



risks might be reduced by antiviral treatment, which is being developed.

### Classification of VDPVs and identification of iVDPVs

Poliovirus isolates are grouped into 3 categories: WPV, Sabin-related poliovirus and VDPV.<sup>4</sup> Sabin-related viruses have limited divergence in the capsid protein (VP1) nucleotide sequences from the corresponding OPV (Sabin) strain: poliovirus types 1 and 3 (PV1 and PV3) are ≤1% divergent, and poliovirus type 2 (PV2) is ≤0.6% divergent. The clinical characteristics of VDPVs are similar to those of WPV. VDPVs are >1% divergent from PV1 and PV3 and >0.6% divergent from PV2 in VP1 nucleotide sequences from the corresponding OPV strain.<sup>5</sup> VDPVs are further classified as cVDPVs when there is evidence of community transmission, iVDPVs when they are isolated from people with PIDs and ambiguous VDPVs when they are isolated from people with no known immunodeficiency, when there is no evidence of community transmission or when isolates from sewage are not genetically linked to other known VDPVs and are of unknown source.<sup>4</sup>

A healthy person typically clears poliovirus infection within 6 weeks; however, those with PIDs, who cannot mount an adequate humoral immune response, may have persistent intestinal infection with poliovirus and prolonged viral shedding.<sup>6,7</sup> The case definition of iVDPV is a laboratory-confirmed VDPV infection in a person of any age who has a primary humoral (B-cell) or combined humoral and cellular (B- and T-cell) immunodeficiency disorder.<sup>7</sup> An infection is considered to be persistent if iVDPV is excreted for >6 months and chronic if excreted for >5 years.<sup>7</sup>

### Summary of iVDPV epidemiology, 1961–2019

WHO has compiled reports of iVDPV excretion since 1961.<sup>7</sup> As of May 2020, a total of 149 iVDPV cases had been reported to WHO between January 1961 and December 2019 (Table 1). These cases were detected during AFP surveillance when paralysis occurred before PID was diagnosed and from reports of iVDPV isolation in fecal specimens when stool cultures were obtained from patients with suspected or diagnosed PID to detect enterovirus infection. The number of reported cases has increased over time: 66% of cases were detected during 2010–2019. Most occurred in children aged <2 years (59%); 60% of cases were in males; and 64% of patients had AFP as the first sign. The most common PID diagnoses were various antibody disorders, severe combined

infections à PVDVi peuvent évoluer vers une paralysie ou la mort chez les patients atteints d'un déficit immunitaire primaire, et comporter des risques d'excrétion susceptibles de déclencher des flambées épidémiques de PVDVC; ces deux risques pourraient être réduits grâce à un traitement antiviral, qui est en cours de mise au point.

### Classification des PVDV et identification de PVDVi

Les poliovirus isolés sont classés en 3 catégories: PVS, poliovirus apparentés à la souche Sabin et PVDV.<sup>4</sup> Les virus apparentés à la souche Sabin présentent une divergence limitée des séquences nucléotidiqes de la protéine de capsid (VP1) par rapport à la souche (Sabin) correspondante entrant dans la composition du VPO: les types 1 et 3 de poliovirus (PV1 et PV3) présentent une divergence ≤1% et le type 2 de poliovirus (PV2) une divergence ≤0,6%. Les caractéristiques cliniques des PVDV sont similaires à celles des PVS. Les PVDV présentent une divergence >1%, pour les PV1 et PV3, et >0,6%, pour le PV2, des séquences nucléotidiqes de VP1 par rapport à la souche de VPO correspondante.<sup>5</sup> Les PVDV sont ensuite subdivisés comme suit: PVDVC lorsqu'il y a des preuves de transmission communautaire, PVDVi lorsqu'ils sont isolés chez des sujets souffrant de déficits immunitaires primaires, et PVDV ambigu lorsqu'ils sont isolés chez des sujets sans déficit immunitaire connu, lorsqu'il n'y a aucune preuve de transmission communautaire ou lorsqu'ils sont identifiés dans des isolements issus d'eaux usées d'origine inconnue et sans parenté avec d'autres PVDV connus.<sup>4</sup>

Une personne en bonne santé élimine généralement une infection à poliovirus en 6 semaines; par contre, les personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire, qui ne peuvent pas développer une réponse immunitaire humorale adéquate, peuvent présenter une infection intestinale persistante due au poliovirus et une excrétion virale prolongée.<sup>6,7</sup> La définition de cas du PVDVi est une infection à PVDV confirmée en laboratoire chez une personne de tout âge qui présente une immunodéficience humorale primaire (touchant les lymphocytes B) ou combinée humorale et cellulaire (touchant les lymphocytes B et T).<sup>7</sup> Une infection est considérée comme persistante si le PVDVi est excreté pendant >6 mois et chronique s'il est excreté pendant >5 ans.<sup>7</sup>

### Bilan de l'épidémiologie des PVDVi, 1961–2019

L'OMS a compilé les rapports sur l'excrétion de PVDVi depuis 1961.<sup>7</sup> En mai 2020, un total de 149 cas de PVDVi avaient été notifiés à l'OMS entre janvier 1961 et décembre 2019 (Tableau 1). Ces cas ont été détectés au cours de la surveillance de la PFA lorsque des paralysies sont survenues avant que le diagnostic de déficit immunitaire primaire ne soit évoqué; ils émanent également de rapports faisant état de PVDVi isolés dans des échantillons fécaux lorsque des cultures de selles avaient été obtenues de patients présentant un déficit immunitaire primaire présumé ou diagnostiqué, dans le but de détecter une infection à entérovirus. Le nombre de cas notifiés a augmenté au fil du temps: 66% des cas ont été détectés entre 2010 et 2019. La plupart concernaient des enfants âgés de moins de 2 ans (59%); 60% des cas étaient de sexe masculin, et chez 64% des patients,

<sup>7</sup> Macklin G, et al. Prolonged excretion of poliovirus among individuals with primary immunodeficiency disorder: an analysis of the World Health Organization registry. *Front Immunol.* 2017;8:1103.

<sup>7</sup> Macklin G, et al. Prolonged excretion of poliovirus among individuals with primary immunodeficiency disorder: an analysis of the World Health Organization registry. *Front Immunol.* 2017;8:1103.

Table 1 Summary of 149 immunodeficiency-associated vaccine-derived poliovirus (iVDPV) cases worldwide in the WHO iVDPV registry, 1 January 1961–31 December 2019, as of 17 May 2020

Tableau 1 Bilan des 149 cas de poliovirus dérivés d'une souche vaccinale associés à une immunodéficience (PVDVi) dans le monde inscrits dans le registre OMS des PVDVi, 1<sup>er</sup> janvier 1961–31 décembre 2019, au 17 mai 2020

Characteristics – Caractéristiques	No. (%) – Nombre (%)
<b>iVDPV cases reported to WHO (1961–2019) – Cas de PVDVi notifiés à l'OMS (1961-2019)</b>	149 (100)
<b>Period detected – Période de détection</b>	
1961–2000	19 (12.8)
2001–2010	31 (20.8)
2011–2020	99 (66.4)
<b>WHO region – Région OMS</b>	
African – Afrique	10 (6.7)
Americas – Amériques	18 (12.1)
Eastern Mediterranean – Méditerranée orientale	74 (49.7)
European – Europe	16 (10.7)
South-East Asian – Asie du Sud-Est	15 (10.1)
Western Pacific – Pacifique occidental	16 (10.7)
<b>Gender – Sexe</b>	
Female – Féminin	64 (40.6)
Male – Masculin	85 (59.4)
<b>Acute flaccid paralysis – Paralysie flasque aiguë</b>	
Yes – Oui	95 (63.8)
No – Non	51 (34.2)
Unknown – Inconnu	3 (2.0)
<b>Age at onset (years) – Âge lors de l'apparition (années)</b>	
<1	86 (59.3)
1–5	40 (27.6)
>5	19 (13.1)
<b>Immunodeficiency category – Catégorie de l'immunodéficience</b>	
Antibody disorder (HGG, AGG, XLA) – Déficit de production d'anticorps (HGG, AGG, XLA)	39 (28.1)
Common variable immunodeficiency – Déficit immunitaire commun variable	22 (15.8)
Severe combined immunodeficiency and other combined humoral and T-cell deficiencies – Déficit immunitaire combiné sévère et autres déficits combinés de l'immunité humorale et cellulaire	46 (33.1)
Other (MHC class II deficiency, centromere instability, ICF syndrome) – Autres (déficit en molécules du CMH de classe II, syndrome d'instabilité centromérique, syndrome ICF)	20 (14.4)
Unknown	12 (8.6)
<b>Serotype – Sérotypage</b>	
1	27 (18.1)
2	83 (55.7)
3	33 (22.1)
1 and 2 – 1 et 2	3 (2.0)
2 and 3 – 2 et 3	3 (2.0)
<b>Outcome – Issue</b>	
Alive – Vivant	16 (10.7)
Alive and stopped excreting – Vivant et ayant cessé d'excréter	52 (34.9)
Dead – Décédé	65 (43.6)
Unknown or lost to follow-up – Inconnu ou perdu de vue	16 (10.7)

AGG, agammaglobulinaemia; HGG, hypogammaglobulinaemia; ICF, instability of centromeric region, facial anomalies syndrome; MHC, major histocompatibility complex; XLA = X-linked agammaglobulinaemia. – AGG, agammaglobulinémie; HGG, hypogammaglobulinémie; ICF, syndrome d'instabilité de la région centromérique, anomalies faciales; CMH, complexe majeur d'histocompatibilité; XLA, agammaglobulinémie liée à X.







surveillance in children with a diagnosed PID. The increase in the number of reported infections during 2010–2019 is probably a consequence of increased activity for identification of infection among PID patients and better methods for detecting polioviruses. Half of the detected cases were in the WHO Eastern Mediterranean Region, which is probably related to the recent focus on PID surveillance in that Region and to the high rate of consanguineous marriages, which lead to a higher prevalence of PID.<sup>9</sup> WHO has supported pilot projects for iVDPV surveillance in children with PID in several countries, including Egypt, Islamic Republic of Iran, Pakistan, Sri Lanka, Tunisia and, more recently, China and India. Additional countries are being identified in other WHO regions in which to implement systematic surveillance for PID-affected children without paralysis. WHO and partners have prepared guidelines for surveillance of iVDPV in PID patients, which should become an integral part of global poliovirus surveillance.<sup>10</sup>

Detection of cVDPV2 in Philippines was associated with detection of VDPV2 infection in an immunodeficient individual. This is the first time that a link between iVDPV and cVDPV has been described in a large outbreak, and further genetic analysis is under way. It is, however, unclear how or if the immunodeficient patient contributed to the cVDPV outbreak. The first poliovirus identified in the cVDPV2 outbreak was detected by environmental surveillance, with 7% VP1 divergence from parental Sabin type 2 OPV and a large number of amino acid changes. The cVDPV2 outbreak was confirmed by isolation of genetically linked virus from multiple additional sewage samples and AFP cases. A higher proportion of nucleotide substitutions leading to amino acid changes is usually found in genomic sequences of identified iVDPV2 from PID patients.

Continued progress must be made in the development of antiviral medications that are effective against polioviruses in order to eliminate virus shedding in people with persistent and chronic iVDPV infections. Pocapavir (a capsid inhibitor) has been administered on a compassionate use basis to a number of patients who were excreting iVDPV, with mixed results.<sup>11</sup> Complete clearance of the virus has been observed in some recipients; however, rapid development of resistance to Pocapavir has been observed frequently.<sup>11</sup> Therefore, development

et, pour l'instant, ne sont détectés que dans des études spéciales ou des projets pilotes de surveillance des PVDVi chez les enfants atteints d'un déficit immunitaire primaire diagnostiqué. L'augmentation du nombre d'infections signalées entre 2010 et 2019 est probablement une conséquence de l'intensification des activités visant à recenser les infections chez les patients présentant des déficits immunitaires primaires d'une part, et de l'amélioration des méthodes de détection des poliovirus d'autre part. La moitié des cas détectés étaient localisés dans la Région OMS de la Méditerranée orientale, ce qui est probablement lié à l'accent mis récemment sur la surveillance du déficit immunitaire primaire dans cette Région et au taux élevé de mariages consanguins, qui entraînent une plus forte prévalence de ce déficit.<sup>9</sup> L'OMS a soutenu des projets pilotes destinés à mettre en place une surveillance des PVDVi chez les enfants souffrant de déficits immunitaires primaires dans plusieurs pays, dont l'Égypte, le Pakistan, la République islamique d'Iran, Sri Lanka, la Tunisie et, plus récemment, la Chine et l'Inde. Dans d'autres Régions de l'OMS, d'autres pays dans lesquels mettre en œuvre une surveillance systématique des enfants souffrant de déficits immunitaires primaires sans paralysie sont en train d'être définis. L'OMS et ses partenaires ont élaboré des lignes directrices pour la surveillance des PVDVi chez les patients présentant un déficit immunitaire primaire, lesquelles devraient faire partie intégrante de la surveillance mondiale des poliovirus.<sup>10</sup>

La détection de PVDVc aux Philippines a été associée à la détection d'une infection à PVDV2 chez un sujet immunodéficient. C'est la première fois qu'un lien entre PVDVi et PVDVc est décrit dans une flambée de grande ampleur, et des analyses génétiques plus poussées sont en cours. Il est toutefois difficile de savoir comment ou si le patient immunodéficient a contribué à la flambée de PVDVc. Le premier poliovirus identifié dans le cadre de la flambée de PVDVc a été détecté par la surveillance environnementale, et présentait un taux de divergence de VP1 de 7% et un grand nombre de changements dans la composition en acides aminés, par rapport à la souche Sabin parente de VPO de type 2. La flambée de PVDVc a été confirmée après l'isolement du virus génétiquement apparenté dans plusieurs échantillons supplémentaires d'eaux usées et de cas de PFA. On retrouve généralement, dans les séquences génomiques des PVDVi2 identifiés chez les patients présentant un déficit immunitaire primaire, une proportion plus élevée de substitutions nucléotidiques entraînant des changements d'acides aminés.

Les progrès accomplis dans la mise au point de médicaments antiviraux efficaces contre les poliovirus doivent impérativement se poursuivre si l'on veut parvenir à éliminer l'excrétion de virus chez les personnes souffrant d'infections à PVDVi persistantes ou chroniques. Du pocapavir (un inhibiteur de liaison à la capsid) a été administré à titre compassionnel à un certain nombre de patients qui excrétaient des PVDVi, avec des résultats mitigés.<sup>11</sup> L'élimination complète du virus a été observée chez certains de ces sujets traités; cependant, le développement rapide d'une résistance au pocapavir a souvent été constaté.<sup>11</sup>

<sup>9</sup> Al-Mousa H, Al-Saud B. Primary Immunodeficiency Diseases in Highly Consanguineous Populations from Middle East and North Africa: Epidemiology, Diagnosis, and Care. *Front Immunol*. 2017;8:678.

<sup>10</sup> Global Polio Eradication Initiative. Guidelines for implementing poliovirus surveillance among patients with primary immunodeficiency disorders (PIDs). Geneva: World Health Organization; 2019 ([https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2019/april/2\\_Guidelines\\_Implementing\\_PID\\_Surveilance.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2019/april/2_Guidelines_Implementing_PID_Surveilance.pdf?ua=1), accessed 16 June 2020).

<sup>11</sup> Copelyn J, et al. Clearance of immunodeficiency-associated vaccine-derived poliovirus infection with Pocapavir. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:435-437.

<sup>9</sup> Al-Mousa H, Al-Saud B. Primary Immunodeficiency Diseases in Highly Consanguineous Populations from Middle East and North Africa: Epidemiology, Diagnosis, and Care. *Front Immunol*. 2017;8:678.

<sup>10</sup> Global Polio Eradication Initiative. Guidelines for implementing poliovirus surveillance among patients with primary immunodeficiency disorders (PIDs). Geneva: World Health Organization; 2019 ([https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2019/april/2\\_Guidelines\\_Implementing\\_PID\\_Surveilance.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2019/april/2_Guidelines_Implementing_PID_Surveilance.pdf?ua=1), accessed 16 June 2020).

<sup>11</sup> Copelyn J, et al. Clearance of immunodeficiency-associated vaccine-derived poliovirus infection with Pocapavir. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:435-437.

of a treatment in which Pocapavir is combined with a protease inhibitor, currently called V-7404, that is expected to avoid antiviral resistance is continuing. Intravenous immunoglobulin is available to treat PID patients infected with with poliovirus (as well as non-polio enterovirus). While development of antivirals continues, intravenous immunoglobulin might improve clinical care. Extension of PID surveillance will improve early detection and follow-up of iVDPV excretion among PID patients and thus mitigate the risk of iVDPV spread. It will be critical to identify all poliovirus excretors and thus achieve and maintain eradication of all polioviruses.

Par conséquent, les travaux visant à mettre au point un traitement associant le pocapavir à un inhibiteur de protéase, actuellement appelé V-7404, qui devrait permettre d'éviter la résistance aux antiviraux, se poursuivent. L'administration intraveineuse d'immunoglobulines est une option thérapeutique disponible pour traiter les patients atteints d'un déficit immunitaire primaire infectés par des poliovirus (ainsi que par des entérovirus non poliomylétiques). Pendant que la mise au point d'antiviraux se poursuit, les immunoglobulines en administration intraveineuse pourraient améliorer la prise en charge clinique. L'élargissement de la surveillance du déficit immunitaire primaire permettra de détecter plus précocement et de mieux suivre l'excrétion des PVDVi chez les patients présentant un déficit immunitaire primaire et d'atténuer ainsi le risque de propagation des PVDVi. Il sera essentiel d'identifier tous les excréteurs de poliovirus et par là même d'obtenir et de maintenir l'éradication de tous les poliovirus.

## Acknowledgements

Global Polio Laboratory Network; Eugene Saxentoff, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark; Nicksy Gumedé, WHO Regional Office for Africa, Brazzaville, Congo; Ana Chevaz, WHO Regional Office for the Americas, Washington DC, USA; Sirima Pattamadilok, WHO Regional Office for South-East Asia, New Delhi, India; Mohamed A Sibak, WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean, Cairo, Egypt; Steven Wassilak, Global Immunization Division, Center for Global Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (GA), USA; Qi Chen, Chadi Agha, Beth Henderson, Hongmei Liu, Kun Zhao, Jane Iber, Cara C. Burns, M. Steven Oberste, Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (GA), USA; Shaza Badr, Ministry of Health and Population, Cairo, Egypt; Laila Bassiouni, Regional Reference Polio Laboratory, Cairo, Egypt; Elham M Hossny, Pediatric Allergy and Immunology Unit, Children's Hospital, Ain Shams University, Cairo, Egypt; Nermeen M Galal, Pediatric Department, Cairo University, Cairo, Egypt; and Ihab El-Sawy, Pediatric Respiratory Allergy and Immunology Unit, Alexandria University, Alexandria, Egypt.

## Author affiliations

<sup>a</sup> Polio Eradication Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland; <sup>b</sup> WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean, Cairo, Egypt; <sup>c</sup> Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Islamic Republic of Iran; <sup>d</sup> Pediatric Allergy and Immunology Unit, Children's Hospital, Ain Shams University, Cairo, Egypt; <sup>e</sup> Laboratory of Clinical Virology, WHO Reference Laboratory on Poliomyelitis, Institut Pasteur de Tunis, Tunisia; <sup>f</sup> WHO Regional Office for the Americas, Washington DC, USA; <sup>g</sup> WHO Regional Office for the Western Pacific, Manila, Philippines; <sup>h</sup> Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (GA), USA; <sup>i</sup> Global Immunization Division, Center for Global Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (GA), USA (corresponding author: Grace Macklin, [mackling@who.int](mailto:mackling@who.int)). ■

## Remerciements

Réseau mondial de laboratoires pour la poliomylétite; Eugene Saxentoff, Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, Copenhague (Danemark); Nicksy Gumedé, Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, Brazzaville (Congo); Ana Chevaz, Bureau régional de l'OMS pour les Amériques, Washington DC (États-Unis); Sirima Pattamadilok, Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est, New Delhi (Inde); Mohamed A Sibak, Bureau régional de l'OMS pour la Méditerranée orientale, Le Caire (Egypte); Steven Wassilak, Global Immunization Division, Center for Global Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis); Qi Chen, Chadi Agha, Beth Henderson, Hongmei Liu, Kun Zhao, Jane Iber, Cara C. Burns, M. Steven Oberste, Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis); Shaza Badr, Ministère de la santé et de la population, Le Caire (Egypte); Laila Bassiouni, Laboratoire régional de référence pour la poliomylétite, Le Caire (Egypte); Elham M Hossny, Service d'allergologie et d'immunologie pédiatrique, Hôpital pour enfants, Université Ain Shams, Le Caire (Egypte); Nermeen M Galal, Département de pédiatrie, Université du Caire, Le Caire (Egypte); et Ihab El-Sawy, Service d'allergologie respiratoire et d'immunologie pédiatrique, Université d'Alexandrie, Alexandrie (Egypte).

## Affiliation des auteurs

<sup>a</sup> Département Éradication de la poliomylétite, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse); <sup>b</sup> Bureau régional de l'OMS pour la Méditerranée orientale, Le Caire (Egypte); <sup>c</sup> Université des sciences médicales de Téhéran, Téhéran (République islamique d'Iran); <sup>d</sup> Service d'allergologie et d'immunologie pédiatrique, Hôpital pour enfants, Université Ain Shams, Le Caire (Egypte); <sup>e</sup> Laboratoire de virologie clinique, Laboratoire de référence de l'OMS pour la poliomylétite, Institut Pasteur de Tunis (Tunisie); <sup>f</sup> Bureau régional de l'OMS pour les Amériques, Washington DC (États-Unis); <sup>g</sup> Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental, Manille (Philippines); <sup>h</sup> Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis); <sup>i</sup> Global Immunization Division, Center for Global Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis) (auteur correspondant: Grace Macklin, [mackling@who.int](mailto:mackling@who.int)). ■







