de l'infection. (Cette dernière est déterminée principalement par le degré de couverture vaccinale, l'assainissement et la situation socio-économique générale.) Une dose de VPO à la naissance n'est pas considérée comme nécessaire dans les pays où le risque de transmission du poliovirus est faible, même si le potentiel d'importation est élevé ou très élevé.

Lorsque le risque d'importation du poliovirus sauvage est élevé ou très élevé, le potentiel de transmission doit être abaissé jusqu'à être faible avant de pouvoir envisager des solutions autres que le seul VPO. En prenant la couverture vaccinale systématique par 3 doses de vaccin antipoliomyélique comme déterminant principal du potentiel de transmission, l'OMS, en se basant sur l'avis des experts, propose que dans les pays ayant un risque très élevé d'importation de poliovirus sauvages, on n'introduise pas de calendrier séquentiel VPI/VPO à moins que la couverture vaccinale ne soit d'environ 95% ou, si le risque d'importation est plus faible, que la couverture atteigne environ

⁵⁶ Prevots DR et al. Poliomyelitis prevention in the United States. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 2000, 49(RR-5):1–22.

⁵⁶ Prevots DR et al. Poliomyelitis prevention in the United States. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 2000, 49(RR-5):1–22.

quential IPV–OPV schedule is used, the initial administration of 1 or 2 doses of IPV should be followed by ≥ 2 doses of OPV to ensure both sufficient levels of protection in the intestinal mucosa and a decrease in the burden of VAPP

IPV alone may be considered an alternative to OPV alone (or an IPV–OPV sequential schedule) only in countries that have the lowest risk of both WPV importation and WPV transmission. Switching from OPV to IPV for routine vaccination during the pre-eradication era is not cost-effective, as determined on the basis of existing economic analyses and current IPV costs.

Schedules

The primary series of 3 OPV vaccinations should be administered according to the schedules of national immunization programmes, for example at 6 weeks, 10 weeks, and 14 weeks, or at 2 months, 4 months, and 6 months. In addition, a birth dose should be given as soon as possible after birth when the potential for poliovirus importation is very high or high and the transmission potential is high or moderate (see Fig. 1). The interval between doses of OPV or IPV should be ≥ 4 weeks.

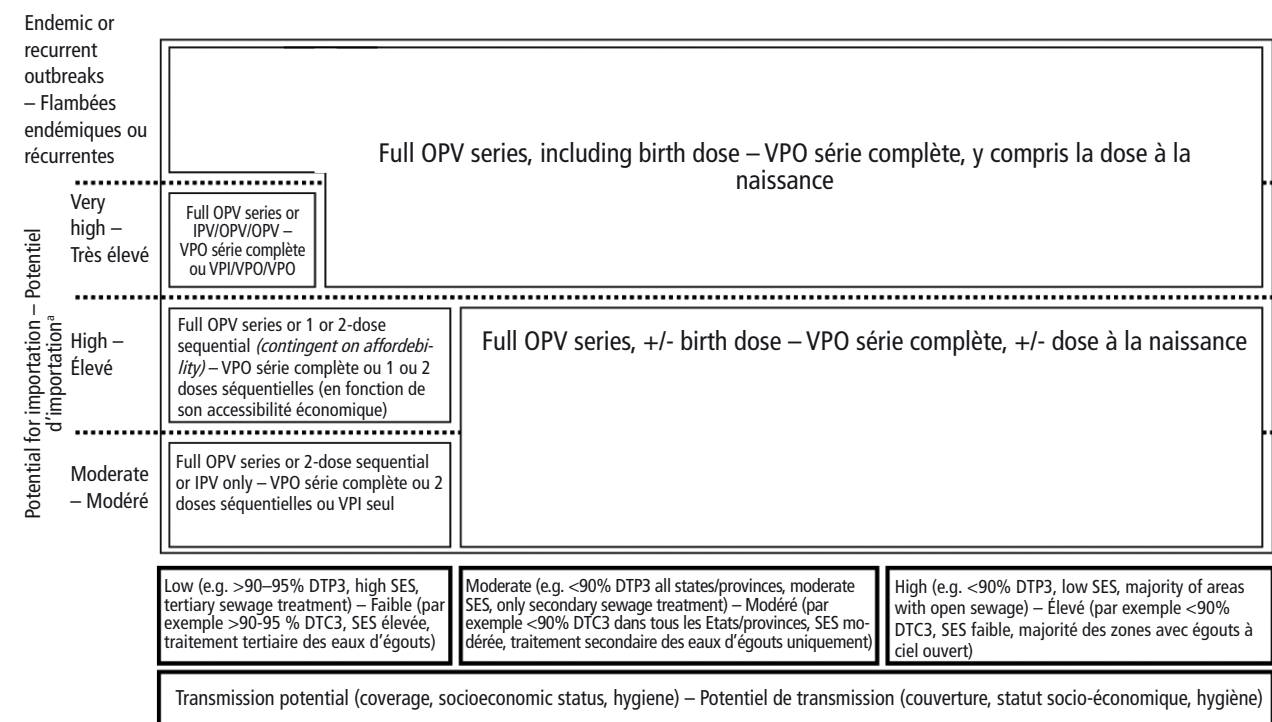
90%. Lorsqu'on applique le calendrier séquentiel VPI/VPO, l'administration initiale de 1 ou 2 doses de VPI doit être suivie par ≥ 2 doses de VPO pour garantir un degré de protection suffisant au niveau de la muqueuse intestinale et une diminution du poids de la PPAV.

Le VPI seul ne peut être envisagé comme solution de remplacement du VPO seul (ou d'un calendrier séquentiel VPI/VPO) que dans les pays qui ont le risque le plus faible d'importation et de transmission du poliovirus sauvage. Le passage du VPO au VPI pour la vaccination systématique au cours de la période précédant l'éradication n'est pas rentable comme l'ont montré les analyses économiques existantes sur la base des prix actuels du VPI.

Calendriers

La série de 3 doses de VPO pour la primovaccination doit être administrée conformément aux calendriers des programmes nationaux de vaccination, par exemple à 6, 10 et 14 semaines ou à 2, 4 et 6 mois. En outre, une dose à la naissance doit être administrée dès que possible après celle-ci lorsque le potentiel d'importation d'un poliovirus est très élevé ou élevé et que le potentiel de transmission est élevé ou modéré (voir Fig. 1). L'intervalle entre les doses de VPO ou de VPI doit être d'au moins 4 semaines.

Fig. 1 **Countries' choice of polio vaccine and immunization schedule according to potential for WPV importation and transmission^a**
 Fig. 1 **Choix du vaccin antipoliomyélitique et du calendrier de vaccination par les pays en fonction du potentiel d'importation et de transmission d'un poliovirus sauvage^a**



^a Potential for importation is considered very high in countries bordering endemic countries or countries that have recurrent outbreaks; the potential is considered high if there is a history of importation plus high traffic across the border; the potential is considered moderate in the rest of the world. – Le potentiel d'importation est considéré comme très élevé dans les pays jouxtant les pays d'endémie ou dans ceux qui ont des flambées récurrentes; ce potentiel est considéré comme élevé s'il y a des antécédents d'importation + un trafic transfrontalier élevé; ce potentiel est considéré comme modéré dans le reste du monde.

OPV, oral poliovirus vaccine; IPV, inactivated poliovirus vaccine; DTP, diphtheria–tetanus–pertussis vaccine; DTP3, 3 doses of DTP vaccine; SES, socioeconomic status. – VPO, vaccin antipoliomyélitique oral; VPI, vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI), vaccin DTC (antidiphtérique-anticoquelucheux-antitétanique); DTC3, 3 doses du vaccin DTC; SES, situation socio-économique. – VPO = vaccin antipoliomyélitique oral; VPI = vaccin antipoliomyélitique inactivé; DTC = vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux; DTC3 = 3 doses de DTC; SES = situation socio-économique.

IPV is given intramuscularly (preferably) or subcutaneously, and may be offered as a component of fixed combinations of vaccines. A primary series of 3 doses should be administered beginning at 2 months of age. If the primary series begins earlier (for example, with a 6-week, 10-week and 14-week schedule) then a booster dose should be administered after an interval of ≥ 6 months (for a 4-dose schedule).

Where sequential IPV/OPV is used, WHO recommends that IPV be administered at 2 months of age (e.g. an IPV-OPV-OPV schedule) or at 2 months and 3-4 months of age (e.g. an IPV-IPV-OPV-OPV schedule); in both schedules IPV should be followed by at least 2 doses of OPV. Each dose in the primary series, whether IPV or OPV, should be separated by 4-8 weeks, depending on the risk of exposure to polio in early childhood.

Both IPV and OPV may be administered simultaneously with other vaccines in national childhood immunization programmes.

Vaccinating travellers

Travellers to polio-endemic countries or areas who have previously received ≥ 3 doses of OPV or IPV should be offered another dose of polio vaccine as a once-only dose before departure. Nonimmunized individuals intending to travel to polio-endemic destinations should complete a primary schedule of polio vaccine, using either IPV or OPV. For people who travel frequently to polio-endemic areas but who stay only for brief periods, a one-time only additional dose of a polio vaccine after the primary series should be sufficient to prevent disease.

Before travelling abroad, persons living in a polio-endemic country should have completed a full course of vaccination against polio, preferably with OPV, to boost mucosal immunity and reduce the risk of WPV shedding. Such travellers should receive an additional dose of OPV 1-12 months prior to each international travel. In case of urgent travel, a minimum of 1 dose of OPV should be given, ideally 4 weeks before departure. Some polio-free countries (for example, Saudi Arabia) may require travellers from polio-endemic countries to be immunized against polio in order to obtain an entry visa, or they may require that travellers receive an additional dose on arrival, or both. ■

Le VPI est administré par voie intramusculaire (de préférence) ou sous-cutanée et peut être offert comme un élément de vaccins en association fixe. Une première série de 3 doses doit être administrée dès l'âge de 2 mois. Si la première série débute plus tôt (par exemple avec un calendrier à 6, 10 et 14 semaines), on administrera une dose de rappel au bout d'au moins 6 mois (pour un calendrier en 4 doses).

Lorsqu'on utilise le VPI et le VPO de manière séquentielle, l'OMS recommande d'administrer le VPI à l'âge de 2 mois (par exemple un calendrier VPI-VPO-VPO) ou à 2 et 3-4 mois (par exemple un calendrier VPI-VPI-VPO-VPO); dans les 2 cas, le VPI doit être suivi par au moins 2 doses de VPO. Chaque dose dans la première série, soit de VPI soit de VPO, doit être séparée de 4 à 8 semaines, en fonction du degré de risque d'exposition à la polio en petite enfance.

Le VPI et le VPO peuvent être administrés simultanément avec d'autres vaccins dans le cadre des programmes nationaux de vaccination infantile.

Vaccination des voyageurs

Les voyageurs se rendant dans des pays ou des régions d'endémie de la poliomyélite et qui ont déjà reçu précédemment ≥ 3 doses de VPO ou de VPI doivent se voir offrir une dose supplémentaire de vaccin antipoliomyélitique à administrer une seule fois avant le départ. Les sujets non immunisés qui ont l'intention de se rendre dans des régions d'endémie de la poliomyélite doivent achever un calendrier de primovaccination contre la poliomyélite, au moyen du VPI ou du VPO. Pour les gens qui se rendent fréquemment dans des zones d'endémie de la poliomyélite, mais qui n'y séjournent que pendant de brèves périodes, une dose supplémentaire unique de vaccin antipoliomyélitique faisant suite à la série de primovaccination doit être suffisante pour prévenir la maladie.

Avant de se rendre à l'étranger, les personnes vivant dans un pays d'endémie de la poliomyélite doivent avoir achevé une série complète de vaccination, de préférence au moyen du VPO, afin de renforcer l'immunité muqueuse et de réduire le risque d'excrétion du poliovirus sauvage. Ces voyageurs doivent recevoir une dose supplémentaire de VPO 1-12 mois avant chaque déplacement international. En cas de voyage urgent, un minimum de 1 dose de VPO doit être administrée, l'idéal étant de le faire 4 semaines avant le départ. Certains pays exempts de poliomyélite (par exemple l'Arabie saoudite) peuvent exiger des voyageurs venant de pays d'endémie de la poliomyélite qu'ils soient vaccinés contre la maladie pour leur accorder un visa d'entrée, ou exiger que les voyageurs reçoivent une dose supplémentaire de vaccin à leur arrivée, ou les deux. ■