Pour Paris

Cerp

UNIVERSITE PARIS XI
FACULTE DE MEDECINE PARIS SUD

ANNEE : 1993 N°

THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement le 14 / 6 / 93

Par Jean-Yves GAGNEPAIN

Né le 2 décembre 1962 à ANTONY (Hauts de Seine)

ETUDE D'UN NOUVEAU VACCIN ACELLULAIRE CONTRE LA COQUELUCHE CHEZ LE NOURRISSON SENEGALAIS

(comparaison au vaccin standard)

Président : Professeur J. PASSERON

Directeur : Docteur P. BOUREE

Fonds Documentaire ORSTOM
010014309

UNIVERSITE PARIS XI
FACULTE DE MEDECINE PARIS SUD

ANNEE : 1993 N°

THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Centre Régional de Documentation ORSTOM
CRDO
Tél. : 32.43.07
Fax : 32.34.80
B.P. : 1386
DAKAR

Présentée et soutenue publiquement le 14 / 6 / 93

Par Jean-Yves GAGNEPAIN

Né le 2 décembre 1962 à ANTONY (Hauts de Seine)

ETUDE D'UN NOUVEAU VACCIN ACELLULAIRE CONTRE LA COQUELUCHE CHEZ LE NOURRISSON SENEGALAIS

(comparaison au vaccin standard)

Président : Professeur J. PASSERON

Directeur : Docteur P. BOUREE

Fonds Documentaire ORSTOM
Cote : A*14309 Ex :

RESUME

Les réactions cliniques et sérologiques de nourrissons sénégalais ont été analysées lors d'une étude de phase 2 randomisée et en double aveugle, comparant un nouveau vaccin acellulaire contre la coqueluche associé aux toxines diphtériques et tétaniques (DTC), au vaccin à germes entiers de référence.

Les effets indésirables ont été comparés par la méthode du test de Chi2 et les sérologies par analyse de variance (ANOVA).

287 nourrissons ont reçu aux âges de 3, 5 et 7 mois, 3 doses de DTC acellulaire contenant, dans le même rapport, de la toxine coquelucheuse et de l'hémagglutinine filamenteuse, ou 3 doses de DTC à germes entiers.

Significativement moins de nourrissons ayant été immunisés par le vaccin acellulaire, ont présenté des réactions locales ou générales (jamais grave), que ceux immunisés avec le vaccin de référence.

Le vaccin acellulaire parait autant immunogène que le vaccin à germes entiers, aucune différence significative n'ayant été notée au terme de cette étude en ce qui concerne la séroprotection des nourrissons après 3 injections, 96,8 % d'enfants théoriquement protégés en ce qui concerne la toxine coquelucheuse pour le nouveau vaccin, et 94,2 % pour le vaccin de référence.

Ce vaccin acellulaire semble donc aussi efficace et mieux toléré que le vaccin de référence, et cela devra être confirmé par la surveillance épidémiologique de la coqueluche sur cette population.

MOTS CLEFS

- VACCIN ANTI-COQUELUCHEUX ACELLULAIRE
- IMMUNOGENICITE
- TOLERANCE

REMERCIEMENTS

A Monsieur le professeur PASSERON
qui m' a fait l'honneur de présider cette thèse.

A Monsieur le Docteur BOUREE
qui a su nous transmettre son goût pour la médecine tropicale et me conseiller pour le choix de ma première expérience.

Aux membres du jury
qui ont accepté de juger ce travail.

Au Docteur SIMONDON sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour.

Aux Docteurs YAM, SIMAGA, DIALLO et SAMB avec qui il fut très agréable de travailler.

A Ernest FAYE et toute l'équipe d'enquêteurs démographiques de NIAKHAR.

A toute l'équipe de l'Unité de Recherche "Population et Santé" de l'ORSTOM DAKAR, ainsi qu'à Toffen NDIAYE.

Au Docteur GARCIA, pour l'aide qu'il m'a apportée.

A Kirsten, Maria et Karine pour leur accueil.

A Lissa MANGA pour sa gentillesse et sa cuisine qui est d'un grand soutien pour toute l'équipe.

TABLE DES MATIERES

Page
INTRODUCTION 1
CHAPITRE 1 RAPPELS SUR LA COQUELUCHE ET SA VACCINATION 2
La maladie : 2
Complications 3
Traitement : 4
Prévention : 4
Vaccination contre la coqueluche : 5
Effets secondaires : 6
Contre-indications : 9
Les vaccins acellulaires : 10
La coqueluche au Sénégal : 13
CHAPITRE 2 MATERIEL ET METHODES 15
L'étude : 15
Calendrier vaccinal 16
L'étude de phase 2 (étude pilote) : 16
Le vaccin : 17
Le vaccin de référence : 17
La zone d'étude : 18
Population de l'étude : 21
Critères d'inclusion 22
Critères d'exclusion : 22
L'équipe médicale de l'ORSTOM : 26
Le Programme Elargi de Vaccination : 26
Organisation de l'étude : 27
Prélèvements sanguins : 28
Critères de jugement 29
Sérologies 29
Recueil des données concernant les effets secondaires 29
Organisation d'une séance de vaccination : 30
Convocation des enfants de l'étude : 30
La séance de vaccination : 31
ANALYSE 31
Méthode statistique : 31
Analyse des résultats sérologiques : 32
CHAPITRE 3 RESULTATS 33
Nombre d'enfants vaccinés : 33
TOLERANCE 37
Effets secondaires : 37
Fréquence des effets secondaires après la première injection : 37
Fréquence des effets secondaires après la deuxième injection : 39
Fréquence des effets secondaires après la troisième injection : 40
Réactions pour l'ensemble des trois immunisations : 41
IMMUNOGENICITE 43
Nombre d'enfants prélevés : 43
CHAPITRE 4 DISCUSSION 55
DECES 55
TOLERANCE 55
IMMUNOGENICITE 58
CONCLUSION 61
ANNEXE A 63
ANNEXE B 76
BIBLIOGRAPHIE 82

INTRODUCTION

La coqueluche est une maladie infectieuse à la fois endémique et épidémique, responsable d'une importante morbidité et mortalité chez le jeune enfant et en particulier le nourrisson.

L'intérêt de la vaccination anti-coquelucheuse du point de vue de la prévention de la maladie n'est plus à prouver. Cependant, malgré un succès incontestable sur l'incidence de la coqueluche depuis plus de 30 ans, les effets secondaires liés au vaccin traditionnel ont entraîné une baisse importante de l'acceptation de cette vaccination dans certains pays.

Les cas de coqueluche se multipliant dans ces pays, il était urgent que soit mis au point et testé un vaccin qui aurait au minimum la même efficacité que le vaccin anticoquelucheux à germes entiers sans en avoir les inconvénients.

Depuis de nombreuses années, les enfants japonais âgés de 2 ans sont vaccinés à l'aide d'un vaccin acellulaire qui semble donner satisfaction.

Aucune étude n'avait jusque là comparé l'immunogénicité, la tolérance et l'efficacité d'un tel vaccin à celui à germes entiers de référence, chez le nourrisson africain.

Le but de ce travail est de comparer l'immunogénicité et la tolérance d'un nouveau vaccin acellulaire contre la coqueluche au vaccin à germe entier habituellement utilisé, préparés tous les deux par l'Institut Mérieux, chez le nourrisson sénégalais en préliminaire d'une étude d'efficacité devant se dérouler sur cinq ans.

CHAPITRE 1

RAPPELS SUR LA COQUELUCHE ET SA VACCINATION

La maladie :

La coqueluche est une maladie infectieuse cosmopolite dont l'agent causal est *Bordetella pertussis* ou bacille de Bordet et Gengou, que ces derniers ont isolé en 1906 dans l'expectoration d'un enfant atteint de coqueluche.

Elle atteint les voies respiratoires et, après une période d'incubation de 7 à 10 jours, va présenter trois phases : catarrhale, des paroxysmes et de convalescence.

- La phase catarrhale ne présente pas de symptome spécifique : fièvre, anorexie, rhinorrhée séreuse ou muqueuse, larmoiement et conjonctivite. Apparait ensuite une toux sèche d'intensité et de durée rapidement croissantes, avec une fréquence supérieure la nuit. C'est pendant cette période que le sujet est le plus contagieux. Sa durée varie de 7 à 14 jours.
- La phase des paroxysmes est celle pendant laquelle on peut entendre les quintes typiques avec le fameux "chant du coq". Il s'agit de quintes de toux convulsives, ponctuées d'inspirations inefficaces. A la fin d'un tel paroxysme, une longue et profonde inspiration est souvent accompagnée d'un "sifflement". Cette quinte typique est rare chez le nourrisson de moins d'un an. Le nombre de ces paroxysmes peut aller jusqu'à 50 par jour chez les patients sérieusement atteints. Lors des quintes, l'enfant peut présenter un visage cyanosé montrant l'importance des problèmes ventilatoires. Les vomissements sont fréquents, qu'ils soient d'origine mécanique (élévation de la pression intra-abdominale lors de l'effort de toux) ou bien dûs aux sécrétions muqueuses très épaisses qui peuvent alors obstruer le carrefour pharyngé. Il n'y a en général plus de fièvre.

- La phase de convalescence survient environ 4 semaines après la phase catarrhale. Elle est marquée par la décroissance des paroxysmes, tant sur le plan de la quantité que de la sévérité. Dans la majorité des cas cette période dure 4 semaines mais, chez certains sujets, les quintes peuvent persister plusieurs mois.

Complications

Les complications les plus fréquentes sont :

- Les surinfections bactériennes broncho-pulmonaires qui surviennent couramment au décours de la maladie chez les nourrissons de moins de 6 mois. Il en est de même pour les otites moyennes.
- Les ulcérations et ruptures du frein de la langue par frottement sur les incisives.
- Les hernies ombilicales par augmentation de pression intra-abdominale.
- Les ruptures alvéolaires pouvant entraîner un emphysème sous-cutané ou médiastinal.
- Les pneumothorax.
- Les hémorragies par hyper pression comme les pétéchies, les épistaxis et les hémorragies sous-conjonctivales.
- Les complications neurologiques dont la plus fréquente est la convulsion, qu'elle soit d'origine hyperthermique, anoxique ou exceptionnellement hémorragique voire toxique. Leur évolution peut être bénigne ou bien mener à des encéphalopathies parfois fatales. On retrouve lors de l'autopsie des enfants décédés au cours de la maladie, de fréquentes lésions cérébrales pétéchiales, mais peu de véritables lésions hémorragiques méningées ou sous-durales.

Age	Nombre	Broncho-pneumonie	Convulsions	Encéphalo-pathie
< 6 mois	1771	347 (20 %)	46 (2,6 %)	14 (0,8 %)
6-11 mois	498	92 (19 %)	15 (3 %)	2 (0,4 %)
1-4 ans	1000	96 (9,6 %)	15 (1,5 %)	3 (0,3 %)
5-9 ans	413	14 (3,5 %)	4 (1 %)	3 (0,7 %)
10-14 ans	292	6 (2,1 %)	0	0
> 14 ans	745	18 (2,4 %)	1 (0,1 %)	0

Tableau I : Complications de la coqueluche aux Etats-Unis [10]

Il est à noter que dans les pays où sont constatés de nombreux cas de malnutrition, la coqueluche, à cause des vomissements répétés, peut faire basculer un enfant malnutri dans le marasme.

L'OMS estime entre 5 et 600.000 le nombre annuel de décès dûs à la coqueluche survenant pour la plupart chez de jeunes nourrissons indemnes de toute immunisation.

Traitement :

Il est avant tout symptomatique mais, chez le nourrisson de moins de 6 mois, la couverture antibiotique par cyclines ou macrolides est recommandée.

C'est une maladie à déclaration obligatoire en France (N° 22).

L'éviction scolaire est conseillée pour une durée de 30 jours.

Prévention :

Il convient bien sûr d'isoler dans la mesure du possible les cas de coqueluche avérés, d'autant que l'on estime à 70-80 % le risque d' un sujet non immunisé de développer la maladie en cas de contage.
Il est possible de faire une gammaprophylaxie anti-coquelucheuse chez le nourrisson non encore vacciné, qui serait en phase d'incubation.

La meilleure prévention est la vaccination systématique des nourrissons.

Vaccination contre la coqueluche[2, 16] :
Le premier vaccin date de 1923. Il fut produit par l'Institut Danois de Sérothérapeutique et testé par Madsen aux iles Feroe.
Depuis, de nombreux autres vaccins, tous fabriqués à partir de cultures de *Bordetella pertussis*, furent utilisés.
En 1940, il est associé pour la première fois aux vaccins contre la diphtérie et le tétanos. A cette époque commencent d'importantes campagnes de vaccinations, en particulier aux Etats Unis.
En 1964, un premier vaccin standard international est établi. Il s'agit d'un vaccin à germes entiers, préparés à partir de cultures de *Bordetella pertussis*, contenant un milliard de micro-organismes inactivés par millilitre.
Il est associé aux anatoxines tétaniques et diphtériques et adsorbé sur hydroxyde d'alumine.
De nombreuses études ont montré une efficacité variant de 63 à plus de 90 %.
Des résultats des plus démonstratifs de l'efficacité de la vaccination coquelucheuse viennent d'expériences non planifiées, constatées dans certains pays industrialisés (Royaume Uni, Suède et Japon).

En effet, 77 % des enfants de 2 ans d'Angleterre et du Pays de Galles étaient correctement vaccinés en 1974 et seulement 30 % en 1978 à cause de rapports mettant en cause l'efficacité du vaccin contre la coqueluche et les réactions post-vaccinales. Une importante épidémie de coqueluche eut lieu de 1977 à 1979 (102 500 cas). L'efficacité du vaccin fut comparée sur deux groupes d'enfants, l'un ayant été vacciné, l'autre n'ayant eu aucune immunisation contre la coqueluche. L'efficacité vaccinale fut évaluée à 80 % sur les cas cliniques, et 93 % pour les cas confirmés au laboratoire.

De même, au Japon, la couverture vaccinale est passée de 85 % en 1972 à 13,6 % en 1976, après l'annonce de 2 décès post-vaccination [24]. Le nombre de cas de coqueluche passait alors de 206 en 1971 à 13 105 en 1979 et le nombre de décès dûs à la coqueluche de 3 à 41.

En Suède, c'est la moindre efficacité due à un changement du mode de fabrication du vaccin dès le début des années 1970 alliée au risque d'effets indésirables qui a poussé les autorités à suspendre la vaccination de masse en 1979. L'incidence de la maladie a augmenté de la même façon et de 1980 à 1985, 36 729 cas de coqueluche ont été confirmés bactériologiquement ou sérologiquement. De 1981 à 1983, 2 282 patients ont été hospitalisés dont 4 % avaient des complications neurologiques, 14 % une pneumopathie, et 0,5 % ont nécessité une assistance ventilatoire.

Il semblerait que tous les vaccins à germes entiers commercialisés, en particulier aux Etats Unis n'aient pas la même efficacité [20].

Effets secondaires[2, 16] **:**

Depuis plus de cinquante ans, de nombreuses réactions ont été rapportées après une vaccination par le D.T.C. Cependant, il n'y a jamais eu de contrôle contre placebo à grande échelle, difficile à mener du point de vue éthique étant donnée l'importance de l'immunisation contre ces maladies.

De plus, c'est à la même période de la vie que l'on observe volontiers certaines pathologies et que les vaccinations sont entreprises.

- Les réactions associées au vaccin contre la coqueluche sont des réactions locales très fréquentes (rougeur, induration, douleur) et communément attendues chez 35 à 50 % des enfants vaccinés, et des réactions générales d'apparition variable selon le type de manifestation.

- La fièvre :

L'élévation de température supérieure à 39°C après immunisation par le D.T.C. serait de 6,1 % contre 0,7 % pour le D.T.[16].

- Les cris persistants et pleurs inconsolables :

Ils surviennent entre 2 et 8 heures après la vaccination. Les pleurs durant plus d'une heure surviennent dans 3,1 % des cas et 2 % pour les pleurs épisodiques inhabituels (0,7 et 0,5 % pour le D.T. [16, 17]).

- La somnolence :

Toujours d'après la même étude [17], la somnolence est rapportée dans 31,5 % des cas pour 14,9 % avec le D.T.

- Les convulsions :

Elles sont rares, et peu d'études ont inclus suffisamment d'enfants en deux groupes pour étudier leur fréquence de survenue [37]. Sur 134.700 D.T.C. et 133.500 D.T. il y a eu respectivement 20 et 4 convulsions recensées.

- L'hypotonie :

Après l'apparition de fièvre et une irritabilité, on retrouve entre 1 et 12 heures après l'injection, un enfant pâle, mou et aréactif avec une respiration superficielle pouvant aller jusqu'à une cyanose des téguments, ceci durant de quelques minutes à plusieurs jours. La fréquence d'apparition varie de 1 pour 1.750 à 1 pour 26.940 [16, 37]. Aucune relation causale n'a été mise en évidence.

- Les réactions anaphylactiques :

Comme pour tout produit injecté, il a été noté des réactions anaphylactiques.

- Anémies hémolytiques et purpura thrombopéniques :

Ces derniers ont pu être observés exceptionnellement après une vaccination par le D.T.C. sans qu'aucune relation de cause à effet n'ait été mise en évidence.

- Les complications neurologiques :

Encéphalopathie, encéphalite et épilepsie sont des complications connues des vaccinations antirabique et antivariolique, ainsi que de certaines sérothérapies. Elles débutent souvent par des convulsions qui vont croître en fréquence et en intensité. Secondairement apparait un retard psycho-moteur. Selon les études, leur incidence varie de 1 pour 50.000 à 1 pour 400.000 vaccinations.

- Les décès enregistrés après complications neurologiques :

Malgré une relation temporelle avec la vaccination, il n'ont jamais été corrélés étiologiquement à celle-ci par les analyses statistiques.

- Les morts subites du nourrisson (MSN) :

Il n'a jamais été démontré que la vaccination anti-coquelucheuse soit un facteur étiologique dans les cas de MSN enregistrés moins d'un mois après une injection [16, 23].

Par contre, il a été établi une relation entre la survenue des accidents neurologiques et l'âge de la première vaccination [31]. Au Japon, l'âge de la première immunisation par le D.T.C. est passé en 1975 à 24 mois. De 1970 à 1975, 57 séquelles neurologiques et 37 décès étaient enregistrés contre seulement 8 séquelles et trois décès de 1975 à 1981 [25, 26, 31].

Contre-indications :

L'encéphalopathie évolutive.

Les fortes réactions consécutives à une injection antérieure de vaccin coquelucheux : fièvre>40°C, syndrôme des cris persistants, convulsions, état de choc survenus dans les 48 heures après l'injection.

La vaccination doit être différée en cas d'affection évolutive, d'antécédent de convulsion.

Cependant, en France, la circulaire du 16/09/1966 stipule que cette vaccination est indispensable, même dans les cas décrits ci-dessus, si les enfants doivent être traités dans un service hospitalier ou amenés à vivre dans une collectivité les exposant à la contamination.

Le vaccin coquelucheux à germes entiers inactivés est certes responsable d'une certaine morbidité mais qui parait bien mineure à côté de celle dûe à la maladie.

réactions indésirables	taux pour 100000 coqueluches	taux pour 100000 vaccinations
Lésion cérébrale permanente	600-2000	0,2-0,6
Encéphalopathies	90-4000	0,1-3
Convulsions	600-8000	0,3-90
Choc	?	0,5-30
Décès	100-4000	0,2

Tableau II : Réactions indésirables consécutives à la vaccination par le D.T.C. comparées aux complications de la coqueluche [2] .

Il n'en demeure pas moins qu'il est important d'essayer de diminuer ces réactions adverses en mettant au point un vaccin acellulaire et purifié, ou de confirmer la présomption de plus faible réactogénicité d'un vaccin comme celui utilisé depuis 10 ans au Japon, mais cela chez le nourrisson.

Les vaccins acellulaires :

Ce sont les propriétés des différents antigènes de *Bordetella pertussis* qui ont permi l'élaboration de tels vaccins.

Toxine	Activité	Immunogénicité
Toxine coquelucheuse (PT)	Lymphocytose, sensibilité histamine, sécrétion insuline, mitogène	Anti-corps protecteurs
Hémagglutinine filamenteuse (FHA)	Attachement aux cellules ciliées respiratoires	Anti-corps protecteurs
Agglutinogènes 1,2 et 3	Attachement	Anti-corps protecteurs (2 et 3)
Adényl-cyclase	Inhibition de la phagocytose	Inconnue
OMP 69 kD protéïne de membrane	Inconnue	Anti-corps protecteurs
Endotoxine (LPS)	Fièvre, réaction locale	Inconnue
Cytotoxine trachéale	Stase ciliaire	Inconnue
Toxine thermolabile	Dermonécrose, vasoconstriction	Inconnue

Tableau III : Toxines de *Bordetella pertussis* [10]

De nombreux vaccins ont été ou sont actuellement étudiés. Leurs compositions en antigènes et en concentrations sont variables ainsi que l'âge de leur administration.

Etude	dose et Ag	âge	mode	réaction
USA	PT et FHA et agglutinogène à 12,5 ou 25µg	18 mois	rappel	fièvre=20 %
Japon	idem	2 ans	PV(primo vaccination)	fièvre=10 %
France	PT 12,5-25 et 50µg	2-4-6 et 12 mois	PV et rappel	fièvre<10 % locale=15 %
France	PT et FHA à 12,5 ou 25µg	idem	idem	fièvre<10 % locale=15 %
Suède	PT et FHA à 7,5 ou 12µg	5-11 mois	PV	fièvre=6,7 % locale=10,4 %

Tableau IV : Aperçu de quelques vaccins acellulaires à l'étude [10]

Au Japon, ce sont 6 vaccins acellulaires qui sont ou ont été utilisés. Les résultats observés sont variables selon la composition, et n'ont été comparés au vaccin à germes entiers qu'à travers les résultats obtenus avant l'arrêt de l'utilisation de ce vaccin en 1979 [8]. Leur efficacité est variable ; de 81 à 98 % pour un vaccin à au moins 2 composants [30, 33], et 76 % pour un vaccin ne contenant que de la toxine coquelucheuse [33].

Confirmer la meilleure tolérance de ces vaccins permettrait de diminuer encore l'incidence de la coqueluche en pratiquant des rappels systématiques à 6 et 11 ans voire plus tard [9].
Il en serait de même, en l'utilisant dès le plus jeune âge dans les pays tel le Japon où l'immunisation ne débute qu'à 24 mois, car à cet âge on observe moins d'effets secondaires graves [32, 38].

La coqueluche au Sénégal :

La coqueluche continue d'être une maladie majeure chez l'enfant africain. Son incidence est très importante dans la plupart des pays tropicaux africains, et, c'est une maladie qui touche des enfants d'un âge bien inférieur aux enfants atteints dans les pays occidentaux. On observe de nombreux cas chez des nourrissons de 1 mois.

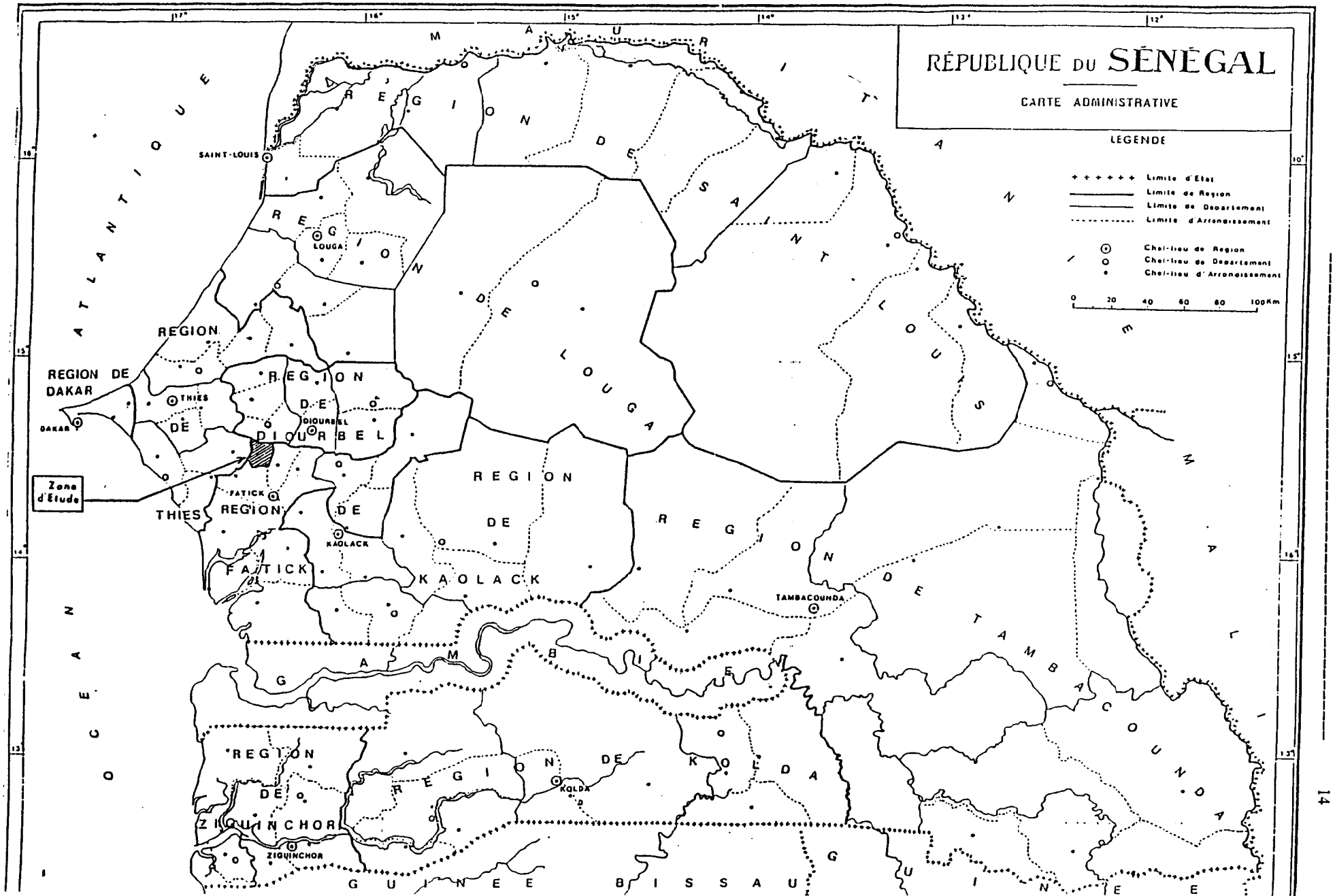
De 1983 à 1987, l'incidence annuelle de la coqueluche chez l'enfant non vacciné était de 142 pour 1000 dans la zone d'étude démographique de l'ORSTOM à Niakhar.

Selon la saison et la localisation (milieu urbain ou rural), la coqueluche serait responsable de 1 à 7 % de décès d'enfants de moins de 5 ans. Plus l'enfant est jeune plus la mortalité due à la coqueluche est importante, surtout avant l'âge de 1 an.

Dans la zone rurale de Niakhar, entre 1983 et 1987, la mortalité due à la coqueluche était de 2,4 % tous âges confondus, et se décomposait ainsi :

9 % des décès avant 3 mois, 5,9 % entre 3 et 11 mois, 4,7 % des 12-35 mois et 0,4 % des 3-9 ans.

De plus il y existe un effet non négligeable de la maladie sur l'état nutritionnel des enfants. Il semblerait que le retard de croissance soit en moyenne, deux fois supérieur à celui engendré par la rougeole sur la même zone.



CARTE 1 : CARTE ADMINISTRATIVE DU SENEGAL

CHAPITRE 2

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude de phase 2 visant à prouver l'immunogénicité et la tolérance d'un nouveau vaccin acellulaire contre la coqueluche, qui précède une étude d'efficacité s'étendant sur 5 ans.

L'étude :

Son but est l'étude comparative randomisée et en double aveugle de l'efficacité et la tolérance d'un nouveau vaccin bi-composant acellulaire contre la coqueluche avec le vaccin à germe entier Mérieux couramment utilisé associé à la diphtérie et au tétanos.

Elle est précédée d'une étude de phase II randomisée et en double aveugle, visant à vérifier l'immunogénicité et la tolérance de ce nouveau vaccin, qui est l'objet de ce travail.

Elle est menée en milieu rural sur la zone de l'observatoire démographique de l'ORSTOM à Niakhar avec une surveillance démographique, clinique et épidémiologique détaillée.

Elle doit durer de décembre 1989 à décembre 1994.

C'est un travail de collaboration entre :

- le Ministère de la Santé Publique du Sénégal
- la circonscription médicale de Fatick
- l'ORSTOM (unité de recherche population et santé)
- la faculté de médecine de Dakar
- le Bureau National du Recensement
- le Center for Disease Control d'Atlanta

L'investigateur principal est le docteur François Simondon de l'ORSTOM

Les co-investigateurs sont : le professeur S. Mboup, chef de service de bactériologie à hôpital Le Dantec de Dakar, le professeur A. Coll, chef de service des maladies infectieuses à hôpital Fann de Dakar, le docteur A. Yam, le docteur A. Simaga et l'assistant de recherche clinique que fut l'auteur des présentes lignes, de mars 1990 à mai 1991.

Les consultants sont : le professeur Bégué du service de pédiatrie de l'hopital Trousseau et les docteur S. Wassilak et G. Sanden du CDC d'Atlanta.

Calendrier vaccinal

Il se décompose ainsi :

- à 3 mois B.C.G., D.T.C. et Polio injectable
- à 5 mois D.T.C. et Polio injectable
- à 7 mois D.T.C., Polio injectable, Rougeole Edmonston Zagreb à haut titre et Fièvre Jaune.

L'étude de phase 2 (étude pilote) :

Elle débute en décembre 1989 avec une première cohorte d'enfant nés en septembre de la même année et concerne trois groupes d'enfants dont les dates de naissance sont comprises entre le 01/09/89 et le 31/11/89. Deux groupes supplémentaires nés en décembre 1989 et janvier 1990 sont inclus pour permettre d'avoir un nombre suffisant d'échantillons sanguins pour les dosages sérologiques.

Les séances de vaccinations ont lieu la première semaine du mois.

Elles se déroulent dans les trois dispensaires de la zone avec l'aide de l'infirmier local.

Le mardi à Ngayokhème, le mercredi à Toucar et le jeudi à Diohine.

Le programme de vaccination du groupe d'enfants nés en septembre 1989 est établi ainsi :

- première vaccination en décembre 1989 : B.C.G. + D.T.C.1 + IPV1 (polio injectable)
- deuxième vaccination en février 1990 : D.T.C.2 + IPV2
- troisième vaccination en avril 1990 : D.T.C.3 + IPV3 + Rougeole EZ + Fièvre Jaune

Deux mois de retard au maximum sont tolérés car l'enfant doit être complètement vacciné à l'âge de 10 mois.

En cas de non respect du programme de vaccination, l'enfant sort du protocole et reçoit alors le D.T.C.P. standard.

Le vaccin :

le vaccin est une association de 2 antigènes purifiés à la dose de 25 µg chacun :

- la toxine coquelucheuse ou lymphocytosis promoting factor qui active la lymphocytose,
- l'hémagglutinine filamenteuse (FHA) qui favorise l'attachement aux cellules ciliées respiratoires du bacille.

Il est adsorbé sur hydroxyde d'alumine et fabriqué par l'Institut Mérieux à Marcy l'Etoile.

Le vaccin acellulaire est préparé en association avec les toxines diphtériques et tétaniques en seringues prêtes à l'emploi.

Le vaccin de référence :

C'est le vaccin à germes entiers produit par l'institut Mérieux. Il est associé et conditionné de la même façon que le vaccin acellulaire de manière à ne pas pouvoir les différencier.

Un code à deux lettres est utilisé pour différencier les 2 différents vaccins D.T.C. et sa signification n'est connue que du fabricant, l'Institut Mérieux, jusqu'à l'analyse finale.
Aucun des investigateurs n'a accès à ce code avant la fin de l'étude.
Ce code est changé après l'étude pilote et pourra l'être de nouveau en cours d'étude si une analyse partielle des résultats est effectuée.

Le vaccin anti-poliomyélite :
Il s'agit d'un vaccin injectable en seringue unidose prête à l'emploi.

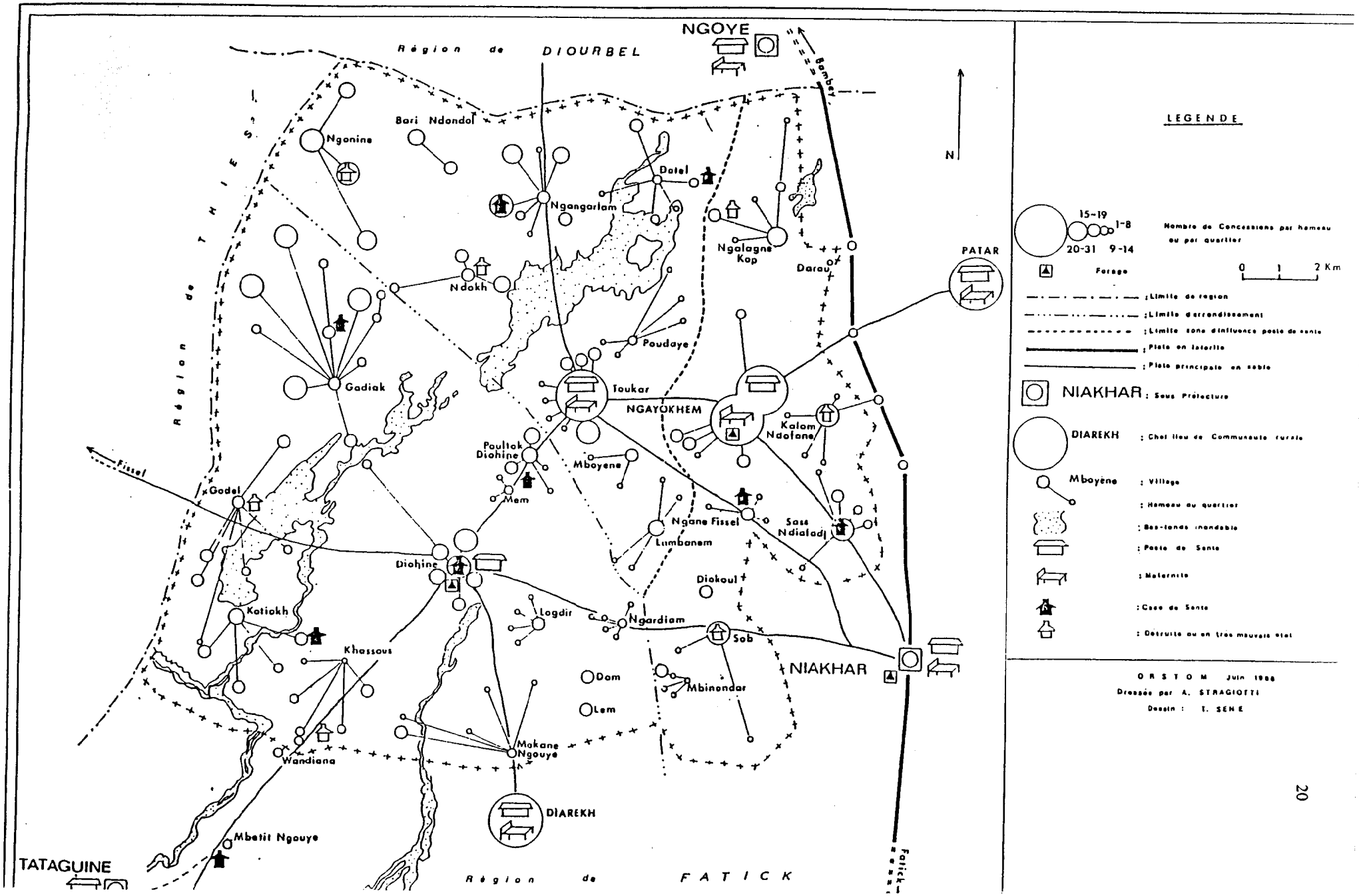
Les autres vaccins :
Ce sont ceux utilisés pour le Programme Elargi de Vaccination (PEV) depuis 1987 dans la zone. Pour les enfants non inclus ou exclus : D.T.C.P. ou D.T.P. en cas de contre-indication à la vaccination anti-coquelucheuse. Le vaccin anti-amarile Pasteur et le vaccin anti-morbilleux Edmonston Zagreb à haut titre.

La zone d'étude :

Situation :
La zone d'étude est l'observatoire démographique de l'ORSTOM (Institut français de Recherche Scientifique et Technique en coopération) à Niakhar au Sénégal. Elle est située dans le département de Fatick, à environ 150 km à l'est de Dakar.
Elle se trouve dans la région sahélo-soudanienne du Sénégal, au coeur du bassin arachidier. Le climat est chaud et sec de novembre à juin, chaud et humide durant la période appelée hivernage de juillet à octobre. Les sols sont argilo-sablonneux, plus ou moins perméables selon les lieux : sol dior favorable à l'infiltration des eaux dans le sud de la zone, et sol deck, plus argileux retenant mieux l'eau, plus fertile et présentant des bas fonds

inondables en saison des pluies dans le nord. Cette zone qui comptait en 1990 26.655 habitants, regroupe 30 villages sur un secteur de 230 km2, soit une densité de 115,9 habitants au km2.

CARTE 2 : ZONE DETUDE DE NIAKHAR : INFRASTRUCTURES SANITAIRES



Les principales caractéristiques socio-économiques et démographiques de la population de cette zone sont :

- une société rurale d'ethnie Sérère peu scolarisée, en majorité musulmane, vivant dans des villages de petite taille.
- une taille des ménages très élevée, 14 personnes en moyenne par concession (ensemble de ménages groupés autour d'un chef de famille).
- un niveau de revenu très faible, provenant en partie de la culture de l'arachide et du mil, en partie de l'élevage et des revenus des migrants temporaires lors de la saison sèche. Ce revenu était estimé en 1989 à 200.000 Francs CFA (4.000 FF) par foyer et par an.

De nombreuses recherches ont été menées dans cette zone du point de vue démographique dès 1962. Depuis 1983, les principaux événements démographiques tels les naissances, décès, mariages et migrations ainsi que les cas probables de rougeole, tétanos et coqueluche, sont recueillis de façon exhaustive et en continu par 14 enquêteurs formés à cet effet.

Par ailleurs un recensement est effectué chaque année pour vérifier la qualité des données.

Les causes probables de décès sont identifiées grâce à des questionnaires établis pour chaque décès, retraçant l'histoire de l'événement et donnant lieu à une autopsie verbale réalisée par deux médecins (annexe A).

Population de l'étude :

Les enfants des mères résidant de façon permanente dans la zone sont recrutés dès la naissance grâce à la surveillance démographique et sont inclus dans l'étude dès l'âge de la primo-vaccination s'ils satisfont certains critères.

Critères d'inclusion

Ce sont :

- l'absence de souffrance cérébrale néonatale sévère, de trouble neurologique ou d'antécédent de convulsion
- l'absence de retard de développement psychomoteur
- l'absence de maladie chronique grave
- l'absence de déficit immunitaire connu ou suspecté
- l'absence d'antécédent de coqueluche ou de vaccination
- l'absence de maladie infectieuse en évolution (inclusion reportée)

Critères d'exclusion :

L'apparition d'un ou plusieurs des critères précédemment cités entre 2 vaccinations, entraîne l'exclusion de l'enfant.

Il en est de même pour un retard de plus de 2 mois pour une vaccination.

L'infrastructure médicale :

Avant d'exposer le travail de l'équipe médicale de l'ORSTOM, il faut rappeler quelle est l'infrastructure médicale existante dans la région où nous avons mené cette étude.

L'organisation du système de santé départemental suit le modèle national. Ceci veut dire qu'il est de type pyramidal et comprend de la base au sommet la case de santé, le poste de santé, le centre de santé et l'hôpital régional.

Les cases de santé :

elles sont normalement implantées dans tous les gros villages distants de plus de 5 km d'un poste de santé. D'après le Ministère de l'Economie et

des Finances du Sénégal, il y avait, en 1988, au niveau régional, 295 cases de santé dont 189 en bon état et 259 fonctionnelles.

Une enquête réalisée dans la zone en 1987 montre que ces cases de santé sont pour la plupart en très mauvais état et méconnues de la population. Ceci est d'autant plus frappant que ces cases de santé ont été créées dans le cadre des soins de santé primaires pour faciliter l'accès aux soins de base des populations. En fait, la prestation de santé est réduite à une distribution de médicaments alors que les objectifs de départ étaient entre autres, l'éducation nutritionnelle, la vaccination, l'assainissement du milieu, la lutte contre les maladies infectieuses et le contrôle des naissances.

Depuis 1987 on a assisté à la cessation presque totale de l'activité de ces cases à cause de la fermeture du dépôt régional de médicaments de Fatick qui était censé approvisionner ces structures villageoises en médicaments.

Les postes de santé :

Ils sont implantés dans les chefs-lieux de communauté rurale. Il y en a 27 dans le département dont 2 dans la zone d'étude. Ces postes de santé sont dirigés par des infirmiers diplômés d'état ou par des agents sanitaires titulaires du certificat d'études primaires élémentaires et formés en 18 mois à Saint Louis du Sénégal.

Il existe en fait un troisième poste de santé dans la zone, privé et catholique.

Les postes de santé publics :

Ils sont situés dans les villages de Ngayokhème et Toucar distants de 3 kilomètres...

Toucar est un gros village qui draine une importante population les jours de marché. Ainsi le nombre des consultations du dispensaire augmente

beaucoup le mercredi. Les patients profitent des charrettes se rendant au marché, car elles constituent le principal moyen de locomotion en milieu rural, pour se rendre au dispensaire.

Le poste de Toucar a été construit en 1953 et celui de Ngayokhème en 1983.

Les chefs de poste sont aidés par une matrone et un agent d'entretien dont la rémunération est assurée grâce à la participation financière des consultants...En effet chaque patient doit acheter un ticket de 100 Francs CFA (2 FF) pour avoir accès à la consultation.

Ces dispensaires sont normalement ouverts tous les jours saufs les dimanches et jours fériés qui sont nombreux au Sénégal, les fêtes laïques, catholiques, musulmanes mourides et tidjanes étant chômées.

Le poste de santé privé :

Le dispensaire de Diohine est tenu par des religieuses catholiques autodidactes en ce qui concerne les soins de santé. Ce dispensaire bénéficie de dons de médicaments provenant essentiellement de la France, lui permettant d'avoir une pharmacie relativement bien approvisionnée.

Le prix de la consultation y est 3 fois plus élevé que dans les postes de santé publics mais ce prix comprend la fourniture du traitement prescrit.

Malgré le prix de la consultation, le nombre de patients traités est environ 2 fois supérieur à celui de Toucar pour une population à peine supérieure.

Les autres postes de santé :

En dehors de la zone, il existe quatre dispensaires susceptibles d'être visités par les résidents de la zone pour des raisons de proximité. Il s'agit de ceux de Niakhar, Patar, Ngoye et Diarère.

Les maternités villageoises :

Il existe à Toucar et Ngayokhème des maternités villageoises tenues par des matrones où les femmes vont consulter pendant la grossesse et se faire vacciner contre le tétanos. Elles s'y rendent rarement pour accoucher mais plutôt pour se reposer des tâches ménagères après l'accouchement.

Le centre de santé :

Il est actuellement unique dans le département; il est dirigé par un médecin qui est censé partager son temps entre la pratique de son art et les tâches administratives. Il est en fait remplacé, pour l'exercice médical, par un stagiaire de septième année de médecine qui doit effectuer un stage en milieu rural. Il est le seul médecin du département qui comptait 204.359 habitants au recensement de 1988.

Le centre, situé à une vingtaine de kilomètres de la zone dans la ville de Fatick, comprend un service de consultations externes et d'hospitalisations. Il est administrativement la référence médicale du département et donc de la zone d'étude. Malgré la richesse relative en personnel médical et paramédical (un médecin, des infirmiers, des sages-femmes, des agents sanitaires, des matrones, des agents techniciens en odonto-stomatologie, quelques administratifs et des agents d'assainissement), la possibilité de soin y est un réel problème. En effet, les moyens matériels ne correspondent pas aux besoins. Les malades dont les revenus ont été mentionnés, sont obligés d'acheter les médicaments nécessairès à leur traitement.

Par ailleurs, le centre possède une ambulance pour les évacuations sanitaires vers l'hôpital régional de Kaolack.

L'hôpital régional :

Au niveau régional devrait se trouver un hôpital qui n'est pas encore construit.

L'hôpital régional de Kaolack, situé à 42 km de Fatick, donc à une soixantaine de kilomètres de la zone de Niakhar, est actuellement le plus proche. Il est à noter que les problèmes matériels de cet hôpital sont assez semblables à ceux du centre de santé.

La région médicale :

Sise à Fatick, la région médicale est un organe d'administration et de gestion avec à sa tête un médecin-chef. Celui-ci supervise les responsables des différents centres et postes de santé de la région, ainsi que les équipes de vaccination du Programme Elargi de Vaccination.

L'équipe médicale de l'ORSTOM :

Elle comprend un médecin sur le terrain, un médecin participant tant au travail sur la zone (vaccinations, suivi post-vaccination et épidémiologique...) qu'au traitement à l'ORSTOM de Dakar des données recueillies, et le médecin investigateur.

Le Programme Elargi de Vaccination (PEV) :

Depuis quelques années, de nombreux efforts ont été accomplis au Sénégal pour augmenter la couverture vaccinale. Des campagnes de vaccination de masse ont été effectuées depuis 1986. En 1987 commence l'application du programme élargi de vaccination préconisé par l'O.M.S. qui comporte 7 vaccins : B.C.G., D.T.C.P., Rougeole et Fièvre Jaune.

A la même époque, débute sur la zone, une étude d'efficacité et d'immunogénicité des vaccins à très haut titre contre la rougeole administrés à l'âge de cinq mois. L'équipe médicale de l'ORSTOM à

Niakhar devient alors une équipe mobile de vaccination du PEV responsable de la zone, et remplace alors les infirmiers des postes de santé publics de Toucar et Ngayokhème dans cette mission.

Organisation de l'étude :

Avant chaque vaccination l'enfant doit être identifié. Il subit alors un examen anthropométrique, est examiné par un médecin et s'il satisfait aux critères d'éligibilité reçoit un numéro d'inclusion qui détermine par tirage au sort le groupe de vaccins qu'il recevra.

Chaque enfant vacciné reçoit une carte de vaccination nominative et portant son numéro d'identification (attribué par les démographes).

L'injection de D.T.C. se fait en intra-musculaire dans la partie antéro-externe de la cuisse droite, l'injection du vaccin de Polio inactivé a lieu de la même façon dans la cuisse gauche, ceci afin de pouvoir juger les réactions locales.

Les réactions sont notifiées, pour tous les enfants vaccinés, par un enquêteur qui passe voir la mère de l'enfant vacciné 3 jours après la vaccination. Toute réaction entraîne une visite médicale. A noter que durant l'étude pilote d'immunogénicité et de tolérance qui est le sujet de ce travail, une visite médicale avait lieu systématiquement 24 à 48 heures après une vaccination.

Tout enfant sévèrement malade est pris en charge par un médecin et si besoin, transféré à l'hôpital de Fann (Dakar).

Les enfants qui auront eu une réaction sévère, recevront par la suite un vaccin standard associant les toxines diphtériques, tétaniques et polio (D.T.P.) pour compléter leur vaccination.

Un comité de surveillance constitué de représentants du ministère sénégalais de la santé, de la faculté de médecine, de l'ORSTOM, du C.D.C. et de l'Institut Mérieux, analyse les réactions post-vaccinales sévères ou inhabituelles et émet des recommandations si nécessaire.

Les décès donnent lieu à une enquête verbale devant permettre d'en définir la cause (annexe A).

Tous les cas de coqueluche survenant sur la zone sont recensés et si possible confirmés bactériologiquement et sérologiquement.

Prélèvements sanguins :

Chaque enfant participant à l'étude doit avoir 3 prélèvements sanguins pour vérifier la séro-conversion et doser les différents anticorps pour s'assurer de l'efficacité vaccinale.

Ils s'effectuent au bout du doigt avec un vaccinostyle et est recueilli sur des microtainer° avec séparateur de sérum de 600 µl. De retour à la station de Niakhar ils seront centrifugés puis conservés au froid en attendant leur congélation à Dakar. Là ils attendent d'être regroupés avant l'envoi au laboratoire de l'Institut Mérieux pour le dosage des différents anti-corps.

Le premier prélèvement a lieu lors de la première vaccination(PRE).

Le deuxième a lieu avant la troisième injection(POST2).

Le troisième est effectué à domicile 1 mois après la troisième injection(POST3).

Critères de jugement

Sérologies

Les différentes fractions dosées :

- les anti-corps anti-toxine coquelucheuse sont dosés par séroneutralisation de l'effet pathogène de la toxine coquelucheuse sur culture de cellules d'Ovaire de Hamster Chinois (CHO).
- les anti-corps anti-hémagglutinine filamenteuse (FHA) sont dosés par technique ELISA.

Recueil des données concernant les effets secondaires

Un médecin de l'équipe passait voir les nourrissons 24 à 48 heures après la vaccination. Il devait interroger la mère sur le comportement de l'enfant et procéder à un examen à la recherche des effets indésirables. Après cela il remplissait un fiche qui était saisie informatiquement à Dakar (annexe B).

Les principaux effets adverses recherchés systématiquement sont :

- l'induration au point d'injection
- la douleur
- l'élévation de température
- la baisse d'appétit, l'anorexie
- les vomissements
- la nuit agitée
- l'irritabilité
- la somnolence
- les convulsions
- les pleurs persistants, difficilement ou non consolables
- le cri différent, inhabituel.

Organisation d'une séance de vaccination :

La chaîne du froid :

Les vaccins du PEV viennent de la Pharmacie Nationale.

Les vaccins de l'étude arrivent directement de France par avion en colis isotherme.

Ils sont ensuite stockés à l'ORSTOM de Dakar dans des réfrigérateurs spéciaux avec surveillance de la température (groupe électrogène de secours en cas de coupure de courant).

Le premier lundi du mois, les vaccins nécessaires aux vaccinations prévues sont acheminés à Niakhar dans des glacières contenant des packs réfrigérants congelés au préalable, et des témoins de réchauffement. Le voyage s'effectue à l'aide de véhicules quatre roues motrices, le réseau routier dans la zone d'étude étant réduit à de simples pistes de latérite, voire de sable.

Dans la concession de l'ORSTOM de Niakhar, le froid est assuré par 2 réfrigérateurs-glacières à gaz de l'UNICEF (matériel de base des équipes du PEV), un réfrigérateur et un réfrigérateur-congélateur fonctionnant à l'électricité solaire (pas de réseau de distribution d'électricité à moins de 20 kms...).

Lors des journées de vaccinations, la quantité de vaccins nécessaire est évaluée et ces derniers sont transportés et conservés dans des glacières avec packs réfrigérants et témoins de réchauffement, les dispensaires n'étant pas pourvus de moyens fiables de conservation.

Convocation des enfants de l'étude :

Une semaine avant la date prévue pour la vaccination, une liste des enfants à vacciner est éditée grâce à un programme informatique tenant compte des événements démographiques rapportés par les enquêteurs (décès, migration...). Ces derniers doivent porter aux mères des enfants une convocation pour une date et un dispensaire précis.

La séance de vaccination :

L'équipe de l'ORSTOM quitte Niakhar pour un dispensaire, composée de :

- 2 enquêteurs chargés de l'identification

- 2 enquêteurs chargés de l'anthropométrie
- 1 médecin chargé de l'examen pré-vaccination
- 1 médecin superviseur pour la vérification du bon déroulement de la séance, de l'attribution du numéro d'inclusion et du bon groupe de vaccins : l'assistant de recherche clinique.
- 2 chauffeurs et leurs véhicules pour acheminer les mères et enfants résidant loin du dispensaire
- 1 infirmier ou technicien de laboratoire pour les prélèvements sanguins
- 1 technicien Bioforce pour la maintenance et la logistique.

De plus un deuxième médecin assure une consultation ce jour-là dans les locaux du dispensaire et un troisième le suivi épidémiologique de la coqueluche et les visites post-vaccinales.

ANALYSE

Méthode statistique :

Comparaison des fréquences de survenue de chacun des effets indésirables pour le groupe vaccinal par le test du Chi2, Chi2 corrigé de Yates ou test exact de FISHER en cas d'effectifs attendus inférieurs à 5.

Comparaison des moyennes géométriques des titres en anticorps (GMT), calculée en faisant l'inverse du logarithme décimal de la moyenne des logarithmes des sérologies par analyse de variance (ANOVA).

$\chi 2$ et analyse de variance ont été effectués à l'aide de EPI-INFO.

Analyse des résultats sérologiques :

La séroconversion a eu lieu si le titre d'anti-corps a été multiplié au moins par 4.

La séroprotection est considérée valable pour un taux d'anti-corps anti toxine coquelucheuse supérieur ou égal à 16, titre minimal observé après coqueluche clinique donc présumé protecteur [11].

Pour ce qui concerne le taux minimal protecteur d'anti-corps anti-FHA, il n'y a pas actuellement de concensus (10, 20 ou 30 selon les équipes). Nous avons fixé ce seuil à 30 qui est une valeur élevée mais qui permet dans l'état actuel des connaissances de ne pas prendre de risque.
TOMODA [41] constate des titres d'anti-corps anti-FHA équivalents chez des enfants vaccinés par un vaccin acellulaire et des enfants en période de convalescence après coqueluche clinique.

CHAPITRE 3

RESULTATS

Nombre d'enfants vaccinés :

Les enfants de l'étude pilote sont ceux nés entre le 01/09 et le 30/11/89 : il y a eu 371 naissances durant cette période. Cependant, 2 cohortes supplémentaires ont été étudiées, principalement pour les prélèvements sanguins, celles des enfants nés en décembre 1989 et en janvier 1990.

Sur les 371 naissances, nous avons recensé début 1991, 28 décès dont 16 avant la première vaccination, 6 pendant les vaccinations et 6 au cours des mois suivants les vaccinations.

Il y a eu 3 nourrissons qui ont émigré avec leur mère avant la première vaccination, et trois naissances enregistrées en retard.

Nous aurions donc dû inclure 349 nourrissons pour cette période. Il a été enregistré 22 refus et 11 absences aux premières séances de vaccination.

Donc seulement 316 nourrissons ont reçu une première injection (90 %).

Entre la première et la deuxième vaccination il y a eu 3 décès, 1 émigré et 39 exclus (dont les 33 refus ou absences à la première vaccination). Nous avions donc un nombre de 306 nourrissons susceptibles d'être vacciné une deuxième fois. Sur les 306 enfants convoqués, seulement 288 ont été vaccinés (15 refus et 3 absents) soit 83 %.

Entre la deuxième et la troisième vaccination il y a eu 3 décès, trois émigrations et 33 exclus (dont les 15 refus et 3 absents).

Sur les 267 convocations pour une troisième immunisation, nous avons enregistré 3 refus et 3 absences.

Au total ce sont 261 enfants qui ont reçu les trois injections de D.T.C. prévues, ce qui fait une couverture vaccinale de 77 % sur la population de l'étude.

Sur ces 261 nourrissons, il y en a eu seulement 219 qui ont été vaccinés correctement par 3 D.T.C. du même groupe.

	féminin	masculin
whole cell	76	69
acellular	73	69
exclus	41	43
total	190 (51,2 %)	181 (48,8 %)
Statistique	différence non	significative

Tableau V : Répartition selon le sexe et le groupe vaccinal .

whole cell	145	48,8 %
acellular	142	51,2 %
total	287	100 %

Tableau VI : Répartition selon le vaccin à la première injection.

whole cell	138	50,7
acellular	134	49,3
total	272	100 %

Tableau VII : Répartition selon le vaccin à la deuxième injection.

whole cell	124	50 %
acellular	124	50 %
total	248	100 %

Tableau VIII : Répartition selon le vaccin à la troisième injection.

Raisons de l'exclusion des 42 nourrissons qui ont été présents à 3 vaccinations :

N	raison
10	problème de lieu de résidence(identification)
17	problème de numéro d'inclusion
3	cris persistants (2 du groupe wc 1 du groupe ac)
9	coqueluches dont 1 précoce avec retard de diagnostic
2	erreur d'attribution vaccin
1	non retrouvée

Tableau IX : les exclusions.

Les décès :

Sur les douze décès enregistrés à la date du premier janvier 1991, soit 4 mois après la dernière vaccination possible pour les cohortes concernées, 8 faisaient partie du groupe de nourrissons ayant reçu le vaccin à germes entiers et les 4 autres le nouveau vaccin acellulaire.

cause du décès	vaccin	nombre d'injections reçues	âge au décès	délai décès-dernière injection
coqueluche	wc	2	266 j	126 j
paludisme + diarrhée	wc	2	164 j	14 j
neuropaludisme ou méningite	wc	3	271 j	78 j
neuropaludisme ou méningite	wc	3	331 j	132 j
malnutrition + diarrhée	wc	3	247 j	40 j
kwashiorkor + diarrhée	wc	3	269 j	56 j
diarrhée 1 mois	wc	3	397 j	182 j
inconnue 1 mois	wc	1	219 j	103 j
diarrhée	ac	2	158 j	10 j
méningite	ac	1	160 j	58 j
inconnue + diarrhée 12 j	ac	3	282 j	93 j
diarrhée 10 j	ac	3	396 j	175 j

Tableau X : les décès de l'étude.

TOLERANCE

Effets secondaires :

Onze effets indésirables locaux ou généraux ont été évalués : l'induration au point d'injection, la cuisse douloureuse, diminution de l'appétit, les vomissements, nuit agitée, l'irritabilité, la somnolence, les convulsions, la majoration des pleurs, le cri différent et la fièvre (>38,3°C).

Fréquence des effets secondaires après la première injection :

Sur 261 enfants visités (130 pour le groupe du vaccin à germes entiers (wc) et 131 pour le groupe acellulaire (ac)), nous avons relevé :

- 2 températures supérieures à 38,3°C constatées par le médecin (tous les 2 du groupe wc)
- 31 indurations de la cuisse droite dont 26 pour le groupe wc
- 16 douleurs à la mobilisation de la cuisse droite dont 11 pour le groupe wc
- 6 diminutions de l'appétit (5 pour le groupe wc, 1 pour le groupe ac)
- 18 cas de vomissements (11 wc, 7 ac)
- 27 enfants ont eu une nuit agitée après la vaccination (17 wc, 10 ac)
- 43 étaient plus irritables que d'habitude (24 wc et 19 ac)
- 27 étaient plus somnolents que d'habitude (16 wc et 11 ac)
- Aucune convulsion n'a été enregistrée
- 78 ont pleuré plus qu'à l'accoutumée (53 wc et 25 ac)
- et 6 ont présenté un cri inhabituel (3 dans chaque groupe)

Réaction	N wc	fréquence	N ac	fréquence	stat
T>38,3°C	2	1,7 %	0	0	NS
induration	26	22 %	5	4 %	p<0,001
douleur	11	9,3 %	5	4 %	NS
baisse d'appétit	5	4,2 %	1	0,8 %	NS
vomissement	11	9,3 %	7	5,6 %	NS
agitation	17	14,6 %	10	8 %	NS
irritabilité	24	20,5 %	19	15,3 %	NS
somnolence	16	13,5 %	11	8,8 %	NS
convulsion	0	0	0	0	
pleurs persistants	53	45,3 %	25	20,3 %	p<0,001
cri différent	3	2,6 %	3	2,5 %	NS

Tableau XI : réactions après la première injection.

Fréquence des effets secondaires après la deuxième injection :

220 enfants étaient présents à la deuxième visite du médecin dont 111 pour le groupe wc et 109 pour le groupe ac.

	N wc	fréquence	N ac	fréquence	stat
T>38,3°C	2	2 %	0	0	NS
induration	21	21,2 %	5	4,9 %	p=0,001
douleur	6	6,1 %	4	3,9 %	NS
baisse d'appétit	4	4 %	1	1 %	NS
vomissement	9	9,1 %	6	5,9 %	NS
agitation	13	13,2 %	10	9,8 %	NS
irritabilité	18	18,2 %	16	15,7 %	NS
somnolence	15	15,1 %	9	8,8 %	NS
convulsion	0	0	0	0	
pleurs persistants	43	43,8 %	25	24,7 %	p=0,007
cri différent	2	2,1 %	3	3 %	NS

Tableau XII : réactions après la deuxième injection.

Fréquence des effets secondaires après la troisième injection :

172 enfants ont été vus par le médecin dont 85 pour le groupe wc et 87 pour le groupe ac.

Réactions	N wc	fréquence	N ac	fréquence	stat
T>38,3°C	4	5,1 %	0	0	NS
induration	24	31,5 %	11	13,2 %	p=0,0094
douleur	12	15,7%	6	7,2 %	NS
baisse d'appétit	3	3,9 %	3	3,5 %	NS
vomissement	9	11,5 %	12	14,3 %	NS
agitation	6	7,6 %	4	4,7 %	NS
irritabilité	14	18,2 %	8	9,5 %	NS
somnolence	6	7,7 %	7	8,3 %	NS
convulsion	0	0	0	0	
pleurs persistants	28	35,9 %	13	15,6 %	p=0,0057
cri différent	2	2,6 %	3	3,6 %	NS

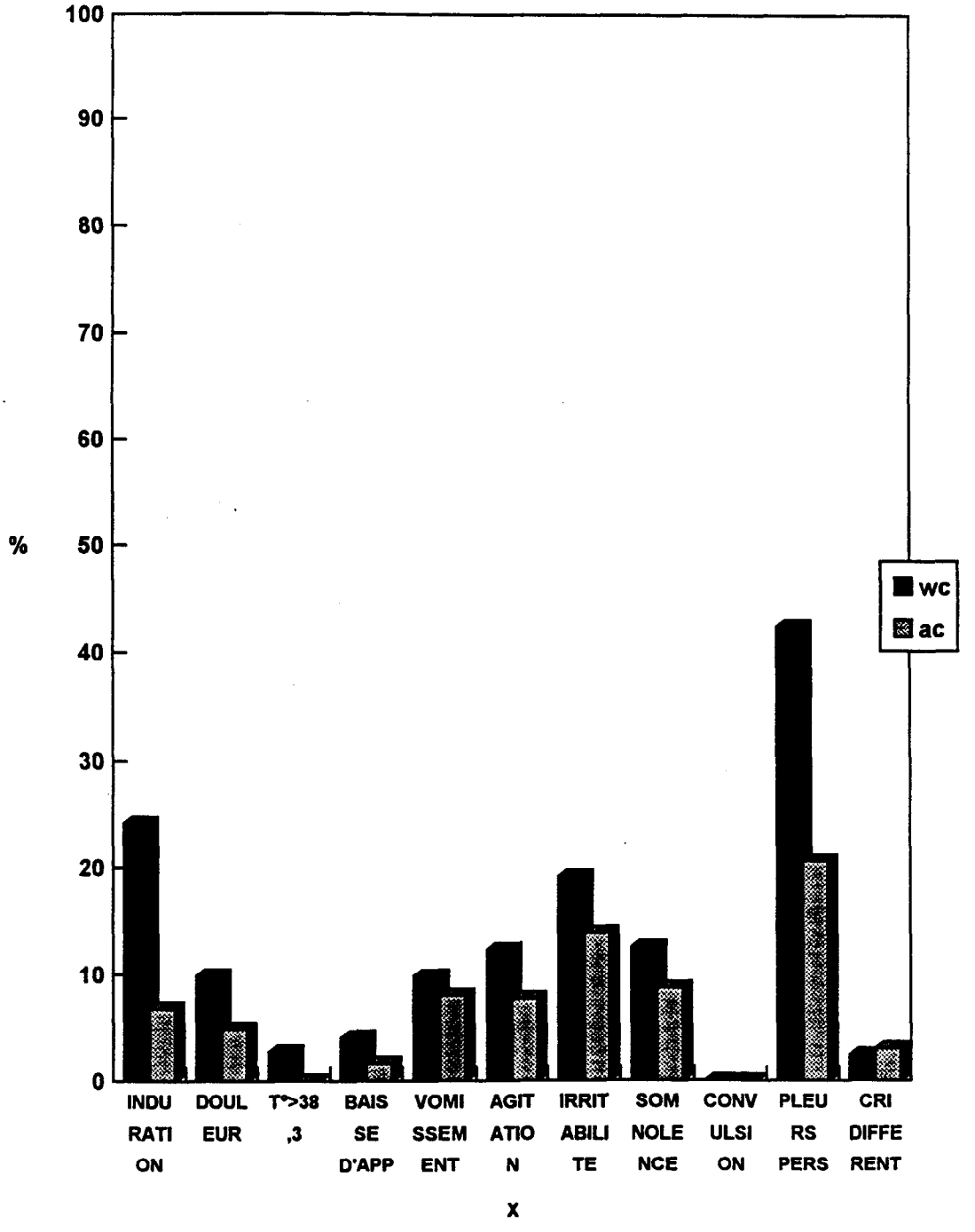
Tableau XIII : réactions après la troisième injection.

Réactions pour l'ensemble des trois immunisations :

Réactions	N wc	fréquence	N ac	fréquence	stat
T>38,3°C	8	2,7 %	0	0	p=0,0031
induration	71	24,2 %	21	6,8 %	p<0,001
douleur	29	9,9 %	15	4,9 %	p=0,0263
baisse d'appétit	12	4,1 %	5	1,6 %	NS
vomissement	29	9,8 %	25	8 %	NS
agitation	36	12,3 %	24	7,7 %	NS
irritabilité	56	19,1 %	43	13,8 %	NS
somnolence	37	12,5 %	27	8,7 %	NS
convulsion	0	0	0	0	
pleurs persistants	124	42,3 %	63	20,5 %	p<0,001
cri différent	7	2,4 %	9	3 %	NS

Tableau XIV : Réactions pour l'ensemble des trois immunisations :

FREQUENCES D'APPARITION DES EFFETS SECONDAIRES POUR L'ENSEMBLE DES IMMUNISATIONS



IMMUNOGENICITE

Nombre d'enfants prélevés :

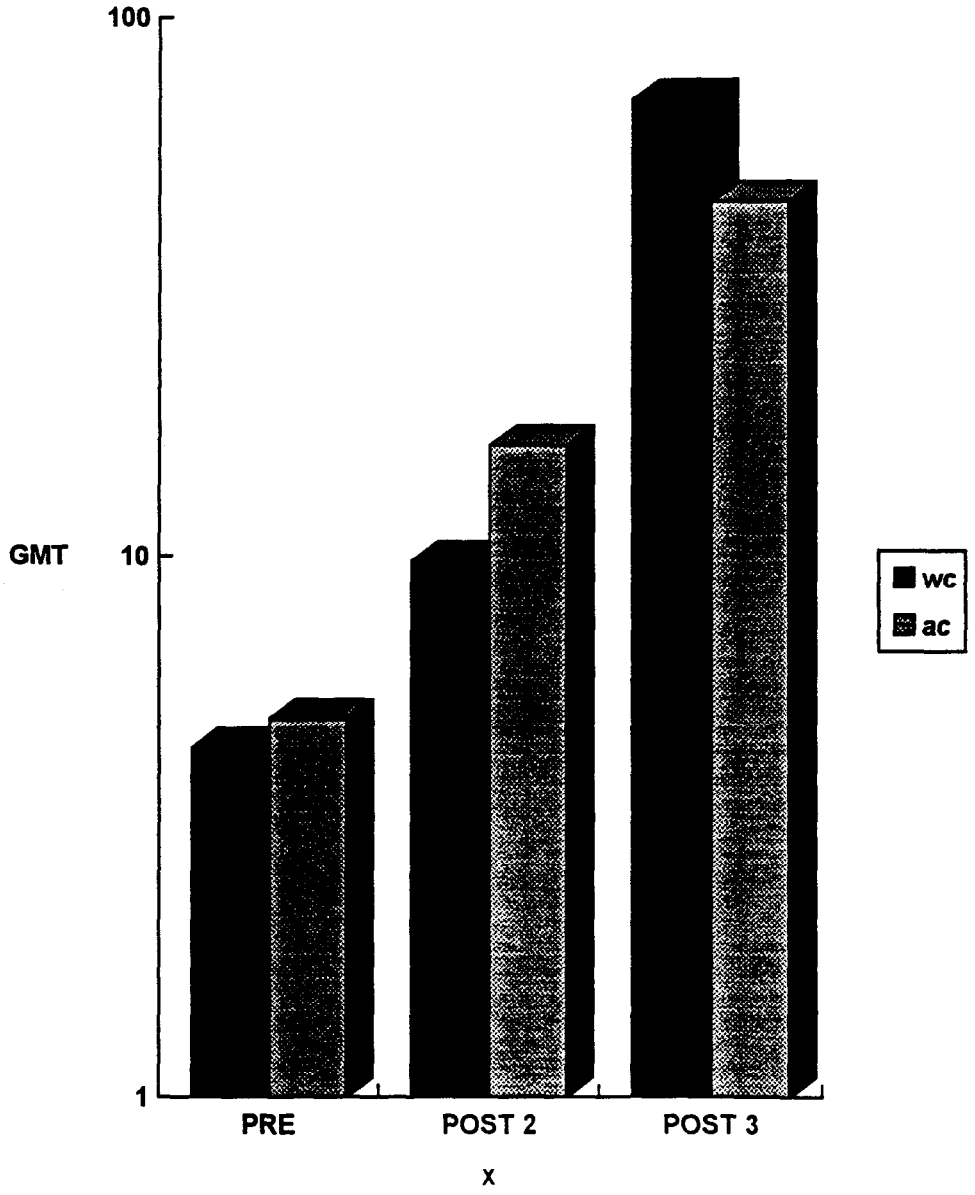
	PRE (J0)	POST2	POST3
wc	134	79	63
ac	139	97	73
Total	273	176	136

Tableau XV : nombre de prélèvements à J0, après la deuxième et après la troisième injection.

	PRE (n)	POST2 (n)	POST3 (n)
wc	4,41 (42)	9,82 (46)	71,21 (52)
ac	5,00 (59)	16,18 (61)	45,81 (62)
Stat	non significatif	p=0,012	p=0,015

Tableau XVI : dosages effectués pour la PT exprimés en moyenne géométrique (GMT).

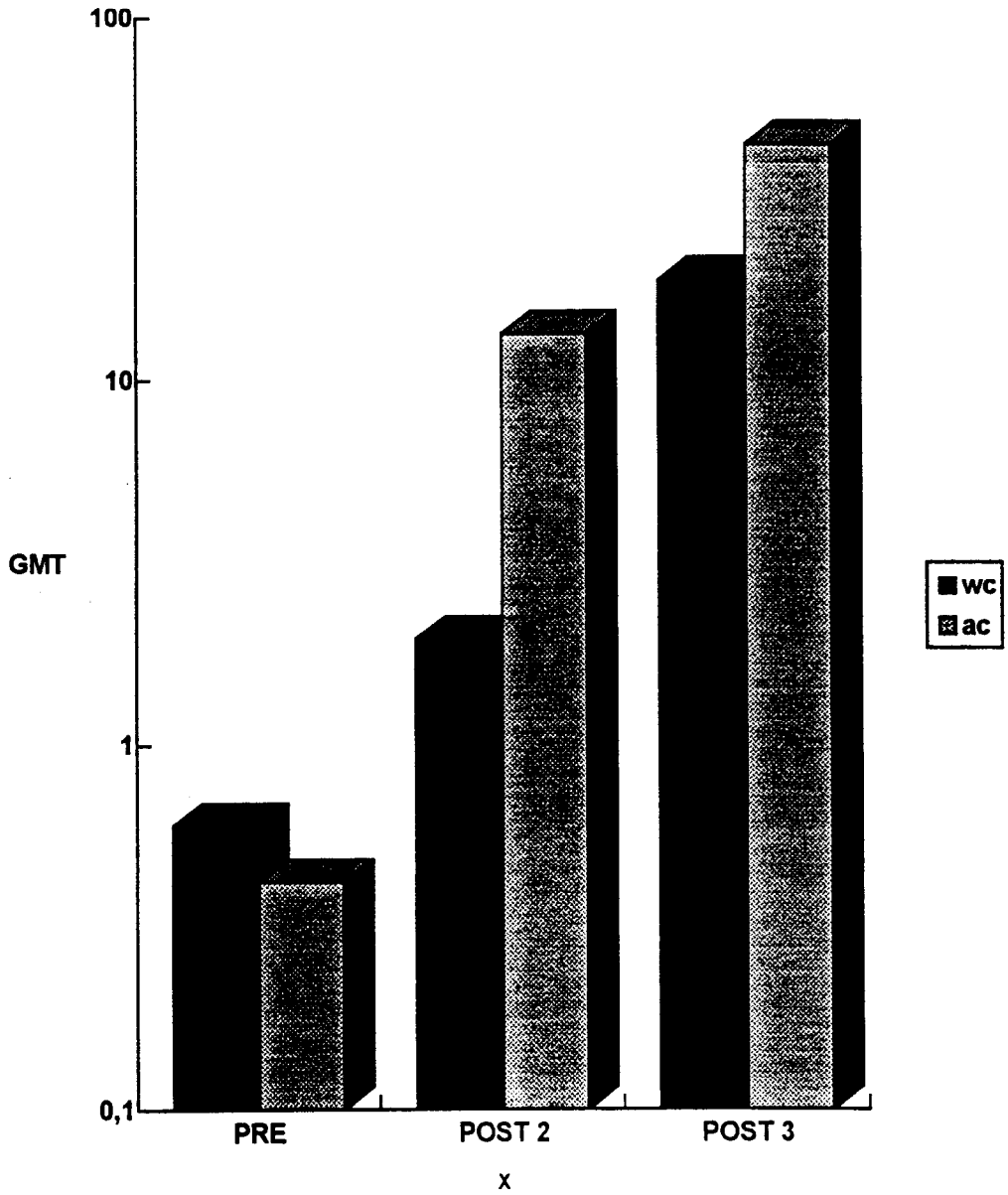
MOYENNE GEOMETRIQUE DES ANTI-CORPS
ANTI-TOXINE COQUELUCHEUSE (CHO)



	PRE (n)	POST2 (n)	POST3 (n)
wc	0,60 (29)	1,98 (36)	19,05 (37)
ac	0,42 (43)	13,61 (49)	44,98 (50)
Stat	non significatif	p<0,001	p<0,001

Tableau XVII : dosages effectués pour la FHA exprimés en moyenne géométrique (GMT).

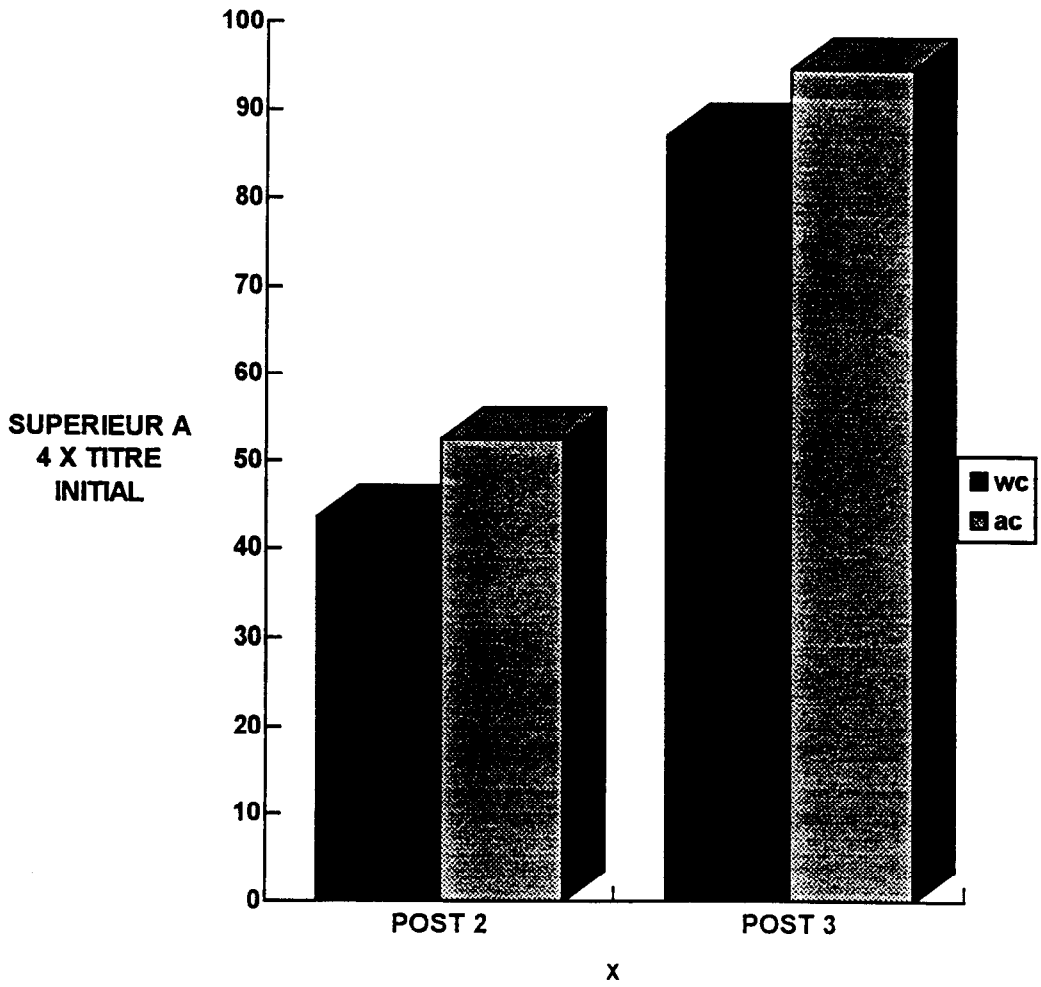
MOYENNE GEOMETRIQUE DES ANTI-CORPS ANTI-FHA (ELISA)



	prel2/pre (n)	prel3/pre (n)
wc	43,6 % (39)	87,1 % (39)
ac	52,6 % (57)	94,7 % (57)
stat	non significatif	non significatif

Tableau XVIII : taux de séroconversion des anticorps anti-toxine coquelucheuse (CHO)

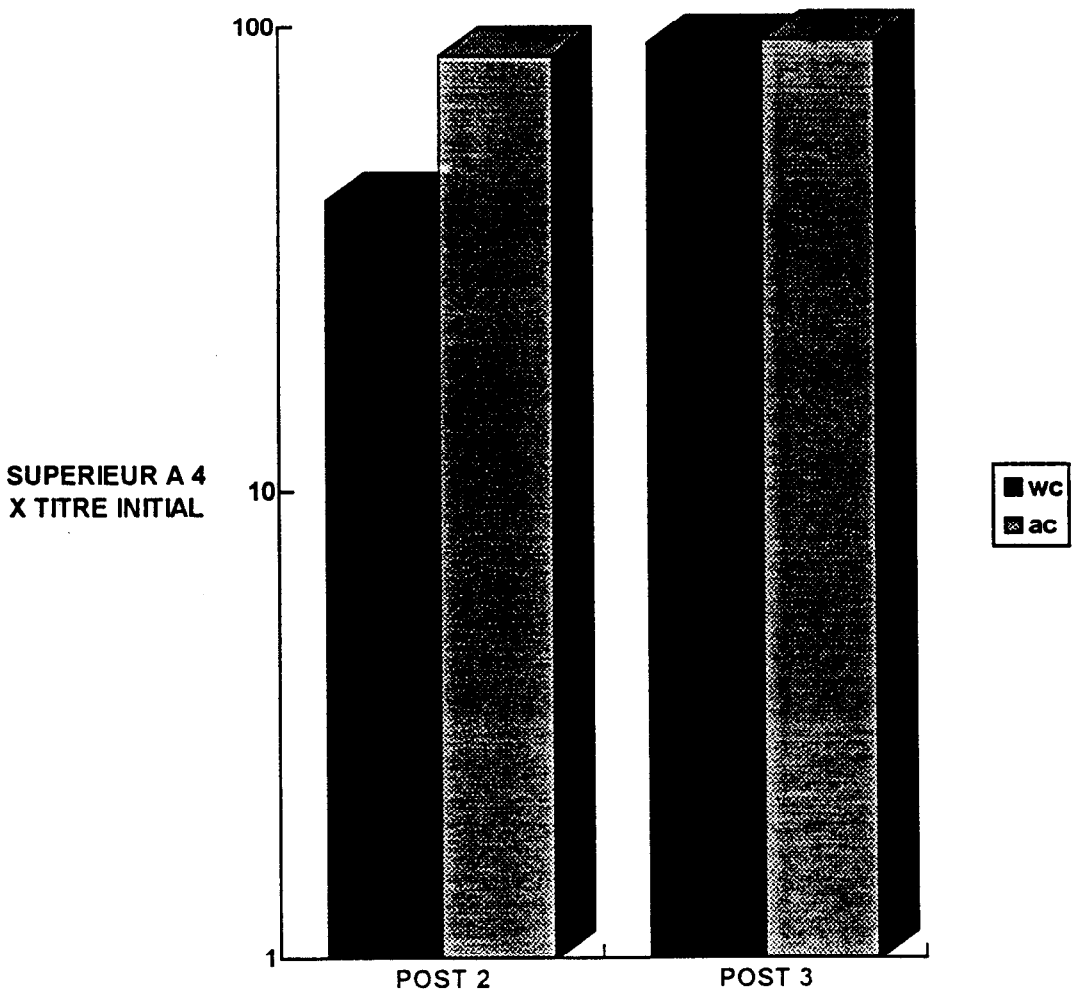
TAUX DE SEROCONVERSION DES ANTI-CORPS ANTI-TOXINE COQUELUCHEUSE



	prel2/pre (n)	prel3/pre (n)
wc	42,8 % (28)	92,8 % (28)
ac	87,5 % (40)	95 % (40)
stat	$p < 0,001$	non significatif

Tableau XIX : taux de séroconversion des anti-corps anti FHA

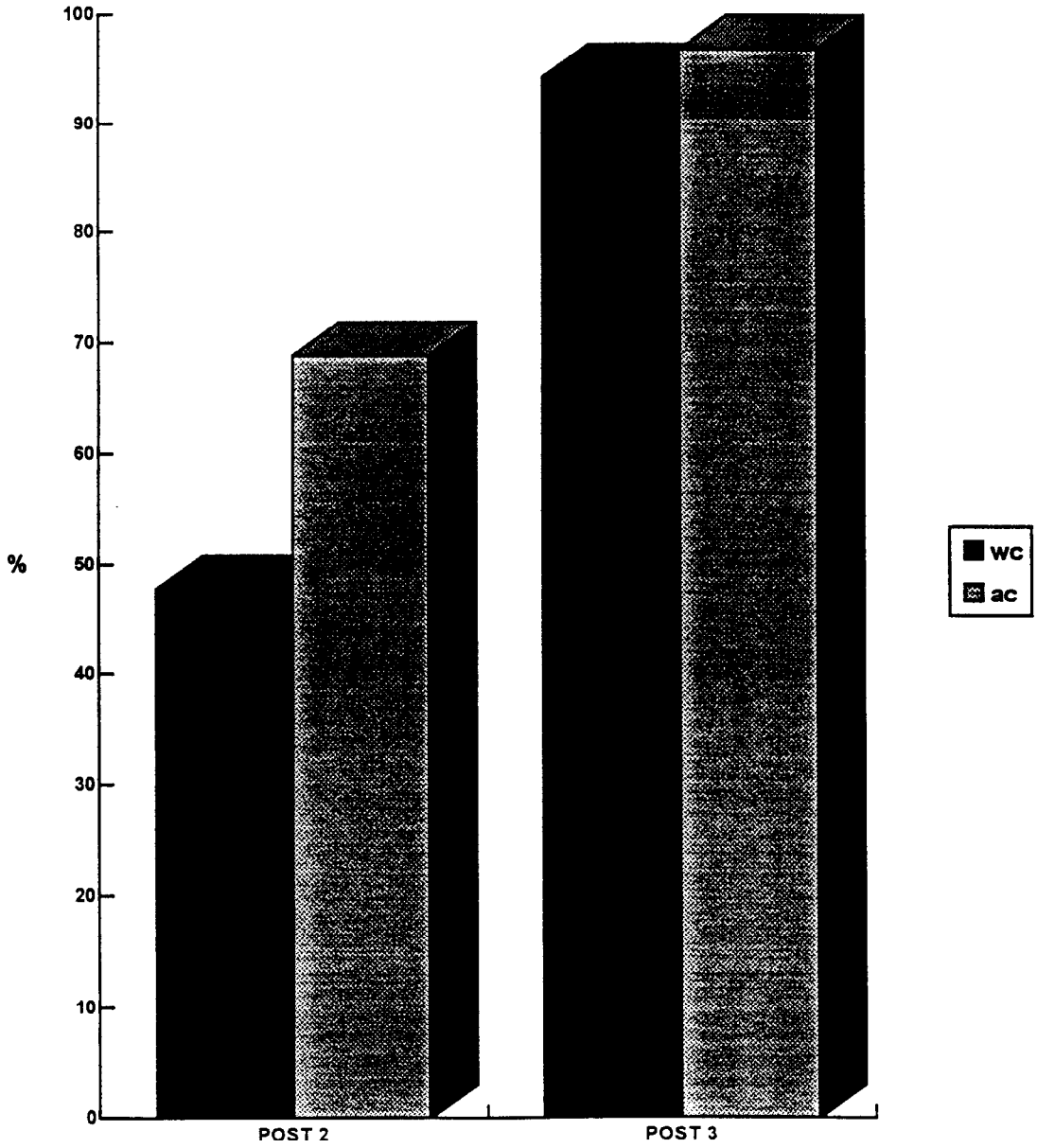
TAUX DE SEROCONVERSION DES ANTI-CORPS ANTI-FHA



	après 2 injections	après 3 injections
wc	47,8 % (46)	94,2 % (52)
ac	68,9 % (61)	96,8 % (62)
stat	p = 0,028	non significatif

Tableau XX : taux de séroprotection (anti-corps anti toxine coquelucheuse par CHO >16)

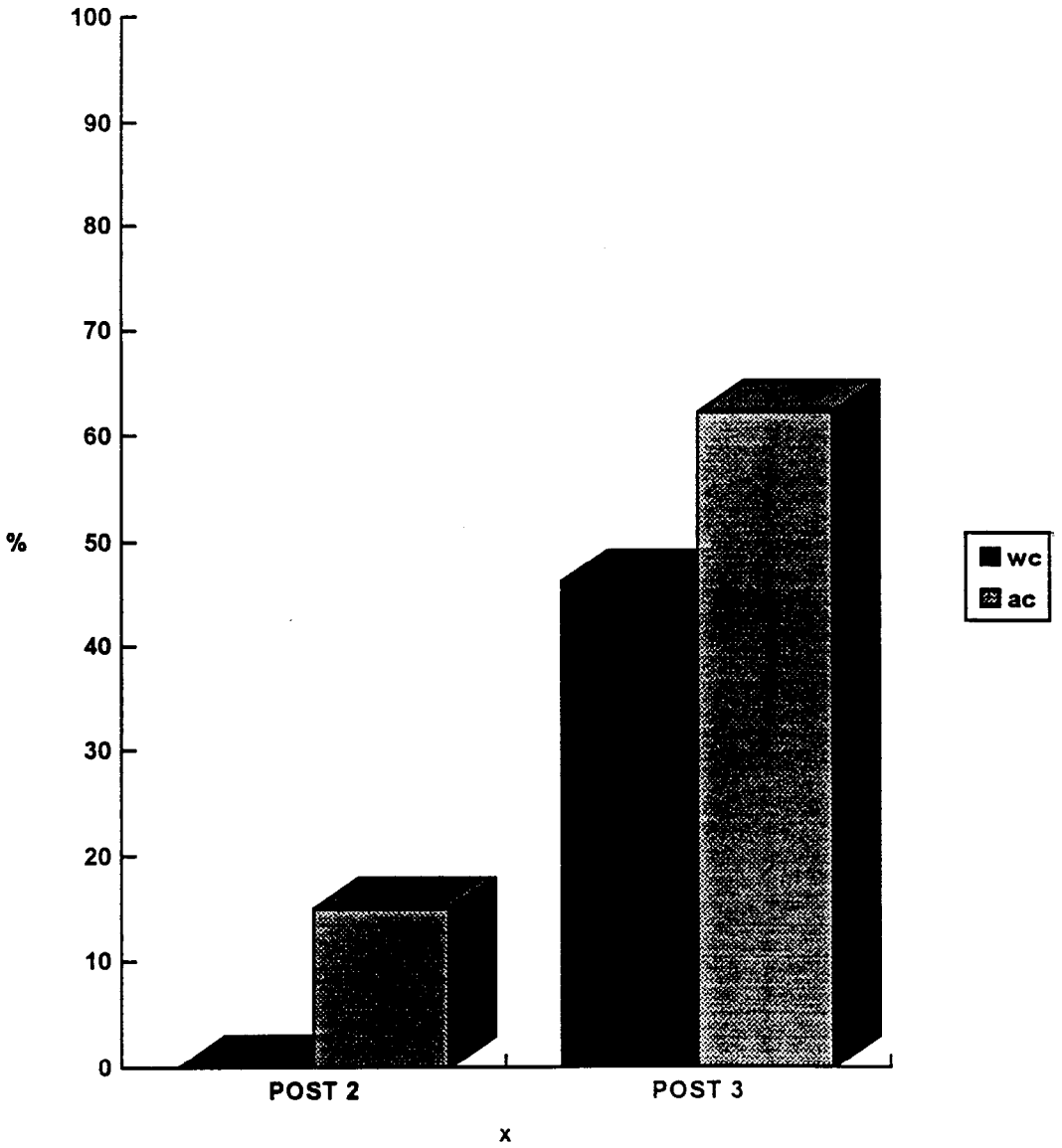
TAUX DE SEROPROTECTION (ANTI-CORPS ANTI-TOXINE COQUELUCHEUSE > 16)



	après 2 injections	après 3 injections
wc	0 (28)	46,4 % (28)
ac	15 % (40)	62,5 % (40)
stat	p = 0,035	non significatif

Tableau XXI : taux de séroprotection (anti-corps anti FHA >30)

TAUX DE SEROPROTECTION
(ANTI-CORPS ANTI-FHA >30)



CHAPITRE 4

DISCUSSION

DECES

Parmi les 12 décès enregistrés au cours de cette étude de phase II, la différence de répartition entre les 2 groupes n'est pas statistiquement significative.
Il ne semble pas exister de relation temporelle entre les vaccinations et les décès, le délai le plus court entre immunisation et décès étant de 10 jours.
Par ailleurs, les causes de décès semblent être les mêmes que pour les enfants non vaccinés par le DTC.

TOLERANCE

74 % des 326 immunisations par le vaccin à germes entiers ont été suivies d'au moins un effet indésirable contre 44 % des 327 injections de D.T.C. acellulaire ($p<0,001$). Cette meilleure tolérance du vaccin acellulaire par rapport au vaccin traditionnel semble compatible avec ce que l'on retrouve au cours des études menées chez le nourrisson en pays occidental, de 42 % chez l'enfant de 4 à 6 ans [12, 27] à 80 % d'absence d'effet indésirable avec le même vaccin lors d'une étude menée en France chez le nourrisson, mais sur de plus petits effectifs [11]. Une étude chez l'adulte a montré 85 % d'effets secondaires avec un vaccin bivalent japonais et 40 % pour le placebo [22].

En ce qui concerne les réactions locales, nous avons constaté 24 % d'indurations après injection du vaccin à germes entiers et seulement 6,8 % pour le vaccin acellulaire et, statistiquement la différence est significative ($p<0,001$). Les résultats des différentes études varient de 2,8 à plus de 30 % chez l'adulte pour des vaccins acellulaires[1, 3, 4, 6, 11, 12, 40], et de 31 à 70 % pour les vaccins conventionnels [5, 11, 12, 18, 27, 28, 35, 39]. D'après BLENNOW [14], le rapport est différent : 20 % pour le vaccin acellulaire (ac) et 3,6 % pour le vaccin à germes entiers (wc) mais la différence n'était pas significative, les effectifs du groupe wc étant insuffisants. De plus il s'agissait d'une étude portant sur une dose de rappel et non pas d'une primo-immunisation. BIRITWUM [13] dans la

seule étude menée chez l'enfant africain (Ghana), relève moins de 1 % d'indurations de "moyenne importance" 48 heures après l'injection, avec un vaccin acellulaire japonais. D'après certains auteurs la fréquence de survenue d'effets indésirables locaux serait la même que pour le placebo [1, 15, 16], ce qui laisse à penser que les adjuvants seraient plus à incriminer que les vaccins acellulaires eux mêmes.
Il semble y avoir une sensibilité individuelle puisque 26 des 31 enfants qui ont eu une induration après la première injection en ont eu une après la deuxième et que 13 des 35 enfants ayant eu une induration après la troisième injection en ont eu après les 3.
La douleur est une notion très subjective, surtout lorsqu'il s'agit de nourrissons. Elle a été plus rarement étudiée [3, 4, 5, 11, 18, 19, 21, 22, 27, 36] et la variabilité de sa fréquence d'apparition montre la difficulté d'interprétation. Elle varie de 0 à 58,3 % selon l'âge pour les vaccins acellulaires, de 15 à 25 % pour les placebo et de 9 à 80 % pour les vaccins à germes entiers. Lors de notre étude, nous avons relevé 9,9 % de douleurs après injection pour le vaccin de référence et 4,9 % pour l'acellulaire ce qui est très proche des 5,6 % relevés par BEGUE [11] avec le même vaccin.

La survenue de réactions locales est donc moins fréquente avec le vaccin acellulaire bivalent Mérieux qu'avec le vaccin standard, cette différence est statistiquement significative et sa fréquence semble peu importante en comparaison des résultats des études concernant les vaccins équivalents actuellement utilisés.

Il est certain que méthodologiquement, il n'est pas satisfaisant de cumuler des événements qui ne sont pas indépendants car ceci permet d'augmenter les effectifs et la puissance de l'essai artificiellement. Il faudrait mesurer la fréquence d'apparition des événements pour chaque nourrisson par catégorie de vaccin, en fonction de l'injection. Cependant, c'est de façon à pouvoir comparer cette première étude chez le nourrisson africain à ce qui a été fait précédemment par d'autres équipes, que nous nous sommes permis ce cumul artificiel.

Nous n'avons constaté aucune réaction systémique grave au cours de cette étude pilote. Il est vrai qu'étant donnée la fréquence attendue de

manifestations telles que la convulsion, l'encéphalopathie ou l'hypotonie, pour le vaccin à germes entiers, la probabilité de les rencontrer sur des échantillons de cette importance est bien faible.

Pour l'élévation de température au delà de 38,3°C, aucun cas n'a été noté à 24 heures avec le nouveau vaccin alors que 2,7 % des injections de vaccin standard en ont été suivies (p=0,0031). Le seuil des 38°C a été plus souvent retenu au cours des différentes études et les résultats sont très variables; de 0 à 20 % de fièvre pour les vaccins acellulaires [1, 3, 4, 6, 11, 14, 22, 27, 36] et de 5,9 à 85 % pour les vaccins à germes entiers [5, 12, 15, 18, 19, 21, 28, 29, 35, 36].

En ce qui concerne la baisse d'appétit, les vomissements, l'agitation du nourrisson, l'irritabilité et la somnolence, les fréquences de survenue de ces effets sont inférieures avec le nouveau vaccin à celles constatées avec le vaccin de référence sans que l'on puisse conclure à une différence significative, qu'elle n'existe pas , que les effectifs soient insuffisants ou les tests pas assez puissants. Cependant on peut considérer ces résultats comme valables étant donné qu'ils s'inscrivent, pour la plupart, dans les fourchettes relevées dans la littérature.

La baisse d'appétit est constatée dans 1,5 à 11,4 % [1, 12, 14, 18, 19, 27, 28, 35] pour les vaccins acellulaires et dans 3,6 à 35 % des cas pour les vaccins standards, alors que nous avons relevé 1,6 % et 4,1 % respectivement pour chacun des 2 vaccins de l'étude.

Il en est de même pour l'irritabilité avec 13,8 et 19,1 %, et des fourchettes relevées de 5 à 30 % et de 9 à 70 % pour les vaccins acellulaires et à germes entiers [4, 5, 12, 14, 15, 18, 19, 21, 27, 28, 35].

Pour la somnolence c'est 8,7 et 12,5 % avec des fréquences rencontrées de 5 à 25 % et 4 à 50 % selon les études [1, 12, 19, 27, 28, 35].

Quant aux vomissements, nous avons relevé 8 % pour le D.T.C.ac et 9,8 % pour le D.T.C.wc avec des références respectives de 1,5 à 11 % et de 4 à 10 % [1, 19, 27, 28].
Pour ce qui est de l'agitation et du cri différent, la comparaison à des études de références est difficile étant donné que nous n'avons trouvé

qu'une seule étude mentionnant le cri différent et aucune l'agitation nocturne. Pour mémoire les fréquences de la survenue d'une nuit agitée sont de 7,7 % pour le groupe ayant reçu le vaccin acellulaire et de 12,3 % pour le vaccin traditionnel. C'est respectivement 3 et 2,4 % pour le cri différent alors que PICHICHERO [35] relève 1,5 % pour l'acellulaire sur une série équivalente aux Etats Unis, et 6,8 % pour le vaccin à germes entiers sur une série plus petite.

C'est avec les pleurs persistants que nous obtenons des résultats supérieurs à ceux observés par les autres équipes ; 20,5 et 42,3 % pour les vaccins acellulaire et standard, contre 0 à 20 % et 4 à 35 % [1, 5, 14, 18, 19, 28]. Il est à noter que les chiffres les plus bas correspondent en fait au cri persistant qui est un cri inhabituel très aigu de durée prolongée, et à l'inverse, les valeurs les plus hautes à de simples pleurs inconsolables.

IMMUNOGENICITE

Seulement 64,2 % des nourrissons ayant reçu un premier DTC ont été prélevés une fois, et 62,1 % de ceux étant complètement vacciné ont eu le troisième prélèvement. Cela vient du fait que de nombreux parents ont refusé un ou plusieurs prélèvements, l'intérêt du dosage n'ayant pas été compris.

De plus les quantités de sang prélevées (600µl en cas de prélèvement réussi) n'ont pas permis de faire tous les dosages à chaque enfant.

Les dosages effectués avant toute immunisation confirme l'homogénéité des 2 groupes constatée déjà sur la répartition des sexes.

Après la deuxième injection, la réponse des anticorps antitoxine coquelucheuse est meilleure pour le vaccin acellulaire (p=0,012) mais la moyenne géométrique devient supérieure pour le vaccin à germes entiers après la troisième injection (p=0,015).
Cependant cette moyenne ne reflète pas les résultats observés au niveau de la séroconversion ou de la séroprotection de ces nourrissons. En effet,

nous avons obtenu 52,6 % de séroconversion après la deuxième injection de vaccin acellulaire contre 43,6 % pour le vaccin de référence, et 94,7 % contre 87,1 % après la troisième vaccination. Ces bons résultats pour le vaccin acellulaire ne sont pourtant pas statistiquement supérieurs à ceux obtenus avec le vaccin à germes entiers probablement à cause du manque de puissance des tests entrainé par la faible importance des effectifs.

En ce qui concerne la séroprotection, nous avons 68,9 % des enfants vaccinés par le vaccin acellulaire qui ont un taux d'anti-corps anti toxine mesuré par CHO, supérieur à 16 après la deuxième injection et 47,8 % pour le vaccin standard (p=0,028). Après la troisième injection c'est 96,8 % contre 94,2 % de séroprotection sans que la différence soit significative.
Pour ce qui est des autres études, elles confirment les bons résultats obtenus par les vaccins acellulaires, que ce soit en primovaccination ou en rappel [3, 5, 11, 27, 36, 39], l'équivalence au vaccin de référence [13, 14, 21, 35] ou sa supériorité [4, 12, 15, 18, 19, 28, 29, 35] quant aux taux d'anticorps, qu'ils soient mesurés par ELISA ou CHO.
Il serait imprudent de vouloir comparer les taux des différentes études, les conditions de réalisation n'étant pas les mêmes et surtout les techniques de dosages très différentes. BEGUE [11] dont les dosages de l'étude ont été effectués dans les mêmes conditions trouve des moyennes géométriques plus élevées avec l'acellulaire. Peut être faut-il voir là une différence due à la population étudiée, la réponse immunitaire du nourrisson africain serait inférieure à celle du nourrisson occidental. Seule une étude menée dans le but d'une telle recherche pourrait apporter une réponse satisfaisante.
En ce qui concerne la séroprotection, BEGUE [11] trouve 100 % des nourrissons avec un taux supérieur à 16 alors qu'avec des effectifs supérieurs nous avons relevé 96,8 % ce qui semble compatible.

Pour les anti-corps anti-FHA, les résultats sont en faveur du vaccin acellulaire avec dès la deuxième injection une moyenne géométrique à 13,61 contre 1,98 pour le vaccin standard (p<0,001) et 44,98 contre 19,05 après la troisième injection (p<0,001). Les taux concernant le nouveau vaccin sont semblables à ceux enregistrés par BEGUE [11] et les rapports compatibles avec les autres études [4, 5, 6, 12, 13, 18, 19, 27, 28, 29, 35, 36, 39].

Au niveau de la séroconversion nous obtenons 87,5 % après 2 injections (42,8 % pour le vaccin standard, $p<0,001$) et 95 % après la troisième injection et 92,8 % pour le vaccin de référence. Quant à la séroprotection, il semblerait qu'en fixant le seuil à 30, nous soyons spécialement sévère. Il n'y a pas actuellement de taux reconnu protecteur, les observations montrent que les taux d'anti-corps anti-FHA après vaccination par un vaccin acellulaire bivalent équivalent sont supérieurs aux taux observés chez des sujets convalescents [7]. Toujours est-il que 15 % des nourrissons vaccinés une fois par le nouveau vaccin ont dépassé ce seuil alors qu'aucun ne l'a atteint avec le vaccin standard ($p=0,035$) et qu'après la troisième injection c'est 62,5 % contre 46,5 % (non significatif). Une seule étude [4] a donné un résultat meilleur pour la séroconversion avec le vaccin de référence, 94,4 %, qu'avec les vaccins acellulaires testés, 83,3 % ($p=0,05$) mais cela pour une injection de rappel. Les autres confirment l'équivalence ou la supériorité de l'acellulaire [12, 15, 28, 35].

CONCLUSIONS

287 nourrissons ont reçu, lors d'une étude de phase 2 randomisée en double aveugle, 753 doses de DTC (375 du nouveau vaccin acellulaire et 378 du vaccin à germes entiers de références) et ont été suivis cliniquement et sérologiquement. Les effets indésirables ont été comparés par la méthode du test de Chi2 et les sérologies par analyse de variance.

Le principal but d'une étude de phase II, qui est de prouver l'innocuité d'un nouveau traitement, a été atteint. En effet aucune réaction secondaire grave n'a été notée.

Seuls 3 nourrissons ont dû interrompre leur immunisation suite à un effet secondaire ; ils présentaient un cri persistant. Deux des trois enfants concernés avaient reçu le vaccin de référence.

Le vaccin anti-coquelucheux acellulaire a été mieux toléré du point de vue des réactions locales car il a entrainé 3,5 fois moins d'indurations que le vaccin à germes entiers de référence. Il en est de même avec 2 fois moins de douleurs constatées.

Les réactions générales ont elles aussi été moins fréquentes mais, dans les limites de cette étude, seuls la température et les pleurs persistants en ont fait la preuve statistique.

Ce vaccin n'est donc pas dangereux, il est mieux toléré que le vaccin de référence et donc peut être utilisé dans une étude d'efficacité à long terme.

Du point de vue de l'efficacité relative de ce nouveau vaccin acellulaire jugée d'après l'immunogénicité, il n'y a pas de différence significative pour la toxine coquelucheuse au terme de l'immunisation, bien que l'on observe plus de séroconversions et de nourrissons théoriquement protégés. La supériorité du vaccin acellulaire se situe dans le fait que, dès la deuxième injection, 68,9 % des enfants ont atteint un taux d'anti-corps anti-toxine coquelucheuse admis suffisant pour entrainer une protection et seulement

47,8 % avec le vaccin de référence. Pour l'hémagglutinine filamenteuse, la différence est encore plus nette avec 87,5 % de séroconversion après la deuxième immunisation contre 42,8 % pour le vaccin à germes entiers mais après la troisième injection la différence n'est plus significative. Au niveau des taux d'anticorps, on observe une multiplication par 100 après 3 injections (moyenne géométrique=44,98) et seulement 30 avec le vaccin de référence (moyenne géométrique=19,05). Quant au taux minimum de 30 unités pour être probablement protégé, seuls 15 % l'ont atteint après 2 injections et aucun avec le vaccin standard, et 62,5 % contre 46,4 % après les trois vaccinations.

Tout ceci confirme les résultats obtenus par les études sur cette nouvelle génération de vaccins contre la coqueluche mais pour la première fois chez le nourrisson africain.

Au total l'immunogénicité de ce nouveau vaccin est excellente puisqu'elle est similaire à celle du vaccin standard, avec des résultats supérieurs après seulement 2 injections.

On peut donc s'attendre à une très bonne efficacité de ce nouveau vaccin acellulaire chez le nourrisson pour qui la maladie est la plus grave, d'autant plus que les résultats sérologiques sont bons dès la deuxième vaccination.

Ceci devrait être confirmé par la surveillance épidémiologique de la coqueluche.

ANNEXE A

ANNEXE 1 : FICHE DECES

ORSTOM - UR 709 - POPULATION ET SANTE
PROJET VACCINATIONS

DAKAR
JANVIER 87

FICHE DECES

Type décès : Nouveau-né - Enfant - Maternel - Adulte H/F

Enquêteur :

Date visite :

Village :

Concession :

Identité :

Sexe : Date naiss :

Date décès :

Age au décès :
(pour les bebes, preciser le nombre de jours ou de semaines)

Lieu décès :

Répondant :

Cause déclarée :

Nom Sereer :

La personne a-t-elle été conduite au dispensaire où l'hôpital :

+ si oui, où : date :

Diagnostic recopié du registre :

(ne pas remplir par l'enquêteur)

Cause principale :

Durée jusqu'au décès :

Cause immédiate :

Durée jusqu'au décès :

Cause associée :

Durée jusqu'au décès :

FIEVRES OU CORPS CHAUD	OUI	NON	
Durée :			A1
quand cela a-t-il commencé :			
quand cela s'est-il terminé :			A2
fièvre très forte / moyenne :			A3
fièvre intermittente / continue :			A4
transpirations :			A5
frissons :			A6
Nivaquine prise au cours de la fièvre :			A7
+ si oui, préciser combien de fois :			A8
combien de comprimés chaque fois :			
injection reçue pour cette fièvre :			A9
+ si oui, lieu :			A10
date :			

DIARRHEE OU DYSENTERIE	OUI	NON	
Durée :			B1
quand cela a-t-il commencé :			
quand cela s'est il terminé :			B2
selles très liquides :			B3
selles muqueuses / sanglantes :			B4
selles très fréquentes :			B5

SIGNES DE DESHYDRATATION		
bouche sèche ou souvent soif :		C1
yeux enfoncés :		C2
mains creusées :		C3
(enfants de moins de 2 ans) fontanelle déprimée :		C4

VOMISSEMENTS	OUI	NON		
durée :			⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋	D1
quand au cours de la maladie :			⌊_⌋	D2
couleur des vomissements :			⌊_⌋	D3
vomissements en jet :			⌊_⌋	D4

CRISES, CONVULSIONS, RAIDEUR DU CORPS	OUI	NON		
RAIDEUR DU COU, COU TORDU EN ARRIERE	OUI	NON		
nombre de crises :			⌊_⌋	E1
durée de chaque crise :			⌊_⌋	E2
quand au cours de la maladie :			⌊_⌋	E3
spasme (mouvement brusque et incontrôlé) :			⌊_⌋	E4
cou tordu en arrière ;			⌊_⌋	E5
corps raidi en arrière :			⌊_⌋	E6
jambes tendues / pliées :			⌊_⌋	E7
bras tendus / pliés :			⌊_⌋	E8
poings fermés :			⌊_⌋	E9
bouche fermée ou crispée (ne peut plus manger) :			⌊_⌋	E10
criait ou pleurait au cours de la crise :			⌊_⌋	E11
urinait-il pendant la crise / se mordait-il la langue :			⌊_⌋	E12
hypersalivation (bavait beaucoup) :			⌊_⌋	E13
(enfants de moins de 2 ans) fontanelle gonflée :			⌊_⌋	E14

S'AGISSAIT-IL D'EPILEPSIE	OUI	NON		
depuis combien de temps faisait-il des crises :			⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋	F1
était-il soigné (préciser où) :				

HISTOIRE DE LA MALADIE AYANT CONDUIT AU DECES

(Faire la chronologie des évènements qui se sont déroulés au cours de la maladie ou après l'accident ayant conduit au décès. En cas de symptômes particuliers faire décrire ou mimer par le répondant. Dans chaque cas préciser les traitements reçus et l'ordre de succession des évènements)

S'AGIT-IL D'UN ACCIDENT OUI NON

(si oui ne remplir que l'histoire)

+ SI NON

1er symptôme :

Maladie avant ce 1er symptôme :

Durée de la maladie : |_|_|

HISTOIRE DES SYMPTÔMES ET DES TRAITEMENTS :

DIFFICULTES A RESPIRER	OUI	NON	
Durée :			G1
quand cela a-t-il commencé :			
quand cela s'est-il terminé :			G2
respiration rapide :			G3
respiration difficile (s'étouffait) :			G4
respiration bruyante / sifflante :			G5
ailes du nez palpitantes :			G6
peau rentrait entre les côtes :			G7

TOUX	OUI	NON	
durée :			H1
quand cela-a-t-il commencé :			
quand cela s'est-il terminé :			H2
toux la nuit :			H3
crachait après la toux :			H4
+ si oui, crachats purulents / nauséabonds :			H5
crachait du sang :			H6
vomissait après la toux :			H7
perdait sa respiration en toussant :			H8

S'AGISSAIT-IL DE LA COQUELUCHE (si oui, remplir une fiche coqueluche)	OUI	NON	
Combien de temps après le début de la toux est-il décédé :			I1
un autre enfant de la concession avait-il la coqueluche à la même période :			I2
+ si non, préciser où il a été contaminé :			

BOUTONS	OUI	NON	
Durée :			J1
quand cela a-t-il commencé :			
quand cela s'est-il terminé :			J2
où sur le corps :			J3
où ont-ils commencé :			J4
ont-ils apparus ensemble / les uns après les autres			J5
boutons plats / saillants :			J6
boutons grands / petits :			J7
contenaient-ils de l'eau :			J8
ont-ils cicatrisé avant le décès :			J9
la peau a-t-elle desquamée :			J10

S'AGISSAIT-IL DE LA ROUGEOLE (si oui, remplir une fiche rougeole)	OUI	NON	
Combien de temps après l'éruption des boutons est-il décédé :			K1
S'il n'a pas eu de boutons, préciser les symptômes qui ont permis de reconnaître la rougeole :			K2
un autre enfant de la concession avait-il la rougeole à la même période :			K3
si non, préciser où il a été contaminé :			

PLAIES, LESIONS, BRULURES	OUI	NON	
localisation :			L1
plaie infectée :			L2

SAIGNEMENTS	OUI	NON	
localisation :			M1
combien de fois :			M2
quand au cours de la maladie :			M3

ŒDEMES, CORPS ENFLE, VENTRE GONFLE OUI NON

durée : N1

quand cela a-t-il commencé : N2

quand cela s'est-il terminé : N3

quelles parties du corps :

DIFFICULTES A URINER, PROBLEME URINAIRE OUI NON

durée : O1

quand cela a-t-il commencé : O2

quand cela s'est-il terminé : O3

douleur en urinant :

COULEUR ANORMALE DES URINES OUI NON

préciser la couleur : P1

quand au cours de la maladie :

COULEUR ANORMALE DES SELLES OUI NON

préciser la couleur : Q1

quand au cours de la maladie :

MAL AUX YEUX, COULEUR ANORMALE DES YEUX OUI NON

préciser : R1

quand au cours de la maladie :

yeux rouges et larmoyants : R2

S'AGIT-IL D'UN DECES DE NOUVEAU-NÉ OUI NON
(4 semaines après la naissance)

S'AGIT-IL D'UN DECES PENDANT LA GROSSESSE OUI NON

S'AGIT-IL D'UN DECES APRES ACCOUCHEMENT OUI NON

+ si oui, préciser le nombre de jours après accouchement (< 42) : ___ S1
(Sinon, aller page 10).

LA GROSSESSE

durée de la grossesse : ___ S2

la mère a-t-elle été malade durant la grossesse : ___ S3

+ si oui, préciser :

mains enflées : ___ S4

jambes enflées : ___ S5

visage enflé : ___ S6

difficulté à marcher : ___ S7

saignements pendant la grossesse : ___ S8

a-t-elle été soignée au cours de la grossesse : ___ S9

+ si oui, préciser :

a-t-elle eu un régime particulier : ___ S10

+ si oui, lequel :

a-t-elle été à la visite prénatale : ___ S11

+ si oui, où :

a-t-elle reçu une injection : ___ S12

+ si oui, où :

la femme a-t-elle été malade au cours des précédentes grossesses : ___ S13

+ si oui, préciser :

ACCOUCHEMENT

L'accouchement a-t-il présenté des difficultés ou des complications :

+ si oui, préciser lesquelles :	⌊__⌋	T1
naissance multiple (jumeaux / triplets) :	⌊__⌋	T2
durée du travail :	⌊__⌋	T3
tête venue la première :	⌊__⌋	T4
le placenta est-il venu normalement et en entier :	⌊__⌋	T5
le cordon s'est il infecté ou sentait-il mauvais :	⌊__⌋	T6
la femme a-t-elle saigné longtemps :	⌊__⌋	T7
+ si oui, combien de temps :	⌊__⌋	T8
couleur du sang :	⌊__⌋	T9
a-t-elle eu des sueurs ou les mains froides :	⌊__⌋	T10

ETAT DE L'ENFANT

L'enfant est-il : né-vivant / mort-né / non-né / avorté	⌊__⌋	U1
l'enfant présentait-il une malformation :		
+ si oui, préciser laquelle :	⌊__⌋	U2
était-il trop gros / trop maigre :	⌊__⌋	U3
était-il trop grand / trop petit :	⌊__⌋	U4
avait-il une tête trop grosse :	⌊__⌋	U5
a-t-il crié rapidement après la naissance :	⌊__⌋	U6
a-t-il respiré normalement après la naissance :	⌊__⌋	U7
urinait-il normalement :	⌊__⌋	U8
déféquait-il normalement :	⌊__⌋	U9
a-t-il tété :	⌊__⌋	U10
a-t-il tété jusqu'au décès :	⌊__⌋	U11
a-t-il reçu un sérum anti-tétanique :	⌊__⌋	U12
+ si oui, où et quand :	⌊__⌋	U13

S'AGIT-IL D'UN DECES DE PLUS DE 2 ANS OUI NON
(Sinon, aller page 11).

MAUX DE POITRINE, MAUX DE COTES OUI NON

durée : V1

quand cela a-t-il commencé :

quand cela s'est-il terminé : V2

MAUX DE TETE OUI NON

durée : W1

quand cela a-t-il commencé :

quand cela s'est-il terminé : W2

bourdonnements d'oreille : W3

troubles visuels : W4

MAUX DE VENTRE OUI NON

durée : X1

quand cela a-t-il commencé :

quand cela s'est-il terminé : X2

AUTRES SYMPTOMES OUI NON

préciser lesquels : Y1

durée : Y2

quand cela a-t-il commencé :

quand cela s'est-il terminé : Y3

SIGNES GENERAUX

MAIGRI AU COURS DE LA MALADIE : ☐ Z1

DEJA MAIGRE AU DEBUT DE LA MALADIE : ☐ Z2

ARRETE DE MANGER AU COURS DE LA MALADIE : ☐ Z3

AVAIT TRES SOIF DURANT LA MALADIE : ☐ Z4

PARALYSIE DU CORPS OU D'UN MEMBRE : ☐ Z5

+ si oui, préciser quelles parties :

PERTE DE CONNAISSANCE, COMA : ☐ Z6

+ si oui, quand au cours de la maladie :

LES MAINS ONT-ELLES CHANGE DE COULEUR : ☐ Z7

LE CORPS A-T-IL CHANGE DE COULEUR : ☐ Z8

MANGEAIT DE LA TERRE : ☐ Z9

CONSTIPATION : ☐ Z10

D'AUTRES PERSONNES OU D'AUTRES ENFANTS ONT ILS EU LES MEMES SYMPTOMES A LA MÊME PERIODE :

+ si oui, préciser dans quel village : ☐ Z11

MALADIE CHRONIQUE OUI NON
(si oui, préciser la maladie et les traitements)

_____

_____

TRAITEMENTS REÇUS OUI NON
(si oui, préciser lesquels)

_____

_____

REMARQUES :

_____

_____

_____

SITUATION AU MOMENT DU DECES (à compléter sur le terrain)

Enfants de moins de 5 ans :
sevrage : ☐

Enfants de moins de 15 ans :
vaccinations : ☐☐☐☐☐☐

rougeole : ☐

coqueluche : ☐

Adultes
Situation matrimoniale : ☐☐

Femmes
Grossesse : ☐

Accouchement : ☐
(à vérifier au bureau)

(partie à ne pas remplir par l'enquêteur)

OBSERVATIONS

MEDECIN 1 :

DIAGNOSTIC :

MEDECIN 2 :

DIAGNOSTIC :

Offset Imprimerie Saint-Paul, Dakar

ANNEXE B

VACCINATION - INCLUSION / JO / DTC-1
(ITCOQINC.DBF)

1.	Vil	N	2	Village
2.	CONC	N	3	Concession
3.	ID	N	5	Identité
4.	SEXE	C	1	Sexe
5.	NOM	C	20	Nom
6.	DATNAIS	D	8	Date naissance
7.	IDM	N	5	Identité mère
8.	NUMED	N	1	Numéro du médecin
9.	CRITEX	N	2	Critère
10.	POIDS	N	5	Poids
11.	TEMP	N	3	Température
12.	EXNEURO	N	1	Examen neurologique
13.	EXCARDIO	N	1	Examen cardio-pulmonaire
14.	EXDIG	N	1	Examen digestif
15.	EXORL	N	1	Examen ORL

1. Village : 1 A 31 (Voir code village)

4. Sexe : M = Masculin
F = Féminin

6. Code du médecin :
1 = ABDOULAYE YAM
2 = ALDIOUMA DIALLO
3 = BADARA SAMB
4 = MIMI SIMAGA
5 = GAGNEPAIN
12 = YAM + DIALLO
13 = YAM + SAMB
14 = YAM + MIMI
15 = YAM + GAGNEPAIN
23 = DIALLO + SAMB
24 = SAMB + MIMI
34 = DIALLO + MIMI

7. Code critères d'éligibilité (Code cumilatif)

1. Souffrance cérébrale néo-natale sévère, troubles neurologiques, convulsions
2. Retard de développement psycho-moteur
4. Maladie chronique grave
8. Déficit immunitaire connu ou suspecté
16. Antécédent de coqueluche ou de vaccination
32. Maladie infectieuse en évolution (inclusion à reporter)

8. Poids (kg)

9. Température

10. Examen Neurologique : 1 = OUI
2 = NON
9 = NSP

11. Examen Cardio-pulmonaire: 1 = OUI
2 = NON
9 = NSP

12. Examen Digestif : 1 = OUI
2 = NON
9 = NSP

13. Examen ORL : 1 = OUI
2 = NON
9 = NSP

VISITE DE SURVEILLANCE APRES VACCINATION (DTC-2)
CHEZ L'ENFANT
(ITCOQSU2.DBF)

1.	Vil	N	2	Village
2.	CONC	N	3	Concession
3.	ID	N	5	Identité
4.	SEXE	C	1	Sexe
5.	DATNAIS	D	8	Date naissance
6.	IDM	N	5	Identité mère
7.	DATCONT	D	8	Date du contrôle
8.	HEURCONT	N	5	Heure contrôle
9.	NUMED	N	1	Numéro médecin
10.	TEMP	N	3	Température
11.	ROUGG	N	1	Rougeur
12.	TAILLERG	N	2	Taille
13.	ROUGD	N	1	Rougeur
14.	TAILLERD	N	2	Taille
15.	INDURG	N	1	Induration
16.	TAILLEIG	N	2	Taille
17.	INDURD	N	1	Induration
18.	TAILLEID	N	2	Taille
19.	LIMITG	N	1	Limitation
20.	LIMITD	N	1	Limitation
21.	DOULG	N	1	Douleur
22.	DOULD	N	1	Douleur
23.	TOL1	N	1	Tolérance
24.	TOL2	N	1	Tolérance
25.	TOL3	N	1	Tolérance
26.	TOL4	N	1	Tolérance
27.	TOL5	N	1	Tolérance
28.	TOL6	N	1	Tolérance
29.	TOL7	N	1	Tolérance
30.	DURPLEUR	N	1	Duréé pleur
31.	CONSOL	N	1	Console
32.	CRI	N	1	Cri
33.	DATDEBM1	D	8	Date début médicament
34.	DATFINM1	D	8	Date fin médicament
35.	DATDEBM2	D	8	Date début médicament
36.	DATFINM2	D	8	Date fin médicament

7. Date du contrôle

8. Heure contrôle

9. Code du médecin :
   1 = ABDOULAYE YAM
   2 = ALDIOUMA DIALLO
   3 = BADARA SAMB
   4 = MIMI SIMAGA
   5 = GAGNEPAIN
   12 = YAM + DIALLO
   13 = YAM + SAMB
   14 = YAM + MIMI
   15 = YAM + GAGNEPAIN

23 = DIALLO + SAMB
24 = DIALLO + MIMI
34 = SAMB + MIMI

10. TEMPERATURE

11. Rougeur G : 1 = OUI
2 = NON

13. Rougeur D : 1 = OUI
2 = NON

15. Indur G : 1 = OUI
2 = NON

17. Indur D : 1 = OUI
2 = NON

19. Limitation des Mouvements de la cuisse :
à G 1 = OUI
2 = NON

20. Limitation des Mouvements de la cuisse :
à D 1 = OUI
2 = NON

21. Douleur à la Mobilisation : à G 1 = OUI
2 = NON

22. Douleur à la Mobilisation : à D 1 = OUI
2 = NON

<u>TOLERANCE GENERALE</u> : précisez si depuis la vaccination l'enfant a présenté l'un quelconque des signes suivants ?
(1 = OUI, 2 = NON, 3 = NE SAIT PAS)

23. A-t'il bu/ mangé moins que d'habitude : 1 = OUI
2 = NON
3 = NSP

24. A-t'il vomi (plus qu'une cuillérée à café) : 1 = OUI
2 = NON
3 = NSP

25. A-t'il eu une nuit agitée : 1 = OUI
2 = NON
3 = NSP

26. Etait-il irritable : 1 = OUI
2 = NON
3 = NSP

27. Etait-il plus endormi : 1 = OUI
2 = NON
3 = NSP

28. A-t'il convulsé : 1 = OUI
2 = NON
3 = NSP

29. A-t'il pleuré plus que d'habitude 1 = OUI
2 = NON
3 = NSP

30. Si Oui combien de temps a duré l'épisode le plus long

1=<30 mn
2 = 30-60 mn
3 = 1 - 2 h
4 = 3 h ou plus
5 = ne sait pas
8 = Sans objet
Si question 29 = 2

31. Votre bébé pouvait-il être consolé (O/N) :

1 = OUI
2 = NON
3 = NSP
8 = Sans objet
Si question 29 = 2

32. Avait-il un Cri inhabituel (différent) (1, 2, 3) :

1 = OUI
2 = NON
3 = NSP

33. L'enfant a-t-il présenté d'autres signes inhabituels (1, 2, 3) :

1 = OUI
2 = NON
3 = NSP

34. A-t-il reçu (des) médicament(s) (O/N) :
Précisez le nom, la dose, la date de début, de fin
Nivaquine
Aspirine

BIBLIOGRAPHIE

1- AD HOC GROUP FOR THE STUDY OF PERTUSSIS VACCINE. Placebo-controlled trial of two acellular pertussis vaccines in Sweden. Protective efficacy and adverse events : The Lancet 1988 ; 1 : 955-960

2- AJJAN N. La vaccination, 1 vol., Institut Mérieux, Lyon, 1985

3- ANDERSON E.L., BELSHE R.B., BARTRAM, J. Differences in reactogenicity and antigenicity of acellular and standard pertussis vaccines combined with diphteria and tetanus in infants : J Infect Dis 1988 ; 157 (4) : 731-737

4- ANDERSON E.L., BELSHE R.B., BARTRAM, J., GURWITH M., HUNG P., LEVNER M., VERNON S.K. Clinical and serologic responses to acellular pertussis vaccine in infants and young children : Am J Dis Child 1987 ; 9 : 949-953

5- AUERBACH B.S., WILSON M.E., LAKE A.M., DEFOREST A., STEINHOFF M., HALSEY N.A. and the Acellular Pertussis Vaccine Study team Dose-response to acellular pertussis vaccine at 15-24 months and 4-6 years of age : Vaccine 1992 ; 10 : 14-20

6- AOYAMA T., HAGIWARA S., MURASE Y., KATO T., IWATA T. Adverse reactions and antibody responses to acellular pertussis vaccine : J-Pediatr. 1986 ; 109(6) : 925-930

7- AOYAMA T., MURASE Y., KATO M., IWAI H., IWATA T. Efficacy and immunogenicity of acellular pertussis vaccine by manufacturer and patient age : Am J Dis Child 1989 ; 143 : 655-659

8- AOYAMA T., MURASE Y., KATO M., IWATA T. Efficacy of an acellular pertussis vaccine in Japan : J Pediatr 1985 ; 107 : 180-183

9 BEGUE P. Le calendrier des vaccinations, le présent et le futur : Rev Prat 1990 ; 40 (28) : 2613-2616

10- BEGUE P., GRIMPEL E., BARON S. Vaccin anti-coquelucheux acellulaire : Bull Soc Path Ex 1991 ; 84 : 859-865

11- BEGUE P., GOBERT P., GUESNE-GIRAULT M.C., DANVE B., CADOZ M. Tolérance et immunogénicité d'un nouveau vaccin pertussis acellulaire bivalent en primo vaccination et rappel : Communication à la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (Reims) : 2 juin 1989

12- BERNSTEIN H.H., ROTHSTEIN E.P., PICHICHERO M.E., FRANCIS A.B., KOVEL A.J., DISNEY F.A., et al Clinical reactions and immunogénicity of the Biken acellular diphteria and tetanus toxoids and pertussis vaccine in 4- through 6- year-old US children : Am J Dis Child 1992 ; 146 : 556-559

13- BIRITWUM R.B., ISOMURA S., OFOSU-AMAAH S., SATO Y. Clinical and serological reactions after immunization of children in GHANA, West Africa, with the japanese acellular pertussis vaccine : Dev Biol Stand 1985 ; 61 : 539-543

14- BLENNOW M., GRANSTRÖM M. Adverse reactions and serologic response to booster dose of acellular pertussis vaccine in children immunized with acellular or whole-cell vaccine as infants : Pediatrics 1989 ; 84 : 62-67

15- BLENNOW M., GRANSTRÖM M., OLIN P., TIRU M., JÄÄTMAA E., ASKELÖF P., SATO T. Preliminary data from a clinical trial (phase 2) of an acellular pertussis vaccine, J-NIH-6 : Develop Biol Standard 1986 ; 65 : 185-190

16- CHERRY J., BRUNELL P., GOLDEN G., KARZON D. Report of the Task Force on pertussis and pertussis immunization : Pediatrics 1988 ; 81 (suppl) : 939-984

17- CODY C.L., BARAFF L.J., CERRY J.D., MARCY S.M., MANCLARK C.R. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children : Pediatrics 1981 ; 68 : 650-660

18- EDWARDS K., BRADLEY R., DECKER M., PALMER P., VAN SAVAGE J., TAYLOR J.C., DUPONT W., HAGER C., WRIGHT P. Evaluation of a new highly purified pertussis vaccine in infants and children : J Infect Dis 1989 ; 160 (5) : 832-837

19- EDWARDS K., DECKER M., BRADLEY R., TAYLOR J.C., HAGER C. Booster response to acellular pertussis vaccine in children primed with acellular or whole cell vaccines : Pediatr Infect Dis J 1991 ; 10 : 315-318

20- EDWARDS K., DECKER M., HALSEY N., KOBLIN B., TOWNSEND T., AUERBACH B., KARZON D. Differences in antibody response to whole-cell pertussis vaccines : Pediatrics 1991 ; 88 :1019-1023

21- EDWARDS K., LAWRENCE E., WRIGHT P. Diphteria, tetanus, and pertussis vaccine : a comparaison of the immune response and adverse reactions to conventional and acellular pertussis components : Am J Dis Child 1986 ; 140 : 867-871

22- GRANSTRÖM M., THOREN M., BLENNOW M., TIRU M., SATO Y. Acellular pertussis vaccine in adults : adverse reactions and immune response : Eur J Clin Microbiol 1987 ; 6 : 18-21

23- HOFFMAN H.J., HUNTER J.C., DAMUS K. et al Diphteria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death : results of the national institute of child health and human development cooperative epidemiological study of sudden infant death syndrome risk factors : Pediatrics 1987 ; 79 : 598-611

24- ISOMURA S. Efficacy and safety of acellular pertussis vaccine in Aichi prefecture, Japan : Pediatr Infect Dis J 1988 ; 7 : 258-262

25- KIMURA M., KUNO-SAKAI H. Experiences with acellular pertussis vaccine in Japan and epidemiology of pertussis : Tokai J Exp Clin Med 1987 ; 12 (5, 6) : 263-273

26- KIMURA M., KUNO-SAKAI H. Developments in pertussis immunization in Japan : The Lancet 1990 ; 336 : 30-32

27- KIMURA M., KUNO-SAKAI H., SATO Y., KAMIYA H., NII R., ISOMURA S., HORIUCHI K., KATO T., DEGUCHI M., SAIKUSA H., MORTIMER A., CHERRY J. A comparative trial of reactogenicity of Takeda acellular pertussis vaccine combined with tetanus and diphteria toxoids : Am J Dis Child 1991 ; 145 : 734-741

28- LEWIS K., CHERRY J., HOLROYD J., BAKER L., DUDENHOEFFER F., ROBINSON R. A double-blind study comparing an acellular pertussis-component DTP vaccine with a whole-cell pertussis-component DTP vaccine in 18-month-old children : Am J Dis Child 1986 ; 140 : 872-876

29- MILLER E., ASHWORTH L.A.E., ROBINSON A., WAIGHT P., IRONS L.I. Phase II trial of whole-cell pertussis vaccine *vs* an acellular vaccine containing agglutinogens : The Lancet 1991 ; 337 : 70-73

30- MORTIMER E., KIMURA M., CHERRY J., KUNO-SAKAI H., STOUT M., DEKKER C., HAYASHI R., MIYAMOTO Y., SCOTT J., AYOMA T., ISOMURA S. et al Protective efficacy of the Takeda acellular pertussis vaccine combined with diphteria and tetanus toxoids following household exposure of japanese children : Am J Dis Child 1990 ; 144 : 899-904

31- NOBLE G., BERNIER R., ESBER E., HARDEGREE C., HINMAN A., KLEIN D., SAAH A. Acellular and whole-cell pertussis vaccines in Japan : JAMA 1987 ; 257 : 1351-1356

32- OHKUNI H., KITAURA T., TAMAI T., TAKASUGI Y., SUGIMOTO T., FUKAI K. Efficacy of acellular pertussis vaccine in Japan - comparaison of two areas, one area where immunization started at 6 months and the other area ar over 2 years of age : Tokai J Exp Clin Med 1988 ; 13 (suppl) : 51-54

33- OLIN P., STORSAETER J., ROMANUS V. The efficacy of acellular pertussis vaccine : JAMA 1989 ; 261 : 560

34- PICHICHERO M., FRANCIS A., BLATTER M., REISINGER K., GREEN J., MARSOCCI S., DISNEY F. Acellular pertussis vaccination of 2-month-old infants in the United States : Pediatrics 1992 ; 89 : 882-887

35- PICHICHERO M., BADGETT J.T., RODGERS G., MCLINN S., TREVINO-SCATTERDAY B., NELSON J. Acellular pertussis vaccine : immunogenicity and safety of an acellular pertussis *vs* a whole cell pertussis vaccine combined with diphteria and tetanus toxoids as a booster in 18 to 24-month old children : Pediatr Infect Dis J 1987 ; 6 (4) : 352-363

36- PODDA A., NENCIONI L., MARSILI I., PEPPOLONI S., VOLPINI G., DONATI D., DI TOMASO A., DE MAGISTRIS M.T., RAPPUOLI R. Phase I clinical trial of an acellular pertussis vaccine composed of genetically detoxified pertussis toxin combined with FHA and 69 kDa : Vaccine 1991 ; 9 (10) : 741-745

37- POLLOCK T.M., MORRIS J. A 7-year survey of disorders attributed to vaccination in north west Thames region : The Lancet 1983 ; 1 : 753-757

38- ROUSSEY M., DABADIE A. Actuallités vaccinales en 1989 : Pediatrie 1989 ; 44 : 691-698

39- RUTTER D.A., ASHWORTH L.A.E., DAY A., FUNNEL S., LOVELL F., ROBINSON A. Trial of a new acellular pertussis vaccine in healthy adult volunteers : Vaccine 1988 ; 6 : 29-32

40- SATO Y., KIMURA M., FUKUMI H. Development of a pertussis component vaccine in Japan : The Lancet 1984 ; 1 : 122-126

41- TOMODA T., OGURA H., KURASHIGE T. Immune response to *Bordetella pertussis* infection and vaccination : J Infect Dis 1991 ; 163 : 559-563

SUMMARY

Clinical and serological responses of senegalese infants to immunization with DTP vaccine containing 2 components acellular pertussis vaccine (DTPac), were compared in a double blind study with responses of senegalese infants receiving whole cell DTP vaccine (DTPwc). Chi2 tests were performed to compare the occurence of adverse reactions and analysis of variance (ANOVA) was used to compare antibody titers.

At 3, 5 and 7 months of age, 287 infants received either acellular DTP containing Pertussis Toxin and Filamentous Hemagglutinin at the same dose, or whole cell DTP vaccine.

Significantly less infants receiving DTPac manifested local or systemic reactions than did those receiving DTPwc.

Acellular DTP vaccine seems to be as immunogenic as whole cell DTP, there is no difference in seroprotection after 3 immunizations.

In this study, the acellular DTP vaccine is less reactogenic and has the same immunogenicity than the whole cell DTP vaccine. It will be surely confirmed by the epidemiologic pertussis survey.

KEY WORDS

PERTUSSIS VACCINE
ACELLULAR
IMMUNOGENICITY
ADVERSE REACTIONS