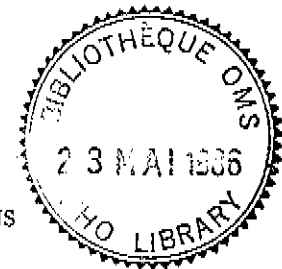




7614

PROGRAMME DE LUTTE CONTRE LES MALADIES DIARRHEIQUES

RECHERCHE EN VUE DE LA MISE AU POINT DE VACCINS



GENERALITES

La composante recherche du Programme de lutte contre les maladies diarrhéiques (LMD) se préoccupe principalement de la mise au point et de l'évaluation de méthodes nouvelles ou perfectionnées visant à prévenir la morbidité et la mortalité dues aux maladies diarrhéiques. L'élaboration de vaccins efficaces et pratiques contre les agents spécifiques des diarrhées et des infections intestinales importantes fait partie intégrante de cet effort. Bien qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de vaccins antidiarrhéiques sûrs et d'efficacité satisfaisante, il y a de bonnes raisons de croire qu'il est possible d'en élaborer. Cet optimisme est fondé sur 1) le fait que des observations de plus en plus nombreuses tendent à prouver que la plupart des infections intestinales causées par des agents bactériens et viraux suscitent une résistance notable et relativement prolongée à une réinfection symptomatique, 2) une bien meilleure connaissance des mécanismes immunitaires qui protègent l'intestin et des moyens de les stimuler au maximum, 3) les progrès récents de la biotechnologie qui permettent d'identifier d'importants antigènes microbiens suscitant des réponses immunitaires et de créer, à l'aide de manipulations génétiques ou d'autres moyens, des bactéries ou virus mutants et hybrides susceptibles de constituer des vaccins vivants avirulents, et 4) des études récentes sur des volontaires ainsi que des essais pratiques, qui montrent que de tels vaccins sont capables de conférer une protection notable.

À l'heure actuelle, on estime que cinq vaccins doivent bénéficier en priorité du soutien à la recherche accordé par le Programme LMD, en raison de l'importance des agents pathogènes considérés comme cause de morbidité et de mortalité pendant la première année de la vie ou de la capacité de ces agents de provoquer de graves épidémies. La première catégorie comprend les rotavirus et les Escherichia coli entérotoxigènes qui, ensemble, sont responsables de presque la moitié des épisodes graves de diarrhée aiguë chez les enfants de moins de cinq ans. La deuxième catégorie comprend Vibrio cholerae O1 et les shigelles (en particulier Shigella dysenteriae type 1). Le cinquième vaccin est dirigé contre Salmonella typhi, micro-organisme qui provoque une morbidité et une mortalité importantes chez les enfants et les jeunes adultes et qui peut également être à l'origine de graves épidémies. Ultérieurement, d'autres agents pourront être ajoutés à cette liste, et ce sont les E. coli entérotoxigènes ainsi qu'Entamoeba histolytica qui ont le plus de chances d'y figurer.

Il est probable que les vaccins efficaces contre les infections intestinales seront administrés par voie buccale et, dans la plupart des cas, seront constitués de bactéries ou de virus vivants, avirulents. Certes, la possibilité d'une vaccination par voie parentérale ne peut être totalement exclue, en particulier contre les infections dues à des rotavirus et à E. histolytica, mais d'après de nombreuses recherches fondamentales et cliniques, les mécanismes immunitaires protecteurs au niveau de la muqueuse intestinale, notamment les anticorps IgA sécrétoires et l'immunité à médiation cellulaire, sont particulièrement bien stimulés par des antigènes administrés par voie buccale, surtout s'il s'agit de bactéries ou de virus vivants qui colonisent la muqueuse intestinale ou la pénètrent et stimulent le tissu lymphoïde qui lui est associé.

The issue of this document does not constitute formal publication. It should not be reviewed, abstracted or quoted without the agreement of the World Health Organization. Authors alone are responsible for views expressed in signed articles.

Ce document ne constitue pas une publication. Il ne doit faire l'objet d'aucun compte rendu ou résumé ni d'aucune citation sans l'autorisation de l'Organisation mondiale de la Santé. Les opinions exprimées dans les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

Des antigènes non vivants, tels que des bactéries tuées ou des antigènes bactériens purifiés, peuvent aussi être utilisés, mais dans la plupart des cas ils se révèlent moins immunogènes que les agents vivants. Il est possible que l'efficacité des vaccins buccaux constitués d'antigènes non vivants puisse être accrue au moyen d'adjuvants et des recherches à cette fin sont nécessaires. On s'efforcera notamment de mettre au point des formes immunogènes d'antigènes polypeptidiques non immunogènes et d'accroître l'immunogénicité de protéines, polysides et mélanges d'antigènes peu immunogènes. Il faudra mettre au point des adjuvants capables d'induire des réponses immunitaires, tant humorales (IgA sécrétoires) qu'à médiation cellulaire, au niveau de l'intestin.

L'utilisation prévue de vaccins viraux et bactériens vivants par voie buccale soulève d'importantes questions relatives à leur distribution. Il sera nécessaire d'élaborer des méthodes simples et efficaces pour préserver la viabilité du vaccin. Dans le cas du vaccin anti-rotavirus, cela exigera probablement l'application de dispositions relatives à la chaîne du froid, semblables à celles qui ont été adoptées par le Programme élargi de vaccination (PEV) pour les vaccins viraux vivants. En ce qui concerne les bactéries, une lyophilisation sera probablement nécessaire et il faudra élaborer des méthodes permettant de stocker dans des conditions sûres sans perte de viabilité, des bactéries lyophilisées en doses individuelles. Une deuxième préoccupation touche aux méthodes permettant de préserver la viabilité du vaccin pendant la traversée de l'estomac. La plupart des bactéries, et peut-être des rotavirus, sont tellement sensibles à l'acidité qu'il faut les protéger de l'exposition à l'acidité gastrique; certains antigènes non vivants sont également labiles dans l'environnement gastrique et doivent aussi être protégés. Il est nécessaire de rechercher des méthodes simples, convenant aux nourrissons, aux enfants et aux adultes, qui puissent être utilisées pour protéger pendant la traversée de l'estomac les vaccins vivants ou les vaccins non vivants labiles. Un troisième sujet de préoccupation touche au fait que les vaccins antidiarrhéiques devraient, si possible, être administrés dans le cadre des programmes de vaccination nationaux existants. Cela signifie qu'ils doivent rester actifs lorsqu'ils sont administrés avec d'autres vaccins du PEV, sans diminuer l'efficacité de ces derniers. Cela serait particulièrement important pour un vaccin anti-rotavirus buccal qui, en raison de l'épidémiologie de la maladie, peut devoir être donné en même temps que le vaccin antipoliomyélitique vivant, buccal, peut-être sous forme d'un seul vaccin associé. Il sera absolument essentiel que le vaccin anti-rotavirus soit non seulement efficace mais qu'il ne nuise pas à l'efficacité du vaccin antipoliomyélitique buccal.

Une condition première de la mise au point d'un vaccin est la possibilité de réaliser des études préliminaires sur des volontaires pour déterminer l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins possibles. Pour que de telles études puissent disposer des moyens nécessaires, le Programme LMD, en coopération avec l'Agency for International Development des Etats-Unis (USAID) et le Centre de recherche pour le développement international du Canada, apporte son soutien à la création d'un Centre d'essai de vaccins contre les maladies infectieuses, à la Faculté de Médecine tropicale de l'Université Mahidol à Bangkok, Thaïlande. Ce sera le deuxième centre de ce type dans le monde et le premier dans un pays en développement. Les études initiales y commenceront en 1986.

#### RECHERCHE SUR DES VACCINS ANTIDIARRHEIQUES SPECIFIQUES

##### Vaccin anti-rotavirus

A ce jour, les vaccins les mieux étudiés sont des souches atténuées de rotavirus animaux. La souche NCDV du veau, atténuée par 147 passages en culture de tissu a donné le vaccin RIT-4237, qui a fourni, en Finlande, une protection de 80 à 90% chez des nourrissons de plus de 6 mois après 1 à 2 doses de  $10^8$  UFP. Cette protection semblait persister pendant 2 ans au moins et s'exercer contre la maladie due au rotavirus de sérotype 1 (et peut-être à ceux des sérotypes 2 et 3). Toutefois, dans des essais ultérieurs effectués en Gambie et au Pérou (avec le soutien du Programme) ainsi qu'au Rwanda, ce vaccin ne donnait qu'une protection faible voire nulle même lorsqu'on en administrait 3 doses avec un tampon pour empêcher son inactivation par l'acidité gastrique. On ignore encore les raisons de l'échec du vaccin dans les pays en développement, mais il peut tenir à une suratténuation du virus par le grand nombre de passages in vitro. Un deuxième vaccin, qui fait actuellement l'objet

d'essais pratiques aux Etats-Unis d'Amérique, en Finlande, au Pérou, en Suède et au Venezuela, est un rotavirus de rhésus ayant subi un petit nombre de passages (MMU-18006). Cette souche est beaucoup plus immunogène que RIT-4237 et peut donc être utilisée à des doses bien plus faibles (par exemple,  $10^5$  UFP), ce qui a l'avantage de réduire sensiblement le coût. Toutefois, à la différence de RIT-4237 qui, dans aucun groupe d'âge, n'a entraîné d'effets secondaires décelables, la souche MMU-18006 provoque de la fièvre et occasionnellement une diarrhée bénigne chez les enfants de plus de 5 mois, dans les pays industrialisés. En revanche, elle n'entraîne que peu ou pas d'effets secondaires (tout en restant hautement immunogène) chez les nourrissons plus jeunes qui sont apparemment protégés contre sa virulence résiduelle par les anticorps maternels persistants. Sur les 6 essais de ce vaccin qui sont en cours, 5 (dont 4 bénéficient du soutien du Programme) portent sur des nourrissons de moins de 5 mois.

D'autres méthodes sont également adoptées pour mettre au point des vaccins anti-rotavirus possibles (parfois avec le soutien du Programme), ainsi:

1. On a préparé des virus-vaccins n'ayant subi qu'un petit nombre de passages: RIT-4256 (20 passages), obtenu à partir du virus Nebraska du veau, ainsi qu'une souche bovine non apparentée, WC-3 (12 passages). Ces deux vaccins font en ce moment l'objet d'études préliminaires chez l'homme.
2. Des souches hybrides, qui contiennent l'antigène suscitant un anticorps neutralisant le virus humain, et qui se multiplient bien en cultures de tissu, ont été obtenues à partir de cultures mixtes de souches de rotavirus humains et animaux. Les premiers essais de certaines de ces souches sur des volontaires vont commencer dans un avenir très proche, et les essais pratiques en vue de déterminer leur efficacité pourraient commencer d'ici 8 mois.
3. Des souches virulentes de rotavirus humain sont atténuées, en vue de leur utilisation comme vaccins, par passage en cultures de tissu et par adaptation au froid.
4. Des souches de rotavirus humains ont été isolées de nourrissons asymptomatiques dans des crèches pour nouveau-nés. L'innocuité de ces souches, qui pourraient être naturellement atténuées, sera bientôt évaluée chez des nourrissons plus âgés.
5. Des progrès ont été faits en matière de clonage dans un vecteur bactérien de copies ADN de l'ARN du gène régissant la production de l'antigène de rotavirus qui suscite l'anticorps neutralisant. On espère que de telles bactéries exprimeront l'antigène viral et pourront servir de vaccin vivant buccal pour stimuler l'immunité à l'égard des rotavirus.
6. Enfin, on étudie des méthodes de préparation d'antigènes purifiés de rotavirus, qui seront utilisés dans des vaccins administrables par voie parentérale ou buccale. Cela implique le clonage des gènes appropriés de rotavirus dans des cellules en culture qui seront alors employées comme source d'antigènes protecteurs.

#### Vaccin antityphoïdique

Les vaccins antityphoïdiques actuellement disponibles doivent être administrés par voie parentérale et leur acceptabilité est sérieusement limitée par une incidence élevée de réactions indésirables. C'est pourquoi le Programme s'est associé à des efforts visant à mettre au point un vaccin antityphoïdique plus satisfaisant. Il s'agit principalement d'évaluer l'efficacité du vaccin antityphoïdique vivant, Ty21a, un mutant induit chimiquement et qui ne peut survivre dans l'intestin que pendant une brève période. Vers le milieu des années 70, il a été montré en Egypte que ce vaccin était doté d'une innocuité totale et qu'il suscitait chez des écoliers une protection de 96% contre la fièvre typhoïde, pendant 3 ans au moins après l'administration de 3 doses sous forme liquide avec du bicarbonate. Toutefois,

cette forme pharmaceutique n'était pas pratique pour l'utilisation courante et d'autres ont été ultérieurement mises au point et évaluées à Santiago (Chili) dans des essais bénéficiant du soutien du Programme.

Les résultats de ces essais, résumés dans le tableau 1, montrent que le vaccin lyophilisé, administré dans de simples capsules de gélatine accompagnées par des capsules contenant du bicarbonate de sodium (pour neutraliser l'acidité gastrique), était peu efficace (23-41% de protection) même après 3 doses. Les résultats étaient meilleurs lorsque le vaccin était administré dans des capsules à enrobage entérique. Une dose était faiblement protectrice, mais 2 doses donnaient environ 50% de protection pendant 3 ans au moins, et cette protection augmentait progressivement avec 3 ou 4 doses (les données relatives à 4 doses ne figurent pas dans le tableau). Toutefois, une norme stipulant l'administration de 4 doses est considérée comme impossible à appliquer, et au-dessous de 4 doses la protection obtenue n'atteignait pas les 70-80% considérés comme le minimum nécessaire pour qu'un vaccin ait un intérêt pratique en santé publique. Par conséquent, des efforts sont en cours en vue de mettre au point une forme pratique susceptible d'être reconstituée dans un liquide avant administration, comme c'était le cas pour le vaccin utilisé dans l'essai original en Egypte. Il est prévu d'évaluer cette nouvelle forme pharmaceutique liquide du vaccin Ty21a dans des essais bénéficiant du soutien du Programme, qui seront exécutés au Chili et en Indonésie plus tard en 1986.

TABLEAU 1: RESUME DE L'EFFICACITE DU VACCIN ANTITYPHOÏDIQUE VIVANT, BUCCAL, Ty21a CHEZ DES ENFANTS AGES DE 5 A 19 ANS, DETERMINEE DANS DES ESSAIS AVEC TEMOINS/PLACEBO A SANTIAGO (CHILI)

Présentation du vaccin	Schéma de vaccination	Efficacité du vaccin	Durée de l'observation
Capsules de gélatine + bicarbonate	3 doses à 2 jours d'intervalle	23%	30 mois
Capsules de gélatine + bicarbonate	3 doses à 21 jours d'intervalle	41%	30 mois
Capsules à enrobage gastro-résistant	1 dose	15%	44 mois
Capsules à enrobage gastro-résistant	2 doses à 7 jours d'intervalle	50% <sup>a</sup>	44 mois
Capsules à enrobage gastro-résistant	3 doses à 2 jours d'intervalle	67%	30 mois
Capsules à enrobage gastro-résistant	3 doses à 21 jours d'intervalle	59%	30 mois

<sup>a</sup> La protection était en moyenne de 59% pour les 24 premiers mois et de 24% pour les 20 mois suivants

Le Programme accorde également son soutien à des travaux visant à mettre au point d'autres souches de vaccin antityphoïdique vivant, administrables par voie buccale. Au moyen

de techniques de recombinaison de l'ADN, on a obtenu des souches de S. typhi auxquelles manquait le gène contrôlant la biosynthèse de certaines purines et amines aromatiques essentielles. Ces souches, qui existent sous forme de mutants Vi-positifs et Vi-négatifs semblent, d'après des études initiales, douées d'innocuité pour l'homme et peut-être plus immunogènes que Ty21a. Des essais pratiques de ces souches seront envisagés ultérieurement en 1986, après l'achèvement des épreuves d'innocuité initiales.

Une troisième approche applicable à la mise au point d'un vaccin antityphoïdique plus satisfaisant est l'étude de l'antigène Vi purifié administré par voie parentérale. L'utilisation de cet antigène est fondée sur le rôle critique avéré qu'il a dans la pathogénie de la fièvre typhoïde chez les souris et sur le fait que sa réactogénicité est plus faible que celle du vaccin classique constitué de bactéries entières tuées, dans le cas d'une administration parentérale. Un essai visant à déterminer l'efficacité de l'antigène Vi administré par voie parentérale est en cours au Népal et bénéficie du soutien d'autres organismes.

#### Vaccin anticholérique

Les vaccins anticholériques existants doivent également être administrés par voie parentérale et leur efficacité est faible. On s'efforce actuellement de mettre au point un vaccin plus efficace en appliquant deux approches différentes comportant l'une et l'autre une vaccination par voie buccale. La première concerne des vaccins composés de bactéries entières inactivées ou bien de mélanges bruts de produits bactériens. Dans certains cas, ils sont associés à des antigènes apparentés à la toxine cholérique, par exemple la sous-unité B purifiée, non toxique, dite procholérageñoïde (l'agrégat le moins toxique de toxine cholérique, obtenu par la chaleur) de manière à obtenir des réponses immunitaires tant antibactériennes qu'antitoxiques, susceptibles de conférer la protection par une action synergique. Un des vaccins de ce type, composé de V. cholerae tué, seul ou en association avec la sous-unité B purifiée de toxine cholérique, fait actuellement l'objet d'un essai pratique, bénéficiant du soutien du Programme, au Centre international de recherche sur les maladies diarrhéiques, au Bangladesh. Cette étude vise à déterminer si le vaccin protège à la fois contre le choléra et contre la maladie provoquée par les E. coli entérotoxigènes, dont certains produisent une entérotoxine très proche de la toxine cholérique. Le tableau 2 donne les résultats des 6 premiers mois de la surveillance dans le cadre de cet essai. On peut constater que le vaccin associé confère une protection notable, plus importante que celle apportée par le vaccin ne contenant que des bactéries tuées. On poursuit actuellement les observations en vue de déterminer la durée de cette protection. Bien que ces résultats soient très prometteurs du point de vue de la mise au point d'un vaccin anticholérique efficace, des recherches complémentaires sont nécessaires pour déterminer la présentation la plus commode et le calendrier de vaccination. Le Programme apporte également son soutien à des études sur des volontaires qui doivent permettre d'évaluer l'efficacité d'un vaccin non vivant composé d'antigènes provenant de filtrats de cultures de V. cholerae. Si les premières études se montrent prometteuses, d'autres essais seront entrepris.

Une deuxième approche applicable à la mise au point de vaccins anticholériques consiste à utiliser des mutants avirulents de V. cholerae, vivants. Un certain nombre de mutants de ce type ont été créés par des méthodes de recombinaison de l'ADN visant à obtenir la délétion de tous les gènes régissant la production de toxine cholérique ou d'une partie d'entre eux. Les souches non toxigènes ainsi obtenues (dont certaines produisent seulement la sous-unité B de la toxine cholérique) ont procuré une protection notable à des volontaires; malheureusement, ils ont également entraîné une diarrhée bénigne à modérée dont on ignore encore le mécanisme. De telles souches sont jugées trop réactogènes pour pouvoir être utilisées comme vaccin. Toutefois, on a bon espoir de pouvoir obtenir des souches qui seront à la fois immunogènes et douées d'une complète innocuité. Des études sont en cours en vue de déterminer le mécanisme qui est à l'origine de la diarrhée provoquée par V. cholerae non toxigène et d'obtenir des mutants dépourvus des gènes responsables.

TABLEAU 2: EFFICACITE, AU BOUT DE 4 A 6 MOIS, DE LA VACCINATION PAR  
VOIE BUCCALE AU MOYEN D'UN VACCIN ANTICHOLERIQUE CONSTITUE  
DE BACTERIES ENTIERES TUBES AVEC ET SANS  
SOUS-UNITE B PURIFIEE<sup>a</sup>

<u>Vaccination</u>	<u>Nombre de sujets vaccinés<sup>b</sup></u>	<u>Nombre de sujets atteints de choléra</u>	<u>Efficacité (%)</u>
Bactéries entières sous-unités B	21 200	4	85
Bactéries entières	21 200	11	58
Placebo	21 200	26	-

<sup>a</sup> Tous les sujets vaccinés ont reçu 3 doses à environ un mois d'intervalle. Chaque dose contenait  $2 \times 10^{11}$  v. cholerae tués et 1 mg de sous-unité B.

<sup>b</sup> Chiffres approximatifs.

Les autres méthodes par lesquelles on s'efforce de créer des vaccins anti-cholériques vivants, buccaux, sont notamment l'utilisation d'hybrides bactériens, obtenus par le transfert de gènes codant des antigènes présumés protecteurs (par exemple le lipopolyoside bactérien, la sous-unité B de la toxine cholérique ou des antigènes intervenant dans l'adhérence à la muqueuse) dans des bactéries bénignes porteuses (par exemple, la souche Ty21a de vaccin antityphoïdique vivant, buccal) qui coloniseraient l'intestin et transporteraient l'antigène vers le tissu lymphoïde intestinal capable de donner des réponses. Des vaccins hybrides de ce type pourraient procurer une protection contre deux agents pathogènes à la fois.

#### Vaccins anti-Shigella

Les nombreuses tentatives faites précédemment en vue d'obtenir des vaccins contre les shigelles n'ont pas fourni de produits qui soient à la fois faciles à administrer et hautement efficaces. On s'efforce actuellement de mettre au point de nouveaux vaccins contre les shigelloses au moyen de bactéries recombinées. Les plasmides codant la production d'un antigène de shigelle et, dans certains cas, d'antigènes associés au pouvoir d'invasion, ont été intégrés dans des souches porteuses, telles que la souche Ty21a de vaccin antityphoïdique ou E. coli K-12 pour donner des vaccins hybrides, buccaux. Le plus avancé est un hybride Ty21a-Shigella sonnei dont l'efficacité et le pouvoir protecteur ont été vérifiés chez des volontaires et qui sera soumis à des essais de terrain au Chili, en Israël et en Thaïlande ultérieurement en 1986. Ces essais viseront à déterminer si le vaccin confère une protection à la fois contre la typhoïde et l'infection à S. sonnei. Parmi les autres vaccins qui pourraient être bientôt éprouvés figurent des souches de E. coli K-12 porteuses de plasmides codant la production du lipopolyoside soit de S. flexneri 2a, soit de S. dysenteriae type 1. Cette dernière souche présente un intérêt particulier en raison de l'importance de S. dysenteriae type 1, agent d'une maladie épidémique grave comportant des taux de mortalité élevé, surtout parmi les jeunes enfants. Enfin, des souches vaccinales sont en cours d'élaboration par création, par délétion, de mutants de S. flexneri présentant des déficits métaboliques analogues à ceux qui se sont montrés efficaces pour l'élaboration de vaccins buccaux vivants contre la salmonellose chez les bovins.

Outre l'appui fourni à certaines études sur les vaccins décrites ci-dessus, le Programme a accru son soutien à des recherches fondamentales visant à définir les mécanismes de la virulence et les processus immunologiques protecteurs en rapport avec la mise au point de vaccins contre les shigelloses.

#### Vaccins anti-E. coli entérotoxigènes (ETEC)

Les efforts en vue d'élaborer des vaccins contre la maladie provoquée par les E. coli entérotoxigènes (ETEC) sont axés sur les moyens de susciter une immunité médiée par les anticorps antitoxiques à l'égard de la toxine thermostable (anti-ST) et thermolabile (anti-LT) et par les anticorps à l'égard des antigènes du facteur de colonisation (CFA) situés à la surface bactérienne. On s'efforce d'élaborer des vaccins tant vivants que non vivants. Les vaccins non vivants contiendront des E. coli tués présentant divers CFA à leur surface. L'immunité à l'égard de la LT sera stimulée par la présence de sous-unité B de LT résiduelle piégée dans le périplasme bactérien, ou encore par addition de sous-unité B purifiée de LT. Le fait que la ST n'est pas naturellement immunogène pose un problème d'importance. Une méthode pour le résoudre consiste à mettre au point une ST synthétique liée à un fragment synthétique de la sous-unité B de LT, cette dernière servant à la fois de porteuse de ST et de stimulant de la réponse anti-LT. Les études animales ont montré que ce vaccin suscitait des réponses anti-ST et anti-LT quand il était administré par voie buccale et qu'il protégeait contre l'épreuve virulente par un ETEC produisant l'une ou l'autre des toxines. Des études préliminaires chez des volontaires sont en cours. On peut également tenter de mettre au point des mutants de E. coli sécrétant une forme chimérique de ST (une ST liée à une autre protéine) qui serait antigénique. On s'est également efforcé de susciter l'immunité en faisant ingérer aux sujets des antigènes CFA purifiés. Ces derniers se sont révélés immunogènes chez les animaux mais ils se sont montrés inefficaces dans une étude limitée sur des volontaires, peut-être en raison de la destruction des antigènes par les enzymes gastriques.

Une deuxième approche, qui serait plus prometteuse, est la mise au point de vaccins vivants atténués par des techniques de recombinaison de l'ADN. Des études sur des volontaires ont montré que la vaccination par voie buccale, au moyen d'un E. coli non toxigène produisant un CFA, procure une protection notable contre l'épreuve par des E. coli toxigènes non apparentés produisant le même CFA. Des recherches ultérieures ont permis la mise au point de méthodes de clonage des gènes codant des CFA connus dans des E. coli non pathogènes qui constitueront des vaccins possibles. Les mêmes méthodes sont appliquées pour créer des souches produisant seulement la sous-unité B de la toxine LT de E. coli. Il existe donc des vaccins vivants qui suscitent une immunité à l'égard des CFA comme de la LT et qui peuvent faire l'objet d'autres études. Cette approche présente certains défauts notamment 1) l'absence de moyens pour susciter une immunité anti-ST, et 2) l'ignorance concernant les CFA produits par une proportion notable des souches ETEC. Le succès de cette approche semble dépendre de l'identification de CFA supplémentaires qui permettraient de préparer des souches vaccinales produisant ces antigènes.

Une autre méthode qui devrait permettre d'obtenir des vaccins vivants est le clonage de gènes codant des antigènes protecteurs cruciaux dans des souches porteuses autres que des E. coli. On y est parvenu en insérant des gènes codant la sous-unité B de LT et les antigènes CFA, dans la souche Ty21a de vaccin antityphoïdique vivant, buccal.

#### CONCLUSION

Des progrès considérables ont été faits, et d'autres sont prévus, dans la mise au point de vaccins contre les maladies diarrhéiques et la fièvre typhoïde. Les chances d'obtenir des vaccins pratiques et efficaces dans les toutes prochaines années sont maximales dans le cas des vaccins contre les diarrhées à rotavirus, la fièvre typhoïde et le choléra. Toutefois, on enregistre également des progrès notables dans la mise au point de vaccins contre les shigelloses et les diarrhées à E. coli entérotoxigènes. Lorsqu'on les aura obtenus, certains de ces vaccins seront incorporés dans les programmes de vaccination nationaux existants (PEV).

