

# Diarrhées du voyageur : quels vaccins ?

**B. Ivanoff**

Programme mondial des vaccins et de la vaccination, OMS, 20 Avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse.

Manuscrit n°1977/SMV 3.3ème Journéebieniale de Médecine des voyages. Accepté le 20 octobre 1998.

## Summary: Which Vaccines for Traveller's Diarrheas?

*Diarrheal diseases are a major cause of child morbidity and mortality, particularly in developing countries. It is estimated that diarrheal diseases and typhoid fever cause around 2.5 million deaths per year in the world. Four bacteria and one virus share this responsibility: Shigella spp, Escherichia coli ETEC, Vibrio cholerae, Salmonella typhi and rotavirus. People travelling in countries with high endemicity of diarrhoeal diseases risk facing these four bacteria or the less common rotavirus, which is usually active in infants, even though some cases of diarrhoea due to rotavirus have already been reported in adults. The usual recommendations concerning basic measures of hygiene are most of the time quickly forgotten and followed only by a small number of travellers (12). Therefore, apart these useful recommendations, it is therefore necessary to consider complementary actions for controlling these diseases which are mainly transmitted by contaminated water and food. This article aims at giving an overview of currently available and future vaccines for preventing travellers' diarrheas.*

## Résumé :

*Les maladies diarrhéiques sont une des causes les plus importantes de morbidité et de mortalité infantiles, en particulier dans les pays en voie de développement. On estime en effet que les maladies diarrhéiques et la typhoïde sont responsables de la mort de plus de 2,5 millions d'individus par an, dans le monde. Quatre agents bactériens et un virus se partagent cette responsabilité : Salmonella typhi, Shigella spp, Escherichia coli ETEC (Enterotoxigénique), Vibrio cholerae, et le rota virus. Un voyageur se rendant dans des pays à forte endémicité diarrhéique risque d'être confronté, un jour ou l'autre, à l'une de ces quatre bactéries et plus rarement au rotavirus qui, en principe, touche plutôt le très jeune enfant, bien que des cas de diarrhées à rotavirus chez l'adulte aient déjà été décrits. Les recommandations d'usage portant sur l'hygiène alimentaire et corporelle sont en général vite oubliées ou ne sont suivies que par une minorité de voyageurs (12). Aussi faut-il envisager, à côté de ces recommandations qui restent cependant d'actualité, l'application de mesures complémentaires pour le contrôle de ces maladies essentiellement transmises par l'eau mais aussi par les aliments contaminés.*

*Le but de cet article est de faire le point sur les vaccins actuels et futurs destinés à la prévention des diarrhées du voyageur.*

Key-words: Diarrheal disease -  
Cholera vaccine (O1 and O139) - Shigella vaccine -  
ETEC vaccine -  
Typhoid fever vaccine -  
Traveller

Mots-clés : Diarrhée -  
Vaccin cholera (O1 et O139) -  
Vaccin Shigella -  
Vaccin Escherichia coli ETEC -  
Vaccin typhoïde - Voyageur -  
Entérotoxigène

## Introduction

**A**u cours de cet article, nous soulignerons les progrès importants qui ont été réalisés dans la mise au point des vaccins contre les maladies diarrhéiques. Après avoir analysé les caractéristiques des vaccins qui sont actuellement disponibles sur le marché, nous présenterons les approches choisies pour le développement des futurs candidats vaccins.

## Les vaccins actuellement disponibles

### Choléra

Jusqu'en 1992, le sérotype O1 de *Vibrio cholerae* était le seul à pouvoir provoquer des épidémies. A la fin de 1992, un autre sérotype, le O139, a fait son apparition en Inde et au Bangladesh (1, 2). Cependant, les vaccins actuellement disponibles ne concernent que le sérotype O1, car il n'y a pas encore sur le marché de vaccins destinés à prévenir les infections dues au sérotype O139. Les vaccins anticholériques actuels sont tous donnés par voie buccale. Deux sont disponibles en Suède et en Suisse et ont reçu leur licence

d'utilisation dans plusieurs pays. Il s'agit d'un vaccin tué et d'un vaccin vivant. Actuellement, ces deux vaccins sont utilisés par de nombreux voyageurs originaires de pays industrialisés.

Le premier est un vaccin constitué de sous-unité B purifiée et de souches de *V. cholerae* classique et El Tor, *Inaba* et *Ogawa*, inactivées par la chaleur ou le formol. Le vaccin est administré avec du bicarbonate à cause de la sensibilité de la sous-unité B à l'acidité gastrique. Conçu dans les laboratoires du Dr Jan HOLMGREN à Göteborg, il est produit par la société SBL Vaccins (Swedish Bacteriological Laboratory) de Stockholm sous l'appellation Dukoral® ; il est administré par voie buccale en deux doses à huit jours d'intervalle. Ce vaccin, évalué en zone d'endémicité cholérique, a entraîné une protection de 86 % pendant 6 mois chez tous les vaccinés. Trois ans après la vaccination, les personnes âgées de plus de cinq ans étaient encore protégées à 63 %. Cependant, les enfants de moins de cinq ans voyaient leur protection décroître régulièrement six mois après la vaccination. Il s'est montré efficace contre le biotype classique et le biotype El tor (3, 4, 20). Son efficacité apparaît sept jours après la deuxième dose. Ce vaccin a obtenu sa licence d'utilisation en Suède, Norvège, Pérou,

Argentine, Guatemala, Salvador, Honduras, et au Nicaragua. A cause d'une parenté antigénique entre la sous-unité B et l'entérotoxine thermolabile (LT) d'*E. coli* ETEC, ce vaccin a provoqué une protection croisée, de 67 %, contre les diarrhées à *E. coli* ETEC, pendant les trois premiers mois qui ont suivi l'administration de deux ou de trois doses. Il est intéressant de noter que la protection obtenue était semblable pour les diarrhées dues à des souches d'*E. coli* produisant uniquement de l'entérotoxine LT et pour celles produisant *in vitro* à la fois LT et ST (toxine thermostable). Cela laisse donc supposer qu'*in vivo*, chez des patients infectés par des souches d'ETEC LT-ST, c'est LT qui joue le rôle le plus important dans le pouvoir pathogène.

Le deuxième vaccin est un vaccin vivant conçu dans les laboratoires du Dr Mike LEVINE à Baltimore (Etats-Unis) et produit par la société SSVI (Swiss Serum and Vaccine Institute) de Berne (Suisse) sous l'appellation Orochol®. Il est donné par voie buccale en une seule dose. Son efficacité apparaît sept jours après l'administration de la dose unique vaccinante. Préparé à partir d'une souche dérivée de la souche pathogène classique Inaba 569B, ne produisant pas de toxine cholérique, il a été donné à des volontaires, à la dose de 10<sup>8</sup> bactéries, et a induit de bonnes réponses en anticorps vibriocides et antitoxine (15, 20). Une dose unique a entraîné une protection significative chez des volontaires qui avaient reçu, un mois après, une dose d'épreuve de bactéries pathogènes de biotype classique (95 % de protection) ou El Tor (65 % de protection) de sérotypes Inaba ou Ogawa (9, 22). Il est recommandé de ne pas prendre le vaccin Orochol® au cours d'infections intestinales ou au cours d'un traitement antibiotique (laisser sept jours d'intervalle après le traitement). De même qu'une éventuelle prophylaxie antipaludéenne ne devra commencer qu'une semaine après la prise d'Orochol® (11). Ce vaccin a obtenu sa licence d'utilisation en Suisse, en Finlande, en Argentine, au Pérou, aux Philippines, au Canada (Mutacol®); il est en attente de réponse des Etats-Unis et d'autres pays d'Europe.

L'efficacité de ce vaccin a donc été démontrée chez des personnes immunologiquement naïves, comme le sont la plupart des voyageurs; cependant, aucune protection n'a pu être démontrée chez des personnes vivants en zone d'endémie. En effet la seule évaluation clinique en phase III, conduite en pays en voie de développement (Indonésie), qui vient de se terminer récemment, n'a montré aucun pouvoir protecteur du vaccin dans les conditions de l'étude (18).

## Typhoïde

Les deux types de vaccins actuellement disponibles font appel soit à un antigène bien défini, le polysaccharide Vi, soit à des bactéries vivantes. L'un est administré par voie injectable en une seule dose et l'autre par voie buccale en trois doses à deux jours d'intervalle.

Le polysaccharide Vi de *S. typhi* est un homopolymère d'acide N-acétyl galacturonique qui recouvre, à la manière d'une capsule, la bactérie fraîchement isolée d'un patient atteint de fièvre typhoïde. ROBBINS (19) concrétisa les travaux d'isolement du Vi de LANDY (13) et de WONG (29), par la conception du vaccin Typhim-Vi® que commercialise aujourd'hui Pasteur-Mérieux. Ce vaccin donné en une seule injection a entraîné une protection de 70% deux ans après l'immunisation et de 55 % cinq ans après l'immunisation. Une étude menée chez les groupes qui avaient été vaccinés en Afrique du Sud, dix ans auparavant, a montré que 58 % d'entre eux avaient des concentrations sériques en IgG anti-Vi > 1 g/ml (10). Ce taux est en général considéré comme étant le seuil de protec-

tion conféré par un vaccin polysaccharidique. Cependant, pour un vacciné vivant en pays industrialisé, il est recommandé de pratiquer un rappel tous les deux à trois ans. Le vaccin Typhim-Vi® a obtenu sa licence d'utilisation dans 63 pays se répartissant en Asie, Afrique, Europe, Amérique du Sud et aux Etats-Unis.

Le deuxième vaccin antityphoïdique actuellement disponible a été conçu par R. GERMANIER en Suisse (6). Il s'agit d'un vaccin constitué d'une souche de *S. typhi* Ty2 ayant subi une mutagenèse chimique qui lui a fait perdre un certain nombre de propriétés dont la principale concerne l'absence de production d'enzyme galactose Epimerase. La souche mutée a été dénommée Ty21a. Les résultats obtenus au cours des différentes évaluations sur le terrain ont été précédemment décrits (7, 8). Ce vaccin entraîne aujourd'hui, sept ans après son administration, une protection de 67 % dans la population vaccinée vivant dans une zone endémique de fièvre typhoïde. Le vaccin Ty21a est fabriqué sous licence (Vivotif®) par les Laboratoires SSVI à Berne (Suisse), mais également par les Laboratoires Evans et les Laboratoires Sclavo (Neotif®). Cinquante six pays, se répartissant en Asie, Afrique, Europe, Amérique du Sud et aux Etats-Unis, ont accordé une licence d'utilisation au Vivotif®. La posologie est de trois capsules données à deux jours d'intervalle (une capsule donnée par voie orale à J0, J2 et J4). Il est recommandé de ne pas prendre de traitement antibiotique simultanément (attendre sept jours), ni de prophylaxie antimalarique à base de méfloquine (attendre sept jours) (11). A la suite d'études montrant que la forme liquide était plus immunogène que la forme capsule, une nouvelle formulation liquide vient d'être commercialisée sous l'appellation Vivotif L®.

## Les vaccins en développement

### Choléra

La nécessité d'avoir un vaccin anticholérique destiné à lutter contre le biotype El Tor du séro-groupe O1, mais aussi contre le choléra dû à la nouvelle souche O139 de *Vibrio cholerae*, a poussé les chercheurs à développer de nouveaux candidats vaccins. L'approche prise pour développer les vaccins O139 a été identique à celle qui avait été utilisée pour la préparation des vaccins O1. Les vaccins actuellement en développement sont répartis en vaccins tués et vaccins vivants.

### Vaccins tués

Vaccins contre le choléra dû au séro-groupe O1 - Il y a environ cinq ans, le Vietnam a pu bénéficier d'un transfert de technologie du vaccin tué suédois auquel quelques modifications ont été apportées. Les bactéries sont tuées soit par la chaleur soit par le formol et leur concentration est ajustée à 10<sup>11</sup> bactéries dans la dose finale vaccinante. La concentration en biotype El tor a été augmentée et des souches produisant plus de MSHA (Mannose Sensitive Haemagglutinin Antigen) ont été sélectionnées. Ce vaccin a été évalué au Viet-Nam chez plus de 50 000 personnes qui ont dû faire face à une épidémie de choléra 8 à 10 mois après la vaccination (27). Le pouvoir protecteur du vaccin a été de 66 %, avec une particularité intéressante qui le distingue du vaccin suédois, puisque ce vaccin entraîna la même protection chez les enfants vaccinés de 1 à 5 ans que chez ceux de plus de 5 ans. Dans l'avenir, ce vaccin peut présenter un grand intérêt, du point de vue de santé publique, à cause de son coût de production extrêmement bas au Viet-Nam (10 cents US la dose). La prochaine étape importante sera la mise en place d'un contrôle de qualité local, puisque, jusqu'à présent, ce contrôle est réalisé en Suède.

**Vaccins contre le choléra dû au séro-groupe O139** - Dès l'apparition de l'épidémie de choléra dû au séro-groupe O139, le Programme de développement des vaccins de l'OMS avait recommandé l'élaboration d'un vaccin bivalent O1 + O139. Ceci a pu être réalisé facilement pour les vaccins tués mais plus difficilement pour les vaccins vivants qui interfèrent l'un sur l'autre dans la réponse immunitaire qu'ils entraînent.

Un vaccin O139 a été préparé en Suède en suivant la même approche que celle qui avait été utilisée pour le vaccin O1. Donné par voie orale en deux doses à deux semaines d'intervalle, chez des volontaires suédois, en phase clinique I, il a montré une parfaite innocuité et un excellent pouvoir immunogène. La même évaluation pratiquée chez des volontaires bangladais a montré les mêmes résultats. La même approche a été suivie par le Viet-Nam pour la préparation d'un vaccin bivalent O1 + O139. Ce vaccin, après avoir été contrôlé par les laboratoires suédois, est en cours d'évaluation en collaboration avec l'OMS et le NIH (Bethesda) chez plus de 300 000 personnes sur la côte est du Viet-Nam. Les premiers résultats d'immunogénicité ont été très prometteurs : ils ont montré une aussi bonne réponse en anticorps vibriocides chez les enfants de un an que chez les adultes. Cette étude sera terminée dans 4 ans.

#### Vaccins vivants

Le concept de l'utilisation d'une souche atténuée de *V. cholerae* comme vaccin existait déjà depuis de nombreuses années, puisqu'il avait conduit à la création du vaccin Orochol<sup>®</sup>. Il est possible, en effet, d'atténuer des souches pathogènes en créant des mutants par délétions de gènes qui codent certains facteurs de virulence.

**Atténuation par délétion de gènes** - MEKALANOS et coll. (16) ont préparé des candidats vaccins anticholériques, donnés par voie orale, en éliminant les gènes qui codent soit uniquement la sous-unité A, soit les deux sous-unités A et B de la toxine cholérique, ainsi que d'autres protéines à propriété toxique. Plusieurs souches ont été étudiées chez des volontaires nord-américains.

**Vaccins contre le choléra dû au séro-groupe O1** - Le biotype El Tor sévissant actuellement en Amérique du Sud, il était logique de vouloir développer un vaccin à partir de souches El Tor ayant fait la preuve de leur pouvoir pathogène en Amérique latine ou dans d'autres régions. C'est ce qui a été fait par le groupe de MEKALANOS (28) à Boston, qui a choisi trois souches provenant du Pérou (*Inaba*), du Bangladesh (*Ogawa*), et du Bahreïn (*Ogawa*). La délétion du gène *recA* ainsi que celle des gènes codant des toxines (*ctxA*, *ace*, *zot*) et l'insertion de la sous-unité B de la toxine cholérique, donnèrent naissance à plusieurs candidats vaccins dont l'un d'eux, Peru 15, a induit une protection de 84 % chez des volontaires ayant reçu une dose d'épreuve de la souche El Tor pathogène quatre mois après la vaccination. James KAPER (Baltimore) (9) a préparé un candidat vaccin, dénommé CVD 110, dérivé de la souche El Tor *Ogawa* E7946 de *Vibrio cholerae* en pratiquant des délétions de gènes (*ctxA*, *zot*, *ace*). Il semble malheureusement que cette souche ait provoqué des réactions secondaires qui restent à régler.

**Vaccins contre le choléra dû au séro-groupe O139** - Des candidats vaccins ont été développés aux Etats-Unis par les groupes de M. LEVINE et celui de J. MEKALANOS (24, 28). Avant de développer son premier candidat, le CVD112, le groupe de M. LEVINE a fait plusieurs observations importantes sur le *V. cholerae* O139 (souche AI1837) chez des adultes volontaires nord-américains. Le groupe a montré que la souche d'épreuve AI1837 était capable d'entraîner des diarrhées à une concentration de 10<sup>6</sup>, que les réponses en IgA

des ASC étaient principalement dirigées contre la capsule de AI1837 plutôt que vers son LPS, que les réponses en anticorps vibriocides étaient faibles et qu'une dose d'épreuve initiale conférait une protection de 83 % contre une nouvelle dose d'épreuve homologe (24).

CVD112 a été construit par délétion mutation de AI1837 en suivant une approche identique à celle prise pour le développement des vaccins anti-cholériques O1. Des délétions ont été pratiquées dans la cassette de virulence et les gènes *ctxB* et celui codant la résistance au Hg ont été insérés au niveau du locus de l'hémolysine. CVD112 a été évalué chez des volontaires nord-américains, chez lesquels il a fait preuve de bonne innocuité et a entraîné une protection de 83 % contre une dose d'épreuve de la souche pathogène (24).

**Bengal 15** : le groupe de MEKALANOS a construit plusieurs vaccins atténués de *V. cholerae* O139 par délétion multiple des copies des gènes codant la toxine cholérique à partir de deux souches de *V. cholerae* O139 : MO10 et AI4456 isolées respectivement à Madras et à Dacca. Les mutants atténués Bengal 2 et VRI-2 ont été modifiés par insertion d'un gène, codant la synthèse de la sous-unité B de la toxine cholérique, soit au niveau du locus *recA* (Bengal 3), soit au niveau du locus *LacZ* (VRI-16). Un dérivé stable (spontané) non mobile de Bengal 3, a été isolé et appelé Bengal 15. Bengal 15 a été évalué en dose unique chez des volontaires. Il a été convenablement toléré et a fait preuve d'un bon pouvoir de colonisation ; il s'est montré aussi immunogène que la souche mère sauvage MO10. Aussi Bengal 15 a-t-il été administré à un plus grand nombre de volontaires à une dose de 10<sup>8</sup>, très bien tolérée. Un mois plus tard, un challenge de MO10 à 10<sup>6</sup> a été pratiqué, permettant de montrer une protection de 83 %.

## Typhoïde

### Vaccins conjugués polysaccharidiques Vi

Les polysaccharides sont des antigènes T indépendants, résistant à la dégradation, ce qui leur permet de persister assez longtemps *in vivo*. Ils entraînent une réponse humorale essentiellement de type IgM, en principe de durée limitée (mais aussi une réponse de type IgG), en l'absence de mémoire immunologique lymphocytaire T. Le pouvoir immunogène des polysaccharides, d'une façon générale, est très satisfaisant chez l'adulte et l'enfant de plus de deux ans (sauf pour certains sérotypes de pneumocoque) ; par contre, il est très faible et de courte durée chez l'enfant de moins de deux ans. Aussi s'est-on orienté vers la conception de vaccins polysaccharidiques modifiés capables d'entraîner la production d'anticorps à tout âge à des taux élevés et avec un effet de rappel important dû à l'induction d'une mémoire immunologique. C'est la raison pour laquelle les vaccins dits "conjugués" ont fait leur apparition. Ils sont constitués de polysaccharides liés de façon covalente à une protéine porteuse (carrier) qui peut être d'origine différente (anatoxine diphtérique, anatoxine tétanique, CRM197, exoprotéine A de *Pseudomonas aeruginosa*).

C'est ainsi que l'équipe du Dr ROBBINS aux Etats-Unis a conjugué l'antigène Vi à de l'exoprotéine A de *Pseudomonas aeruginosa* et a conduit récemment son évaluation en phase II au sud Viet-Nam. Ce vaccin conjugué injecté à des adultes, puis à des enfants de plus de deux ans, a montré une excellente innocuité et immunogénicité mesurée en taux d'anticorps anti-Vi IgG. Une seule injection de Vi-conjugué s'est révélée plus immunogène qu'une seule injection de Vi simple. L'étude en phase III devrait commencer avant la fin de l'année 1998.

### Mutants préparés par génie génétique

Bien que le vaccin vivant Ty21a ait fait la preuve de son efficacité, il présente quelques inconvénients. Ainsi est-il nécessaire de l'administrer en plusieurs doses pour pouvoir obtenir une bonne réponse immunitaire ; de plus, la souche fait preuve d'une certaine fragilité au cours du traitement industriel de fermentation et de lyophilisation ; enfin, la mutagenèse chimique n'étant pas spécifique, plusieurs mutations incontrôlées sont obtenues durant la préparation du mutant Ty21a. Aussi la biotechnologie permet-elle de préparer de nouvelles souches atténuées de *S. typhi* qui seront les futurs candidats vaccins. Le but des recherches est d'obtenir une bonne immunisation avec une seule dose de vaccin donnée par voie orale. Deux types de mutations ont été pratiquées, portant soit sur les voies des régulations soit sur les voies de la biosynthèse. Les candidats vaccins qui en dérivent ayant été largement décrits par ailleurs (8), nous ne retiendrons ici que les candidats vaccins obtenus par mutation au niveau des voies de la biosynthèse.

La mutation par délétion d'un des gènes *aro* crée un besoin en composés aromatiques tels que le PABA (acide para-amino benzoïque) nécessaire à la synthèse des folates, ou le DHB (acide dihydroxy-benzoïque) nécessaire à la synthèse de l'enterochelin, qui est un chélateur de fer. Ces deux composés aromatiques ne se trouvent pas dans les tissus humains. Une autre délétion au niveau du gène *purA* entraîne un besoin spécifique en adénine, ou en un composé assimilable comme l'adénosine. Ces besoins rendent la souche incapable de se multiplier dans les tissus humains, ce qui évite une trop grande prolifération de la souche qui pourrait entraîner des effets indésirables en cours de vaccination. C'est l'approche qui a été prise par l'équipe du Professeur Bruce STOCKER à Stanford pour construire les souches 541Ty (*aro, pur* avec Vi) et 543Ty portant les mêmes délétions sans antigène Vi. Ces deux souches ont été évaluées pour leur innocuité et leur immunogénicité, chez 37 volontaires nord-américains qui absorbèrent des doses de  $10^{10}$  bactéries dans du tampon. Aucune réaction secondaire n'a été constatée et une bonne réponse cellulaire a été relevée (14). Cependant, une faible réponse humorale a été obtenue chez un petit nombre de volontaires. Tenant compte de ces résultats, d'autres souches ont été construites en faisant appel à des mutations n'agissant que sur une voie de la biosynthèse.

C'est ainsi que l'équipe de MM LEVINE à Baltimore a construit son nouveau candidat vaccin CVD 908 (23) à partir d'une souche Ty2 ayant subi deux mutations en *aroC* et *aroD*. Donnée en une seule dose à des volontaires nord-américains, elle a entraîné une bonne réponse immune sans effet secondaire à des doses comprises entre  $10^4$  et  $10^7$ . Cependant, après avoir pratiqué quotidiennement des hémocultures pendant 12 jours après la vaccination, la présence de souches vaccinales a été mise en évidence chez la plupart des volontaires (50 % de ceux qui avaient reçu  $10^6$  bactéries et 100 % de ceux qui avaient reçu  $10^8$  bactéries) une ou plusieurs fois entre le quatrième et le dixième jour après la vaccination. Aucun des volontaires n'a eu de réactions secondaires. Cette souche a été également bien tolérée au cours de son utilisation comme vecteur abritant des antigènes de *Plasmodium falciparum* ou de bactéries pathogènes. L'idée qu'une mutation supplémentaire pourrait éviter ce problème est venue des travaux de CHATFIELD (25) qui montra que l'inactivation du gène *htrA*, qui code des protéines de stress et a des activités de sérine protéase, entraîne une atténuation des souches sauvages de *S. typhimurium* dans le modèle souris. De plus, si l'on immunise ces souris par voie orale à l'aide d'une souche de *S. typhimurium* ayant subi une mutation en *htrA*, ces animaux sont protégés vis-à-vis d'une dose d'épreuve de la souche sauvage.

CHATFIELD et coll. ont donc introduit une nouvelle mutation dans la souche CVD 908 au niveau du gène *htrA* et c'est ainsi qu'a été construit le nouveau candidat vaccin CVD 908-htrA. Donnée en dose unique à des volontaires nord-américains (25), il a été bien toléré et a induit une excellente réponse immunitaire sans provoquer de bactériémie. Ce candidat vaccin va entrer en phase II d'évaluation clinique chez des adultes et des enfants.

### Shigella

La demande de vaccins efficaces pour contrôler les diarrhées dues aux *Shigella* est de plus en plus pressante, en particulier depuis l'apparition de souches résistantes aux antibiotiques. L'OMS, qui attache une importance particulière au développement de ces vaccins, a réuni récemment quelques experts dans ce domaine pour accélérer la production de tels vaccins (17). Des progrès ont été réalisés ces dernières années au cours desquelles des candidats vaccins ont été élaborés en suivant deux approches différentes : soit l'utilisation de sous-unités vaccinales, soit celle de souches vivantes atténuées. Comme pour la typhoïde, les deux voies d'administration, orale et injectable, ont été explorées. Nous ne rentrerons pas dans le détail des candidats vaccins proposés, mais ne retiendrons que les deux types de vaccins qui sont aujourd'hui au stade le plus avancé.

Des progrès très intéressants ont été accomplis par l'équipe du Dr ROBBINS au NIH (Bethesda) qui a développé un vaccin injectable, en une dose, à base d'antigène O de *Shigella sonnei* et un autre poly-vaccin constitué d'un mélange d'antigène O de LPS de *Shigella flexneri*, *S. dysenteriae* 1 et *S. sonnei* (26). Ces antigènes O ont été conjugués à l'exo protéine A de *Pseudomonas aeruginosa*. Ces vaccins évalués en phase II ont montré qu'ils étaient sans effets secondaires et fortement immunogènes. Leur pouvoir protecteur a été de 74 % contre une épidémie due à *S. sonnei* (5). Ce vaccin sera prochainement en évaluation dans une région de forte endémicité pour *S. flexneri* 2a et devra être évalué au cours d'épidémie à *S. dysenteriae* 1.

La deuxième approche est celle des vaccins préparés à partir de souches vivantes atténuées. Deux prototypes de souches vaccinales atténuées de *S. flexneriae* 2a et de *S. dysenteriae* 1 ont été mises au point aux Etats-Unis à Baltimore par l'équipe de M. LEVINE. Ces deux souches sont sans effets secondaires et très immunogènes. Des essais cliniques de phase I ont récemment débuté avec une de ces souches. Un autre prototype de souche vaccinale atténuée de *S. flexneri* 2a (SC602) a été développé en France à l'Institut Pasteur par l'équipe de P. SANSONETTI. Cette souche est doublement atténuée au niveau de sa capacité de déplacement intra et inter cellulaire et au niveau de sa survie intratissulaire. Après une expérimentation chez le macaque, avec un taux de protection de 75 % chez les animaux vaccinés, des études de phase I ont été réalisées chez des volontaires nord-américains. Le vaccin a fait preuve d'innocuité et d'un excellent pouvoir immunogène. Evalué pour son pouvoir protecteur chez des volontaires nord-américains, il a montré une excellente protection qui permet d'envisager son étude en phase II sur le terrain dans un proche avenir.

### ETEC

Des vaccins à base de souches vivantes et de sous-unités bactériennes ont été développés, mais des difficultés techniques sont apparues et il faut reconnaître que seul le vaccin constitué d'un mélange de bactéries entières, bonnes productrices de CFA, tuées par le formol, est celui qui a atteint le stade de

développement le plus avancé. Ce vaccin conçu à Göteborg par l'équipe de A. M. SVENNERHOLM, est composé d'un mélange de cinq souches d'ETEC différentes, productrices de CFA/I, CS1, CS2+3, CS4+CS6, CS5+CS6, associées à de la sous-unité B de la toxine cholérique. Ce vaccin a été donné en une, deux ou trois doses à plus de 500 adultes et enfants suédois sans entraîner d'effets secondaires néfastes (21). Des résultats identiques ont été obtenus au Bangladesh et en Egypte. Des études immunologiques ont montré une excellente réponse en anticorps, la réponse à deux doses de vaccin étant la même que celle obtenue après trois doses. Les niveaux d'anticorps obtenus étaient semblables à ceux que provoque une infection naturelle à ETEC chez les adultes du Bangladesh. Une étude clinique de phase II doit débuter en Egypte en 1998.

Il est important de rappeler que le vaccin anticholérique tué (Dukoral®), donné par voie orale, entraîne une protection de 67 %, contre les diarrhées à *E coli* ETEC, pendant les trois premiers mois qui suivent l'administration de deux ou de trois doses.

## Conclusion

Les recommandations habituelles d'hygiène alimentaire et personnelle ne sont suivies que par une infime minorité de voyageurs. Aussi les craintes de donner aux personnes vaccinées un sentiment de fausse sécurité tombent d'elles mêmes, puisqu'avec ou sans vaccin, la plupart des voyageurs ne suivront pas ces recommandations et continueront à vivre comme ils le font dans leur pays d'origine.

La vaccination, sans prétendre être la panacée universelle, pourra réduire de façon appréciable le risque de diarrhées au cours d'un séjour en zones endémiques. Des progrès considérables ont été réalisés au cours de la dernière décennie dans le développement ou l'amélioration des vaccins destinés à lutter contre les diarrhées et la fièvre typhoïde susceptibles d'atteindre le voyageur au cours de ses séjours en zones endémiques. Les vaccins anticholériques et antityphoïdiques actuellement disponibles sont aujourd'hui très satisfaisants d'un point de vue efficacité et innocuité, lorsqu'ils sont utilisés par des personnes originaires de pays industrialisés. L'apparition de souches multirésistantes aux antibiotiques vient renforcer l'intérêt de la vaccination. Ceci est particulièrement vrai pour les diarrhées à *Shigella* pour lesquelles un vaccin efficace est attendu et souhaité avec beaucoup d'insistance. D'une façon générale, on peut dire qu'il existe aujourd'hui trois vaccins et deux candidats vaccins prometteurs dirigés contre chacun des cinq principaux agents pathogènes responsables des diarrhées et de la fièvre typhoïde.

## Références bibliographiques

- ALBERT J, SIDDIQUE AK, ISLAM MS, FARUQUE ASG, ANSARUZZAMAN M & SACK BR - Large outbreak of clinical cholera due to *Vibrio cholerae* non-O1 in Bangladesh. *Lancet*, 1993, **341**, 704.
- BERCHE P & IVANOFF B - Vers la huitième pandémie de choléra. *Presse Médicale*, 1994, **23**, 872-873.
- BLACK RE, LEVINE B, CLEMENTS ML, YOUNG CR, SVENNERHOLM AM & HOLMGREN J - Protective efficacy in human of killed whole *vibrio*-oral cholera vaccine with and without the B subunit of cholera toxin. *Infect. Immun*, 1987, **55**, 1116-1120.
- CLEMENS JD, SACK DA, RAO MR, CHAKRABORTY J *et al.* - Evidence that Inactivated Oral cholera vaccines both prevent and mitigate *Vibrio cholerae* O1 infections in a cholera endemic area. *J Infect Dis*, 1992, **166**, 1029-1034.
- COHEN D ASHKENAZI S GREEN MS *et al.* - Double blind vac-

- ne-controlled randomised efficacy trial of an investigational *Shigella sonnei* conjugate vaccine in young adults. *Lancet*, 1997, **349**, 155-159.
- GERMANIER R & FURER E - Isolation and characterization of *gale* mutant Ty21a, of *Salmonella typhi*: a candidate strain for a live oral typhoid vaccine. *J Infect Dis*, 1975, **141**, 553-558.
- IVANOFF B & LEVINE MM - Typhoid fever: continuing challenges from a resilient foe. *Bull Inst Pasteur*, 1997, **95**, 129-142.
- IVANOFF B, LEVINE MM & LAMBERT PH - Vaccination against typhoid fever: present status. *Bull OMS*, 1994, **72**, 957-971.
- KAPER JB - *Vibrio cholerae* Vaccines. *Rev Infect Dis*, 1989, **2**, 568-573.
- KLUGMANN K, KEDDY K, BOUVERET LE CAM N, & HANSFORD F - Long term serological response to Vi vaccine and protective immunity. Third Asia-Pacific Symposium on Typhoid fever and other Salmonella, Denpasar, Indonesia, December 8-10, 1997.
- KOLLARITSCH H, QUE JU, KUNZ C, WIEDERMANN G, HERZOG C & CRYZ SJ - Safety and immunogenicity of live oral cholera and typhoid vaccines administered alone or in combination with antimalarial drugs oral polio vaccine or yellow fever vaccine. *J Infect Dis*, 1997, **175**, 871-875.
- KOSICKI M, STEFFEN R, & SCHAR M - Boil it, Cook it, Peel it or Forget it! Does this rule prevent travellers' diarrhoea? *Int J Epidemiol*, 1985, **14**, 169-172.
- LANDY M - Studies on Vi antigen. Immunization of human beings with purified Vi antigen. *Am J Hyg*, 1954, **60**, 52-62.
- LEVINE MM, HERRINGTON D, MURPHY JR, MORRIS JG, LOSONSKY G *et al.* - Safety, infectivity, immunogenicity and *in vivo* stability of two attenuated auxotrophic mutant strains of *Salmonella typhi*, 541Ty and 543Ty, as live oral vaccines in man. *J Clin Invest*, 1987, **9**, 888-902.
- LEVINE MM, KAPER JB, HERRINGTON D *et al.* - Safety immunogenicity and efficacy of recombinant live oral cholera vaccine CVD103 and CVD103-HgR. *Lancet*, 1988, **2**, 467-470.
- MEKALANOS JJ, SWARTZ DJ, PEARSON GDN *et al.* - Cholera toxin genes: nucleotide sequence, deletion analysis and vaccine development. *Nature*, 1983, **306**, 551-557.
- OMS - Nouvelles stratégies en vue d'accélérer le développement d'un vaccin anti-Shigella. *Bull Epidém Hebd*, 1997, **72**, 73-80.
- OMS - Le choléra en 1997. *Bull Epidém Hebd*, 1998, **73**, 201-208.
- ROBBINS JD & ROBBINS JB - Re-examination of the protective role of the capsular polysaccharide (Vi antigen) of *S. typhi*. *J Infect Dis*, 1984, **150**, 436-449.
- SANCHEZ JL, VASQUEZ B, BEGUE RE, MEZA R *et al.* - Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet*, 1994, **344**, 1273-1275.
- SVENNERHOLM AM, AHREN C & JETBORN M - Oral inactivated vaccines against enterotoxigenic *E. coli*. In: *New Generation Vaccines*, ed. II, GC WOODROW and MM. LEVINE Marcel Dekker Inc. New York, 1996.
- TACKET CO, CLEMENS J & KAPER JB - Cholera Vaccines. In: *New generation Vaccines*. Edit. by C. WOODROW and MM. LEVINE. Chapter 3. 1997, pp 53-68
- TACKET CO, HONE DM, LOSONSKY G, GUERS L, EDELMAN R & LEVINE MM - Clinical acceptability and immunogenicity of CVD 908 *S. typhi* vaccine strain. *Vaccine*, 1992, **10**, 443-446.
- TACKET CO, MORRIS JG, LOSONSKY GA, NATARO JP *et al.* - Volunteer studies investigating the pathogenicity of *Vibrio cholerae* O139 and the protective efficacy conferred by both primary infection and by vaccine strain CVD 112. Proceeding of the 30th Joint Conference on Cholera and related diarrhoeal diseases. Fukuoka, Japan, US-Japan Cooperative Medical Science Programme, 1994, 148-152.
- TACKET CO, SZTEIN MB, LOSONSKY GA, WASSERMAN SS, NATARO JP *et al.* - Safety and Immune response in humans of a live oral *S. typhi* vaccine strains deleted in *htrA* and *aroC*, *aroD*. *Infect Immun*, 1997, **65**, 452-456.
- TAYLOR DN, TROFA AC, SADOFF J, CHU C *et al.* - Synthesis, characterization, and clinical evaluation of conjugate vaccines composed of the O-specific polysaccharides of *Shigella dysenteriae* type 1, *Shigella flexneri* type 2a and *Shigella sonnei* bound to bacterial toxoids. *Infect Immun*, 1993, **61**, 3678-3687.
- TRACH DD, CLEMENS JD, KENT, THUY HT, SON ND *et al.* - Field trial of a locally produced, killed, oral cholera vaccine in Viet Nam. *Lancet*, 1997, **349**, 231-235.
- WALDOR MK, WOODS A, PEARSON DN, SADOFF J & MEKALANOS JJ - Molecular analysis of novel *Vibrio cholerae* strains and development of live vaccines prototypes. *J Infect Dis*, 1994, **170**, 278-283.
- WONG KH & FEELLEY JC - Isolation of Vi antigen and a simple method for its measurement. *Appl Microbiol*, 1972, **24**, 628-633.