

Les vaccins dans la prévention du péril fécal.

P. Saliou

Pasteur Mérieux Connaught, BP10, 92430 Marnes la Coquette.
Manuscrit n°PF14. Journée en hommage au Professeur A. DODIN. Accepté le 16 décembre 1998.

Summary: **Vaccines for the Prevention of Diseases Transmitted by the Feco-oral Route.**

In addition to the imperative improvement of hygiene standards, vaccines can also be used for the prevention of diseases transmitted by the feco-oral route. Vaccination is essential to protect against poliomyelitis, the eradication of which is targeted through vaccination campaigns using the live, attenuated vaccine in countries where the disease is still endemic and the inactivated vaccine or a combination of both vaccines (mixed schedule) in countries where the disease is under control. The introduction of a specific routine vaccination program against hepatitis A in endemic countries is now starting to be considered. Travellers to these countries must be protected. Among bacterial diseases, only typhoid fever can be prevented by means of an effective vaccine.

The difficulties encountered in improving hygiene standards in numerous countries have prompted the WHO to encourage search for new vaccines for the prevention of the diseases transmitted by the feco-oral route. A vaccine against rotavirus that has just been licensed in the USA should permit the global reduction of a significant number of deaths attributable to these viruses. Vaccine prospects for the prevention of hepatitis E are more distant. Several vaccine approaches are under investigation to prevent diarrheal diseases of bacterial origin, i.e., vaccines against Shigella (injectable polysaccharide conjugate vaccine or oral, live, attenuated vaccines obtained by construction of mutant strains) and enterogenic Escherichia coli (oral, inactivated vaccine containing several strains of ETEC and sub-unit B of the cholera toxin), not to mention candidate vaccines against cholera.

Résumé :

Bien que la lutte contre les maladies liées au péril fécal passe par l'amélioration de l'hygiène, les vaccins ont une place dans la prévention. Elle est essentielle contre la poliomyélite dont l'éradication est en bonne voie grâce aux campagnes de vaccinations par le vaccin vivant atténué dans les pays encore endémiques, le vaccin inactivé trouvant son indication dans les pays où la maladie est contrôlée. Contre l'hépatite A, l'introduction de la vaccination systématique dans les programmes de vaccination commence à être à l'ordre du jour dans les zones endémiques. Bien sûr, les voyageurs se rendant dans ces zones doivent être impérativement protégés immunologiquement. Contre les maladies bactériennes, seule la vaccination contre la fièvre typhoïde est disponible et efficace.

Les difficultés de l'amélioration de l'hygiène dans de nombreux pays ont incité l'OMS à encourager la recherche de nouveaux vaccins pour lutter contre les maladies liées au péril fécal. Un vaccin contre les rotavirus vient d'obtenir une licence aux Etats-Unis. Il devrait permettre de réduire la lourde mortalité due à ces virus dans le monde. Contre l'hépatite E, les perspectives vaccinales sont beaucoup plus lointaines. Contre les maladies diarrhéiques d'origine bactérienne, de nombreuses approches vaccinales sont en cours d'étude, contre les shigelloses (vaccins polysaccharidiques conjugués injectables ou vaccins vivants atténués obtenus par mutagenèse dirigée, administrables par la bouche), contre les Escherichia coli entérotoxigènes (vaccin inactivé administrable per os constitué de plusieurs souches d'ETEC et la sous-unité B de la toxine cholérique), sans parler des candidats vaccins contre le choléra.

Key-words: Fecal peril - Infectious disease - Feco-oral route - Vaccine - Prophylaxis

Mots-clés : Péril fécal - Vaccin - Prophylaxie

Introduction

La lutte contre le péril fécal et le cortège des maladies qu'il peut transmettre passe avant tout par le maintien, l'amélioration ou la mise en œuvre des mesures d'hygiène générales, individuelles et collectives, selon le degré de développement des pays considérés.

Cependant les vaccins ont une place dans la prévention de ces maladies. Elle est même essentielle pour contrôler les maladies virales dont les agents pathogènes résistent au traitement habituel des eaux de boisson. En revanche, contre les maladies

bactériennes dont les agents pathogènes sont détruits par la chloration de l'eau, la prophylaxie vaccinale ne devrait être théoriquement que secondaire. En fait, devant les difficultés souvent rencontrées dans de nombreux pays pour améliorer les conditions d'hygiène, afin de limiter la morbidité et la mortalité importantes liées à certaines maladies, la recherche de nouveaux vaccins efficaces est actuellement encouragée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

La place des vaccins disponibles aujourd'hui dans la prévention des maladies virales et bactériennes liées au péril fécal et les perspectives vaccinales seront successivement envisagées.

Les vaccins disponibles aujourd'hui

Deux maladies virales liées au péril fécal bénéficient d'une excellente prophylaxie vaccinale : la poliomyélite et l'hépatite virale A.

La poliomyélite

Pour lutter contre la poliomyélite, la vaccination est primordiale.

Deux vaccins sont disponibles : un vaccin inactivé et un vaccin vivant atténué mis au point respectivement par J. SALK et A. SABIN. Ils contiennent tous les deux les trois types de virus poliomyélitiques 1, 2 et 3 (18).

Le pouvoir antigénique du vaccin inactivé préparé en France sur cellules en lignée continue (Vero) a été renforcé dans les années 1980. Titré en antigène D, il contient respectivement 40, 8 et 32 unités de poliovirus 1, 2 et 3 (20). La réponse immunitaire induite après 2 doses à 1 mois d'intervalle est de l'ordre de 97 à 99 % pour les 3 sérotypes. Après la troisième dose, les titres d'anticorps neutralisants sont très élevés. La réponse immunitaire au niveau de la muqueuse intestinale est plus tardive, réduisant, sans l'éliminer totalement, l'excrétion des virus par les selles. Ce vaccin est parfaitement toléré.

Le vaccin vivant atténué, administrable par voie orale, préparé également sur cellules Vero en France simule l'infection naturelle et induit une immunité systémique et locale proche de l'immunité naturellement acquise. Dans les pays tropicaux, du fait de la fréquente interférence des virus vaccins avec d'autres virus intestinaux, 4 à 5 doses sont nécessaires pour obtenir une protection supérieure à 90 % pour les trois sérotypes. Le vaccin est excrété dans les selles des vaccinés pendant plusieurs semaines, pouvant ainsi être transmis dans l'entourage et compléter la couverture vaccinale de la communauté. Si ce vaccin est en général très bien toléré, le risque de réversion d'une souche vers la neurovirulence existe, entraînant alors une poliomyélite associée à la vaccination. Ce risque a été évalué aux Etats-Unis à 1 cas pour 750 000 premières doses administrées (1).

L'administration à large échelle du vaccin inactivé dans les pays développés depuis la fin des années 1950 a été suivie par un spectaculaire effondrement de l'incidence de la poliomyélite et de ses séquelles paralytiques. Puis, le vaccin vivant atténué a été utilisé avec succès dans la plupart de ces pays à partir du début des années 1960.

Compte tenu de sa facilité d'administration et de son faible coût, c'est ce vaccin oral qui a été retenu comme "vaccin de choix" pour la campagne d'éradication de la poliomyélite lancée en 1988 par l'OMS qui s'était fixée pour but d'éliminer la poliomyélite à l'échelon mondial d'ici l'an 2000. Depuis le début de la campagne, des progrès énormes ont été réalisés. Le nombre de cas déclarés dans le monde est passé de 35261 en 1988 à 3997 en 1997, soit une diminution de 89 % alors que, pendant cette période, la surveillance de la maladie s'est beaucoup améliorée (11).

Actuellement, le processus visant à l'éradication s'accélère non seulement par la vaccination systématique des nourrissons dans le cadre du Programme élargi de vaccination (PEV), mais aussi grâce à des journées nationales de vaccination de tous les enfants de moins de 5 ans (administration de 2 doses à intervalle de 4 à 6 semaines, quels que soient leurs antécédents de vaccination) et à des "vaccinations de rattrapage" (administration de vaccin maison par maison à tous les enfants) dans les zones à haut risque lors de la phase finale d'interruption de la transmission des virus poliomyélitiques sauvages. D'année en année, les cas confirmés de la maladie régressent dans toutes les régions de l'OMS (tableau 1).

Tableau 1.

Cas confirmés de poliomyélite en 1995 et 1996 *						
<i>Confirmed cases of poliomyelitis, 1995-1996.</i>						
	Afrique	Amériques	Méd.orient.	Europe	Asie SE	Pacifique occ.
1995	2192	0	789	210	3349	492
1996	1898	0	373	191	1116	419
% réduction	13		53	9	67	15

* Source OMS : BEH n° 26, 27 juin 1997

Il est important de noter que certains pays développés, comme la France, ont réussi à éradiquer la poliomyélite grâce au vaccin inactivé injectable, démontrant ainsi toute son efficacité. Dans les pays où la circulation des virus sauvages a déjà été interrompue grâce au vaccin oral, les seuls cas de poliomyélite diagnostiqués sont des cas de paralysies associées à la vaccination. Ceci est inacceptable. C'est la raison pour laquelle, plusieurs pays comme le Danemark, Israël et, depuis 1997, les Etats-Unis ont adopté un schéma mixte de vaccination : 2 doses de vaccin inactivé sont recommandées à 2 et 4 mois, suivies par 2 doses de vaccin oral administrées à 18 mois et entre 4 et 6 ans. L'objectif principal est de réduire le risque de paralysie due au vaccin oral par une immunisation préalable des nourrissons par le vaccin inactivé, alors que le vaccin oral renforcera ensuite la protection au niveau de la muqueuse intestinale (15).

L'hépatite A

Contre l'hépatite A, il existe des vaccins inactivés ayant fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité (8, 24, 25). Ils immunisent parfaitement après une seule injection de primo-immunisation suivie d'une injection de rappel 6 mois plus tard.

L'hépatite A, maladie en général peu sévère chez les enfants, ne représente pas actuellement un problème majeur de santé publique. Dans les pays en développement de la zone inter-tropicale, le virus de l'hépatite A (VHA) circule intensément, entraînant le plus souvent des immunisations occultes chez les enfants. Pratiquement toute la population est infectée avant l'âge de 10 ans et donc solidement protégée. Dans les pays développés, l'élévation constante du niveau d'hygiène a fait décroître considérablement l'incidence de l'infection. Les formes patentes de la maladie y sont rares mais peuvent être graves surtout chez les adultes. Parallèlement, le niveau d'immunité collective a beaucoup diminué, en particulier chez les jeunes qui sont de plus en plus vulnérables face au VHA, la prévalence du portage d'anticorps anti-VHA n'atteignant 50 % qu'à partir de 30 ans en moyenne.

Quelle est alors la stratégie vaccinale ? L'introduction de la vaccination contre l'hépatite A dans le calendrier vaccinal des enfants pour contrôler l'infection est encore loin d'être systématique. Mais elle commence à être à l'ordre du jour. C'est ainsi que les Etats-Unis viennent de recommander cette vaccination en routine dans les Etats ou les communautés américaines dans lesquelles l'incidence de la maladie est supérieure à 20 p 100 000. Par ailleurs, l'indication vaccinale est majeure pour tous les sujets quel que soit leur âge, qui doivent se rendre en zone d'endémie. Ils seront ainsi protégés pour eux-mêmes bien sûr. De plus, ils ne pourront ensuite importer du virus à leur retour, cette importation éventuelle pouvant être source de contamination de leur entourage. Compte tenu de la possibilité importante chez les sujets de plus de 30 ans de posséder des anticorps anti-VHA, il est recommandé, par souci d'économie, d'effectuer un dépistage sérologique pré-vaccinal chez ces sujets.

Maladies bactériennes

Contre les maladies bactériennes, seule la vaccination contre la fièvre typhoïde est disponible et efficace.

La fièvre typhoïde est un problème grave dans de nombreux pays en développement. On estime à 30 millions le nombre de cas annuels dans le monde, à l'origine de 600 000 décès, la plupart survenant chez les sujets âgés de 3 à 19 ans.

La situation épidémiologique s'est progressivement détériorée depuis l'apparition, en 1989, puis l'extension de souches de *Salmonella enterica* Typhi polyantibiotico-résistantes, en particulier au chloramphénicol, à l'ampicilline et au cotrimoxazole (12).

Dès le début du siècle, des vaccins injectables à germes entiers inactivés par l'acétone ou la chaleur furent préparés. Certes, en particulier pendant la 1ère guerre mondiale, ils ont fait la preuve de leur efficacité. Mais, du fait des très nombreuses réactions secondaires, tant locales que générales, induites par ces vaccins, ils ont été progressivement abandonnés. D'ailleurs, ils n'ont jamais été utilisés à large échelle, en particulier chez les enfants dans les zones d'endémies.

Actuellement, deux types de vaccins sont disponibles, un vaccin oral à germes entiers vivants et un vaccin polysidique injectable (16).

Le vaccin oral est constitué par une souche mutante de *S. Typhi* appelée Ty21A, déficiente en épimérase, enzyme transformant le dextrose en galactose indispensable à la synthèse du lipopolysaccharide de la bactérie. La souche Ty 21A est, de ce fait, non pathogène. Le vaccin s'administre sous forme de capsules gastroprotégées (3 ou 4 doses successives). Sa tolérance est excellente, mais son efficacité varie en fonction de son schéma d'administration, de l'âge des sujets vaccinés et des conditions épidémiologiques locales. Une formulation liquide du vaccin serait plus efficace, mais elle n'est pas disponible.

Le vaccin polysidique injectable est constitué par l'antigène capsulaire Vi extrait de *S. Typhi* et purifié. Il s'agit d'un homopolymère d'acide N. acétyl-galacturonique dont les anticorps circulants spécifiques jouent un rôle important dans la protection contre la fièvre typhoïde. Il s'administre en une seule injection intramusculaire de 0,5ml contenant 25 µg de polyside Vi. Ce vaccin est parfaitement toléré, n'entraînant que de rares réactions locales toujours transitoires et une réaction fébrile chez moins de 1 % des vaccinés. Quant à son efficacité, elle a été étudiée au cours de deux études contrôlées. L'une a été menée en Afrique du Sud chez des enfants de 6 à 14 ans. Elle a montré une efficacité du vaccin de 55 % pendant les 3 ans de suivi de l'étude. L'autre a été conduite au Népal chez des sujets de 5 à 44 ans. L'efficacité a été de 75 % pendant les 20 mois de durée de l'étude.

La vaccination doit être renouvelée au bout de trois ans pour être certain de maintenir un taux d'anticorps protecteurs suffisant. Par ailleurs, elle n'est pas efficace chez les sujets de moins de deux ans.

Les perspectives vaccinales

Les difficultés souvent rencontrées dans de nombreux pays pour améliorer les conditions d'hygiène incitent à privilégier la recherche de nouveaux vaccins pour lutter contre les maladies virales et bactériennes liées au péril fécal.

Deux maladies virales supplémentaires peuvent bénéficier d'une prophylaxie vaccinale à plus ou moins brève échéance, l'infection à rotavirus et l'hépatite virale E

Rotavirus

Contre les rotaviroses, la mise à disposition d'un vaccin est proche.

Les rotavirus sont responsables d'environ 140 millions de cas de maladies entériques par an, entraînant la mort de plus de 800 000 enfants essentiellement de moins de 5 ans. Virus très résistants dans le milieu extérieur (il faut un chauffage à 50 °C pour les inactiver), ils sont très virulents (moins de cent virions peuvent déterminer l'infection) et ubiquitaires. En effet, ils sont à l'origine d'épidémies tant dans les pays industrialisés où elles ont un caractère saisonnier avec un pic hivernal que dans les pays en développement où les infections s'observent toute l'année, le taux de létalité y étant beaucoup plus élevé du fait des mauvaises conditions d'hygiène et de l'insuffisance de l'arsenal thérapeutique.

L'objectif de l'OMS est de favoriser l'avènement d'un vaccin qui, intégré dans le PEV, permettrait de réduire d'au moins 35 % le nombre d'hospitalisations pour diarrhées sévères dues aux infections à rotavirus chez les enfants de moins de deux ans (9), cette réduction pouvant atteindre 70% dans les pays industrialisés.

Les premières préparations vaccinales firent appel au principe "jennerien" : du fait de leurs communautés antigéniques avec certains rotavirus humains, l'administration de souches animales, bovines en particulier (souche WC3), aurait pu protéger l'homme contre l'infection. En fait, cette approche se solda par un échec (7).

Une meilleure connaissance de la génétique des rotavirus a permis d'envisager une 2ème génération de vaccins vivants administrables *per os*, permettant d'induire une bonne immunité tant au niveau de la muqueuse digestive qu'humorale. Ces vaccins sont préparés à partir de réassortiments après co-cultures entre des souches bovines ou simiennes non pathogènes pour l'homme et des segments génomiques de souches humaines codant pour les protéines de structure (VP) induisant des anticorps neutralisants. La plus importante est la glycoprotéine de capsid externe VP7 dont la spécificité antigénique détermine 14 sérotypes G dont les principaux sont G₁ qui représente 60 % des sérotypes humains, G₂, G₃ et G₄ (4).

Un vaccin a obtenu une licence en 1998 par la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis. Il s'agit d'un vaccin tétravalent construit à partir d'une souche de singe *rhésus* de spécificité G₃ incluse dans le vaccin et de 3 gènes VP7 de rotavirus humains codant pour les spécificités G₁, G₂ et G₄. Administré en trois prises orales à 2, 4 et 6 mois, il a montré une excellente efficacité au cours de trois essais contrôlés contre placebo réalisés aux Etats-Unis (17), au Venezuela (13) et en Finlande (9) (tableau II).

Tableau II.

	Résultats des études d'efficacité du vaccin rhésus-réassortant humain contre les rotavirus. <i>Results of survey on the effectiveness of the human rhésus-reassortant vaccine against rotaviruses.</i>		
	% d'efficacité		
	toutes diarrhées confondues	diarrhées sévères	protection contre hospitalisations
Etats-Unis	50	80-90	non évaluable (1)
Venezuela	48	70	75
Finlande	66	91	100

(1) trop peu d'hospitalisations

Un autre vaccin est en cours de développement clinique avancé. Construit à partir de la souche bovine WC3 contenant après réassortiment les gènes de souches humaines G₁, G₂, G₃ de la protéine VP7 et un gène de la protéine VP4, il a induit 67 % de protection contre toutes les diarrhées à rotavirus lors d'un essai multicentrique aux Etats-Unis (2).

L'hépatite E

Contre l'hépatite E, les perspectives vaccinales sont beaucoup plus lointaines.

Le virus de l'hépatite E (VHE) est à l'origine de nombreuses épidémies dans de nombreux pays en développement, en Asie, en Afrique et en Amérique Latine. L'hépatite E est une maladie dont la transmission est typiquement liée au péril fécal. Son taux de mortalité par hépatite fulminante est de 0,5 à 1 % dans la population générale, mais il peut atteindre 20% chez les femmes enceintes, en particulier lorsqu'elles sont infectées pendant leur 3ème trimestre de grossesse. Un vaccin trouverait donc une indication majeure chez les femmes en âge de procréer.

Le VHE est difficilement cultivable, rendant difficile l'approche vaccinale classique (vaccin vivant atténué ou vaccin inactivé). Le clonage du génome du virus a permis d'identifier les gènes codant les antigènes induisant des anticorps protecteurs. A partir du gène ORF-2, deux protéines ont été exprimées dans plusieurs systèmes d'expression (baculovirus, cellules de mammifères, levures). Ces protéines ont protégé des singes *Cynomolgus* éprouvés après immunisation. Elles représentent donc des candidats vaccins potentiels (6, 23).

Nouveaux vaccins

De nouveaux vaccins sont en développement pour améliorer la prophylaxie vaccinale de la fièvre typhoïde. Une immunisation active devrait aussi permettre de lutter, à moyen terme, contre les shigelloses et les maladies diarrhéiques provoquées par les *Escherichia coli* entéro-toxinogènes.

Quant à la prévention du choléra, elle attend toujours un vaccin pour remplacer les vaccins bactériens tués traditionnels qui ne sont plus utilisés, car ils sont très peu efficaces. A. DODIN fut un pionnier dans ce domaine avec "sa" fraction CH1+2. N'écrivait-il pas : "il est inacceptable pour ces deux dernières décennies du 20ème siècle que des populations meurent encore de faim ou de choléra alors que la thérapeutique est efficace et peu chère, et la prévention à portée de la main" (5). L'état actuel des recherches sur le vaccin anticholérique est traité dans un autre article de ce même numéro du Bulletin.

Contre la fièvre typhoïde et les shigelloses, deux approches vaccinales sont étudiées : celle des vaccins polysidiques conjugués injectables et celle des vaccins vivants administrables par voie orale.

Les polysides des bactéries sont des antigènes T indépendants entraînant une réponse immunitaire humorale essentiellement de type IgM de durée limitée (3 à 5 ans), n'induisant pas de mémoire immunitaire. Ils sont peu ou pas efficaces chez les enfants de moins de deux ans. Conjugués de façon covalente à une protéine, ils deviennent T dépendants, pouvant induire une réponse immunitaire dès les premiers mois de la vie et une réponse anamnésique.

Un vaccin Vi-conjugué contre la fièvre typhoïde représenterait un progrès par rapport au vaccin actuel. Ce polyside a été conjugué de l'exoprotéine A recombinante de *Pseudomonas aeruginosa* (19). Le développement clinique de ce vaccin vient de débiter.

Le polyside de l'antigène somatique 0 de *Shigella sonnei* a également été conjugué à cette protéine de *P. aeruginosa*. Des résultats prometteurs ont été obtenus avec ce vaccin lors d'une étude d'efficacité réalisée dans l'armée israélienne. Il induirait non seulement une immunité humorale, mais également un certain degré d'immunité au niveau de la muqueuse intestinale (3).

Avec les vaccins vivants administrables *per os*, l'objectif est d'obtenir, après une seule dose, une meilleure immunisation muqueuse intestinale, tout en induisant une mémoire immunologique grâce au déclenchement d'une réponse lymphocytaire T auxiliaire qui pourra donner lieu à une réponse humorale spécifique lors d'une infection homologue. Les souches vaccinales sont obtenues par mutagenèse dirigée. Cette technique de génie génétique consiste à éliminer ou à atténuer un ou plusieurs gènes codant un facteur de virulence et/ou une voie métabolique essentielle à la croissance de la bactérie. La difficulté de cette approche est de trouver le bon équilibre entre l'atténuation de la virulence pour une tolérance acceptable et le maintien d'une immunogénicité suffisante.

Plusieurs souches de *S. Typhi* obtenues après délétion de gène intervenant dans la voie de la biosynthèse sont des candidats vaccins potentiels contre la fièvre typhoïde. Le meilleur candidat aujourd'hui semble être une souche ayant subi 2 délétions dans les gènes *aro* (*aro C* et *aro D*), créant un besoin en composés aromatiques ne se trouvant pas dans les tissus humains (souche CVD 908) et une mutation supplémentaire au niveau du gène *htr A* complétant l'atténuation de la souche. Ce vaccin a donné des résultats prometteurs lors d'un essai clinique entraînant une excellente réponse immunitaire sans provoquer de bactériémie (22).

Parmi les prototypes de souches vaccinales de *Shigella*, il faut retenir la souche de *S. flexneri 2 a* (SC 602) doublement atténuée au niveau de sa capacité de déplacement intra et extracellulaire et au niveau de sa survie intracellulaire (14). Les premiers essais de phase I de ce candidat vaccin réalisés dans l'armée américaine ont montré son innocuité et son pouvoir protecteur après administration d'une dose d'épreuve homologue de *S. flexneri 2 a*. Il convient de noter que pour son utilisation en pratique, un vaccin contre les shigelloses devra contenir au moins 4 souches vaccinales, contre les sérotypes les plus fréquents *S. dysenteriae 1*, *S. flexneriae 2* et 3, *S. sonnei*.

Les *Escherichia coli* entérotoxinogènes (ETEC) sont sans doute la cause la plus fréquente des diarrhées dans les pays en voie de développement. Souvent bénignes chez les adolescents et les adultes, ces diarrhées dues aux ETEC tueraient 300 000 à 700 000 enfants de moins de 5 ans par an. Les ETEC sont également la principale cause de diarrhée des voyageurs (12). Un vaccin spécifique efficace aurait donc une large utilisation potentielle.

Le meilleur espoir actuel réside dans un vaccin inactivé administrable *per os*, composé d'un mélange de cinq souches d'ETEC productrices de systèmes d'adhésion différents appelés facteurs de colonisation (CF) bien conservés après inactivation adéquate des bactéries par le formol. A ce mélange est adjointe la sous-unité B de la toxine cholérique produite par génie génétique. Cette sous-unité B induit une immunité croisée avec la toxine des ETEC. Cette préparation vaccinale a donné lieu à des premiers essais cliniques prometteurs de phase I/II (21).

Conclusion

Les progrès réalisés dans le domaine de la vaccinologie et des biotechnologies permettent d'envisager, à plus ou moins long terme, le contrôle des principales maladies d'origine bactérienne et virale liées au péril fécal.

Cependant, sauf la poliomyélite dont l'éradication représentera un véritable triomphe des vaccins, elles ne pourront être complètement jugulées qu'avec l'amélioration du niveau socio-économique des pays dans lesquelles elles sévissent intensément.

Références bibliographiques

1. CDC - Paralytic poliomyelitis - United States 1980-1984. *MMWR*, 1997, **46**, 79-83.
2. CLARK HF, OFFIT PA, ELLIS RW, EIDEN JJ, KRAHD *et al.*- The development of multivalent bovine rotavirus (strain WC3) reassortant vaccine for infants. *J Infect Dis*, 1996, **174** (suppl 1), S73-80.
3. COHEN D, ASHKENAZI S, GREEN MS, GDALEVICH M, ROBIN G *et al.*- Double-blind vaccine controlled randomised efficacy trial of an investigational *Shigella sonnei* conjugate vaccine in young adults. *Lancet*, 1997, **349**, 155-159.
4. DODET B, HESSELTINE E, MARCY C & SALIOU P - Les Rotavirus en médecine humaine et vétérinaire. *Cahiers Santé*, 1997, **7**, 195-199.
5. DODINA - La vaccination anticholérique par voie orale. *Concours Méd*, 1985, **107**, 3717-3719.
6. FUERST TR, YARBOUGH PO, ZHANG Y, McATEE P, TAM A *et al.*- In: Buisson Y, Coursaget P & Kane M (eds). Enterically Transmitted Hepatitis Viruses. La Simaré Tours, France, 1996, pp 373-383.
7. GEORGES-COURBOT MC, MONGESJ, SIOPATHIS MR, ROUNGOU J B, GRESENGUET G *et al.*- Evaluation of the efficacy of a low-passage bovine rotavirus (strain WC3) vaccine in children in Central Africa. *Res Virol*, 1991, **142**, 405-411.
8. INNIS BL, B SNITBHAN R, KUNASOL P, LAORAKPONGSE T, POOPATANAKOOL W *et al.*- Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *J Am Med Assoc*, 1994, **271**, 1238-1334.
9. IVANOFF B & GLASS RI - Projets de l'OMS pour le contrôle des infections à Rotavirus. In : *Les Rotavirus en médecine humaine et vétérinaire*. Collection Fondation Marcel Mérieux Lyon, 1996, pp 39-41.
10. JOENSUU J, KOSKENNIEMI E, PANG XL & VESIKARI T - Randomised placebo controlled trial of *rhesus*-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet*, 1997, **350**, 1205-1209.
11. OMS - Programme élargi de vaccination (PEV) : progrès réalisés vers l'éradication de la poliomyélite, 1988-1997. *Rel Epidémiol Hebdo*, 1998, **73**, 161-168.
12. OMS - UNICEF - *Vaccins et vaccination : la situation mondiale*. 1 vol. Genève 1996. WHO-GPV/96-04.
13. PEREZ-SCHAEEL I, GUNTINAS MJ, PEREZM, PAGONE V, ROJAS AM *et al.*- Efficacy of the *rhesus* rotavirus based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 1181-1187.
14. PHALIPONA & SANSONETTI PJ - Live attenuated *Shigella flexneri* mutants as vaccine candidates against Shigellosis and for antigenic delivery. *Biologicals*, 1995, **23**, 125-134.
15. PLOTKIN SA - Developed countries should use inactivated polio vaccine for the prevention of poliomyelitis. *Med Virol*, 1997, **7**, 75-81.
16. PLOTKIN SA & BOUVERET LE-CAM N - A new typhoid vaccine composed of the Vi capsular polysaccharide. *Arch Intern Med*, 1995, **155**, 2293-2299.
17. RENNELS MB, GLASS RI, DENNEHY PH, BERNSTEIN DI, PICHICHERO ME *et al.*- Safety and efficacy of high dose *rhesus*-human reassortant rotavirus vaccines. Report of the national multicenter trial. *Pediatrics*, 1996, **97**, 7, 7-13.
18. REY M & GUERIN N - Poliomyélite. *Encyclo Méd Chir (Elsevier Paris), maladies infectieuses*, 8-058-A-10, 1997, 8.
19. ROBBINS JB, SCHNEERSON R & SZUSC - O-Specific polysaccharide protein conjugates for prevention of enteric bacterial diseases. In: Woodrow GC & Levine MM (eds) - *New generation vaccines*. ed. II Marcel Dekker Inc. New-York, 1997, pp 803-815.
20. SALKJ, DRUCKER J & MALVY D - Non infectious poliovirus vaccine. In: PLOTKIN SA & MORTIMER EA (eds) - *Vaccines*. Philadelphia: WB Saunder, 1994, 205-227.
21. SVENNERHOLM AM, AHREN C & JETBORN M - Oral inactivated vaccines against enterotoxigenic *E. coli*. In: Woodrow GC & Levine MM (eds). *New generation vaccines*. ed II Marcel Dekker Inc. New-York, 1997, pp 865-873.
22. TACKET CO, SZTEIN MB, LOSONSKY, WASSERMAN SS, NATARO JP *et al.* - Safety and immune response in humans of a live oral *S. Typhi* vaccine strains deleted in *htr A* and *aro C*, *aro D*. *Infect Immun*, 1997, **65**, 452-456.
23. TSAREV SA, TSAREVA TS, EMERSON SU, GOVINDARAJAN S, SHAPIRO M *et al.*- Prospects for prevention of hepatitis E. In: BUISSON Y., COURSAGET P & KANE M. (eds) - *Enterically Transmitted Hepatitis Viruses*. La Simaré Tours, France, 1996, pp 373-383.
24. VIDOR E, FRITZELL B & PLOTKIN SA - Clinical Development of a new inactivated hepatitis A vaccine. *Infection*, 1996, **24**, 447-458.
25. WERZBERGERA, MENSCHB, KUTERB, BROWN L, LEWIS JA *et al.*- A controlled trial of a formalin inactivated hepatitis A, vaccine in healthy children. *N Engl J Med*, 1992, **327**, 453-457.