

Histoire de la poliomyélite, une maladie virale à contrôler/éradiquer

Par Francis DELPEYROUX^{1*}, Maël BESSAUD¹

RÉSUMÉ :

La poliomyélite est une maladie neurologique qui peut être mortelle, mais qui aboutit dans la majorité des cas à des paralysies et des séquelles permanentes, particulièrement handicapantes et affectant les membres des patients. Cette maladie endémique, connue depuis l'Antiquité, s'est avérée à l'origine de graves épidémies dans les pays développés pendant la première moitié du XX^e siècle, jusqu'au développement d'un vaccin inactivé injectable, puis d'un vaccin vivant oral. L'agent pathogène, le poliovirus, est un virus entérique à ARN (genre *Enterovirus*) qui comprend trois sérotypes. La surveillance et le contrôle de la maladie se révèlent complexes, en raison de la capacité remarquable du virus à diffuser dans les populations par transmission essentiellement féco-orale, et par le fait qu'un faible pourcentage de personnes infectées développe la maladie. Cependant, un programme mondial visant à éradiquer la maladie grâce à la vaccination a été mis en place en 1988. Ainsi, deux des trois sérotypes de souches endémiques de poliovirus ont disparu et le sérotype restant ne persiste principalement que dans deux pays, le Pakistan et l'Afghanistan. Cette revue présente et discute les principaux aspects, notamment historique, de la maladie, du virus et des vaccins, et fait un état des lieux du programme et des derniers défis pour contrôler/éradiquer la maladie.

MOTS-CLÉS :

Poliomyélite, poliovirus, histoire, vaccins, surveillance, éradication, évolution virale.

I. DÉCOUVERTE ET CARACTÉRISATION DE LA MALADIE

La poliomyélite est le nom savant donné à la «paralysie infantile» à la suite des études et descriptions effectuées par des médecins du XIX^e siècle (1). Ainsi, le recensement de nombreux cas paralytiques en Allemagne avait permis tout d'abord à Jacob von Heine (1800-1879) de décrire les caractéristiques cliniques de la maladie. Par la suite, en France, Alfred Vulpian (1826-1887)

avait cerné les aspects de la physiopathologie de cette paralysie atrophique qui affecte notamment la moelle épinière. Il évoquait, par ailleurs, son caractère probable de maladie infectieuse. Enfin, en Suède, les résultats d'autopsies pratiquées par Oskar Medin (1847-1927) montraient que le système nerveux central et, en particulier, les nerfs des cornes antérieures de la matière grise de la moelle épinière étaient touchés. Par ailleurs, ses études confirmaient l'aspect épidémique de la maladie aiguë (2). À la suite de ces travaux, la maladie

¹Institut Pasteur, Paris.

*Auteur correspondant : francis.delpeyroux@pasteur.fr

prenait le nom de maladie de Heine-Medin ou de paralysie spinale infantile et, enfin, de poliomyélite antérieure aiguë. Ce dernier nom tirait son origine des noms grecs, «*polios*», signifiant gris blanchâtre, «*muellos*», moelle et de l'élément, «*-ite*» évoquant l'aspect inflammatoire de la maladie.

Fatigue, céphalées, fièvre, raideur de la nuque, douleurs sont les premiers symptômes de la maladie qui, généralement, s'estompent au bout de 2 à 10 jours, sans séquelles. Cependant, dans un rare nombre de cas (1 sur 200 à 1 sur 1 000 selon la souche virale) apparaissent des paralysies persistantes. Cliniquement, la poliomyélite spinale est la plus fréquente et est caractérisée par la paralysie flasque de muscles innervés par les neurones moteurs de la moelle épinière. Les membres, en particulier les jambes, sont fréquemment touchés et la paralysie est la plupart du temps asymétrique. Le système sensoriel n'est pas affecté. Le degré d'atteinte des motoneurons et la gravité des dommages modulent la durée et l'étendue des paralysies : une paralysie temporaire peut survenir, mais les paralysies persistantes et les déformations qui en résultent sont des séquelles courantes de la maladie. La destruction des neurones du tronc cérébral peut entraîner une poliomyélite bulbaire qui se traduit cliniquement par une insuffisance respiratoire ou cardiaque. En effet, dans 5 à 10 % des cas paralytiques, les muscles respiratoires sont atteints et, en l'absence d'une aide respiratoire, la maladie peut être mortelle en provoquant une asphyxie. Une encéphalite poliomyélitique affectant les neurones du cerveau antérieur peut également, dans de très rares cas, se produire (3). Le fait que les symptômes et conséquences de la maladie soient plus sévères chez l'adulte que chez l'enfant reste inexpliqué.

II. LES ÉPIDÉMIES DE POLIOMYÉLITE

Des séquelles similaires à celles observées chez des patients atteints de poliomyélite paralytique ont été retrouvées sur des momies égyptiennes (4, 5). Par ailleurs, la fameuse stèle de la XVIII^e dynastie de la Glyptothèque de Copenhague montre les séquelles paralytiques caractéristiques de la poliomyélite du prêtre de la déesse Astarté. Ces vestiges historiques indiquent l'ancienneté de plus de 3 000 ans de la maladie (Figure 1).

Considérée comme sporadique jusqu'au XIX^e siècle, sinon mal diagnostiquée et ignorée, la poliomyélite apparaît comme la cause d'épidémies dramatiques dès la fin de ce siècle et devient un problème de santé publique majeur au XX^e siècle, sous l'effet de

plusieurs facteurs. En premier lieu, l'urbanisation en Europe et en Amérique du Nord qui aboutit à de grandes concentrations d'individus. Un autre facteur, *a priori* paradoxal, est l'amélioration des conditions d'hygiène qui retardaient la mise en contact des enfants avec l'agent pathogène, celle-ci ayant alors lieu bien après que les anticorps maternels protecteurs ont disparu.

Ainsi, aux États-Unis (E.-U.) d'Amérique, des cas de poliomyélite furent mentionnés régulièrement dès 1890 (6), mais la première épidémie d'importance à être rapportée toucha la région de New York en 1907, avec 2 500 cas et un taux de létalité de 5 % (7). Par la suite, des milliers de cas ont été consignés annuellement. L'épidémie de 1916 atteignit un summum avec plus de 26 000 cas relevés dans le pays, mais des maximums allaient être constatés de 1943 à 1954, l'année même où allait être employé le premier vaccin. En particulier, deux pics dramatiques en 1949 (41 000 cas) et 1952 (55 000 cas) furent signalés. Pendant la période prévacinale de 1910 à 1955, près de 539 000 cas de poliomyélite ont été recensés aux E.-U. (7).

En Europe, dès les années 1880, quelques dizaines de cas furent tout d'abord rapportés dans les pays scandinaves, mais les bouffées épidémiques s'amplifièrent, affectant jusqu'à un millier de patients au début du XX^e siècle. Par la suite, des épisodes épidémiques apparaîtront dans toute l'Europe, comme en 1905 aux Pays-Bas et en 1909 en Allemagne. Elles atteindront un maximum pendant et après la Seconde Guerre mondiale pour ensuite diminuer grâce à l'utilisation des vaccins. En France, de 1 500 à 2 000 cas annuels ont été régulièrement déclarés dans les années 1940-1950 entraînant environ 10 % de décès. Un pic fut observé en 1957 avec plus de 4 000 cas (Figure 2). La gravité de la situation dans ces années d'après-guerre occasionnait une psychose dans la population, notamment dans la période estivale pendant laquelle jeux collectifs et baignades étaient restreints pour les enfants.

Pour limiter le nombre de décès, les patients ayant un grave déficit respiratoire étaient maintenus dans des poumons d'acier. Ces appareils, utilisés dès la fin du XIX^e siècle, assuraient une ventilation artificielle du patient dont le corps était retenu jusqu'au cou dans un tube rigide que l'on mettait sous vide avec un rythme alternatif régulier grâce à une pompe (8). Ce type de ventilation avec pression extrathoracique négative fut remplacée dans les années 1950 par des systèmes à pression expiratoire positive qui insufflaient de l'air ou des mélanges gazeux enrichis en oxygène directement dans les poumons,



Fig. 1 - Séquelles de paralysie poliomyélitique.

La partie gauche de la figure représente une stèle égyptienne contemporaine de la XVIIIe dynastie (1580-1350 av. J.C) que l'on peut observer à la Glyptothèque Carlsberg à Copenhague. Ruma un prêtre du Temple d'Astarté à Memphis est représenté avec sa jambe droite atrophiée, dans une position caractéristique des séquelles de paralysie de type poliomyélitique. On constate en effet le pied varus équin ainsi qu'un raccourcissement du membre dû à une rétraction et une amyotrophie consécutives à l'absence de stimuli neuromoteurs. Le prêtre utilise un long bâton pour se maintenir.

Sur la photo de droite prise dans un pays ayant subi les ravages de la poliomyélite, la posture de l'homme frappé de paralysie est similaire à celle de Ruma sur la stèle sculptée il y a plus de 3000 ans (source : Deutsches Grünes Kreuz, Wikimedia commons et Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention- USA, respectivement).

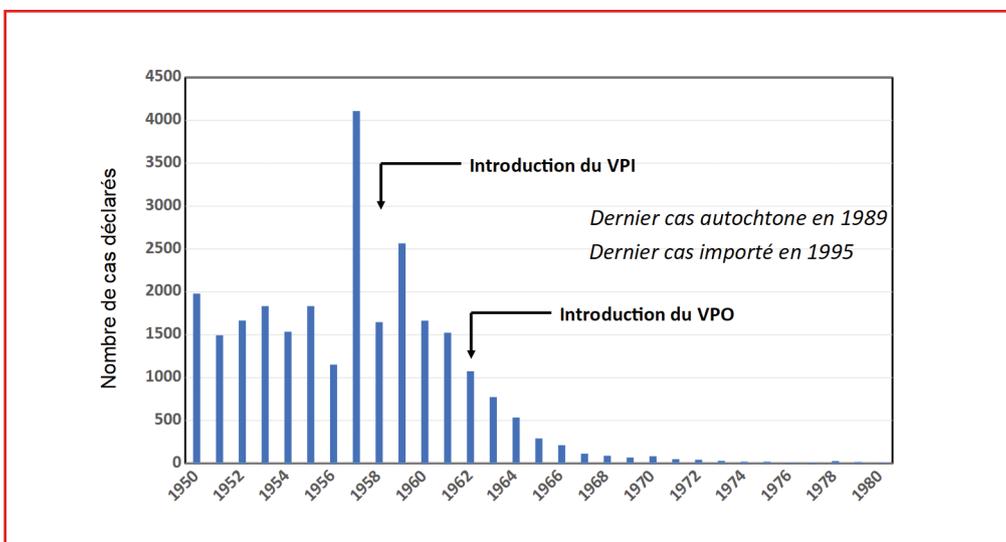


Fig. 2 - Nombre de cas de poliomyélite annuels rapportés en France de 1950 à 1980.

L'introduction du vaccin polio inactivé (VPI) et oral (VPO) est indiquée (source : Santé publique France).

après intubation. En 1953, un service spécial d'aide respiratoire utilisant ce principe fut mis en place à l'hôpital Claude-Bernard à Paris, en prévision de l'épidémie de poliomyélite estivale (1). Ce système d'aide à la respiration a contribué à faire baisser considérablement le taux de mortalité chez les patients atteints de poliomyélite. Il a par la suite été constamment amélioré et reste aujourd'hui largement utilisé dans les services de réanimation en cas de détresse respiratoire. L'impact des séquelles motrices touchant les membres paralysés peut être réduit grâce à la rééducation postopératoire et à l'apport d'un appareillage ou d'orthèse adéquats. Ainsi, des patients peuvent apprendre à remarcher. Cependant, de nombreuses années après leur apparition, les séquelles peuvent dans certains cas s'aggraver, engendrant des souffrances nouvelles. On parle alors de syndrome «post-polio» dont les mécanismes restent inexplicables (9).

III. UNE MALADIE DUE À UN AGENT VIRAL

Bien qu'il ait été établi dans les dernières décennies du XIX^e siècle que la poliomyélite était une maladie épidémique, l'agent infectieux restait inconnu. Ce n'est qu'en 1908, à Vienne, que Karl Landsteiner (1868-1943) et Erwin Popper (1879-1955) montrent qu'il est possible de transmettre la maladie à un singe en lui inoculant un broyat de cerveau et de moelle épinière provenant d'un patient décédé (10). Landsteiner prouvait, peu après à Paris, en collaboration avec Constantin Levaditi (1874-1953), qu'il était possible de communiquer l'agent infectieux d'un singe à l'autre (11). Cela fut confirmé dans la foulée à New York par Simon Flexner (1863-1946) et Paul Lewis (1879-1929), et à Vienne par Karl Leiner (1871-1930) et Richard Ritter von Wiesner (1875-1954) (2). Flexner et Lewis, échouant à mettre en évidence des bactéries dans les broyats et chez les animaux infectés, concluaient qu'un agent filtrable viral était à l'origine de la maladie (12).

L'hypothèse de Flexner et Lewis selon laquelle la muqueuse nasale était la voie d'entrée du virus lui permettant d'accéder au système nerveux central était restée pendant longtemps la plus vraisemblable (13). Ce n'est que dans les années 1940 que les résultats d'investigations méticuleuses montraient que, chez les patients infectés, le virus résidait essentiellement dans certaines régions du système nerveux central et dans le tractus digestif, site d'infection primaire et porte d'entrée de l'agent infectieux (14). David Bodian (1910-1992) allait prouver par la suite que la présence du virus dans le sang permettait son transfert du tractus

digestif vers le système nerveux et que la présence d'anticorps dans la circulation sanguine empêchait ce passage (15). Ainsi, l'injection de gamma-globulines humaines (*Red Cross gamma globulin*) a été utilisée pour prévenir la poliomyélite (16). Les anticorps neutralisants protecteurs apparaissent quelques jours après l'infection et persistent apparemment la vie durant. En fait, le virus pénètre dans l'organisme par voie orale et infecte en premier lieu l'oropharynx et l'intestin et, alors que l'infection de l'oropharynx ne dure que quelques jours, le virus est excrété dans les selles pendant plusieurs semaines et bien après l'apparition des anticorps protecteurs, indiquant que, en plus de ces derniers, d'autres défenses immunitaires (immunité cellulaire ?) sont nécessaires pour aboutir à la clairance virale. La présence pendant une longue période de virus dans les fèces favorise la transmission interhumaine. On ne peut cependant pas écarter l'hypothèse que, en plus de la transmission féco-orale, les gouttelettes respiratoires participent également à la transmission interhumaine durant la courte phase où le virus se multiplie dans l'oropharynx.

Une autre découverte décisive, tirée des expériences de protection croisée chez le singe, permettait aux Australiens Frank Macfarlane Burnet (1899-1985) et Annie Macnamara (1899-1968) de mettre en évidence en 1931 que le poliovirus existait sous la forme de plusieurs sérotypes. En 1949, l'existence exclusive de seulement trois sérotypes était définitivement arrêtée, à la suite des travaux de Bodian (15). Une étude exhaustive commanditée par la Fondation nationale pour la paralysie infantile, l'association américaine qui allait contribuer à financer les recherches de vaccin antipoliomyélique, validait définitivement ce résultat qui n'a jamais été remis en cause à ce jour (17). Un sérotype regroupe les souches virales qui partagent une grande proximité antigénique : l'infection par une souche protège contre la réinfection par une autre souche du même sérotype. Les trois sérotypes de poliovirus sont capables d'induire des symptômes similaires de la maladie.

Tous ces travaux avaient été réalisés en utilisant des singes. En 1939, Charles Armstrong (1886-1967) montrait qu'une souche de sérotype 2, la souche Lansing, pouvait être adaptée et devenir pathogène chez la souris (18). Ce résultat laissait entrevoir la possibilité d'étudier le poliovirus chez un animal plus pratique à expérimenter et moins onéreux que le singe. Une autre accélération déterminante vers l'étude de la biologie du virus fut effectuée grâce aux efforts des Américains John Enders (1897-1985),

Thomas Weller (1915-2008) et Frederick Robbins (1916-2003) qui établirent en 1949 que le poliovirus pouvait se multiplier *in vitro* dans divers tissus d'origine humaine (19). Cette découverte majeure allait permettre le développement de vaccins ; elle leur vaudra le prix Nobel de physiologie/médecine en 1954.

IV. LES VACCINS

A) Le vaccin inactivé injectable (VPI) de Jonas Salk

La découverte que la présence d'anticorps dans le sang pouvait prévenir l'infection du système nerveux central et la possibilité de produire de grandes quantités de virus dans des cellules cultivables allait permettre le développement d'un vaccin utilisant du virus inactivé. Les travaux pionniers menés par Isabel Morgan (1911-1996) à l'Hôpital Johns Hopkins (Baltimore, Maryland) avaient révélé que des singes immunisés après l'injection de poliovirus cultivé sur tissus nerveux de singes, puis inactivé par le formaldéhyde, produisaient des anticorps spécifiques du virus et étaient protégés contre une forte inoculation d'épreuve (20). Elle reproduisait ainsi chez les Primates un résultat obtenu par Hubert Loring (1908-1974) en 1947 chez les Rongeurs avec la souche Lansing de poliovirus. Jonas Salk (1914-1995) allait poursuivre ces travaux en utilisant du virus produit *in vitro* sur culture de tissus de reins de singes. Il mettait au point des techniques d'inactivation au formaldéhyde et montrait que l'on pouvait induire des anticorps contre les trois types de virus chez l'Homme en immunisant avec du vaccin injectable à base de poliovirus tués (21). Convaincue de l'intérêt de ce vaccin potentiel, la Fondation nationale pour la paralysie infantile, à travers ses campagnes de collecte de fonds appelées «*March of Dimes*», allait financer une gigantesque étude incluant 1 800 000 enfants qui recevaient soit le vaccin, soit un placebo. Le laboratoire canadien Connaught à Toronto allait produire les doses vaccinales, ce qui impliquait la mise en œuvre de milliers de litres de surnageant de tissu infecté. Le laboratoire de Thomas Francis (1900-1969) à l'université du Michigan organisait et évaluait de manière indépendante l'étude en termes de protection du vaccin contre la poliomyélite (22). Le 12 avril 1955, la révélation publique des résultats de l'étude mettant en avant l'efficacité du «vaccin Salk» fut un évènement marquant. La demande de vaccins qui allait suivre l'annonce de ce succès devait entraîner quelques déconvenues, dont «l'incident

Cutter» en avril 1955, des lots de vaccins fabriqués par les laboratoires «Cutter» étant mal inactivés : la vaccination d'environ 400 000 enfants provoquera 260 cas de poliomyélite chez les vaccinés et leurs contacts (23). Par ailleurs, la découverte dans des lots de vaccins du virus oncogène SV40 (Simian Virus 40) contaminant des tissus de singes soulevait inquiétudes et polémiques. Cependant, la demande expresse du public pour protéger les enfants contre les épidémies dramatiques de poliomyélite allait assurer le succès des campagnes de vaccination avec le nouveau «vaccin Salk». En France, à l'Institut Pasteur, Pierre Lépine (1901-1989) développait peu après un vaccin injectable similaire dans lequel les souches pathogènes subissaient une double inactivation au formol et à la bêta-propiolactone. Ce «vaccin Lépine» allait être utilisé pendant plusieurs années dans l'hexagone.

B) Le vaccin vivant atténué oral (VPO) d'Albert Sabin.

La ténacité des chercheurs, dont Jonas Salk, qui croyaient à la possibilité de développer un vaccin inactivé injectable contre la poliomyélite avait cependant été battue en brèche par les convictions de beaucoup de virologues qui pensaient, au contraire, que seul un vaccin vivant, comme celui contre la variole ou la fièvre jaune, était à même d'immuniser efficacement et à long terme contre le poliovirus. Parmi eux, Hilary Koprowski (1916-2013) adaptait une souche de poliovirus à la souris qui se révélait après quelques passages chez le rongeur, inoffensive chez les singes y compris chez le chimpanzé. Il montrait par la suite que sa souche était également atténuée et induisait une réponse immunitaire chez des volontaires par voie orale (24). Encouragé par ces résultats, il organisait ou favorisait la vaccination de centaines d'hommes et d'enfants avec des souches atténuées de poliovirus de différents sérotypes, faisant ainsi la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité de son «vaccin oral» (25). Herald Cox (1907-1986), des Laboratoires Lederlé, tentait aussi l'expérience, mais avec moins de succès. En effet, ses souches furent impliquées dans des cas de poliomyélite lors d'essais vaccinaux, montrant leur instabilité phénotypique. Quant à Albert Sabin (1906-1993), il allait s'inspirer de ces travaux pionniers pour développer des souches atténuées correspondantes aux trois sérotypes (appelées usuellement souches Sabin 1, 2 et 3) en effectuant de multiples passages successifs de souches de terrain sur des singes et des cultures de cellules de ces animaux (26). Ces processus se terminaient par une purification par

clonage en plaque de lyse, une technique appliquée communément aux bactériophages et qui venait d'être adaptée aux virus animaux (27). Malgré des essais préalables limités et prometteurs chez l'homme de ce vaccin oral potentiel, le succès aux E.-U des campagnes de vaccination avec le «vaccin Salk» compromettait le financement d'une étude d'ampleur permettant de tester les nouvelles souches atténuées. Albert Sabin et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) arrivaient cependant à convaincre les autorités de l'URSS de l'intérêt du vaccin oral. Ainsi, des millions d'enfants allaient être vaccinés au cours d'essais qui confirmeront l'innocuité et l'efficacité de ce nouveau vaccin (28). Malgré les essais conséquents de vaccins atténués concurrents, c'est le «vaccin Sabin» qui sera finalement breveté en 1961-62 aux E.-U. Quoiqu'il faille assurer une chaîne du froid efficace pour maintenir ses propriétés, sa facilité d'administration par du personnel non médical faisait qu'il allait voler la vedette au «vaccin Salk». L'utilisation des deux vaccins fit baisser rapidement les nombres de nouveaux malades et l'inquiétude sociale dans de

nombreux pays du monde et, en premier lieu, dans les pays développés (Figure 2).

V. LE POLIOVIRUS, UN MODÈLE D'ÉTUDE DES PICORNAVIRUS

Après l'hypothèse émise par Flexner et Lewis que l'agent pathogène était un virus, de nombreuses années passèrent avant que celle d'un agent bactérien soit définitivement abandonnée (29). Une fois les vaccins mis en service, la recherche fondamentale allait prendre en charge les études du poliovirus. Du fait de sa facilité à être produit en grande quantité en culture cellulaire, le poliovirus devenait un modèle d'étude pour le genre *Enterovirus*, pour sa famille *Picornaviridae* (petits virus à ARN), et même pour les autres virus à ARN de polarité positive. La structure tridimensionnelle de la capside de ce virus non enveloppé a été résolue à l'échelle atomique (30). Elle est constituée de 60 trimères de quatre protéines VP1-4 ordonnées en 12 pentamères (Figure 3). La capside contient un

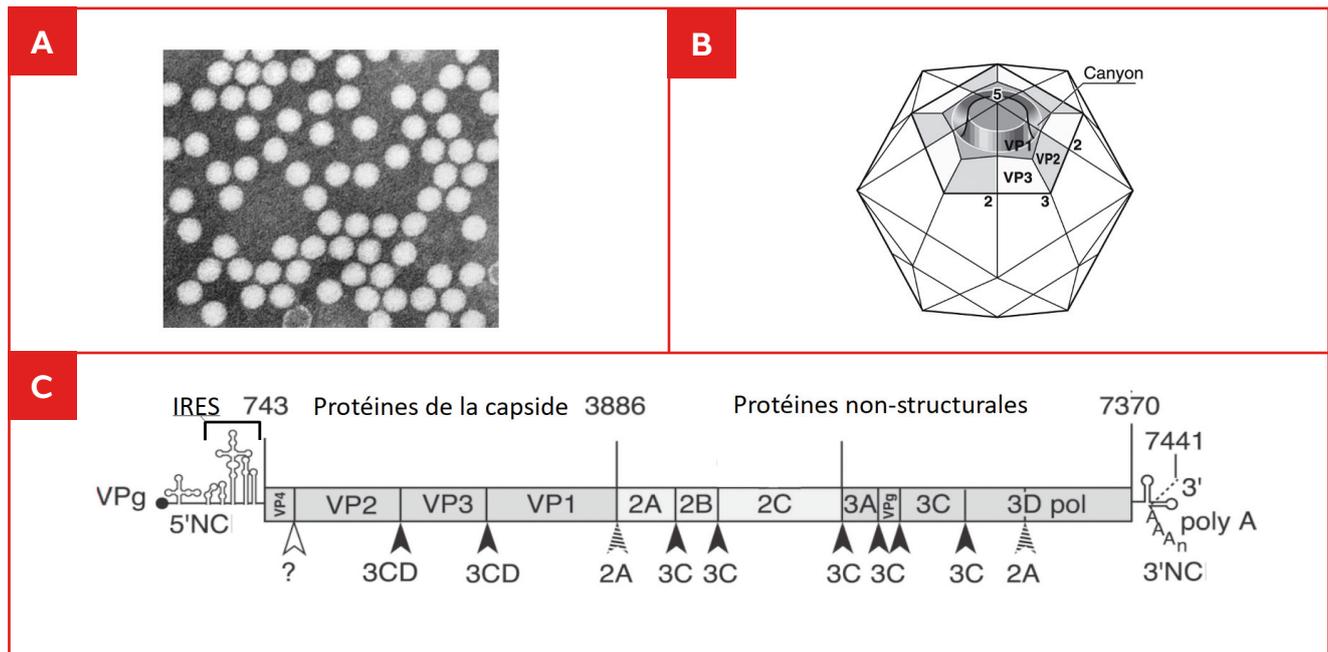


Fig. 3 – Structure du poliovirus et de son génome.

A : image de microscopie électronique à transmission des virions. (source Dr Joseph J. Esposito ; F. A. Murphy. Public Health Image Library. Centers for Disease Control and Prevention- USA).

B : schéma de la structure icosaédrique du poliovirus. Les trimères sont formés par l'association des protéines VP1,-2 et -3. Cinq d'entre eux forment des pentamères. Le virion complet est composé de 12 pentamères. Les axes de symétrie 2, 3 et 5 de la particule sont indiqués. Le «canyon» est une dépression qui entoure l'axe de symétrie 5 et qui participe à la reconnaissance du récepteur humain CD155.

C : la structure de l'ARN génomique viral est schématisée. Sont indiqués la phase ouverte de lecture principale et deux régions non codantes (5'NC et 3'NC), et la protéine VPg qui est liée de manière covalente à l'extrémité 5' de l'ARN polyadénylé. Les positions des principales protéines virales ainsi que les sites de coupure des protéases virales 2A, 3C et 3CD sont reportés. La numérotation des nucléotides correspond à celle de la souche vaccinale Sabin 1.

exemplaire de l'ARN viral dont la structure primaire a été déterminée et qui se révèle similaire pour toutes les souches connues (31). En ce qui concerne la souche vaccinale de type 1, la molécule d'ARN génomique est composée de 7441 nucléotides. Elle est polyadénylée à l'extrémité 3' et liée de manière covalente à une petite protéine virale (VPg) à son extrémité 5'. Un cadre de lecture ouvert de 2207 codons consécutifs code la principale polyprotéine virale. Une fois synthétisée, celle-ci subit des clivages successifs, essentiellement par les protéases virales, ce qui va aboutir à l'individualisation de 12 polypeptides viraux, dont les protéines structurales VP1-4 et la polymérase virale 3D^{pol}. La principale phase ouverte de lecture est encadrée par deux régions 5'- et 3'-non codantes (5'-NC et 3'-NC) qui contribuent à la multiplication du génome viral. En particulier, la région 5'-NC promeut la traduction de la phase ouverte selon un mécanisme d'initiation interne mettant en jeu une région fortement structurée (IRES pour *Internal Ribosomal Entry Site*) (32, 33). Récemment découverte chez certains entérovirus dont les poliovirus, une courte protéine virale (72 résidus) codée par un autre cadre de lecture favoriserait la multiplication virale dans les cellules d'origine intestinale (34). Le récepteur membranaire du poliovirus qui lui permet de pénétrer dans les cellules a été identifié comme étant la molécule CD155, une protéine de la famille des Immunoglobulines. CD 155 est par ailleurs impliquée dans l'adhésion, la prolifération, l'invasion et la migration cellulaire (35, 36). Après libération du génome viral dans le cytoplasme de la cellule infectée, la multiplication virale débute par le clivage de la protéine VPg, ce qui favorise la traduction du génome viral (37). La synthèse et l'individualisation des protéines virales permettent l'inhibition de la synthèse des protéines cellulaires et la formation d'usines virales. Celles-ci se présentent sous la forme de structures vésiculaires intracytoplasmiques, uni- et plurimembranaires, appelées communément « rosettes » et qui sont associées au complexe de réplication génomique (38). Au sein de ce complexe, la réplication débute par la synthèse d'un brin de polarité négative qui va servir de matrice pour engendrer les génomes viraux néo-synthétisés. L'encapsidation des génomes est intimement liée au complexe de réplication des ARN viraux. L'infection déclenche des mécanismes complexes de mort cellulaire par apoptose (39, 40). Une fois assemblés, les virions s'accumulent dans le cytoplasme des cellules infectées sous forme d'inclusions cristallines qui sont libérées par l'éclatement des vacuoles à la surface des cellules

(29, 41). *In vitro*, l'infection peut prendre une forme chronique (42). Cependant, il est généralement admis que la libération massive de nouveaux virions se produit consécutivement à la lyse cellulaire.

Le taux d'erreur élevé des ARN polymérases ARN-dépendantes au cours de la réplication va engendrer une diversité génomique aboutissant à la formation de « quasi-espèces » virales constituées d'un mélange de copies du génome virales ne différant que par quelques nucléotides. Cette hétérogénéité permet au virus de s'adapter rapidement à des changements de contextes ou de tissus différents, en favorisant la croissance du mutant le plus adapté aux nouvelles conditions (43-45). Par ailleurs, comme la plupart des virus constitués d'ARN positif, le poliovirus évolue également par recombinaison génétique intra- ou intertypique (46-48). Ces mécanismes de micro- et macro-évolution affectent les souches virales sauvages, mais aussi les souches atténuées du VPO, ce qui complexifie leur utilisation intensive à l'heure du contrôle et de l'éradication de la maladie (49).

Les études fondamentales sur le poliovirus ont été grandement facilitées par le développement d'outils novateurs. En particulier, la production d'ADN complémentaire à partir de l'ARN du poliovirus a permis de développer l'un des premiers ADN complémentaires génomiques viraux infectieux qui a ouvert le champ de la virologie moléculaire (50). Par ailleurs, les souris transgéniques pour le récepteur humain au poliovirus ont été créées. Elles souffrent, après inoculation parentérale ou intranasale, d'une maladie aux symptômes similaires à ceux de la maladie humaine et constituent un modèle animal de premier plan pour la recherche, mais aussi pour tester l'innocuité des lots de vaccins (51).

VI. ÉRADICATION DE LA MALADIE GRÂCE À LA VACCINATION

Les études fondamentales sur le poliovirus et sa maladie sont toujours allées de pair avec une intense activité de santé publique visant à contrôler la maladie grâce à la vaccination. En particulier, les campagnes menées en Amérique du Sud avaient quasiment éliminé la maladie au milieu des années 1980 (52). Aussi, l'Assemblée mondiale de la Santé, qui souhaitait donner suite au programme ayant permis d'éradiquer la variole humaine, allait en 1988 confier à son bras armé, l'OMS, le soin d'organiser l'éradication de la poliomyélite et de son agent pathogène, grâce à la vaccination (53). L'absence de réservoir animal et le fait que la stabilité de

la structure antigénique des trois sérotypes de poliovirus restreignait le risque d'échappement vaccinal faisaient de la poliomyélite un excellent candidat.

Une fois les avantages et désavantages des deux vaccins disponibles considérés (Tableau), le VPO semblait le mieux à même de mener au succès le programme mondial d'éradication de la poliomyélite (*Global Polio Eradication Initiative*) (54). En effet, en plus d'une immunité sérique similaire à celle induite par le VPI, la solide immunité locale intestinale que le VPO établit chez la personne immunisée permet de limiter non seulement le nombre de malades, mais aussi la transmission interhumaine du virus. Par ailleurs, facile à distribuer, ne nécessitant pas d'injection et d'un faible coût, le vaccin oral était considéré comme idéal pour protéger rapidement les populations. L'exigence logistique de maintenir les doses de VPO dans une chaîne du froid stricte semblait un problème surmontable. De plus, le risque de réversion des souches vaccinales paraissait négligeable, au regard de la prédominance des souches endémiques sauvages contre lesquelles le VPO devait agir.

L'une des pierres angulaires de la stratégie de vaccination associée consistait à assurer une couverture vaccinale élevée de plus de 80% des enfants durant leur première année de vie, avec au moins trois doses de VPO. Par ailleurs, en complément, dans les pays en voie de développement, des «journées nationales de vaccination» étaient organisées régulièrement. Le principe était d'immuniser tous les enfants de moins de 5 ans avec deux doses de VPO à un mois d'intervalle, quel que soit le passif de vaccination de l'enfant. De plus, des campagnes de ratisage, consistant à vacciner en porte à porte, se déroulaient dans des zones où le virus continuait à circuler le plus activement.

VII. UN MODÈLE DE SURVEILLANCE DES MALADIES VIRALES

Pour apprécier l'efficacité des campagnes de vaccination, un réseau mondial de laboratoires de surveillance de la poliomyélite (GPLN, pour *Global Polio Laboratory Network*) a été mis en place en 1989 par l'OMS et les gouvernements des pays (55). Il se compose de plus de 140 laboratoires accrédités par l'OMS et localisés dans 90 pays des six régions

	Avantages	Inconvénients
Vaccin Polio Injectable (VPI)	<ul style="list-style-type: none"> • Confère une immunité humorale protectrice • Innocuité parfaite y compris chez les personnes présentant immunodéficience ou immunosuppression. • Peut être incorporé à d'autres vaccins similaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessite des injections de rappel • Coûteux
Vaccin Polio Oral (VPO)	<ul style="list-style-type: none"> • Confère une immunité humorale et intestinale durable similaire à l'infection naturelle • La vaccination ne nécessite pas de personnel médical • Peu coûteux 	<ul style="list-style-type: none"> • Génétiquement et phénotypiquement instable, peut être la cause de rares cas de poliomyélite associée à la vaccination. • Peut se transmettre au voisinage • Dangereux chez les personnes présentant une immunodéficience ou une immunosuppression.

Tableau - Avantages et inconvénients des deux types de vaccins antipoliomyélitiques.

de l'OMS. Les laboratoires nationaux, régionaux et mondiaux spécialisés dans la poliomyélite suivent les procédures recommandées par l'OMS et des méthodes standardisées (réactifs validés) pour détecter et caractériser les poliovirus. Les résultats sont rapportés aux États respectifs, mais aussi directement à l'OMS. La surveillance vise tous les cas de paralysie flasque aiguë (PFA) survenant chez des individus de moins de 15 ans. Des échantillons de selles sont ainsi collectés chez ces sujets et, éventuellement, chez les enfants vivant à leur contact afin d'y rechercher la présence de poliovirus. La majorité des infections étant asymptomatiques, la surveillance clinique n'est toutefois pas suffisante pour assurer la détection précoce de poliovirus en cas d'introduction dans une région jusqu'alors indemne. Aussi, depuis plusieurs années, la surveillance clinique est complétée par une surveillance environnementale qui consiste à rechercher des poliovirus dans des échantillons d'eaux usées prélevés dans des sites critiques. Les laboratoires isolent le poliovirus et différencient les souches sauvages des souches vaccinales originales et modifiées. Une épidémiologie moléculaire des souches de poliovirus isolées est systématiquement mise en œuvre via le séquençage génomique et l'analyse comparative des séquences nucléotidiques déterminées. Les signatures génétiques des virus permettent de suivre l'évolution, mais aussi la disparition des lignées et sous-lignées virales. Ces analyses sophistiquées mettent également en évidence les importations et exportations de virus et peuvent déceler des lacunes de surveillance. La fiabilité des tests effectués est contrôlée par le biais d'un programme annuel d'accréditation des laboratoires qui comprend des examens sur site des pratiques de travail, des performances et des tests de compétence. Ce réseau, dont la fiabilité est à la hauteur de sa mission finale, «ne pas passer à côté du dernier cas de poliomyélite», est devenu une infrastructure et un modèle de surveillance des maladies d'origine virale. Il est d'ores et déjà sollicité pour la surveillance de la rougeole et intervient en cas de crises épidémiques, de grippe ou de covid-19, par exemple.

VIII. SUCCÈS DES CAMPAGNES D'ÉRADICATION

Lors de la décision prise en 1988 d'organiser un programme visant à éradiquer la poliomyélite grâce à la vaccination, le nombre annuel de cas était évalué à plus de 300 000. La maladie due à des souches virales endémiques sévissait dans plus de

125 pays. Au début des années 2000, la poliomyélite avait considérablement régressé : la maladie restait endémique dans seulement 10 pays, 123 avaient éliminé les souches locales endémiques de virus et 81 d'entre eux étaient déjà certifiés exempts de poliomyélite.

Les progrès allaient par la suite avancer plus lentement. Cependant, entre 1994, année où l'éradication de la poliomyélite était certifiée en Amérique, et 2020, année où l'Afrique était certifiée, trois autres régions administratives de l'OMS étaient déclarées libres de poliomyélite due à des souches sauvages endémiques (Figure 4). Des trois sérotypes de poliovirus, deux étaient officiellement déclarés disparus, le sérotype 2 en 2015 et le sérotype 3 en 2019. Dans la sixième région de l'OMS, la Méditerranée orientale, seuls deux pays, l'Afghanistan et le Pakistan, n'ont pas réussi à ce jour à éliminer leurs souches de poliovirus endémiques. Si ce n'est la situation politique conflictuelle qui depuis plusieurs années empêche une couverture vaccinale suffisante et uniforme, rien ne permet de penser que l'éradication de la poliomyélite due aux virus sauvages ne puisse être atteinte dans ces deux pays.

Au regard des résultats obtenus, il s'avère que le VPO employé de manière extensive a permis de faire disparaître les souches sauvages locales dans la plupart des États. On peut penser que cette efficacité est due essentiellement à l'immunité locale intestinale que les souches vaccinales établissent et qui limite le réservoir des personnes sensibles au virus et sa circulation interhumaine. On ne peut cependant pas complètement exclure l'hypothèse selon laquelle, en occupant à de multiples reprises la niche écologique du virus (le tractus digestif), les souches vaccinales déplacent l'équilibre en leur faveur au détriment des souches sauvages.

IX. LES PROBLÈMES QUI RALENTISSENT ET COMPLEXIFIENT LE PROGRAMME D'ÉRADICATION

Malgré ces progrès indéniables, depuis les années 2000, des problèmes nouveaux, dont certains inattendus, ont rendu le programme d'éradication plus complexe qu'initialement envisagé. Les plus importants sont liés au fait que de nombreux pays ayant fait les efforts nécessaires pour éliminer la maladie rencontrent des difficultés à maintenir une couverture vaccinale élevée. Fragilisés, ils se trouvent à la merci de souches de poliovirus en provenance de pays endémiques.

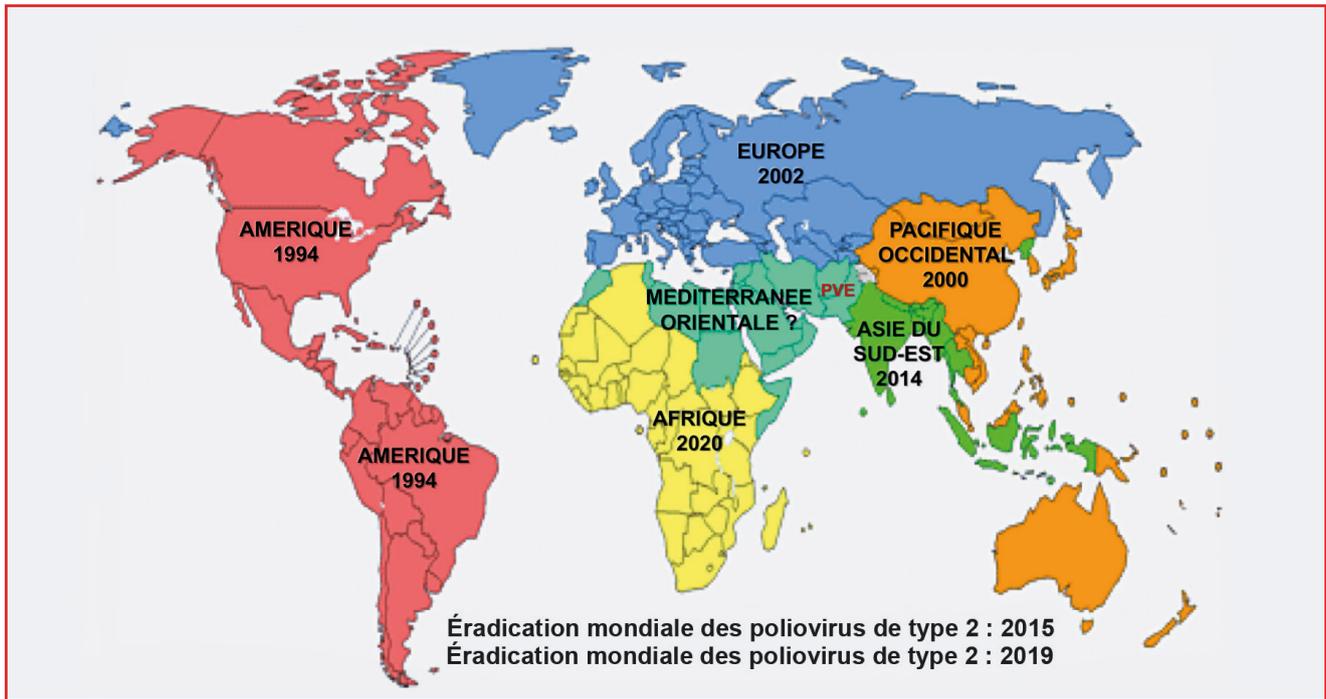


Fig. 4 - Avancées du programme d'éradication de la poliomyélite.

Les six régions administratives de l'OMS sont reportées ainsi que l'année d'officialisation de l'éradication des souches endémiques de poliovirus dans cinq de ces régions. Les deux pays dans la région « Méditerranée Orientale », où sévissent encore des souches de poliovirus endémiques (PVE), Afghanistan et Pakistan, sont indiqués. L'année de certification de la disparition mondiale des souches endémiques est indiquée pour les sérotypes 2 et 3.

Ainsi, en 2003, une rumeur infondée sur les méfaits du vaccin provoqua l'arrêt de la vaccination dans l'État de Kano (Nigeria) pendant plusieurs mois. L'explosion rapide du nombre de cas dans cette zone allait être la cause de la réinfection en Afrique subsaharienne d'une dizaine de pays voisins qui avaient précédemment éradiqué le poliovirus (56). Cette épidémie, qui mettait en évidence la fragilité de la couverture vaccinale dans cette région de l'Afrique, a requis l'organisation en urgence de campagnes de vaccination massives. Cet épisode souligne, entre autres, l'extraordinaire capacité du poliovirus à se propager dans les populations dès que la pression vaccinale faiblit.

Les souches de poliovirus endémiques nigérianes de type 1 allaient également réinfecter l'Indonésie en 2005 après 10 ans de rémission. Les signatures génétiques des souches permettaient de retracer le trajet du virus. Celui-ci s'était ainsi propagé au Soudan, en Arabie saoudite, et avait ensuite atteint l'Indonésie où il allait être à l'origine de 299 cas de poliomyélite (57). Les pèlerins se rendant à la Mecque qui avaient été incriminés dans le transport involontaire probable du virus allaient par la suite être soumis à une obligation vaccinale (58).

Par ailleurs, en 2010, en dépit du fait que la région OMS Europe ait été déclarée exempte de poliomyélite (2002), plus de 450 cas étaient dénombrés au Tadjikistan. Le poliovirus impliqué provenait de l'État de l'Uttar Pradesh en Inde, pays encore endémique pour la maladie à cette époque (59).

Un autre cas insidieux d'importation a été rapporté en Israël, nation certifiée exempte de poliomyélite en juin 2002, comme le reste de la région OMS Europe à laquelle le pays est rattaché. Cependant, en 2013, un virus de la poliomyélite de type 1 sauvage a été isolé dans 15 sites différents, à partir d'échantillons d'eaux usées prélevés dans le cadre d'une surveillance environnementale de routine des virus entériques (60). L'analyse d'échantillons spécifiques a indiqué l'introduction du poliovirus en février 2013, en provenance du Pakistan via l'Égypte. Malgré une couverture vaccinale efficace avec le VPI (95% de la population ayant reçu au moins 3 doses) qui a permis de prévenir la poliomyélite dans le pays, seule une vaccination supplémentaire nationale avec le VPO, à partir d'août 2013, a facilité la disparition du poliovirus de l'environnement et stoppé sa circulation dans cette population. Cette « épidémie silencieuse » confirme que le VPI, malgré

son efficacité à prévenir la maladie, est, contrairement au VPO, peu efficace à limiter la circulation interhumaine du poliovirus. Cet épisode devrait alerter les pays développés, dont les populations sont aujourd'hui essentiellement immunisées avec le VPI, sur le fait qu'ils sont toujours à même d'être le siège d'une circulation silencieuse interhumaine de virus après importation de poliovirus depuis un pays endémique (61). C'est pour cette raison que l'OMS encourage la surveillance de routine des poliovirus dans les eaux usées, y compris dans les pays développés.

Un autre problème lié à la faible couverture vaccinale est dû à la dérive génétique et phénotypique des souches du VPO. En effet, lorsque celles-ci peuvent circuler à long terme chez des enfants non-vaccinés, elles acquièrent alors des modifications génétiques qui changent leur phénotype

jusqu'à les rendre neurovirulentes. Ces souches pathogènes d'origine vaccinale et qu'on dénomme PVDV pour «poliovirus dérivés du vaccin» ont été détectées pour la première fois à Haïti et en République dominicaine sur l'île d'Hispaniola en 2000 (62). Par la suite, de multiples épidémies dues à ces PVDV ont été rapportées, notamment à Madagascar et aux Philippines (63, 64). Avec l'extinction de la plupart des souches sauvages, ces PVDV sont aujourd'hui présents dans de nombreux pays en voie de développement qui ne maintiennent pas une couverture vaccinale élevée et sont à l'origine de la majorité des cas de poliomyélite dans le monde (Figure 5).

Les virus impliqués dans ces épidémies ont des caractéristiques similaires à celles des souches sauvages. En particulier, le pourcentage de

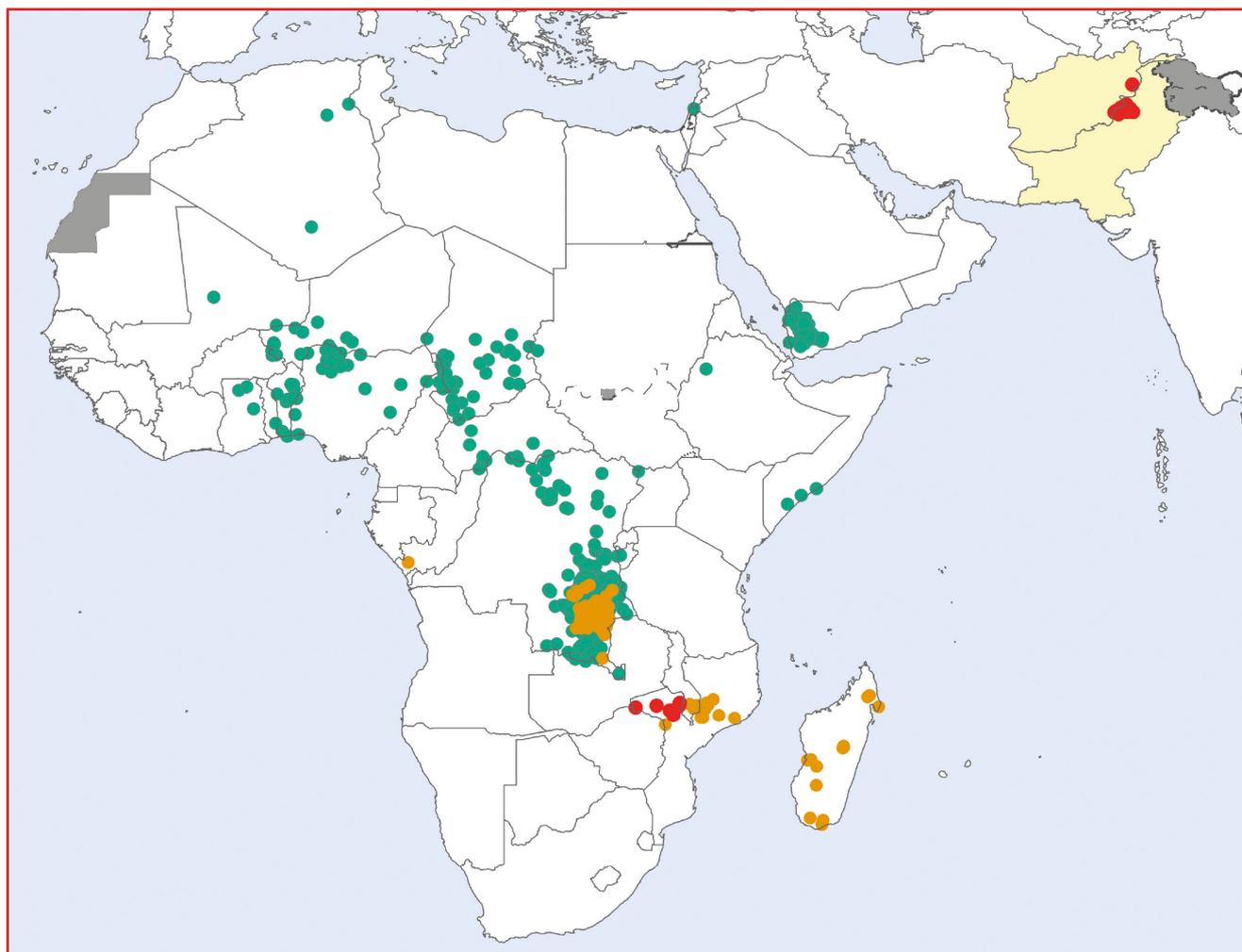


Fig. 5 - Cas de poliomyélite rapportés au cours de 12 derniers mois.

Les points rouges indiquent les cas de poliomyélite dus au poliovirus de type 1 en Afghanistan et Pakistan (pays en jaune sur la carte) et les cas d'importation au Mozambique. Les cas de poliomyélite causés par des souches pathogènes dérivées du vaccin (PVDV) sont reportés pour le type 1 en orange et pour le type 2 en vert (OMS, 29 mars 2023).

personnes développant la maladie ainsi que la gravité de celle-ci sont similaires pour les PVDV et les souches sauvages (65). Ces virus présentent des modifications génétiques par rapport aux souches vaccinales originales, surtout au niveau des déterminants de l'atténuation. Ainsi, des mutations affectent généralement le déterminant essentiel, localisé dans la région 5'-NC du génome des trois souches vaccinales, qui limite la traduction du génome viral, spécialement dans les cellules nerveuses (66). Il convient de souligner que ce déterminant peut être également modifié par recombinaison génétique. En effet, une particularité des génomes des PVDV est d'être, dans la plupart des cas, le produit de la recombinaison génétique entre les souches vaccinales et d'autres virus, notamment des coxsackievirus qui appartiennent à la même espèce que le poliovirus, les entérovirus de l'espèce C (Figure 6). Cette caractéristique des PVDV souligne le fait que le poliovirus évolue par mutations et recombinaison génétique intra- et

intertypique, au contact de virus de son espèce qui occupent la même niche écologique du tractus intestinal humain (47). Ces événements génétiques contribuent à l'acquisition du caractère pathogène des PVDV (67, 68).

Cependant, la structure antigénique de la capside des souches vaccinales n'est que marginalement modifiée dans les PVDV, ce qui fait qu'une campagne de vaccination utilisant les souches vaccinales dont ils sont issus suffit à arrêter leur circulation. Mais paradoxalement, l'utilisation d'une souche vaccinale entretient également les conditions qui favorisent la réémergence de PVDV si la couverture vaccinale n'est pas maintenue à un niveau suffisant pour empêcher la transmission interhumaine du virus.

Enfin, le dernier problème qui pourrait complexifier le programme d'éradication est lié aux personnes atteintes de troubles d'immunodéficiência primaire, en particulier ceux affectant le système des cellules B. En effet, ces sujets courent un risque considé-

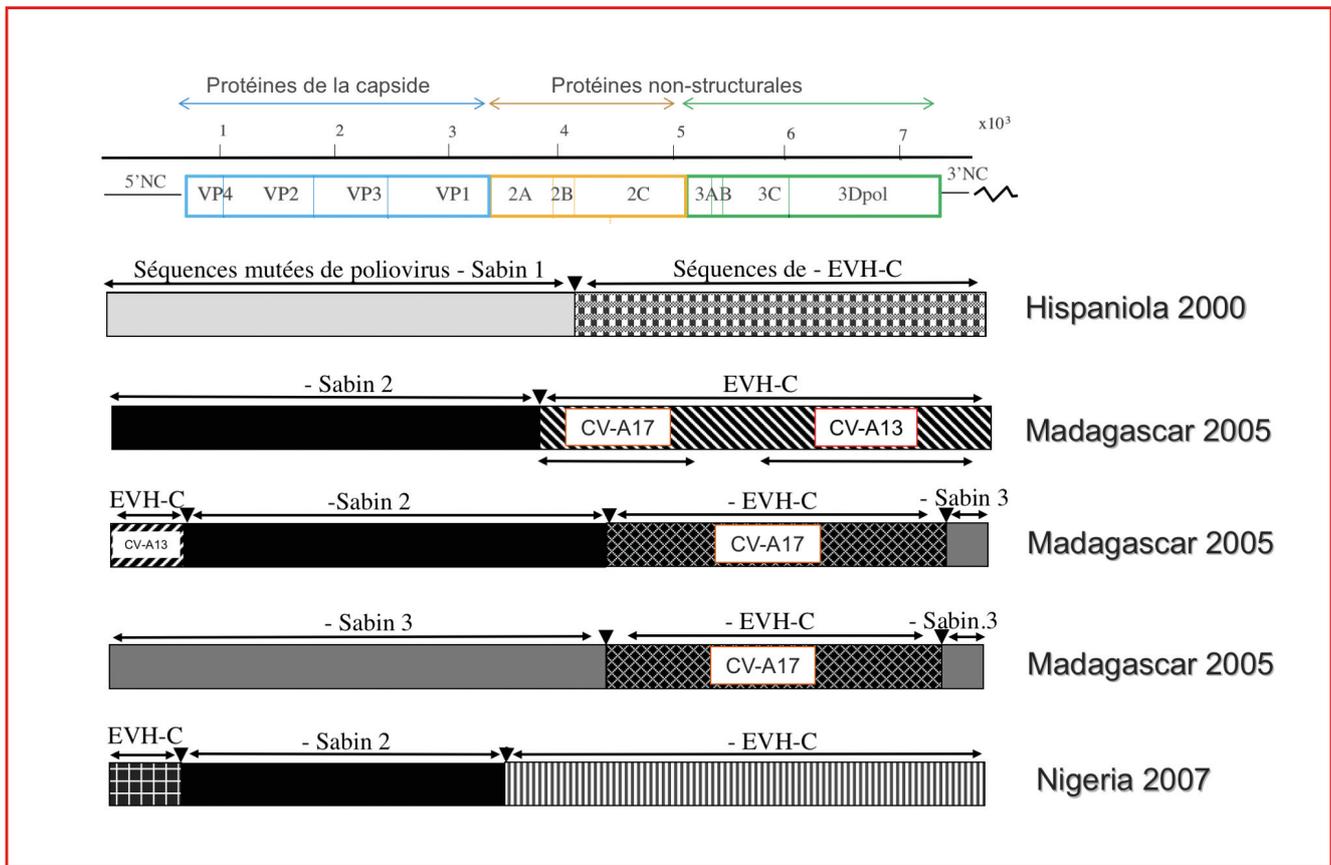


Fig. 6 - Structure schématique recombinante du génome de cinq poliovirus pathogènes dérivés du vaccin. Le pays d'origine et l'année d'apparition de ces virus sont indiqués. Les parties génomiques dérivées de la souche vaccinale originale, mais portant des mutations, ainsi que les parties ayant pour origine des souches d'entérovirus non-polio humains de l'espèce C (EVH-C) sont reportés. Lorsque ces EVH-C sont connus, leur nom est indiqué : il s'agit de coxsackievirus A13 et A17 pour les souches de Madagascar (d'après [48, 62, 74]).

blement accru de poliomyélite paralytique et peuvent excréter le poliovirus de manière chronique. Elles pourraient ainsi entretenir le réservoir de virus (69). Si l'excrétion chronique de poliovirus reste un évènement rare, une surveillance particulière est toujours de mise. Par ailleurs, aucun traitement antiviral efficace n'est à l'heure actuelle disponible pour traiter ces individus excréteur chroniquement du poliovirus.

X. LE FUTUR DU PROGRAMME D'ÉRADICATION

Les progrès accomplis jusqu'à maintenant dans le contrôle de la poliomyélite, notamment l'élimination presque complète des souches sauvages de poliovirus et le fait que les régions concernées soient déclarées exemptes de poliomyélite, incitent paradoxalement certains pays « fragiles » à négliger le maintien d'une couverture vaccinale élevée. Cela favorise ainsi la réinfection des populations par un poliovirus et l'émergence et la circulation des PVDV. Les poussées épidémiques mondiales dues à d'autres virus humains comme les virus grippaux, le virus Ebola ou, plus récemment, le coronavirus SARS-CoV-2 déstabilisent les systèmes de santé dans les pays en voie de développement, entraînant généralement une baisse de la couverture vaccinale contre la poliomyélite. Cette situation favorise la réinfection avec des souches sauvages en provenance de pays endémiques, mais surtout crée, aujourd'hui, les conditions favorables à l'émergence des PVDV.

La mise en évidence récente (2022), grâce à la surveillance environnementale, de la circulation silencieuse de ces PVDV dans des pays développés à New York, Londres ou Jérusalem, rappelle un épisode similaire rapporté en Israël en 2013 (70). Les populations vaccinées avec le VPI restent mal protégées contre l'infection intestinale du poliovirus. Or, la circulation du virus met en danger les personnes fragiles et les minorités non-vaccinées qui, par ailleurs, en sont éventuellement à l'origine. Cela laisse entrevoir la nécessité d'encourager la vaccination dans ces pays développés et d'organiser des campagnes d'immunisation, quitte à réintroduire, si nécessaire, des doses de vaccin vivant.

Considérant les épisodes récurrents de faible couverture vaccinale dans beaucoup de pays en voie de développement et les problèmes associés à l'un ou l'autre des deux vaccins, il est apparu nécessaire de concevoir de nouveaux vaccins contre la poliomyélite. L'un d'entre eux, développé avec l'aide financière de la Fondation Bill et Melinda Gates,

a consisté à modifier la souche de type 2 du VPO (nOPV2) afin de la stabiliser génétiquement (71). Pour cela, les inventeurs ont essentiellement transformé la structure de la région 5'-NC, dans l'intention d'empêcher toute modification du déterminant majeur d'atténuation, et introduit des mutations et des remaniements génétiques pour rendre la polymérase plus fidèle et de limiter les évènements de recombinaison (72). Des souches similaires de type 1 et 3 sont actuellement en développement. La création d'une nouvelle souche stabilisée génétiquement sur la base de nombreuses données fondamentales représente « une première » ouvrant la voie à la création de nouveaux vaccins viraux vivants sophistiqués.

Cette nouvelle souche vaccinale nOPV2 est aujourd'hui d'une grande utilité au sein du programme (73). En effet, les tentatives de limiter l'émergence de PVDV de type 2 (PVDV2), la plus fréquente, ont consisté, au regard de la disparition officielle des souches sauvages correspondantes, à arrêter en 2014 l'utilisation de la souche vaccinale correspondante du VPO (utilisation de vaccin bivalent). Pour prévenir toute réémergence accidentelle de souches de type 2 d'origine sauvage ou vaccinale, une dose de vaccin trivalent inactivé chez tous les enfants a été introduite. Malgré ces mesures prises mondialement de manière coordonnée, les souches de PVDV2 ont malheureusement continué à émerger. Dans ces cas-là, seule l'utilisation de vaccin vivant de type 2 permet de stopper la circulation de ces PVDVs. Comme indiqué précédemment, l'emploi de la souche vaccinale de type 2 originale risquerait de créer une boucle infernale. Aussi, l'utilisation de la nouvelle souche stabilisée nOPV2 prend ici tout son sens. Il faut espérer que ce type de mesure suffira à enrayer l'émergence des PVDVs et les cas de poliomyélite associés, dernier obstacle de taille vers l'éradication. Par ailleurs, parallèlement, l'OMS a encouragé les pays développés à utiliser exclusivement le VPI.

Maintenir une couverture vaccinale élevée contre la poliomyélite partout dans le monde, y compris dans les pays où le virus a disparu, et parfaire la surveillance des cas de poliomyélite (PFA) et du virus dans l'environnement resteront les deux axes primordiaux du programme d'éradication jusqu'à son aboutissement. Par ailleurs, une réglementation stricte concernant la destruction ou la sécurisation des lots de poliovirus et des échantillons susceptibles d'en contenir dans les laboratoires et les manufactures de vaccins (*Global Action Plan IV*) a récemment été mise en place afin de prévenir les lâchés accidentels de virus dans l'environnement (53).

XI. CONCLUSION

Le programme d'éradication de la poliomyélite a d'ores et déjà parcouru un chemin considérable en trouvant la voie pour éradiquer les souches endémiques de poliovirus et en créant un système de surveillance viral mondial, sophistiqué et fiable dont les concepts, les outils et l'infrastructure sont applicables et disponibles à d'autres agents pathogènes et maladies humaines.

Au regard de la fulgurance avec laquelle le poliovirus peut diffuser dans les populations humaines peu ou non vaccinées, comme au Nigeria en 2003, et tant que des souches virales sauvages circuleront ou que des souches vaccinales génétiquement instables seront employées, il sera nécessaire de maintenir une pression vaccinale mondiale permettant de limiter la circulation et la diffusion du poliovirus aussi bien localement que mondialement. Restreindre la circulation du virus est en effet la seule garantie pour prévenir des épidémies d'une ampleur considérable lors des épisodes récurrents et inévitables dans les pays où les conjonctures sociales, politiques ou épidémiques réduisent la couverture vaccinale. À l'heure actuelle, seul un vaccin vivant est à même d'établir l'immunité intestinale requise pour contraindre la circulation du virus, au moins dans les pays en voie de développement. Or, des conditions optimales de couverture vaccinale devraient faire disparaître les souches

virales comme cela a été le cas pour les souches endémiques de poliovirus.

Ces considérations nous amènent à penser que les moyens considérables visant à «éradiquer la poliomyélite» ne sont de fait que les moyens nécessaires pour un «contrôle de la maladie» efficace. En ce sens, contrôle ou éradication ne diffèrent guère que par les éléments de communication permettant de collecter les fonds, les moyens et le personnel indispensables pour protéger les enfants du monde d'un dramatique et irréversible handicap. Les événements récents qui ont nécessité le développement de nouvelles souches vaccinales nous rappellent que la recherche reste un des facteurs essentiels vers le succès de cet ambitieux programme novateur de santé publique visant à faire disparaître (à contrôler) une maladie neurologique et son agent entérique.

Conflit d'intérêts : FD a été responsable d'un Centre Collaborateur de l'OMS sur les entérovirus et d'un laboratoire spécialisé du Réseau Mondial des Laboratoires de la Poliomyélite (*Global Polio Lab Net*) de l'initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (*Global Polio Eradication Initiative*) à l'Institut Pasteur jusqu'en 2018. MB est actuellement responsable de ces deux entités. Le contenu de cet article représente les idées personnelles des deux auteurs, et non les positions officielles de leurs institutions passées ou présentes.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Seytre B, Shaffer M. Histoire de l'éradication de la poliomyélite - les maladies meurent aussi. PUF, Paris ; 2004 : 168 p.
- (2) Eggers HJ. Milestones in early poliomyelitis research (1840 to 1949). *J Virol* 1999 ; **73**(6) : 4533-5.
- (3) Blondel B, Couderc T, Delpyroux F. Enteroviruses. In *Encyclopedia of the Neurological Sciences* (2nd ed.), R. B. Daroff & M. J. Aminoff (Eds). Academic Press Inc. 2014 ; **2** : 65-9.
- (4) Galassi FM, Habicht ME, Rühli FJ. Poliomyelitis in Ancient Egypt? *Neurol Sci* 2017 ; **38** : 375.
- (5) Chastel C. Quand les momies égyptiennes nous parlaient des infections qui les tourmentaient. *Hist Sci Méd* 2004 ; **38** : 147-55.
- (6) Alam MM, Ikram A, Mahmood N, Sharif S, Shaukat S, Fatmi MQ, et al. Conserved antigenic structure of contemporary wild poliovirus type 1 strains endemic in Pakistan. *J Infect Dis* 2022 ; **226** : 843-51.
- (7) Trevelyan B, Smallman-Raynor M, Cliff AD. The spatial dynamics of poliomyelitis in the United States: from epidemic emergence to vaccine-induced retreat, 1910-1971. *Ann Assoc Am Geogr* 2005 ; **95** : 269-93.
- (8) Slutsky AS. History of mechanical ventilation. From Vesalius to ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 ; **191** : 1106-15.
- (9) Polio-France-Glip. Syndrome post-polio. 2023. (<https://www.polio-france.org/>). (Accessed April 3 2023).
- (10) Landsteiner K, Popper E. Übertragung der Poliomyelitis acuta auf Affen. *Zeitschr Immunitätsforsch* 1909 ; **2** : 377-90.
- (11) Landsteiner K, Levaditi C. La transmission de la paralysie infantile aux singes. *C R Soc Biol* 1909 ; **67** : 592-4.
- (12) Flexner S, Lewis PA. The transmission of acute poliomyelitis to monkeys. *JAMA* 1909 ; **53** : 1639.
- (13) Flexner S, Lewis PA. Experimental epidemic poliomyelitis in monkeys. *J Exp Med* 1910 ; **12** : 227-55.
- (14) Sabin AB, Ward R. The natural history of human poliomyelitis : I. Distribution of virus in nervous

- and non-nervous tissues. *J Exp Med* 1941; **73**(6) : 771-93.
- (15) Bodian D. Emerging concept of poliomyelitis infection. *Science* 1955; **122**(3159) : 105-8.
- (16) Hammon WM, Coriell LL, Wehrle PF, Stokes J Jr. Evaluation of Red Cross gamma globulin as a prophylactic agent for poliomyelitis. IV. Final report of results based on clinical diagnoses. *J Am Med Assoc* 1953; **151** : 1272-85.
- (17) Bodian D. Immunologic classification of poliomyelitis viruses. I. A cooperative program for the typing of one hundred strains. *Am J Hyg* 1951; **54** : 191-204.
- (18) Armstrong C. Successful transfer of the Lansing strain of poliomyelitis virus from the cotton rat to the white mouse. *Publ Health Rep* 1939; **54** : 2302-5.
- (19) Enders JF, Weller TH, Robbins FC. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. *Science* 1949; **109** : 85-7.
- (20) Morgan IM. Immunization of monkeys with formalin-inactivated poliomyelitis viruses. *Am J Hyg* 1948; **48** : 394-406.
- (21) Salk JE. Studies in human subjects on active immunization against poliomyelitis. I. A preliminary report of experiments in progress. *J Am Med Assoc* 1953; **151** : 1081-98.
- (22) Francis T, Jr., Korns RF. Evaluation of 1954 field trial of poliomyelitis vaccine: synopsis of summary report. *Am J Med Sci* 1955; **229** : 603-12.
- (23) Nathanson N, Langmuir AD. The Cutter Incident. Poliomyelitis following formaldehyde - inactivated poliovirus vaccination in the United States during the spring of 1955. I. Background. *Am J Hyg* 1963; **78** : 16-28.
- (24) Koprowski H, Jervis GA, Norton TW. Immune responses in human volunteers upon oral administration of a rodent-adapted strain of poliomyelitis virus. *Am J Hyg* 1952; **55** : 108-24.
- (25) Koprowski H. Immunization of man against poliomyelitis with attenuated preparations of living virus. *Ann N Y Acad Sci* 1955; **61** : 1039-49.
- (26) Sabin AB, Boulger, LR. History of Sabin attenuated poliovirus oral live vaccine strains. *J Biol Stand* 1973; **1** : 115-8.
- (27) Dulbecco R, Vogt M. Some problems of animal virology as studied by the plaque technique. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1953; **18** : 273-9.
- (28) Horstmann DM. The Sabin live poliovirus vaccination trials in the USSR, 1959. *Yale J Biol Med* 1991; **64** : 499-512.
- (29) Blinzinger K, Simon J, Magrath D, Boulger L. Poliovirus crystals within the endoplasmic reticulum of endothelial and mononuclear cells in the monkey spinal cord. *Science* 1969; **163** : 1336-7.
- (30) Hogle JM, Chow M, Filman DJ. Three-dimensional structure of poliovirus at 2.9 Å resolution. *Science* 1985; **229** : 1358-65.
- (31) Kitamura N, Semler BL, Rothberg PG, Larsen GR, Adler CJ, Dorner AJ, et al. Primary structure, gene organization and polypeptide expression of poliovirus RNA. *Nature* 1981; **291** : 547-53.
- (32) Andino R, Boddeker N, Silvera D, Gamarnik AV. Intracellular determinants of picornavirus replication. *Trends Microbiol* 1999; **7** : 76-82.
- (33) Pelletier J, Sonenberg N. Internal initiation of translation of eukaryotic mRNA directed by a sequence derived from poliovirus RNA. *Nature* 1988; **334** : 320-5.
- (34) Guo H, Li Y, Liu G, Jiang Y, Shen S, Bi R, et al. A second open reading frame in human enterovirus determines viral replication in intestinal epithelial cells. *Nat Commun* 2019; **10** : 4066.
- (35) Mendelsohn CL, Wimmer E, Racaniello VR. Cellular receptor for poliovirus: molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily. *Cell* 1989; **56** : 855-65.
- (36) Brandenburg B, Lee LY, Lakadamyali M, Rust MJ, Zhuang X, Hogle JM. Imaging poliovirus entry in live cells. *PLoS Biol* 2007; **5** : e183.
- (37) Virgen-Slane R, Rozovics JM, Fitzgerald KD, Ngo T, Chou W, van der Heden van Noort GJ, et al. An RNA virus hijacks an incognito function of a DNA repair enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; **109** : 14634-9.
- (38) Bienz K, Egger D, Pasamontes L. Association of polioviral proteins of the P2 genomic region with the viral replication complex and virus-induced membrane synthesis as visualized by electron microscopic immunocytochemistry and autoradiography. *Virology* 1987; **160** : 220-6.
- (39) Blondel B, Colbère-Garapin F, Couderc T, Wirotius A, Guivel-Benhassine F. Poliovirus, pathogenesis of poliomyelitis, and apoptosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2005; **289** : 25-56.
- (40) Girard S, Couderc T, Destombes J, Thiesson D, Delpeyroux F, Blondel B. Poliovirus induces apoptosis in the mouse central nervous system. *J Virol* 1999; **73** : 6066-72.
- (41) Bienz K, Egger D, Wolff DA. Virus replication, cytopathology, and lysosomal enzyme response of mitotic and interphase Hep-2 cells infected with poliovirus. *J Virol* 1973; **11** : 565-74.
- (42) Colbère-Garapin F, Christodoulou C, Crainic R, Pelletier I. Persistent poliovirus infection of human neuroblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; **86** : 7590-4.
- (43) Vignuzzi M, Stone JK, Arnold JJ, Cameron CE, Andino R. Quasispecies diversity determines pathogenesis through cooperative interactions in a viral population. *Nature* 2006; **439** : 344-8.
- (44) Holland J, Spindler K, Horodyski F, Grabau E, Nichol S, Vande Pol SB. Rapid evolution of RNA genomes. *Science* 1982; **215** : 1577-85.
- (45) Domingo E, Martínez-Salas E, Sobrino F, de la Torre JC, Portela A, Ortín J, et al. The quasispecies (extremely heterogeneous) nature of viral RNA genome populations: biological relevance--a review. *Gene* 1985; **40** : 1-8.
- (46) Combélas N, Holmblat B, Joffret ML, Colbère-Garapin F, Delpeyroux F. Recombination between poliovirus and coxsackie A viruses of species c: a

- model of viral genetic plasticity and emergence. *Viruses* 2011 ; **3** : 1460-84.
- (47) Muslin C, Mac Kain A, Bessaud M, Blondel B, Delpeyroux F. Recombination in enteroviruses, a multi-step modular evolutionary process. *Viruses* 2019 ; **11** : 859.
- (48) Rakoto-Andrianarivelo M, Guillot S, Iber J, Balanant J, Blondel B, Riquet F, et al. Co-circulation and evolution of polioviruses and species C enteroviruses in a district of Madagascar. *PLoS Pathog* 2007 ; **3** : e191.
- (49) Blondel B, Autret A, Brisac C, Pelletier I, Martin-Latit S, Jegouic S, et al. [Genetic evolution of poliovirus: success and difficulties in the eradication of paralytic poliomyelitis]. *Med Trop (Mars)* 2008 ; **68** : 189-202.
- (50) Racaniello VR, Baltimore D. Cloned poliovirus complementary DNA is infectious in mammalian cells. *Science* 1981 ; **214** : 916-9.
- (51) Ren RB, Costantini F, Gorgacz EJ, Lee JJ, Racaniello VR. Transgenic mice expressing a human poliovirus receptor: a new model for poliomyelitis. *Cell* 1990 ; **63** : 353-62.
- (52) Olivé JM, de Quadros CA. [Eradication of poliomyelitis from the American continent]. *Sante* 1994 ; **4** : 151-5.
- (53) World Health Organization. Poliomyelitis. https://www.who.int/health-topics/poliomyelitis/#tab=tab_1; Accessed 3 Avril 2023.
- (54) Global Polio Eradication Initiative. <https://polioeradication.org/>; Accessed 2023.
- (55) Global Polio Eradication Initiative. The Global Polio Laboratory Network. 2023. <https://polioeradication.org/polio-today/polio-now/surveillance-indicators/the-global-polio-laboratory-network-gpln/>; Accessed 03/03/2023 2023.
- (56) World Health Organization. Poliomyelitis eradication in Africa—update on importations. *Wkly Epidemiol Rec* 2004 ; **79** : 253-4.
- (57) World Health Organization. Resurgence of wild poliovirus type 1 transmission and effect of importation into polio-free countries, 2002-2005. *Wkly Epidemiol Rec* 2006 ; **81** : 63-8.
- (58) Wilder-Smith A, Leder K, Tambyah PA. Importation of poliomyelitis by travelers. *Emerg Infect Dis* 2008 ; **14** : 351-2; author reply 352.
- (59) World Health Organization Country Office Tajikistan; WHO Regional Office for Europe ; European Centre for Disease P. Outbreak of poliomyelitis in Tajikistan in 2010: risk for importation and impact on polio surveillance in Europe? *Euro Surveill* 2010 ; **15** : 19558.
- (60) Anis E, Kopel E, Singer SR, Kaliner E, Moerman L, Morand-Giland J, et al. Insidious reintroduction of wild poliovirus into Israel, 2013. *Euro Surveill* 2013 ; **18** : 20586.
- (61) Yaari R, Kaliner E, Grotto I, Katriel G, Morand-Giland J, Sofer D, et al. Modeling the spread of polio in an IPV-vaccinated population: lessons learned from the 2013 silent outbreak in southern Israel. *BMC Med* 2016 ; **14** : 95.
- (62) Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, Burns C, Shaw J, Garib Z, et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 2002 ; **296** : 356-9.
- (63) Rousset D, Rakoto-Andrianarivelo M, Razafindratsimandresy R, Randriamanalina B, Guillot S, Balanant J, et al. Recombinant vaccine-derived poliovirus in Madagascar. *Emerg Infect Dis* 2003 ; **9** : 885-7.
- (64) Shimizu H, Thorley B, Paladin FJ, Brussen KA, Stambos V, Yuen L, et al. Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001. *J Virol* 2004 ; **78** : 13512-21.
- (65) Jenkins HE, Aylward RB, Gasasira A, Donnelly CA, Mwanza M, Corander J, et al. Implications of a circulating vaccine-derived poliovirus in Nigeria. *N Engl J Med* 2010 ; **362** : 2360-9.
- (66) Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpeyroux F, Shimizu H, Nathanson N, et al. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull World Health Organ* 2004 ; **82** : 16-23.
- (67) Bessaud M, Joffret ML, Blondel B, Delpeyroux F. Exchanges of genomic domains between poliovirus and other cocirculating species C enteroviruses reveal a high degree of plasticity. *Sci Rep* 2016 ; **6** : 38831.
- (68) Jegouic S, Joffret ML, Blanchard C, Riquet FB, Perret C, Pelletier I, et al. Recombination between polioviruses and co-circulating Coxsackie A viruses: role in the emergence of pathogenic vaccine-derived polioviruses. *PLoS Pathog* 2009 ; **5** : e1000412.
- (69) Li L, Ivanova O, Driss N, Tiongo-Recto M, da Silva R, Shahmahmoodi S, et al. Poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders: summary of a seven-country study series. *J Infect Dis* 2014 ; **210** : S368-72.
- (70) Graham F. Daily briefing: polio outbreaks in New York, London and Jerusalem. *Nature* 2022 ; doi: 10.1038/d41586-022-02306-6.
- (71) Bessaud M. [New oral polio vaccine: a turning point for the global polio eradication initiative?]. *Med Trop Sante Int* 2021 ; **1** : mtsi.2021.191.
- (72) Yeh MT, Bujaki E, Dolan PT, Smith M, Wahid R, Konz J, et al. Engineering the live-attenuated polio vaccine to prevent reversion to virulence. *Cell Host Microbe* 2020 ; **27** : 736-51. e8.
- (73) Martin J, Burns CC, Jorba J, Shulman LM, Macadam A, Klapsa D, et al. Genetic characterization of novel oral polio vaccine type 2 viruses during initial use phase under emergency use listing - worldwide, march-october 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022 ; **71** : 786-90.
- (74) Burns CC, Shaw J, Jorba J, Bukbuk D, Adu F, Gumede N, et al. Multiple independent emergences of type 2 vaccine-derived polioviruses during a large outbreak in northern Nigeria. *J Virol* 2013 ; **87** : 4907-22.