

Confinement des poliovirus en laboratoire

Sylvain Lerasle

Direction générale de la santé, Paris

PLAN DE CONFINEMENT DES POLIOVIRUS SAUVAGES EN LABORATOIRE

Contexte

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

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

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

La phase 1 comporte :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MISE EN ŒUVRE EN EUROPE

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

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

MISE EN ŒUVRE EN FRANCE

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

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

Recherche des laboratoires à investiguer

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

Élargissement de l'investigation aux poliovirus vaccinaux

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

Étapes de la mise en œuvre

Confinement phase 1

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

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

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

Résultats

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

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

Confinement phase 2-Perspectives

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

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

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

RÉGLEMENTATION ACTUELLE EN FRANCE

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

Les dispositifs relatifs à la protection des travailleurs

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

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

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

Dispositions prévues par l'arrêté du 30 juillet 2004

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

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

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

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

CONCLUSION

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

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

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

RÉFÉRENCES

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

Directeur de la publication : Pr Gilles Brücker, directeur général de l'InVS
Rédactrice en chef : Florence Rossollin, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Valérie Henry, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Comité de rédaction : Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Denise Antona, InVS ; Dr Jean-Pierre Aubert, médecin généraliste ; Dr Juliette Bloch, InVS ; Dr Eugénia Gomes do Espírito Santo, InVS ; Dr Isabelle Gremy, ORS Ile-de-France ; Dr Yuriko Iwatsubo, InVS ; Dr Loïc Josseran, InVS ; Eric Jouglu, Inserm CépIdC ; Dr Agnès Lepoutre, InVS ; Nathalie Lydié, Inpes ; Laurence Mandereau-Bruno, InVS ; Hélène Therre, InVS.

N°CPP : 0206 B 02015 - N°INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466
Institut de veille sanitaire - Site internet : www.invs.sante.fr

Diffusion / abonnements : Institut de veille sanitaire - BEH abonnements
12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice Cedex
Tel : 01 41 79 67 00 - Fax : 01 41 79 68 40 - Mail : abobeh@invs.sante.fr
Tarifs 2004 : France 46,50 € TTC - Europe 52,00 € TTC
Dom-Tom et pays RP (pays de la zone francophone de l'Afrique, hors Maghreb, et de l'Océan Indien) : 50,50 € HT
Autres pays : 53,50 € HT (supplément tarif aérien rapide : + 3,90 € HT)