

Étude randomisée en double aveugle de l'efficacité relative de l'innocuité d'un vaccin acellulaire contre la Coqueluche comparée à un vaccin à germes entiers en milieu rural au Sénégal (Niakhar)

14-4-95
10805
BCD

F. Simondon¹, M.P. Preziosi¹, A. Yam¹, L. Chabirand¹, N.C. Touré Kane²

Les vaccins contre la coqueluche sont utilisés depuis plus de 40 ans. Les vaccins utilisés actuellement contiennent des germes de *Bordetella pertussis* tués, adsorbés. Les estimations de leur efficacité varient de 60% à 93% après trois doses. Cependant, leur efficacité actuelle est questionnée, et leur efficacité en Afrique, où la maladie est plus sévère, reste inconnue. Les réactions secondaires attribuées à ces vaccins, locales et surtout générales, ont eu pour conséquence une diminution de leur acceptation. Ceci a conduit au développement de vaccins acellulaires constitués de composés purifiés.

Cette présentation décrit la méthodologie et l'état d'avancement de l'étude réalisée au Sénégal pour estimer l'efficacité et la tolérance d'un vaccin acellulaire à deux composants comparativement au vaccin à germes entiers fréquemment utilisé dans le cadre du Programme Élargi de Vaccination en Afrique.

Introduction

C'est une étude collaborative entre l'Orstom, l'Université Cheikh Anta Diop, le CDC, l'Institut Pasteur de Paris et Pasteur Mérieux sérums et vaccins.

Après un rappel du contexte, seront décrits les objectifs, la méthodologie, en insistant sur l'objectif principal : attribution des vaccins, détection des cas, suivis épidémiologique et clinique, l'ensemble permettant de quantifier les échecs vaccinaux dans les deux groupes. Les résultats porteront sur la surveillance organisée depuis 1983. La conclusion portera sur l'état d'avancement de l'étude.

Contexte de l'étude

Les vaccins contre la coqueluche sont utilisés depuis plus de 40 ans. Les vaccins utilisés actuellement dits à "germes entiers" contiennent des germes de *Bordetella pertussis* tués, adsorbés. Les estimations de leur efficacité varient de 60% à 93% après trois doses. Cependant, leur efficacité actuelle est questionnée, et leur efficacité en Afrique, où la maladie est plus sévère, reste inconnue. Les réactions secondaires attribuées à ces vaccins, locales et surtout générales, ont eu pour conséquence une diminution de leur acceptation et peuvent avoir, en particulier dans le cadre du PEV, une répercussion néfaste sur l'ensemble du calendrier vaccinal. Leur mauvaise tolérance a conduit au développement de vaccins constitués de composés purifiés, dit "acellulaires", dont on peut espérer qu'ils seront aussi plus faciles à associer aux autres valences.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est l'estimation de l'efficacité relative d'un vaccin acellulaire administré en trois doses, comparativement à un vaccin à germes entiers administré en trois doses.

Les objectifs secondaires sont :

- l'estimation de l'efficacité absolue de ces vaccins en étude cas contact,
- l'étude des taux d'anticorps (PT, FHA) protecteurs contre la maladie,
- l'étude de la sévérité de la maladie chez les vaccinés comparativement aux non vaccinés,
- l'étude de la persistance des anticorps au cours du temps, et
- la surveillance des effets secondaires des deux vaccins.

D'autres études du même type sont en cours actuellement, notamment en Suède et en Italie.

Méthodologie

Traitement

Le vaccin acellulaire est composé de 25 µg de toxine (PT) et de 25 µg d'hémagglutinine filamenteuse (FHA). Il est produit, ainsi que le vaccin à germes entiers du groupe de comparaison, par Pasteur Mérieux sérums et vaccins.

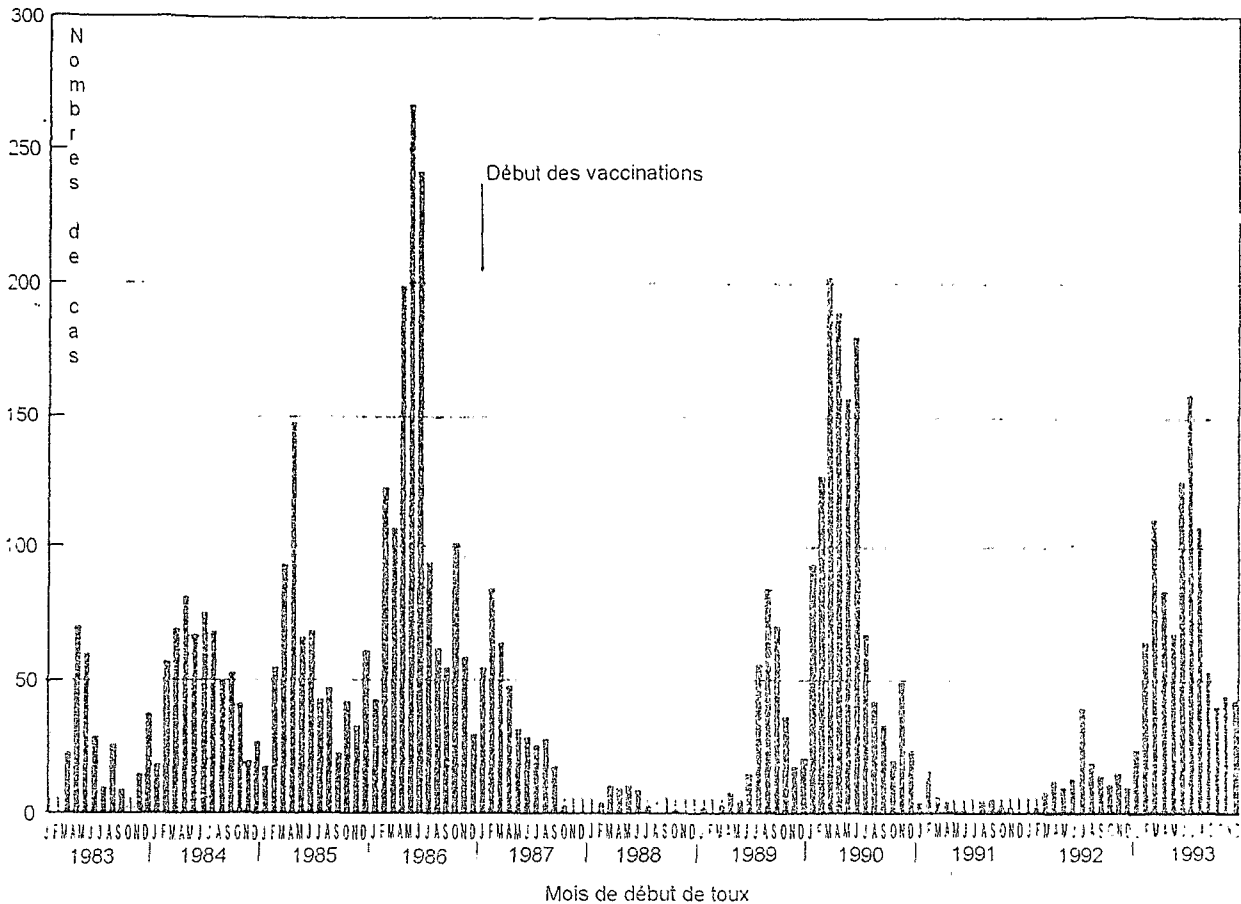
Le calendrier de l'étude est le suivant : BCG, DTC1, POLIO1 à 2-3 mois, DTC2, POLIO2 à 4-5 mois, DTC3, POLIO3 à 6-7 mois, rougeole et fièvre jaune à 9-10 mois.

L'immunogénicité et la tolérance du vaccin acellulaire, comparativement au vaccin à germes entiers, ont été confirmées dans le contexte du site d'étude, préalablement à l'étude principale, et selon le même calendrier. L'attribution des groupes vaccinaux est faite par randomisation au moment de l'inclusion, selon le

1. Orstom, Unité de Recherche sur les maladies infectieuses et parasitaires, Dakar, Sénégal.
2. Université Cheikh Anta Diop, Laboratoire de Bactériologie, Hôpital Le Dantec, Dakar, Sénégal.



Figure 1: Cas de Coqueluche selon la date de début de toux, Niakhar Janvier 1983 - Décembre 1993



Sources: 1983-87 Déclaration des mères / 1988-93 Diagnostic clinique des médecins

principe du double aveugle. La taille de l'échantillon est de 3.5% enfants au total.

Détection des cas

Le suivi épidémiologique porte sur l'ensemble de la population de la zone d'étude de Niakhar, qui comprend 27.000 personnes. Les enquêteurs de terrain visitent chaque concession de la zone chaque semaine, et déclarent aux médecins de terrain toute toux supérieure ou égale à 8 jours. Le médecin de terrain visite les concessions déclarées et initie le suivi d'une concession s'il n'y a pas de diagnostic évident autre que la coqueluche. Il réalise une enquête de proximité pour détecter d'éventuels foyers. Le suivi porte sur l'épidémiologie lors de la visite initiale et une fois par semaine; l'examen clinique lors de la visite initiale et une fois par semaine, les prélèvements bactériologiques lors de la visite initiale et après une semaine, les prélèvements sérologiques lors de la visite initiale et à 6 semaines. L'ensemble du suivi se fait sans connaissance du statut vaccinal des enfants.

Suivi épidémiologique

L'investigation épidémique porte :

- lors de la visite initiale sur l'histoire de la contamination, le lieu de contamination. l'identification de tous les cas suspects avec détermination de la date de début des symptômes, du rang et de la vague, l'identification de tous les enfants de moins de 15 ans de la concession avec la description de leur risque. l'ex-

position par rapport au cas index : ont-ils la même mère, dorment-ils dans la même case, mangent-ils ensemble ?

- les visites ultérieures ont pour but de vérifier l'identification initiale à partir d'un listing informatique issu de la base de données (deuxième semaine), et d'effectuer la mise à jour si d'autres cas surviennent. La fin du suivi correspond à l'absence de toux pendant au moins deux nuits consécutives pour le dernier cas, pendant la semaine précédant la visite.

Une particularité importante de ce suivi est qu'il est basé sur la population, et qu'il n'est donc pas limité à l'échantillon d'enfants recevant les vaccins de l'étude.

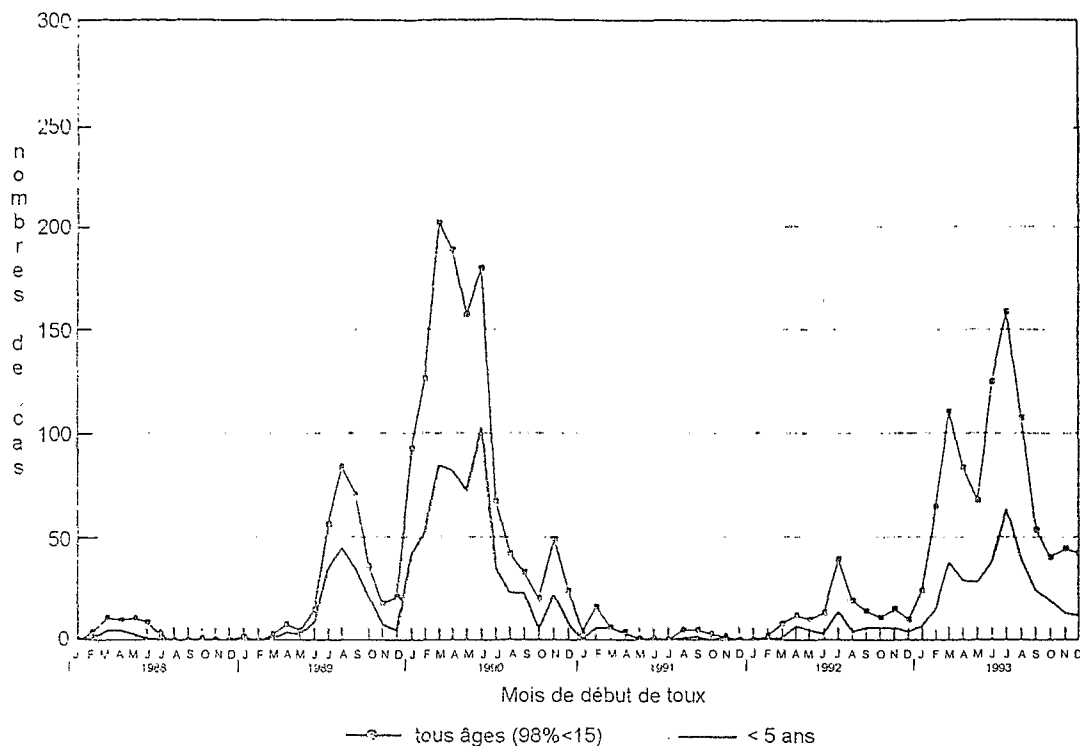
Ceci permet la connaissance de la transmission et de l'exposition, qui peuvent être prises en compte pour la (les) définition(s) des cas, en particulier par la notion de "contact épidémiologique".

Suivi clinique

Le suivi clinique porte :

- lors de la visite initiale sur l'examen clinique standardisé des cas, la date de début de la toux et des paroxysmes; l'impression clinique de coqueluche, qui est une appréciation synthétique du médecin à chaque visite, et l'inspection de tous les enfants de moins de 15 ans de la concession, prise de la température et bilan anthropométrique,
- chaque semaine, l'examen des nouveaux et des anciens cas, la quantification des paroxysmes. Lors de la fin de la toux ou à J45, ainsi qu'à la fin du suivi, un bilan anthropométrique est réalisé.

Figure 2: Cas de Coqueluche selon l'âge et la date de début de toux, Niakhar Janvier 1988 - Décembre 1993



Le protocole thérapeutique comporte le traitement systématique de tous les cas par le Mebendazole, le traitement par Erythromycine des nourrissons âgés de moins de 6 mois, et le traitement d'autres pathologies, le cas échéant. En cas de besoin, les évacuations sont dirigées sur l'hôpital régional ou le CHU de Dakar.

Résultats actuels

La figure 1 illustre la courbe épidémique de la coqueluche observée dans la zone d'étude sur 10 ans, de 1983 à 1993.

De 1983 et 1987, la surveillance a été basée sur un suivi annuel par les enquêteurs, par interrogatoire des mères, puis confirmation par un médecin lors d'enquêtes spécifiques. A partir de 1988, le suivi tel que décrit plus haut a été instauré. Le l'EV a été instauré à la fin de 1986 (opération "coup de poing"), puis en routine à partir d'août 1987. La saisonnalité de début d'année, ainsi que la périodicité tri ou quadri annuelle décrite classiquement sont observées de façon nette. La mise en place récente du programme de vaccination (se

traduisant par une couverture vaccinale 3 doses à 12 mois d'environ 75% depuis 1988), semble n'avoir stoppé que la transmission interépidémique, sans effet marqué sur la structure par âge des cas (fig.2). Mais il y a un effet net sur la baisse de la sévérité des cas, que nous n'avons pas illustré ici.

Il est important de souligner que les résultats de cette surveillance active sont très différents des résultats fournis par la surveillance passive dans le cadre du PEV. Ainsi, pour l'année 1992, 153 cas ont été notés sur la zone d'étude, alors que pour la même période, seulement 4 cas ont été notifiés au niveau régional, pour une population 10 fois supérieure.

Conclusion - État d'avancement

La bonne participation à l'étude (89% des enfants pouvant recevoir 3 doses sont venus à 3 visites) ainsi que le contexte épidémiologique observé en 1993 permettront de réaliser l'étude selon le calendrier prévu, les résultats correspondant à l'objectif principal devant être disponible à la fin de 1995.

4^e SÉMINAIRE INTERNATIONAL SUR LES
VACCINATIONS EN AFRIQUE

FOURTH INTERNATIONAL SEMINAR ON
IMMUNIZATIONS IN AFRICA



YAMOUSSOUKRO - CÔTE D'IVOIRE
13-16 MARS 1994



COOPERATION
FRANÇAISE

