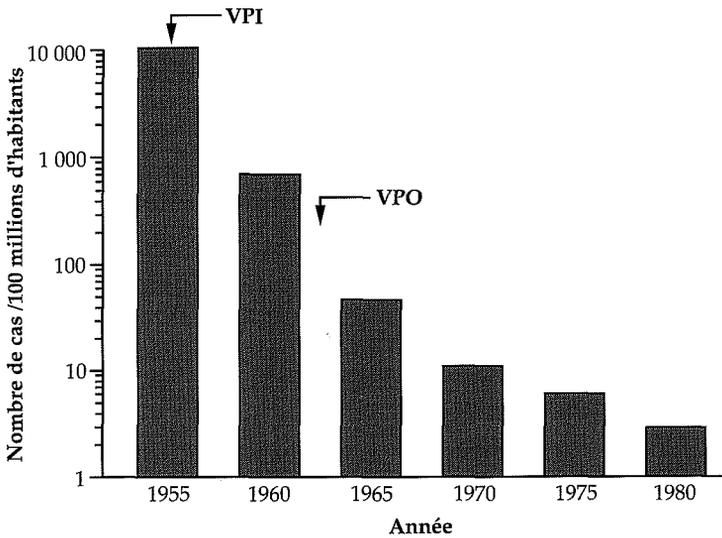


# Eradication de la poliomyélite

Le poliovirus, virus neuropathogène transmis par voie digestive, est l'agent causal de la poliomyélite paralytique qui se caractérise par des paralysies flasques aiguës (PFA) irréversibles, mortelles dans 10 % des cas, associées à une atrophie musculaire de la zone paralysée.

Deux vaccins, le vaccin antipoliomyélitique injectable (VPI), composé de virus inactivés, et le vaccin oral (VPO), constitué de souches virales atténuées, ont été intensivement utilisés dès leur mise à disposition, ce qui a permis de réduire considérablement le taux de morbidité dans les pays industrialisés. Il pouvait atteindre 1 cas pour 2 700 habitants lors des dernières grandes épidémies des années cinquante (Strebel et coll., 1992) et est passé à moins de 1 cas pour 10 millions dans les années soixante-dix (figure 1) (Minor, 1992).



**Figure 1 : Incidence de la poliomyélite aux Etats-Unis de 1955 à 1980. Effet dû à l'introduction du vaccin inactivé (VPI) et du vaccin oral (VPO).**

L'efficacité des vaccins disponibles et l'importance des données biologiques réunies sur le poliovirus ont permis à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de lancer en 1988 un programme de vaccination visant à éradiquer la poliomyélite paralytique pour l'an 2000 (WHO, 1988). Depuis, des progrès considérables ont été réalisés en vue d'améliorer la couverture vaccinale

mondiale. La première étape du programme consiste à éliminer du globe les cas de maladie dus à la circulation des souches sauvages. Elle pourrait être atteinte au début du troisième millénaire et c'est ainsi que l'éradication de la poliomyélite a été certifiée en 1994 sur le continent américain (Hull et coll., 1997). Il s'agit maintenant de mettre sur pied des campagnes intensives de vaccination et de surveillance dans les régions où sévit encore la maladie (en particulier en Afrique et en Asie du Sud-Est). La dernière phase du programme vise à arrêter toute vaccination après la disparition du virus sauvage mais cet objectif se heurte à de nombreux problèmes pratiques et théoriques liés à l'emploi des souches atténuées du VPO, outil privilégié de l'éradication.

L'ensemble des données présentées dans ce texte laisse entrevoir les effets bénéfiques que l'on peut attendre de l'emploi intensif du VPO, mais montre que des études supplémentaires sont indispensables avant d'envisager l'arrêt de la vaccination. Il est aussi nécessaire de concevoir au préalable la méthodologie et les outils de contrôle permettant de certifier sur le long terme l'élimination de cet entérovirus neuropathogène.

## Histoire naturelle de la maladie

Le poliovirus est un entérovirus de la famille des *Picornaviridae* (*pico* = petit ; *RNA* = acide ribonucléique), il présente trois sérotypes (types 1, 2 et 3). C'est un virus non enveloppé dont la capside à symétrie icosaédrique est composée de 60 copies de chacune des 4 protéines structurales (VP1 à VP4). Les boucles protéiques exposées à la surface de la capside sont responsables des trois sites antigéniques reconnus par les anticorps neutralisants (Blondel et coll., 1995).

Le virus pénètre par les muqueuses du pharynx et de l'intestin (figure 2). Les sites primaires de la réplication virale sont les amygdales pharyngiennes, les plaques de Peyer de l'intestin grêle et probablement les cellules épithéliales des muqueuses correspondantes (Sabin, 1956 ; Bodian, 1959). Le virus est retrouvé dans les sécrétions oropharyngiennes et dans les selles, très tôt après l'infection et pendant plusieurs semaines.

Le poliovirus, entérovirus neurotrope, atteint rarement le système nerveux central (SNC) et même les souches de poliovirus sauvages les plus pathogènes ne provoquent la maladie neurologique que chez environ 1 % des sujets infectés par voie digestive (Melnick, 1996). En revanche, il se multiplie sans induire de manifestation clinique notable dans le tractus digestif de la plupart des personnes qui l'ont ingéré, comme l'indique le diagnostic sérologique de l'infection en période épidémique. Sa multiplication induit l'établissement d'une immunité homotypique durable aussi bien sérique que locale et cette mise en place d'une immunité intestinale contrôle les risques d'infection ultérieure.

La mise au point à la fin des années cinquante de deux vaccins efficaces contre la poliomyélite a été liée à la mise en évidence de l'immunité sérique capable

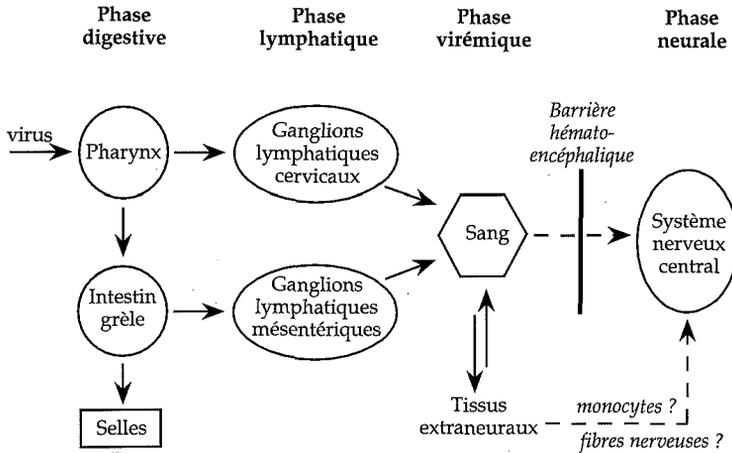


Figure 2 : Pathogenèse de la poliomyélite.

de protéger la personne infectée contre toute atteinte neurologique, et à la découverte des trois types sérologiques de poliovirus ne conférant pas de protection croisée.

## Vaccins

Le premier vaccin, injectable (VPI) a été mis au point par Jonas Salk à partir de souches sauvages pathogènes inactivées par le formol (Salk, 1955). Ce vaccin est efficace et très sûr (on peut l'employer chez les immunodéficients) mais, même sous sa forme optimisée, il nécessite des injections régulières de rappel (tableau 1). Il induit essentiellement une immunité sérique mais peu, voire aucune, immunité locale. Il n'a de ce fait qu'un effet très limité sur la multiplication intestinale, sur l'excrétion du virus, et donc sur le nombre potentiel de porteurs du virus.

Le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) a été conçu par Albert Sabin peu de temps après le VPI grâce à la sélection de souches virales atténuées appartenant aux trois sérotypes (souches Sabin 1, 2 et 3) (Sabin, 1985). Le singe, naturellement sensible aux trois sérotypes, a été longtemps le seul animal permettant d'évaluer le caractère pathogène pour l'homme, mais actuellement des lignées de souris transgéniques porteuses du récepteur humain au poliovirus ont été produites et constituent un modèle animal plus aisé (Ren et coll., 1990). L'atténuation des souches du VPO réduit leur capacité d'atteindre le SNC de l'homme ou d'y proliférer mais elles restent capables de se multiplier dans l'intestin ce qui leur confère la propriété d'induire une immunité durable aussi bien sérique que locale. La présence d'une immunité intestinale inhibe la multiplication et l'excrétion des virions

**Tableau 1 : Principaux avantages et inconvénients des vaccins poliomyélitiques inactifs (VPI) et oral (VPO), (Minor, 1992 ; WHO, 1995 ; Melnick, 1996 ; Dowdle et Birmingham, 1997).**

	Avantages	Inconvénients
VPI	Innocuité idéale : utilisable chez les sujets immunodéficients et immunosupprimés Utilisé en combinaison avec d'autres vaccins injectables (DTP)	Immunité à durée limitée nécessitant des rappels réguliers Très faible immunité intestinale, donc peu d'effet sur la circulation du virus Onéreux
VPO	Immunité durable (humorale et locale) Immunité intestinale limitant la circulation du virus Peut être administré par du personnel peu qualifié Peu coûteux	Instabilité génétique et phénotypique (rars cas de PPAV <sup>1</sup> ; transmission par contact de souches non certifiées) Taux de séroconversion plus faible dans certaines conditions (saison des pluies ; diarrhée ; interférences avec autres entérovirus ; allaitement et anticorps maternels) Déconseillé chez les sujets immunodéficients (PPAV <sup>1</sup> ; excrétion à long terme chez certains d'entre eux) Inactivé par la chaleur (chaîne du froid stricte)

<sup>1</sup> PPAV : poliomyélite paralytique associée à la vaccination.

ce qui contribue à limiter la circulation du poliovirus par diminution du nombre d'excréteurs potentiels. Cette propriété explique l'intérêt d'utiliser le VPO dans un but d'éradication.

Mais l'inconvénient majeur du VPO est lié à la variation génétique des souches vaccinales (Minor, 1992). En effet, en se multipliant chez les sujets vaccinés ces souches perdent leur caractère atténué et pourraient ainsi être à l'origine de nouvelles souches pathogènes et se disséminer dans l'environnement. Ce caractère pathogène est un des facteurs à l'origine des rares cas de « poliomyélite paralytique associée à la vaccination » (PPAV), maladie au cours de laquelle des souches de poliovirus d'origine vaccinale sont retrouvées dans les selles et/ou dans le SNC des patients. La majorité des personnes affectées par une PPAV ne souffrent pas de déficit immunitaire majeur car des anticorps antipoliovirus sont présents chez 80 % d'entre elles. Il est d'autre part important de noter que cette maladie iatrogène se déclare aussi bien chez les individus vaccinés récemment avec le VPO que chez les individus non vaccinés vivant au contact de vaccinés sains. Pour 2,5 millions de doses de VPO administrées on dénombre environ 1 cas de PPAV (Strebel et coll., 1992 ; Minor, 1992), mais ce nombre peut atteindre dans certaines circonstances 1 cas pour 200 000 doses (Strebel et coll., 1994). On peut par ailleurs noter que la souche Sabin 1 n'est que rarement impliquée dans la PPAV (12 % des cas), alors que les souches Sabin 2 et 3 sont respectivement responsables de 42 % et 46 % des cas (Strebel et coll., 1992, 1994).

Les souches isolées des cas de PPAV mais aussi de vaccinés sains présentent le plus souvent un caractère pathogène. Ce fait est généralement lié à des mutations ou même des réversions vers le génotype sauvage (Equestre et coll., 1991 ; Almond et coll., 1985 ; Otelea et coll., 1993). Il arrive aussi fréquemment que des interactions génétiques (recombinaison) interviennent dans l'intestin humain entre souches vaccinales de différents sérotypes et entre les souches virales et des souches virales apparentées (poliovirus sauvage ou même autres entérovirus) (Furione et coll., 1993 ; Georgescu et coll., 1995 ; Guillot et coll. résultats non publiés). Ces différents aspects de la dérive génétique des souches du VPO devront être pris en compte dans le cadre des activités de surveillance visant à certifier l'éradication du poliovirus.

## Données biologiques en faveur de l'éradication

Contrairement à beaucoup d'autres virus qui échappent au système immunitaire de l'hôte grâce à leur aptitude à la variation antigénique, le poliovirus se distingue par une structure antigénique relativement stable et seuls trois sérotypes ont été jusqu'à maintenant mis en évidence. L'interaction de la capsid virale avec le récepteur cellulaire pourrait en être responsable en impliquant des contraintes structurales n'autorisant que trois sérotypes (Harber et coll., 1995). Des variants antigéniques naturels, souches de poliovirus sauvage différant des souches du VPO par quelques déterminants antigéniques, ont quelquefois été mis en évidence au cours d'épidémies, comme en Finlande en 1985 ou en Israël en 1988 (Dowdle et Birmingham, 1997). Ces différences antigéniques ont sûrement facilité dans un premier temps la dissémination de ces variants naturels au sein de populations insuffisamment immunisées. Cependant, les campagnes de vaccination intensives qui ont suivi ont rapidement éradiqué les souches impliquées, apportant ainsi la preuve d'une protection croisée suffisante entre les souches du VPO et ces variants antigéniques.

La stabilité antigénique relative du poliovirus est garante de l'efficacité durable des vaccins utilisés et de plus les souches du VPO sont capables de stopper la transmission du virus en réduisant le nombre de porteurs potentiels. L'homme est le seul réservoir naturel essentiel de cet agent pathogène (Sabin, 1985 ; Dowdle et Birmingham, 1997). Normalement, l'excrétion de virus chez des personnes infectées naturellement, ou vaccinées avec le VPO, ne dure pas plus de 2 mois. Cependant, l'éventualité d'une excrétion prolongée de virus chez des individus infectés chroniquement doit être considérée avant d'envisager l'arrêt de la vaccination. Les études sur l'excrétion de poliovirus sauvage en période d'épidémie et sur celle de la souche vaccinale indiquent que le poliovirus est éliminé des selles des personnes immunocompétentes dans les premiers mois qui suivent l'infection (ou la vaccination). Néanmoins, des périodes d'excrétion pouvant aller jusqu'à sept ans ont été observées exceptionnellement chez des individus immunodéficients ayant reçu le

VPO. Il est donc nécessaire de déterminer, grâce à des études systématiques, la propension des sujets atteints d'immunodéficiences diverses à excréter à long terme des entérovirus et d'évaluer le risque qu'ils puissent entretenir la circulation de souches vaccinales de poliovirus après l'arrêt de la vaccination.

Les données concernant l'absence de réservoir naturel du poliovirus autre que l'homme et les effets de la vaccination par le VPO sur la circulation virale constituent les bases scientifiques essentielles prises en compte par l'Assemblée mondiale de la santé (WHO, 1988) pour envisager la possibilité d'éradiquer la poliomyélite et son agent. Mis à part le danger éventuel de voir les souches du VPO circuler à long terme chez les immunodéficients et/ou chez les vaccinés, il est en effet raisonnable de penser que le simple fait de limiter considérablement le nombre d'individus susceptibles d'héberger le virus, grâce à ce vaccin oral, puisse créer les conditions favorables à l'arrêt de la vaccination.

## Stratégies engagées

Les stratégies mises en œuvre par l'OMS en 1988, pour aboutir à la disparition du virus comportent deux phases : stopper la circulation de souches sauvages grâce à l'emploi massif de VPO, puis mettre en place une stratégie pour cesser la vaccination orale responsable de la dissémination des souches vaccinales dans l'environnement. Il conviendra ensuite de se donner les moyens de contrôler la disparition de l'espèce virale.

La première étape qui vise à éliminer tous les cas de poliomyélite dus aux souches sauvages et donc, implicitement, à faire disparaître tous les génotypes viraux qui circulent à l'heure actuelle (autres que ceux du VPO), s'avère réalisable. En effet, malgré de nombreuses conditions défavorables (climat, hygiène), la poliomyélite naturelle a été éradiquée du continent américain depuis presque 6 ans ; le dernier cas a été déclaré le 23 août 1991 au Pérou (de Quadros et coll., 1997). La stratégie suivie actuellement dans les pays en développement s'inspire directement de cette première expérience : vaccination d'au moins 90 % des enfants de moins de 1 an, journées nationales de vaccination visant à vacciner tout enfant de moins de 5 ans sans considération d'immunisation préalable, vaccination systématique « porte à porte » (campagnes de ratissage) dans les zones problématiques où subsistent des cas de poliomyélite. Ces efforts ont d'ores et déjà abouti à vacciner au niveau mondial entre 80 % et 85 % des enfants avec 3 doses de VPO, alors que la couverture vaccinale n'était que de 5 % à 10 % en 1970 (Hull et coll., 1997).

Le bilan de ces campagnes ne peut être évalué que grâce à la mise en place d'un réseau de surveillance virologique (accrédité par l'OMS) capable de recenser et d'étudier au niveau local ou régional tout cas de paralysie flasque aiguë (PFA) se produisant chez un enfant de moins de 15 ans (y compris le

syndrome de Guillain-Barré), et tout cas présumé de poliomyélite diagnostiqué par un médecin. L'efficacité de ce réseau réside entre autres dans la capacité des laboratoires impliqués à identifier le poliovirus mais également à différencier souches sauvages et souches vaccinales. Ces compétences font nécessairement appel à des technologies sophistiquées (anticorps monoclonaux, hybridation moléculaire, amplification en chaîne par polymérase, polymorphisme de taille des fragments de restriction) issues directement de la recherche fondamentale (Hull et coll., 1997). Même en l'absence de poliovirus sauvage, le réseau de surveillance doit être en mesure de repérer, étudier et notifier annuellement au moins 1 cas de PFA pour une population de 100 000 personnes âgées de moins de 15 ans. Cette fréquence correspond en effet à la fréquence moyenne d'apparition de PFA due à un virus autre que le poliovirus sauvage (entérovirus 71 ou souche du VPO par exemple) ou à toute autre cause (Hull et coll., 1997). Le système de surveillance des PFA a été étendu actuellement à 119 pays, grâce à la mise en place de 60 laboratoires nationaux, 16 laboratoires régionaux et 6 laboratoires spécialisés.

L'augmentation considérable de la couverture vaccinale mondiale est à l'origine d'une baisse significative du nombre de cas de poliomyélite au poliovirus sauvage déclarés, qui est passé de 35 251 cas en 1988, à 6 798 cas en 1995. L'OMS considère cependant que, malgré l'amélioration des réseaux de surveillance, seuls 10 % des cas sont encore effectivement déclarés (Hull et coll., 1997). Aussi paraît-il délicat de prédire à l'heure actuelle le délai nécessaire pour certifier l'éradication au niveau mondial des souches sauvages de poliovirus.

Si cette première phase du programme d'éradication paraît néanmoins en bonne voie, les stratégies à mettre en œuvre pour la seconde étape qui vise à éradiquer l'espèce virale et mettre fin à la vaccination, ne sont pas encore arrêtées. Faut-il stopper la vaccination avec le VPO, progressivement, région par région, sérotype par sérotype, ou brusquement ? Une phase transitoire où l'on ferait appel exclusivement au vaccin inactivé a été évoquée, mais l'application de cette stratégie au niveau mondial s'avère difficile à réaliser. La circulation importante dans la nature des souches vaccinales ayant contribué à l'éradication des souches sauvages posera, dans tous les cas, des problèmes spécifiques délicats à résoudre.

## Obstacles à l'éradication

L'éradication du poliovirus sera plus difficile à réaliser que celle du virus de la variole (1978). En effet, le VPO est thermolabile, et plusieurs doses sont nécessaires pour assurer une couverture efficace contrairement au vaccin antivariolique. L'évaluation de la couverture vaccinale exige un suivi systématique des individus vaccinés. Les marques de scarification étaient une preuve de la vaccination antivariolique mais les pourcentages de personnes

immunisées avec le VPO ne peuvent être appréciés que par sondages sérologiques. D'autre part, l'infection par le poliovirus est le plus souvent bénigne ou inapparente, ce qui rend malaisé un suivi strict du virus dans la nature et favorise le maintien de réservoirs de virus difficiles à circonscrire et maîtriser.

Il arrive que pendant la circulation des souches vaccinales dans la population, des souches sauvages particulièrement virulentes soient sélectionnées. La mise en évidence d'une souche d'origine vaccinale de type 1 neuropathogène, ne présentant pas moins de 71 mutations par rapport à la souche originale Sabin 1 alimente ces inquiétudes (Georgescu et coll., 1994, 1997). Cette souche qui, d'après sa dérive génétique circulait depuis 6 à 12 mois, a été probablement contractée par le patient atteint de PPAV au contact d'un autre individu, excréteur asymptomatique. Ce problème pourrait être particulièrement grave dans les pays en développement où les campagnes de vaccination de masse ne tiennent que médiocrement compte de l'état des défenses immunitaires des vaccinés et où sévit en général une forte prévalence d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Ces obstacles qui, d'après les résultats obtenus sur le continent américain, semblent dans un premier temps surmontables, pourraient cependant s'avérer plus problématiques au moment de s'assurer de la disparition du virus.

Au moment de l'arrêt de la vaccination, les souches pathogènes qui seront excrétées par les derniers vaccinés risquent d'infecter les nouveau-nés ou tout individu non immunisé. Est-ce que les anticorps maternels seront suffisants pour protéger ces nouveau-nés contre la maladie paralytique ? Aussi paraît-il souhaitable, au moins pendant la période immédiate qui suivra l'arrêt du VPO, de protéger ces individus avec le vaccin inactivé (VPI). Cependant, si le VPI protège contre la maladie neurologique, il n'influe que marginalement sur la multiplication du poliovirus dans l'intestin humain (Nedelcu et coll., 1997). On peut craindre alors que la chaîne de transmission des souches issues du VPO ne soit entretenue par ces nouveaux porteurs asymptomatiques. Est-ce que la densité de ces derniers sera assez faible pour limiter la circulation du virus ? Les seules prévisions épidémiologiques disponibles, issues de modèles mathématiques de simulation, indiquent néanmoins que 5 ans après le dernier cas de poliomyélite, la probabilité qu'un poliovirus sauvage circule de manière silencieuse dans une population de 200 000 habitants, est encore de 0,1 % à 1 % (Eichner et Dietz, 1996). Bien qu'il soit nécessaire de compléter ce type d'études, il s'avère déjà souhaitable que les contrôles visant à rechercher et caractériser le virus soient poursuivis de façon systématique pendant de nombreuses années après la disparition des souches sauvages et après l'arrêt du VPO. Une surveillance des milieux hydriques devrait être ainsi envisagée dans les pays en voie de développement où la qualité de l'approvisionnement en eau demeure le problème majeur de santé publique. Une attention particulière est également requise dans certains pays industrialisés où les populations

ont été en majorité immunisées avec le VPI. La faible immunité intestinale induite par ce vaccin pourrait en effet favoriser la circulation silencieuse de poliovirus.

**En conclusion**, il semble raisonnable de penser que la circulation des souches de poliovirus d'origine sauvage pourra être totalement contrôlée. En revanche, plus de réflexions et de recherches sont indispensables avant d'envisager l'arrêt de la vaccination avec les souches atténuées et certifier la disparition de l'espèce virale. Une surveillance à long terme capable non seulement d'analyser tous les cas de PFA mais également de mettre en évidence la circulation silencieuse de poliovirus d'origine vaccinale devra être mise en œuvre. Il s'avère d'autre part souhaitable que, pendant la période qui précédera la certification officielle de la disparition du virus, tous les nouveau-nés puissent être immunisés avec le VPI. Les campagnes de vaccination contre la poliomyélite pourraient être utilisées pour contribuer à améliorer la couverture vaccinale globale. Par ailleurs, ce projet participe dès à présent à la consolidation des compétences des réseaux de surveillance virologique des pays en développement, par l'intermédiaire de liens étroits établis entre laboratoires de contrôle et laboratoires de recherche (Tangerman et coll., 1997).

**Radu Crainic**

*Epidémiologie moléculaire des entérovirus  
Institut Pasteur, Paris*

## BIBLIOGRAPHIE

- ALMOND JW, WESTROP GD, CANN A, STANWAY G, EVANS DMA et coll. Attenuation and reversion to neurovirulence of the Sabin poliovirus type-3 vaccine. In : Vaccines 85, LERNER A, CHANOCK RM and BROWN F Eds. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, 1985 : 271-283
- BLONDEL B, COUDERC T, PAVIO N, COLBERE-GARAPIN F. Biologie moléculaire du poliovirus. *Ann Institut Pasteur/Actualités* 1995, 6 : 86-99
- BODIAN D. Poliomyelitis : pathogenesis and histopathology. Viral and Rickettsial infections of men, 3rd edition, RIVAS TM and HORSTALL FL Eds. Lippincott, Philadelphia, 1959 : 479-498
- DE OUADROS CA, HERSH BS, OLIVE JM, ANDRUS IK, DA SILVEIRA CM, CARRASCO PA. Eradication of wild poliovirus from the Americas – Acute flaccid paralysis surveillance, 1988-1995. *J Infect Dis* 1997, 175 : S37-S42
- DOWDLE WR, BIRMINGHAM ME. The biologic principles of poliovirus eradication. *J Infect Dis* 1997, 175 : S286-S292
- EICHNER E, DIETZ K. Eradication of poliomyelitis : when can one be sure that poliovirus transmission has been terminated ? *Am J Epidemiol* 1996, 143 : 816-822

EQUESTRE M, GENOVESE D, CAVALIERI F, FIORE L, SANTORO R, PEREZ-BERCOFF R. Identification of a consistent pattern of mutations in neurovirulent variants derived from the Sabin vaccine strain of poliovirus type 2. *J Virol* 1991, **65** : 2707-2710

FURIONE M, GUILLOT S, OTELEA D, BALANANT J, CANDREA A, CRAINIC R. Poliovirus with natural recombinant genomes isolated from vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *Virology* 1993, **196** : 199-208

GEORGESCU MM, DELPEYROUX F, TARDY-PANIT M, BALANANT J, COMBIESCU M et coll. High diversity of poliovirus strains isolated from the central nervous system from patients with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J Virol* 1994, **68** : 8089-8101

GEORGESCU MM, DELPEYROUX F, CRAINIC R. Tripartite genome organization of a natural type 2 vaccine nonvaccine recombinant poliovirus. *J Gen Virol* 1995, **76** : 2343-2348

GEORGESCU MM, BALANANT J, MACADAM A, OTELEA D, COMBIESCU M et coll. Evolution of the Sabin type 1 poliovirus in humans : characterization of strains isolated from patients with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J Virol* 1997, **71** : 7769-7780

HARBER J, BERNHARDT G, LU HH, SGRO JY, WIMMER E. Canyon rim residues, including antigenic determinants, modulate serotype-specific binding of polioviruses to mutants of the poliovirus receptor. *Virology* 1995, **214** : 559-570

HULL HF, BIRMINGHAM ME, MELGAARD B, LEE JW. Progress toward global polio eradication. *J Infect Dis* 1997, **175** : S4-S9

MELNICK JL. Enteroviruses : polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In : Fields Virology, vol 1. FIELDS BN, KNIPE DM, HOWLEY PM, Eds. Raven publishers, Philadelphia, 1996, 655-712

MINOR PD. The molecular biology of poliovaccines. *J Gen Virol* 1992, **73** : 3065-3077

NEDELCU IN, STREBEL PM, TOMA F, MOROEANU BS, COMBIESCU M et coll. Sequential and combined use of inactivated and oral poliovirus vaccines - Dolj district, Romania, 1992-1994. *J Infect Dis* 1997, **175** : S241-S246

OTELEA D, GUILLOT S, FURIONE M, COMBIESCU AA, BALANANT J et coll. Genomic modifications in naturally occurring neurovirulent revertants of Sabin 1 polioviruses. *Dev Biol Stand* 1993, **78** : 33-38

REN R, COSTANTINI F, GORGACZ EJ, LEE JJ, RACANIELLO VR. Transgenic mice expressing a human poliovirus receptor : a new model for poliomyelitis. *Cell* 1990, **63** : 353-362

SABIN AB. Pathogenesis of poliomyelitis : reappraisal in the light of new data. *Science* 1956, **123** : 1151-1157

SABIN A. Oral poliovirus vaccine : history of its development and use and current challenge to eliminate poliomyelitis from the world. *J Infect Dis* 1985, **151** : 420-436

SALK JE. Consideration in the preparation and use of poliomyelitis virus vaccine. *JAMA* 1955, **1548** : 1239-1248

STREBEL PM, SUTTER RW, COCHI SL, BIELLIK RJ, BRINK EW et coll. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clin Infect Dis* 1992, **14** : 568-579

STREBEL PM, AUBERT-COMBIESCU A, ION-NEDELCU N, BIBERI-MOROEANU S, COMBI-ESCU M et coll. Paralytic poliomyelitis in Romania, 1984-1992. Evidence for a high risk of vaccine-associated disease and reintroduction of wild virus infection. *Am J Epidemiol* 1994, **140** : 1111-1124

TANGERMANN RH, COSTALES M, FLAVIER J. Poliomyelitis eradication and its impact on primary health care in the Philippines. *J Infect Dis* 1997, **175** : S272-S276

WHO (World Health Organization). Forty-first World Health Assembly : global eradication of poliomyelitis by the year 2000. WHO, Geneva, 1988

WHO (World Health Organization). Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine : a prospective evaluation in Brazil and the Gambia. World Health Organization Collaborative Study Group on Oral Poliovirus Vaccine. *J Infect Dis* 1995, **171** : 1097-1106