

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un But - Une Foi

DIRECTION NATIONALE DES ENSEIGNEMENTS
SUPERIEURS ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

**TOLERANCE ET EFFICACITE DU VACCIN COMBINE
CONTRE LA FIEVRE JAUNE ET LA MENINGITE
CEREBRO-SPINALE**

PAR

Monsieur Akory Ag IKNANE

THESE

présentée et publiquement soutenue pour l'obtention
du grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

EXAMINATEURS :

Président : Professeur Souleymane SANGARE

Membres : Docteur Pierre VIMONT-VICARY
Docteur Eric PICHARD
Docteur Georges SOULA

Date de soutenance : 9 Janvier 1988
N° de thèse :

Promotion 1987

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

ANNEE UNIVERSITAIRE 1987-1988

Professeur Aliou BA	Directeur Général
Professeur Bocar SALL	Directeur Général Adjoint
Professeur Philippe RANQUE	Conseiller Technique
Demba DOUCOURE	Secrétaire Général

D.E.R. DE CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Mamadou Lamine TRAORE	Chef de D.E.R. Chirurgie Générale - Médecine Légale
Professeur Aliou BA	Ophtalmologie
Professeur Bocar SALL	Orthopédie-Traumatologie
Professeur Mamadou DEMBELE	Sécourisme
Professeur Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Professeur Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Bénitiéni FOFANA	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mme SY Aïda SOW	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Abdou Alassane TOURE	Orthopédie-Traumatologie
Docteur Kalilou OUATTARA	Urologie
Docteur Amadou Ingré DOLO	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA	Odonto-Stomatologie
Docteur Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
	Soins Infirmiers
Docteur Salif DIAKITE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Massaoulé SAMAKE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mme TRAORE Jeannette THOMAS	Ophtalmologie
Docteur Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Docteur Alhousséini Ag MOHAMED	O.R.L.
Docteur Madani TOURE	Chirurgie Infantile
Docteur Tahirou BA	Chirurgie Générale
Docteur Mamadou DOLO	Chirurgie Générale
Docteur Mady MACALOU	Orthopédie-Traumatologie
Docteur Mme Fanta KONIPO	O.R.L.
Docteur Nouhoum BA	Chirurgie Générale
Docteur Cheick Mohamed Chérif CISSE	Urologie
Docteur Gérard TROSCHER	Chirurgie

ASSISTANTS ET C.E.S.

Docteur Abdoul Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale
Docteur Daba SOGODOGO	Chirurgie Générale
Docteur Lassana KOITA	Chirurgie Générale
Docteur Sékou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Docteur Souleymane SIDIBE	Ophtalmologie
Docteur Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Docteur Sidi Mohamed COULIBALY	Ophtalmologie
Docteur Mamadou A. CISSE	Urologie
Mme COUMARE Fanta COULIBALY	T.P. Soins Infirmiers

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Souleymane SANGARE-Chef de DER	Pneumo-Phtisiologie
Professeur Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Professeur Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
Professeur Mamadou Kouréissi TOURE	Cardiologie
Professeur Mahamane MAIGA	Néphrologie
Professeur Ali Nouhoun DIALLO	Médecine Interne
Professeur Baba KOUMARE	Psychiatrie

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Balla COULIBALY	Pédiatrie
Docteur Issa TRAORE	Radiologie
Docteur Sidi Yéhia TOURE	Réanimation
Docteur Mamadou Marouf KEITA	Pédiatrie
Docteur Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Docteur Jean Pierre COUDRAY	Psychiatrie
Docteur Moussa TRAORE	Neurologie
Docteur Eric PICHARD	Médecine Interne
Docteur Gérard GROSSETETE	Dermatologie-Léprologie
Docteur Boubacar DIALLO	Cardiologie
Docteur Dapa Ali DIALLO	Hématologie-Médecine Interne
Docteur Sidi Mohamed SALL	Cardiologie
Docteur Pierre LE ROY	Anesthésie

3. ASSISTANTS ET C.E.S.

Docteur Moussa MAIGA	Gastro-Entérologie
Docteur Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Docteur Hamar Alassane TRAORE	Médecine Interne
Docteur Sominta A. KEITA	Dermatologie-Léprologie
Docteur Mme KONARE Habibatu DIAWARA	Dermatologie-Léprologie
Docteur Kader TRAORE	Médecine Interne
Monsieur Fernand KANOUTE	Psychiatrie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Bréhima KOUMARE-Chef de D.E.R.	Microbiologie
Professeur Siné BAYO	Anatomie Pathologie
	Histologie-Embryologie
Professeur Abdel Karim KOUMARE	Anatomie
Professeur Philippe RANQUE	Parasitologie

2. DOCTEURS D'ETAT

Professeur Yéya Tiémoko TOURE	Biologie
Professeur Amadou DIALLO	Zoologie-Génétique

3. DOCTEURS 3è CYCLE

Professeur Bouba DIARRA	Microbiologie
Professeur Moussa HARAMA	Chimie Organique Minérale
Professeur Massa SANOGO	Chimie Analytique
Professeur Niamanto DIARRA	Mathématiques
Professeur N'Golo DIARRA	Botanique
Professeur Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Professeur Souleymane TRAORE	Physiologie Générale
Professeur Salikou SANOGO	Physique
Professeur Mme THIAM Aïssata SOW	Biophysique
Professeur Daouda DIALLO	Chimie Minérale
Professeur Abdoulaye KOUMARE	Chimie Générale
Professeur Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Professeur Bakary M. CISSE	Biochimie
Professeur Godefroy COULIBALY	T.P.Parasitologie
Professeur Mamadou KONE	Anatomie-Physiologie Humaine
Professeur Jacqueline CISSE	Biologie Animale
Professeur Bakary SACKO	Biochimie

4. ASSISTANTS-CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Ogobara DOUMBO	Parasitologie
Docteur Yéya MAIGA	Immunologie
Docteur Abderhamane Sidèye MAIGA	Parasitologie

5. MAITRES-ASSISTANTS

Docteur Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique
Docteur Hama CISSE	Chimie Générale

6. ASSISTANTS

Docteur Flabou BOUGOUDOGO	TP Microbiologie
Docteur Amadou TOURE	Histo-Embryologie
Docteur Abdoul K. TRAORE dit DIOP	TP Anatomie

7. CHARGE DE COURS

Monsieur Modibo DIARRA	Diététique-Nutrition
------------------------	----------------------

D.E.R. DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Boubacar CISSE-Chef de D.E.R.	Toxicologie
Professeur Mamadou KOUMARE	Matière Médicale
	Pharmacologie

2. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Boulkassoum HAIDARA	Législation et Gestion Pharmaceutiques
Docteur Boubacar KANTE	Pharmacie Galénique
Docteur Elimane MARIKO	Pharmacodynamie
Docteur Souleymane DIA	Pharmacie Chimique
Docteur Alou KEÏTA	Pharmacie Galénique

3. DOCTEUR 3è CYCLE

Docteur Mme CISSE Aminata GAKOU Pharmacie Galénique

4. ASSISTANT

Docteur Drissa DIALLO Matière Médicale

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

Professeur Sidi Yaya SIMAGA-Chef de D.E.R.Santé Publique

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Sory Ibrahim KABA	Epidémiologie
Docteur Sanoussi KONATE	Santé Publique
Docteur Moussa MAIGA	Santé Publique
Docteur Georges SOULA	Santé Publique
Docteur Pascal FABRE	Santé Publique

3. CHARGES DE COURS

Monsieur Cheick Tidiane TANDIA (Ingénieur Sanitaire)	Hygiène du Milieu
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA (Ingénieur Sanitaire)	Hygiène du Milieu
Monsieur Ibrahim CAMARA (Ingénieur Sanitaire)	Hygiène du Milieu

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Oumar SYLLA	Pharmacie Chimique
Professeur Humbert GIONO-BARBER	Pharmacodynamie
Docteur Guy BECHIS	Biochimie
Professeur François MIRANDA	Biochimie
Docteur Marie Hélène ROCHAT	Pharmacie Galénique
Professeur Alain GERAULT	Biochimie
Docteur François ROUX	Biophysique
Docteur Alain LAURENS	Pharmacie Chimique
Monsieur El Hadj Makhtar MADE	Bibliographie
Professeur Pierre Jean REYNIER	Pharmacie Galénique
Professeur GENIAUX	C.E.S. Dermatologie
Professeur LAGOUTTE	C.E.S. Ophtalmologie
Professeur Philippe VERIN	C.E.S. Ophtalmologie
Professeur Jean Pierre BISSET	Biophysique
Professeur Mme Paulette GIONO-BARBER	Anatomie-Physique Humaines.

DEDICACES

- A tous les peuples opprimés
qui tentent de se libérer du joug de l'oppression
sous toutes ses formes
- A tous les amis de l'UNESCO, qui oeuvrent inlassablement
à l'épanouissement de la science, de la culture et de
l'éducation à travers le monde
- A tout le personnel de Médecine Interne de l'Hopital National
du Point "G" en reconnaissance de la bonne collaboration
dans le travail
- A Marie Madeleine Quinzambougou
pour le sacrifice et le temps consenti à la frappe de cette thèse
Profonde reconnaissance.

- A la mémoire:

- * De mon père: IKNANE Ag Indiarane
De ton vivant tu as consenti tous les sacrifices nécessaires pour
orienter mes premiers pas sur le chemin de la réussite.
En me quittant si tôt, je n'ai cessé de prendre courage au travail.
Ce modeste travail est la consécration de toutes tes souffrances.
Que ton âme repose en paix: " AMIN"
- * De mes soeurs: feues Aïcha et Talila.
Qui viennent d'être brusquement arrachées à mon affection,
Ce travail est le vôtre, Dormez en paix.
- * De ma tante SOLLA
Que la méchante nature nous a arraché au moment où il ne le
fallait pas. Tu étais pour moi plus qu'une tante, mais une
véritable mère qui ne me laissait manquer de rien.
Qu'allah te bénisse.

- A ma mère: Fadimat walett Sidi Mohamed

Les longues études nous ont souvent séparés, me privant de ton affection et de tes sages conseils.

Je ne saurai, par de simples mots te remercier de toute l'affection et l'attention particulière dont tu fus preuve à mon endroit.

Ce travail est le fruit de toutes tes peines.

- A mes frères et soeurs: Rhissa, Ahmed, Khalmess et Lalla

Unis par le sang, nous sommes contraints d'oeuvrer la main dans la main pour nous acquiter de la tâche commune, car la fraternité est à "l'abri de toutes les intempéries".

Par ce travail, je vous réaffirme mon affection fraternelle et mon profond attachement.

- A Mohamed AG ERLESS (I.S.H. -Bamako)

Je suis arrivé à bout de ce travail grâce à ta compréhension et à ton aide inestimable. Ce travail est le fruit de nos efforts conjugués. Puisse cette thèse servir de gage pour mon affectueuse reconnaissance.

- A Mlle AISSATA MAHAMANE TOURE

Ton soutien moral m'a insufflé toute l'énergie nécessaire pour venir à bout de ce travail. Tout mon amour et ma reconnaissance.

- A mes parents

Vous avez tous contribué de près ou de loin à mon succès. Veuillez trouver ici, l'expression de mon amour profond et de ma reconnaissance.

- A mes cousines de TESSALIT

Ce travail est le témoignage de ma profonde reconnaissance pour tout votre soutien durant mes études primaires.

- A la famille Moussa COULIBALY(OCLALAV-GAO)

En gage de reconnaissance pour vos sages conseils qui m'ont guidé dans le choix de la médecine et votre dévouement pour ma réussite. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

-Aux familles:

- Mamadou KANTE (Bamako)
- Mohamed Ag BENDECH (Kolokani)
- Abidine Ag ERLRSS (Bamako)
- Mahamane TOURE (Bamako)
- Modibo DIARRA (Bamako)
- SOULA (Bamako)
- MADIOT (France)

Je leur dis mille fois merci pour le soutien et la sympathie qu'ils ont toujours nourris à mon égard. En gardant le souvenir de nombreux services rendus, je serais heureux que vous trouviez dans ce travail le témoignage de ma profonde gratitude.

- A Evelyne MADIOT (France)

Ton soutien moral ne m'a jamais fait défaut. Ce travail est le témoignage de ma profonde sympathie et de toute ma reconnaissance.

- A tous les habitants de TESSALIT

En témoignage de ma reconnaissance.

- A tous mes amis

De peur d'en oublier, je préfère ne pas les citer, ils se reconnaîtront.
En témoignage d'une amitié éternelle.

- A tous mes collègues internes (H.P.G.)

Pour notre idéal commun, sincères remerciements.

- A toute la promotion 1986-1987: succès !

- A tous les étudiants de l'E.N.M.P : courage !

- A tous nos aînés, Médecins et Pharmaciens du Mali.

Nous espérons ne pas faillir à notre mission, si difficile et délicate soit-elle.

- A tout le personnel de l'E.N.M.P

- A tout le corps professoral de l'E.N.M.P.

REMERCIEMENTS

- Au Professeur Aly Nouhoum DIALLO (Médecine interne H.P.G)

Mon stage dans le service m'a permis de découvrir, outre vos qualités humaines, votre grande expérience clinique, votre disponibilité permanente, mais il est vain de traduire par des mots l'admiration que vous suscitez.

Ce travail vous est particulièrement dédié, avec toute mon affection et ma sincère reconnaissance.

- Au Docteur Hamar Alassane TRAORE (Médecine interne H.P.G)

J' ai toujours apprécié votre disponibilité, vos critiques constructives, et votre intuition diagnostique.

Ce travail est le témoignage pour votre confiance et votre ouverture.

- Au Docteur Mamadou DEMBELE (Médecine interne H.P.G)

Votre simplicité et votre dévouement au travail nous servent d'exemple. Permettez moi de vous exprimer par ce travail toute mon admiration et mon amitié.

- A l'Equipe du Centre National d'Immunsation (C.N.I)

En particulier au Docteur Sidi KONARE et Monsieur ZITOUNI.
Pour leurs précieux conseils et leur appui technique.

- Aux Docteurs FRITZELL, NERELLI (I.P), et Patrice GOBERT (I.M)

Qui ont confié cette étude à l'E.N.M.P et ont très activement participé à sa réalisation.

AUX MEMBRES DU JURY

Au Président du jury :

- Professeur Souleymane SANGARE

Maître de conférence agrégé de Pneumo-phtisiologie
Chef de Service de Pneumo-phtisiologie du Point G
Directeur du Centre National d'Immunisation
Chevalier de l'Ordre National.

Nous avons bénéficié de votre précieux enseignement et nous gardons de vous l'image d'un grand maître, qui sait transmettre sans peine ses connaissances.

Vous nous faites honneur en acceptant de bien vouloir présider ce jury, malgré vos multiples occupations.

Veillez trouver ici, l'expression de notre admiration et de notre profonde reconnaissance.

A mon Directeur de Thèse ,

Docteur Eric PICHARD,

Médecine interne Hopital du Point G .

Initiateur et superviseur de cette thèse, vous n'avez ménagé aucun effort pour me guider dans ce travail.
Vous forcez l'admiration de tous par vos connaissances, votre riche enseignement, votre dynamisme et votre disponibilité dont vous m'avez fait largement bénéficié durant toute l'année.

Vous m'avez initié à la thérapeutique, puis me l'avez enseignée avec un enthousiasme et une profondeur de connaissances qui font depuis toujours l'unanimité.
La foi de cet enthousiasme, vous l'avez partagée et transmise.

Je vous remercie pour tout cela, avec ma profonde admiration et toute ma reconnaissance.

Au Docteur Georges SOULA,

Assistant Chef de Clinique de Santé Publique à l'E.N.M.P

Vous avez dirigé avec bienveillance toute la réalisation de ce travail. Vous êtes resté toujours disponible, et c'est le moment de vous rendre un hommage mérité.

Le temps passé auprès de vous, m'a permis d'apprécier et admirer le maître que vous êtes, et nous ne cesserons jamais d'évoquer vos compétences scientifiques et humaines.

Nous avons bénéficié de votre enseignement clair et concis et de votre expérience sur le terrain, dans le domaine de la Santé Publique.

Veillez recevoir ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

Au Docteur Pierre VIMONT VICARY,

Conseiller technique
Division de l'Epidémiologie et de la Prévention (Bamako)

Je regrette de n'avoir fait votre connaissance plus tôt.
Votre contact facile, vos qualités humaines et votre
disponibilité à tout moment suscite l'admiration de tous.
Pour cela, j'ai gardé de vous, l'image d'un homme exemplaire.

Vous n'avez ménagé aucun effort pour me prodiguer tous les
conseils nécessaires, pour une meilleure réussite de ce
travail.
Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION.....	1
II. EPIDEMIOLOGIE DE LA FJ ET DE LA MCS.....	3
III. VACCIN AMARIL.....	16
IV. VACCINS ANTIMENINGOCOCCIQUES.....	24
V. LES ASSOCIATIONS VACCINALES.....	30
VI. POPULATION ETUDIEE ET METHODES.....	32
VII. TOLERANCE CLINIQUE.....	37
VIII. REPONSE IMMUNITAIRE.....	40
DISCUSSION ET CONCLUSION.....	43
BIBLIOGRAPHIE	

I. INTRODUCTION :

Des épidémies de fièvre jaune (FJ) ont été récemment rapportées en zone d'endémie africaine : Ghana en 1983, Burkina Faso en 1984, Nigeria en 1986 et 1987 (1,2), Mali en Septembre 1987 (8).

Ces épidémies ont ainsi rappelé que la menace de fièvre jaune est toujours réelle dans les populations non prémunies par la vaccination, vivant dans une zone d'endémie. Les nomades peulhs, victimes de l'épidémie de 1983 au Burkina Faso, sont les témoins malheureux du risque qui prévaut aux portes du Mali. C'est ainsi qu'en Septembre 1987 éclate au Mali une épidémie dans les cercles de Kati, Kangaba, Kolokani, Kita et le district de Bamako, faisant 144 morts sur les 303 cas déclarés.

Nous disposons depuis près de 50 ans d'un vaccin préparé à partir de la souche amarille 17 D qui a fait largement la preuve de son efficacité et de sa bonne tolérance, justifiant sa recommandation par l'organisation mondiale de la Santé (OMS) dès l'âge de neuf mois, voire de six mois en zone d'émergence de la Fièvre jaune. Ainsi il est techniquement recommandé d'inclure la vaccination systématique contre la fièvre jaune dans le programme élargi de vaccination (P.E.V.) dès l'âge de six mois dans les zones où le risque épidémique justifie cette intervention.

Le PEV a été institué à la suite de l'adoption par l'assemblée mondiale de la santé, en mai 1974, de la résolution WHA 27.57. Les objectifs généraux du P.E.V., et singulièrement le but consistant à assurer la vaccination de tous les enfants du monde d'ici 1990, ont été énoncés dans la résolution WHA 30.53 adoptée en Mai 1977 (10). Le PEV se propose de vacciner tous les enfants contre six maladies : diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, tuberculose et rougeole.

Au Mali le PEV se propose de vacciner contre les six maladies cibles (10) mais l'épidémie récente de F.J au Mali, suscite l'intérêt d'adjoindre la FJ dans le PEV.

Il est d'autre part envisagé des campagnes de rattrapage de vaccination DTC Polio, pouvant offrir en même temps l'opportunité de prévenir les populations cibles contre d'autres affections graves sevrissant sur un mode épidémique dans les régions considérées : c'est le cas de la fièvre jaune mais aussi de la méningite cérébrospinale (MCS). La MCS à méningocoque sévit partout dans le monde, avec cependant une implantation préférentielle dans certaines zones d'Afrique et d'Amérique latine. Sur un fond endémique se greffent des flambées épidémiques bien décrites en Afrique au sud du Sahara dans la classique ceinture de la méningite de LAPEYSSONIE.

Malgré l'apport de l'antibiothérapie, le taux de létalité de la méningite cérébrospinale reste compris entre 5 et 50% et les séquelles ne sont pas rares (28). Ces faits ont largement justifié le développement de vaccins méningococciques modernes (polyosides purifiés des parois de méningocoques A et C) qui ont déjà fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité en Afrique et en Amérique latine (28,49). Les stratégies vaccinales contre la MCS sont de deux sortes :

- vaccination de masse de tous les enfants âgés d'au moins 2 ans, en zone de haute endémicité de MCS.

- ou vaccination de masse dès l'âge de 3 mois en cas d'épidémie.

Ces campagnes de vaccination de masse offrent l'occasion de prévenir d'autres maladies pour lesquelles l'administration unique d'un vaccin est suffisante: c'est le cas de la fièvre jaune.

Dans cette perspective, la mise au point d'un vaccin combiné Amaril et Méningite A+C trouve toute son application, et fait l'objet de notre travail. En effet, actuellement, on ne dispose que de vaccin antiamaril et antiméningococcique séparés, nécessitant donc deux injections. L'objet de l'étude est d'évaluer la tolérance et l'efficacité :

- d'un vaccin combinant dans la même seringue antiamaril 17D et antiméningococcique A+C (vaccin combiné), vaccin lyophilisé contenant les antigènes 17 D et méningococcique A+C combinés.

- en comparaison à deux vaccins antiamaril 17 D et antiméningococcique A+C (vaccins associés) administrés simultanément en deux sites différents du corps.

La tolérance clinique est étudiée aux deuxième, huitième et trentième jours après la vaccination, tandis que l'immunogénicité fait l'objet d'un suivi longitudinal prévu sur cinq ans à raison d'un contrôle sérologique annuel.

Dans notre étude, nous nous limitons à la comparaison entre le taux d'anticorps avant vaccination et trente jours après, qui nous donnera une idée de l'immunogénicité du vaccin. L'efficacité et la bonne tolérance d'un vaccin combiné Fièvre jaune-Méningite permettrait de limiter le nombre de passages pour ces vaccinations et de faciliter les vaccinations de masse.

Lors de la vaccination, la stabilité du vaccin antiamaril seul et antiamaril combiné au vaccin antiméningococcique A+C est aussi évaluée.

Cette étude est réalisée au Mali, dans les cercles de Koulikoro et Banamba et s'est déroulée en deux passages effectués respectivement du 23 Avril au 6 Mai 1987 et du 3 au 10 Juin 1987.

II. RAPPEL EPIDEMIOLOGIQUE CONCERNANT LA FIEVRE JAUNE ET LA MENINGITE

2-1 LA FIEVRE JAUNE

2-1-1 Rappel historique

La fièvre jaune (FJ) est une maladie infectieuse aiguë causée par un virus du groupe des Flavivirus. Ce virus est transmis de l'animal (singe) à l'homme par l'intermédiaire de certaines espèces de moustiques du genre Aedes. Cette arbovirose sévit sous forme endémo-épidémique en Afrique inter-tropicale entre les 15^{ème} parallèle Nord et Sud, en Amérique du Sud dans toutes les régions du bassin amazonien et dans la partie méridionale de l'Amérique Centrale.

- En 1646 la Fièvre Jaune est décrite pour la première fois en Amérique (Guadeloupe).
- En 1881 Carlos FINLAY établit le rôle du moustique comme vecteur de la maladie
- En 1901 Walter REED confirme l'affirmation précédente et fait disparaître la maladie de l'île (Guadeloupe) par destruction du moustique.
- Au Brésil, la mission de Marchoux E. obtient des résultats identiques.
- REED établit la nature virale de la maladie.
- STOKES et al. isolent le virus chez l'homme à Accra (souche 17 D de la mission Rockefeller).
- MATHIS et al. isolent au même moment le virus à Dakar (souche de l'Institut Pasteur (IP)).
- 1932 mise au point du vaccin SELLORD et LAIGRET par l'IP de Dakar, mais entraînant un risque de méningo-encéphalite chez l'enfant.
- 1933 isolement du virus ASIBI dans le sérum virulent d'un singe (souche 17 D).
- 1936 FINLAY et MACKENZIE démontrent qu'un vaccin inactivé n'est efficace qu'avec d'énormes quantités d'antigènes.
- 1937 THEILLER et SMITH démontrent l'efficacité du vaccin vivant atténué après nombreux passages sur tissus embryonnaires de poulet; 204 passages depuis l'origine. (Theiller - Smith 1 IP)
- 1966 HARRIS et al. démontrent la présence du virus de la leucose aviaire dans les semences servant à la fabrication du vaccin anti-mariol.
- En 1973, l'OMS recommande l'utilisation de semences exemptes du virus de la leucose aviaire dans la préparation des vaccins.
- En 1979, l'IP débarrasse par filtration différentielle le virus de la leucose aviaire de ses semences primaires et secondaires. (4-IP)
- En 1981, le Professeur BARME de l'IP, met au point une solution stabilisante permettant au vaccin anti-mariol de conserver son efficacité dès 1983, même en cas de rupture de la chaîne de froid.

2-1-2 Description sommaire de la maladie.

Après introduction du virus amaril dans la circulation sanguine, il va y rester quiescent pendant une période d'incubation de 3 à 6 jours avec des cas extrêmes de 12 jours.

DUTROULEAU, a fait de la FJ une description restée classique, avec deux phases successives:

- la phase rouge, correspondant à la multiplication du virus dans le sang du malade, dure 3 jours. Commune aux arboviroses, elle débute brutalement associant 3 syndrômes:

- * fébrile; avec frissons, malaises, pouls dissocié, fièvre à 39°C.
- * douloureux; avec myalgies, rachialgies, des céphalées et un coup de barre lombaire;
- * digestif; avec nausées, vomissements.

- la phase jaune, qui a donné son nom à la maladie: la localisation du virus dans le foie engendre un état fébrile, fréquemment associé à une tubulonéphrite aiguë. A cette phase, se trouve réalisée l'hépatonéphrite fébrile.

Entre les deux phases, on observe une rémission trompeuse. Le diagnostic est généralement envisagé lorsque l'entourage du malade apporte la notion d'un voyage récent en zone d'endémie sans protection par la vaccination antiamarile.(17)

2-1-3 Modes de transmission de la maladie.

La FJ est une anthrozoose, maladie infectieuse touchant les animaux, transmissible à l'homme.

2-1-3-1 Agent pathogène et vecteurs de la maladie.

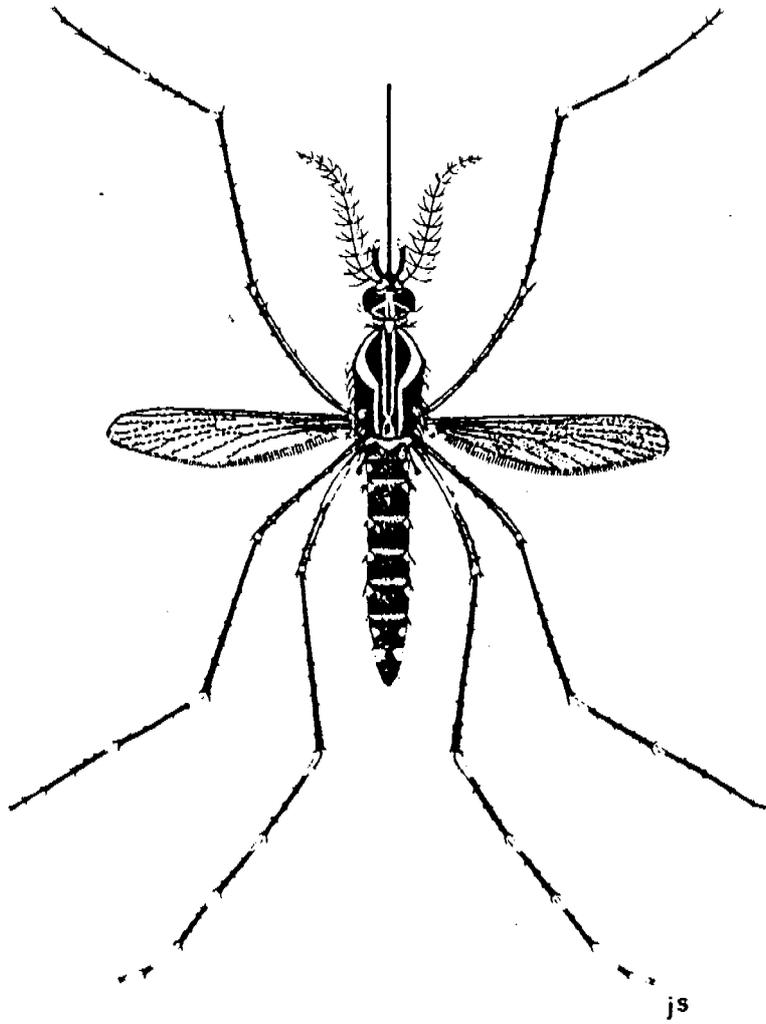
L'agent pathogène est un arbovirus du groupe B, classé dans les flavivirus. La transmission se fait en Afrique par la piqûre d'un moustique culicidé femelle du genre *Aedes*:

- * *Aedes aegypti*, est le vecteur interhumain classique, le plus anciennement connu;
- * *Aedes africanus* assure la transmission entre singes;
- * *Aedes simpsoni*, inféodé aux bananerales, est le médiateur classiquement invoqué

entre le cycle naturel et l'homme.

Plus récemment d'autres espèces d'*Aedes* ont été incriminées: *Aedes luteocéphalus*, *A. vittatus*, *A. du groupe furcifer-taylori*, vecteurs potentiels au Sénégal oriental.

En Amérique, les moustiques vecteurs appartiennent au genre *Haemagogus*. Le moustique s'infecte en piquant un individu en phase virémique. Il devient lui-même infestant et le reste toute sa vie, qui peut atteindre deux mois. Il peut donc jouer, outre son rôle de vecteur, un rôle de réservoir



SCHEMA D'Aedes Aegypti

temporaire du virus. Récemment a été évoquée la possibilité de transmission du virus d'un moustique infecté à sa descendance, par voie trans-ovarienne. On explique ainsi le fait d'avoir trouvé plusieurs fois des moustiques mâles porteurs du virus. S'il en est ainsi, les moustiques apparaissent comme les véritables réservoirs de virus. (17)

2-1-3-2 Modalités de transmission.

L'observation des dernières épidémies africaines et les données acquises récemment par les recherches sur la dynamique éco-géographique de la maladie, ont permis de préciser le schéma classique. On distingue actuellement :

- l'aire d'enzootie, vaste foyer naturel constitué par les massifs forestiers humides équatoriaux. La transmission s'y fait en toute saison en raison d'une humidité constante par *A. africanis*, l'épizootie est perpétuellement mouvante, d'une bande de singes à la suivante. Seuls, les forestiers, les chasseurs, peuvent être piqués occasionnellement par un moustique infecté.
- les zones d'émergence plus peuplées, aux lisières des forêts et dans certaines forêts-galeries, sont les régions les plus dangereuses pour le sujet non vacciné, surtout en fin de saison des pluies. La zone de transition entre forêt et savane héberge de nombreux moustiques zoo-anthropophiles (*A. simpsoni* par exemple), à l'origine de cas sporadiques ou de petites épidémies.
- L'aire d'épidémicité est constituée par les villes, les gros villages et les régions relativement sèches: savane sahélienne et soudanienne. Dans cette zone la maladie y survient par flambées, comme à Djourbel au Sénégal en 1965. Le virus est apporté par un sujet virémique contaminé en zone d'émergence et transmis généralement par *A. aegypti*. Mais en dehors des épidémies, le virus amaril ne circule pas dans cette zone en raison de l'absence de réservoir animal et le risque de contamination est inexistant. En Amérique le cycle selvatique est largement prédominant, les cas humains survenant chez les chasseurs, les récolteurs de caoutchouc ou des forestiers. Les épidémies urbaines ont été interrompues avec la destruction des *Aedes*. (17)

2-1-3-3 Cycle de transmission.

Le vecteur réservoir de la FJ est un moustique. Seule la femelle est hématophage, car l'absorption de sang est nécessaire à la maturation de ses œufs. Lorsque le virus a pénétré dans le tube digestif du moustique, il traverse la paroi stomacale pour gagner les glandes salivaires où sa phase de maturation (période d'incubation intrinsèque), varie selon la température et le degré hygrométrique. Le moustique reste infecté pendant toute sa vie (2 semaines à 2 mois selon les espèces), et transmet le virus à l'homme ou au singe par piqûre. Il existe deux grands cycles de transmission de la FJ :

- la FJ selvatique ou de brousse, ou de jungle.
- la FJ rurale ou urbaine, dite épidémique.

La FJ selvatique (FJ de brousse ou de jungle), est soit celle qui se maintient et circule entre les hôtes sauvages par l'intermédiaire de vecteurs zoophiles et constitue le foyer naturel de la FJ, soit celle qui se manifeste sous forme de cas humains isolés, sporadiques, que l'on appelle émergences endémiques. Le cycle zootonique selvatique assure la pérennité du virus dans les grandes forêts humides d'Afrique et d'Amérique. Le cycle est essentiellement animal en période d'épizootie, un important échange de virus a lieu entre les moustiques et les singes. Ces derniers ne peuvent être considérés comme des réservoirs de virus car leur virémie est très brève (2 à 9 jours) et suivie d'une immunité définitive mais plutôt comme des amplificateurs de sa circulation. Le mode de transmission en Amérique du Sud et en Afrique sont les mêmes, mais si dans le premier cas *Haemagogus spegazzini* et *Aedes leucocoelenus* sont les deux vecteurs principaux du cycle selvatique, en Afrique au moins douze espèces du genre *Aedes* peuvent intervenir dans ce cycle (21) En Amérique du Sud, les singes atteints de FJ meurent et les études effectuées sur les cadavres ont montré le passage du virus.

La reconstitution des populations simiennes est lente et il s'écoule plusieurs années avant que le virus ne réapparaisse.

En Afrique les singes ne meurent pas de FJ, mais acquièrent rapidement une immunité et ce sont leurs descendants qui assureront une nouvelle population réceptive de virus. Les vagues d'épizootie sont donc plus fréquentes et moins mobiles.

D'autre part, la transmission trans-ovarienne du virus chez le moustique (12) assure sa pérennité entre les périodes d'épizootie et même en saison sèche. L'analyse des cas sporadiques de FJ signalés chaque année, montre qu'ils apparaissent dans les régions de forêt très dégradée et galeries de savanes. La sédentarité dans ces zones rurales est favorable à l'endémisation de la maladie. La majorité des cas sporadiques passe inaperçue, et dans ces zones d'émergence du virus selvatique, un pourcentage élevé des autochtones possède des anticorps antiyamars.

Fièvre Jaune endémique (FJ rurale ou urbaine)

Un homme contaminé dans une zone selvatique , zone d'émergence, (21) va transporter le virus dans son village, et le risque d'épidémie va être important si à la présence du virus s'ajoute une densité élevée de vecteurs et une population réceptive (vaccination antiyamars insuffisante ou interrompue).

L'unique vecteur de la FJ urbaine en Amérique du Sud est *A. aegypti*. Il est aussi largement dominant en Afrique, mais certains vecteurs tels que *A. simpsoni* et *A. furcifer* participent indifféremment au cycle selvatique et au cycle urbain lorsque l'habitat est proche des zones forestières.

L'épidémisation des zones urbaines ou rurales par *A. aegypti* est liée au fait que ce moustique

réside de façon permanente ou saisonnière dans les gîtes peridomestiques, tels que réserves d'eau, vieux pneus etc.

Dès son introduction dans la zone réceptive (souvent par l'homme) le virus est propagé de l'homme à l'homme par les Aedes et l'épidémie s'étend rapidement.

2-1-4 REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE LA FIEVRE JAUNE

2-1-4-1 DANS LE MONDE

Actuellement la FJ persiste dans la zone équatoriale d'Afrique et d'Amérique. Pour des raisons mal connues, elle est absente d'Asie et d'Océanie, bien que la présence de moustiques aptes à la transmettre rende ces continents réceptifs. (17) voir schéma N° 1 et 2.

2-1-4-2 EN AMERIQUE

En Amérique on ne dénombrait en 1983 que quelques cas endémosporadiques de FJ. Les campagnes d'éradication des vecteurs et la vaccination ont considérablement diminué la fréquence de cette pathologie dans ces pays d'Amérique latine.

L'étude épidémiologique de la FJ dans ces différents pays montre que les campagnes d'éradication des moustiques sont souvent difficiles (zones selvatiques) et insuffisantes; la réinfestation étant toujours possible. Elles doivent être accompagnées d'une surveillance constante de la population mais surtout des campagnes massives et permanentes de vaccination, afin que les fractions de population non immunes ne deviennent pas la cible de nouvelles épidémies.

2-1-4-3 EN AFRIQUE

Pendant de nombreuses années, l'Afrique put croire qu'elle était à l'abri des épidémies de FJ, mais la violente épidémie de Diourbel en 1965 au Sénégal, suivie d'autres en Afrique de l'Ouest, a remis ce grave problème à l'ordre du jour.

Au Sénégal, jusqu'en 1927, année marquée par l'isolement du virus amaril, le pays fut touché par de graves épidémies. Elles se sont considérablement rarifiées après une sévère lutte antivectorielle. En 1940, la population est systématiquement vaccinée par scarification avec le vaccin de Dakar SN (17). En 1953, la maladie a pratiquement disparue du territoire. Cependant, ce vaccin engendrant parfois des complications encéphalitiques chez les jeunes enfants, la vaccination est supprimée chez ceux de moins de 10 ans, créant ainsi un foyer réceptif de sujets jeunes non immuns. BRES (18), en effet montre en 1962, que 57% seulement des enfants de

moins de 10 ans sont protégés contre 90% de la population adulte.

En 1965, une épidémie éclate à Djourbel (19,20,22), faisant entre 2 000 et 20 000 cas avec un taux de mortalité compris entre 11 à 44%. *A. aegypti* est reconnu comme étant le vecteur essentiel de cette épidémie.

En 1976 et 1978, on a observé d'importants foyers d'épizootie, en effet dans cet intervalle le taux de séroconversion des singes passe de 10 à 80%. Ces foyers d'épizootie ont disparu en 1979, mais le relevé épidémiologique de l'OMS No 43 du 26.10.84, signale une nouvelle épizootie chez les *Cercopithecus aethiops*, mais aucun cas humain de FJ n'a été déclaré. (22,25,47).

La Gambie, profonde enclave du Sénégal, n'est pas alertée par la forte épizootie régnant au Sénégal entre 1976 et 1978. Une nouvelle épidémie s'est déclarée en mai 1978 en Gambie, faisant 63 morts parmi les 271 cas cliniques. Elle se termine en janvier 1979. Cette épidémie est d'abord selvatique avec *A. furcifer taylori*, puis urbaine avec *A. aegypti*. La population est massivement vaccinée et ce pays a désormais une couverture vaccinale satisfaisante. (4)

Au Burkina Faso l'épidémie de 1969 a fait 44 morts parmi les 87 cas identifiés. De septembre à décembre 1983, 365 cas dont 286 décès, soit 80,3%, sont déclarés dans les campements peulhs et les petits villages proches des galeries forestières, très peuplées par les populations simiennes. Celles-ci ont sans doute joué un grand rôle dans cette épidémie. Le vecteur est *Aedes furcifer taylori* principalement. La faible densité d'*A. aegypti* et une campagne active de vaccination, ont protégé à plus de 80% les 700 000 habitants de la zone épidémique au sud-est et au centre-sud du pays. Cependant, en 1984, hors de cette zone, dans la région de Banfora, 17 cas de FJ de brousse sont signalés, avec 16 décès. (3,29,30). En 1985, 7 cas dont 3 décès sont répertoriés (3).

Au Ghana, pays voisin du Burkina Faso, entre 1969 et 1970, 319 cas de FJ sont observés, responsables de 79 décès. Le 20 août 1983, une nouvelle épidémie s'est déclarée et des cas sont observés jusqu'en novembre 1983. Parmi les 372 cas dénombrés, 201 sont mortels, soit 54%. Les vecteurs de cette épidémie ne sont pas clairement identifiés, *A. aegypti* étant présent dans de nombreux foyers, est soupçonné, mais aucun isolement viral n'a été possible. L'hypothèse d'un vecteur selvatique est plus vraisemblable. Aucun cas n'est signalé en 1984 (3,29,30).

En Ethiopie, entre 1960 et 1962, une grave épidémie a fait 30 000 morts parmi les 100 000 cas officiellement déclarés (certains avancent le nombre de 200 000 cas). Dans cette région, depuis l'épidémie de 1966 (350 cas), aucun nouveau cas n'est signalé.

Au Nigéria, lors de l'épidémie de 1969, 208 cas sont annoncés par l'OMS, mais on en a fait dénombrer une centaine de mille. Depuis, de 1970 à 1984, 55 cas sont signalés par l'OMS. Mais une récente épidémie éclate en mai 1987 dans l'état d'OYO faisant 214 décès parmi les 365 cas répertoriés. Parmi les 19 circonscriptions composant l'état d'OYO, 14 sont concernées mais principalement celle d'OGBOMOSHO. On soupçonne *A. aegypti* comme étant le vecteur de cette

épidémie. Une importante épidémie s'est produite entre septembre 1986 et janvier 1987 dans la circonscription d'OJU (Etat de Bénue) et dans l'arrondissement d'OGOJA (Etat de Cross-River), faisant 3 361 cas et 631 décès. Dans le cycle de transmission de cette épidémie, *A. africanus* selvatique a probablement joué le rôle de vecteur et l'homme celui d'hôte virémique (2).

En Sierra Leone, 130 cas sont déclarés lors de l'épidémie de 1975. Depuis aucun cas n'est signalé.

Au Mali, une épidémie de FJ éclate dans le cercle de KATI en 1969, faisant 21 cas. La vaccination de masse entreprise permet de circonscrire l'épidémie. Depuis cette date, le Mali est resté en marge de nouvelles épidémies. Mais malgré la surveillance épidémiologique, et la promptitude des vaccinations, la menace reste permanente à cause surtout de la récente épidémie du Burkina Faso en 1984 (3). Depuis en septembre 1987, le Mali a été soumis à une nouvelle épidémie touchant les cercles de Kati, Kolokani, Kangaba, Kita et le district de Bamako. Il s'agissait en fait d'émergence endémique de FJ ayant surtout frappé le village de Faledjé et l'arrondissement de Neguela dans le cercle de Kati et de Kita. Ce phénomène se constate très classiquement en zone de savane pré-forestière, dans la seconde moitié de la saison des pluies, là où vivent les populations sans protection immunologique. Du début (21-9-87) à la fin de l'épidémie (6-12-87), 303 cas ont été observés dont 144 décès. La transmission était de type selvatique (sauvage), avec prédominance d'espèces sauvages savaniques (*A. fuscifer taylori* et *A. metallicus*) (56).

Sur les 24 sérums envoyés à l'IP de Dakar, 15 montrent la présence d'IgM spécifiques anti-amarils, 5 sont douteux et 4 indiquent la présence d'antigènes amarils.

2-2 LA MENINGITE CEREBROSPINALE (MCS)

2-2-1 Rappel historique

- C'est en 1836 que la MCS est décrite pour la première fois à l'occasion d'une épidémie ayant frappé une garnison des Basses Pyrénées et gagné lors de déplacements de cette garnison toutes les villes traversées.

- En 1887, WEICHELBAUM, à Vienne, découvre un diplocoque en grain de café, gram négatif dans le liquide céphalo-rachidien de sujets atteints de MCS et démontre son pouvoir pathogène expérimental chez la souris.

- L'intervention de la ponction lombaire par QUINCKE en 1890 représente aussi une étape importante dans la connaissance des méningites purulentes. (40)

- Il a fallu attendre 1903 pour que WEICHELBAUM, ainsi qu'ALBRECHT et GHON, arrivent à établir avec certitude que le méningocoque était l'agent pathogène de la MCS.

- En 1908, FLEXNER et JOBLING d'une part, DOPTER à l'IP d'autre part, préparent

un sérum antiméningococcique. La découverte de quatre variétés antigéniques de méningocoque permet la préparation de sérums polyvalents.

- C'est en 1911 que DEBRE R. dans sa thèse puis, NETTER A. et DEBRE A. dans leur ouvrage : " La Méningite Cérébro-spinale " , contribuent à l'étude épidémiologique, clinique et thérapeutique de la maladie.

- En 1933 DOMACK découvre la sulfamidochrysoïdine synthétisée en France sous le nom de Rubiozol*, et en 1943, MARTIN et SUREAU insistent sur l'avantage des associations sulfamidées.

- C'est en 1940 que la pénicilline découverte par FLEMING en 1929, est employée à Oxford par FLOREY, CHAIN et collaborateurs, contre la méningite.

- En 1945, la streptomycine découverte par WAKSMEN permet son utilisation plus anodine que celle de la pénicilline par voie intrarachidienne.

- Dès 1948-1949, le chloramphénicol s'est révélé comme un des antibiotiques les plus actifs, remarquable par son excellent pouvoir de diffusion dans les espaces sous-arachnoïdiens. (36). La MCS est une maladie ancienne bien que relativement connue récemment en Afrique.

- En 1805, elle éclate en Europe, mais aussi dans le Massachusset, dans le Kentucky et le Connecticut (Amérique du Nord).

- De 1837 à 1851, elle règne dans les pays scandinaves, mais aussi aux Etats-Unis.

- La poussée de 1861-1866 est commune à l'Irlande, l'Allemagne et les Etats Unis.

- De 1896 à 1903, la maladie touche l'Europe, les U.S.A et l'Algérie.

En 1904, la MCS cause 2 775 cas à New-York avec une mortalité globale de 63/100 000 habitants. (40). En 1905, l'Allemagne signale 3 782 cas. De 1908 à 1910, la France, l'Irlande et l'Ecosse sont touchées mais aussi l'Algérie et Jérusalem et la maladie fait pour la première fois son apparition en Amérique du Sud. Il est vrai qu'elle existait bien avant les dates citées ci-dessus. Dès le début du XX ème siècle, et dans le prolongement de la sérothérapie de ROUX, YERSIN et BEHRING, on observe un abaissement de la mortalité de 80 à 20 % environ, induite par le sérum antiméningococcique. (40)

Alors quatre sérotypes sont reconnus : A,B,C et D, qui exigent des sérums spécifiques pour le traitement. Avant la Seconde Guerre mondiale les sulfamides voient le jour. Ils supplantent le sérum antiméningococcique depuis 1960. LAPEYSSONNIE a fait la mise en garde concernant l'apparition d'une sulfamidorésistance et d'une antibiorésistance. Cette prophétie s'est confirmée dans les années qui ont suivi.

En 1962-1969, sont découverts d'autres sérotypes : X,Y, Z, Z', W 135 et 29 E, en Amérique et en Europe. Ainsi LAPEYSSONNIE a émis l'idée de la recherche d'un vaccin antiméningococcique

pour enrayer cette maladie qui fait des ravages dans le monde, et notamment en Afrique. Depuis 1907 des essais de vaccination sur l'homme sont en expérimentation. Actuellement les vaccins antiméningococciques A et A+C sont mis en pratique en Afrique et au Brésil.

2-2-2 Description sommaire de la maladie.

La MCS est une maladie aiguë caractérisée par un début brusque avec fièvre, céphalées intenses, nausées et vomissements, symptômes d'irritation méningée et rarement en Afrique une éruption pétéchiale. (40). Le délire et le coma peuvent survenir rapidement. Occasionnellement des cas foudroyants se produisent avec collapsus et choc dès le début.

2-2-3 Mode de transmission.

La transmission se fait par projection de gouttelettes de PFLUGGE et par contact direct avec la personne infectée. La transmission indirecte est moins importante du fait de la fragilité du méningocoque aux changements de température. (40)

2-2-4 Répartition géographique de la MCS.

2-2-4-1 Dans le monde

Endémique ou épidémique, il n'y a pas de liste à sa distribution géographique. De grandes épidémies sont survenues à des intervalles irréguliers. C'est surtout une maladie qui frappe avec prédilection les enfants et les adultes jeunes. Elle est endémosporadique dans les zones tempérées d'Europe et d'Amérique du Nord. Certains facteurs interviennent dans le déclenchement des affections méningococciques :

- saisonnier (fin de l'hiver en France, saison sèche en Afrique)
- mauvaises conditions d'hygiène (surpeuplement)
- surmenage (physique ou intellectuel)
- association aux diverses viroses et bactérioses.

En France les chiffres officiels montrent qu'il y a eu dans les années 1962-1972, 500 à 1 500 cas de MCS. De 1962 à 1972, la létalité a varié de 14,1 à 6,4. (40)

En Belgique, la situation s'est aggravée depuis 1969. De 30 à 50 cas environ en 1959 et 1968, on est passé à 131 cas en 1969, 352 en 1970, 518 en 1971 et 519 en 1972, soit un indice de morbidité de 5,34/100 000 habitants (40).

Aux Etats Unis, des poussées épidémiques se manifestent tous les dix ans. Les groupes d'âge les

plus atteints sont constitués par les jeunes enfants d'abord (1 à 5 ans) et ensuite les adolescents de 15 à 19 ans et de 20 à 24 ans, mais surtout chez les jeunes recrues. Actuellement grâce à la vaccination systématique des recrues depuis 1971, les cas de méningite disparaissent.

En Europe c'est le séro-groupe B qui prédomine, par contre aux Etats Unis, c'est le séro-groupe C le plus fréquent (40).

2-2-4-2 En Afrique

De violentes et imprévisibles flambées traversent les régions pendant bon nombre de mois. La localisation bien particulière de la MCS survient dans une zone écologique qui s'étend de l'Atlantique à la Mer rouge, limitée par les isohyètes 300 et 1 100. Cette zone est représentée de la Mauritanie à l'Ethiopie sur environ 10 millions de km². Dans cette zone d'Afrique la situation est grave : plus de 800 000 cas dont 150 000 décès depuis 1939 jusqu'en 1963 dans cinq pays totalisant 35 millions d'habitants (40).

En Afrique du Nord on peut citer l'épidémie de Fès (Maroc) 1966-1967, avec 2 377 cas et 171 décès, soit une létalité de 7% (40).

Dans les pays de l'Ouest, on a pu classer deux groupes :

- le premier groupe renfermant la Côte d'Ivoire, la Guinée et la Mauritanie avec une incidence faible de la maladie
- le deuxième groupe constitué par le Sénégal, le Mali, le Burkina Faso et le Niger où l'incidence est plus élevée avec des épidémies à intervalles irréguliers.

Il existe des variations dans les états de l'O.C.C.G.E. où on déclare :

- * 18 000 cas en 1962
- * 5 000 à 7 000 cas de 1963 - 1968
- * 20 000 cas en 1969
- * 40 000 cas en 1970

Ces différentes années correspondent à des épidémies dans certains pays :

- 15 800 cas au Niger en 1962
- 11 600 cas au Mali en 1969
- 11 971 cas au Niger en 1970
- 19 960 cas au Burkina Faso en 1971 (40).

Durant l'année 1974-1975, la maladie a été modifiée dans 31 pays avec une intensité variable.

Depuis les deux dernières épidémies, en 1961-1962 (68 313 cas) et en 1969-1970

(74 765 cas) dans les six pays de la ceinture, la situation est demeurée stable au Tchad, au Sénégal et au Burkina Faso. Une poussée épidémiologique est notée au Niger en 1975 avec un taux de morbidité le plus élevé (78/100 000 habitants) et un taux de létalité le plus bas (5%).

D'autre part, le Mali a le taux de morbidité le plus bas (5,6/100 000 habitants), avec le taux

de létalité le plus élevé (31%) (40) . Pendant l'année 1975-1976, parmi 31 pays notifiant régulièrement les cas de MCS, les six pays de la ceinture méningitique (Tchad, Mali, Niger, Nigéria, Sénégal, Burkina Faso) ont déclaré 11 691 cas, soit réellement 3/4 du total. Le taux de létalité est d'environ 10%. Le Mali est le premier pays africain à recevoir le vaccin sérotypique "A" (40), tandis que dans les pays de la ceinture, les mesures de lutte continuent. Le taux de morbidité a une tendance relative à la baisse, contrairement aux autres pays hors de la ceinture. La plus grande incidence pendant l'année 1975 est notée au Togo et en Zambie, avec respectivement 11,5 et 17,7 cas pour 100 000 habitants. Le taux de létalité varie de 2 à 38 % dans l'ensemble des pays hors de la ceinture méningitique. (40) L'incidence totale en général dans une région africaine déterminée dépasse rarement 30/100 000 habitants (40). Dans les pays de la ceinture la côte d'alerte est atteinte à partir d'un malade sur 1 000 habitants.

La létalité est de 10% quelle que soit la tranche d'âge jusqu'à 30 ans. Au delà, elle est augmentée. En climat tempéré, si c'est le groupe d'âge des nourrissons et des jeunes enfants qui constitue la cible de la maladie, en Afrique, c'est le groupe d'âge 5-15 ans qui représente 50 % des malades. Le caractère saisonnier des recrudescences est le plus frappant. Les premiers cas apparaissent au début de la saison sèche, l'acmé est atteinte en mars-avril, et en mai-juin les cas commencent à se rarifier. (moment où tombent les premières pluies).

En Afrique, c'est surtout le méningocoque A qui est le plus souvent cause d'épidémie, alors qu'en Amérique il existe le sérotype C et en Europe le B.

2-2-4-3 AU MALI

- Incidence en rapport avec le climat et la démographie.

Dans les zones soudano-sahéliennes, le climat est tropical, fondé sur l'alternance d'une saison pluvieuse (de juin à octobre, avec maximum en août) et d'une saison sèche. La hauteur des pluies diminue du sud (100-110mm) au nord (700mm). Dans les zones sahéliennes les précipitations beaucoup plus faibles deviennent irrégulières (600-300 mm). Dès que l'on atteint l'isohyète 200 mm, on pénètre dans les régions désertiques où la saison sèche s'étend pratiquement sur toute l'année et où la MCS a le taux de létalité le plus élevé dans le pays. La population est irrégulièrement répartie. La population est très dense dans les régions occidentales (vallée moyenne du Niger entre Bamako et Gao) alors que la moitié nord est presque vide. Le surpeuplement des régions occidentales explique probablement l'élévation du taux de morbidité observé dans ces régions.

- Répartition régionale de la MCS.

En 1968, il y a eu une poussée épidémique dans la région de Kayes. Les autres régions ont eu un taux insignifiant, à moins de 15/100 000 habitants dans l'ordre décroissant : Bamako, Gao, Mopti, Sikasso, Ségou. L'épidémie de 1969 a atteint la moitié du pays, notamment les régions de

Bamako, Ségou et Kayes, avec une morbidité de 218/100 000 habitants, contre 20/100 000 en 1968. La région la plus touchée est celle de Bamako qui a multiplié son taux de 1968 par 60; ensuite viennent Ségou, Kayes, Sikasso, Mopti et Gao. En 1971, Bamako entre dans la période endémo-sporadique avec un taux à 74/100 000 habitants. La région de Sikasso a un taux de 2/100 000 habitants en 1968. Contrairement aux autres régions (Bamako, Ségou, Kayes), elle est épargnée par l'épidémie de 1965, mais on assiste à l'augmentation du taux de morbidité de 1969 à 1970, en opposition aux trois premières régions ci-dessus nommées. La particularité de cette région est qu'au lieu d'une baisse progressive de la morbidité, on assiste à sa brusque montée de 1972 à 1973.

Après l'épidémie de 1969, une nouvelle flambée voit le jour en 1981 faisant 4 601 cas et 498 décès (40). Les autres années n'ont pas connu d'épidémie. Les années 1969 et 1981 sont les plus critiques puisqu'aussi bien pour l'ensemble du Mali que pour Bamako, les cas sont 4 à 10 fois plus nombreux que la moyenne. En 1985 - 1986 les cas déclarés de méningite ont sévis sur le mode endémique, s'étendant tout le long de l'année avec des flambées de février à avril. Pendant ces périodes d'endémie le *Neisseria meningitidis* A et C ne semble pas être le seul agent en cause d'après les études non publiées de l'INRSP et de la DEP. Il s'agirait surtout de méningites à hémophilus ou à pneumocoque. En période où la MCS sévit sur le mode endémique, l'incidence pour 100 000 habitants tourne autour de 10 à 15% avec une létalité à 14% (40).

- Incidence des MCS selon les régions.

Le relevé épidémiologique annuel de la DEP (1986) (55) met en évidence une très forte incidence à Bamako s'expliquant par un meilleur recueil de données, mais aussi par les mauvaises conditions de l'habitat et de la forte concentration urbaine. L'indice du district de Bamako est 3 fois et demi plus élevé que la moyenne nationale. De même, l'incidence est très élevée en 7^{ème} région (2 fois la moyenne nationale) en raison des nombreux cas enregistrés à Menaka (55). La moyenne nationale a subi une diminution par rapport à l'année 1985 (15,4 pour 12,92 en 1986). Au niveau des cercles, ce sont Menaka, Kangaba, Kadiolo et la commune IV de Bamako qui ont l'incidence la plus élevée.

- Taux de morbidité (nombre de décès pour 100 000 habitants) au Mali.

Les taux de mortalité sont aussi très variables. A Bamako, la situation est très mauvaise, puisqu'on note un taux presque 4 fois supérieur à la moyenne; cela est surtout dû au grand nombre de décès qui ont lieu au lazaret. L'importance du taux de morbidité à Gao est lié à la situation de Menaka où de nombreux nomades cherchent refuge. Ce sont des sujets vulnérables qui justifient une vaccination préventive, surtout quand ils sont hébergés dans des camps.

En 1985, le taux moyen de mortalité pour le pays est légèrement supérieur (2,26), dû au taux élevé de Bamako (10,6/100 000 habitants). Au niveau des cercles, ce sont Menaka

(17,4/100 000 habitant soit 10 fois plus que la moyenne nationale), Kolondieba, Kadiolo, Kangoba et Bourem qui ont le taux de létalité le plus élevé (de 2,6 à 2 fois la moyenne nationale).

- Taux de létalité (nombre de décès pour 100 habitants).

La situation est à peu près identique pour toutes les régions mais on note une situation anormale à Bamako (16,5 %) où la plupart des décès ont lieu au lazaret. A Menaka, zone d'accès difficile, à couverture sanitaire faible, le problème est différent mais peut être réglé par une vaccination systématique de toute "les populations flottantes". Il doit en être de même pour toutes les populations vivant dans les zones sinistrées d'accès difficile. La moyenne nationale en 1986 (14,42 %) est presque équivalente à celle de 1985 (14,7%).

- Distribution de MCS par groupe d'âge.

Il ressort de différentes études, notamment celles de NIENTAO A.I. dans sa thèse, que le groupe d'âge de moins d'un an, de par son état immunitaire (instabilité de la résistance immunitaire par insuffisance ou manque de production d'anticorps antiméningococciques) serait le plus touché. Au cours d'une étude effectuée dans les régions de Bamako et Koulikoro en 1970, par Yvoncler BURIAN, il ressort que la fréquence des sérotypes responsables de la maladie, était la suivante :

- 55 % du sérotype A (43 cas)
- 17,9% du sérotype B (14 cas)
- 16,7% du sérotype X (13 cas)
- 7,7% du sérotype Y (6 cas)
- 2,6% du sérotype C (2 cas).

L'étude a porté sur 2 581 sujets, et c'était pour la première fois qu'ont été isolés au Mali, les sérogroupe X et Y .

III YACIN ANTIAMARIL

3-1 Le virus

3-1-1 Classification

Le virus amaril est un arbovirus du groupe B du genre flavivirus. Jusqu'en 1984 le groupe flavivirus appartenait à la famille des togaviridae, cependant l'étude approfondie des caractères biochimiques et morphogénétiques de ces groupes a conduit " l'International Committee of Taxonomy of Viruses" à créer la famille des flaviviridae, dont désormais fait partie le virus de la FJ (23).

3-1-2 Morphologie et Structure antigénique

Le virus sphérique enveloppé mesure de 38 à 45 nm de diamètre. Il est constitué d'une nucléocapside contenant une molécule d'Acide Ribonucléique (ARN), monocaténaire, positive, donc infectieuse. Son poids moléculaire est de $3,8 \times 10^6$ daltons, ce qui correspond environ à 11 000 bases. L'enveloppe glycoprotéolipidique contient une glycoprotéine E, de poids moléculaire au moins égal à 50 000 daltons.

3-1-3 Réplication

Le virus se multiplie dans des cellules de mammifères ou de moustiques. Le réticulum endoplasmique est le lieu de prédilection de la réplication et de la maturation virale. Le cycle de multiplication du virus est de l'ordre de 40 heures et a lieu 10 à 20 heures après l'infection.

3-1-4 Topotypes

Des variations génétiques et immunochimiques peuvent exister entre des souches de virus géographiquement différentes et épidémiologiquement distinctes. Les variations génétiques ainsi définies sont liées à l'ère géographique étudiée. Ils sont dénommés topotypes (23). Les analyses immunochimiques montrent que les souches sud-américaines se différencient des souches africaines par leur glycoprotéine E. L'étude de la virulence des différents topotypes sur le souriceau SWISS de 8 jours montre que l'on peut les différencier par leur pouvoir pathogène, seules les souches sud-américaines tuent le souriceau après inoculation par voie sous-cutanée et intra-péritonéale (37).

3-2 Le vaccin amaril Pasteur thermostable.

3-2-1 Production et contrôle

3-2-1-1 La souche

-Production

La souche la plus utilisée pour la préparation des vaccins contre la FJ et la seule reconnue par l'OMS a pour origine le serum virulent d'un singe infecté par le virus ASIBI en 1933.

Au cours des décennies qui ont suivi, les travaux se sont succédés pour l'obtention des souches d'abord sur le tissu embryonnaire de souris puis sur tissu embryonnaire de poulet.

-Au 204^{ème} passage, la souche inoculée par voie cérébrale chez le singe se révèle suffisamment atténuée.

-Au 221 ème passage, en 1937, un premier Seed lot NY 75 est constitué pour la fabrication du vaccin(51).

-Au 228 ème passage, en 1951, les Américains préparent la semence COLUMBIA 88, souche mère de cellules actuellement utilisées dans le monde(en particulier ROCKFELLER.

-Au 232 ème passage, la semence première américaine AB 237, est sélectionnée par la "National Drug Company", et quelques unes de ces ampoules ont permis à l'IP la fabrication des vaccins 66.6 et 73.23. Les recommandations de l'OMS sont très strictes sur l'utilisation des souches, un seul passage de S1 (lot de semence primaire) à S2 (lot de semence secondaire) et un seul passage de S2 au vaccin.(6)

L'expérience montre que des passages supplémentaires risquent d'entraîner un retour à la neurovirulence (14).

En 1966, HARRIS démontre que les semences sont contaminées par le virus de la leucose aviaire (4). Ce virus infecte les élevages de poulets et, est donc présent dans les oeufs embryonnés servant à la culture du virus de la FJ. Désormais on élève des poulets sans leucose, en les isolant du milieu extérieur. Les oeufs et les embryons obtenus par la suite sont sans leucose(Leucose Free: LF). En 1979 et 1981, l'OMS recommande l'utilisation de semence Leucose Free et la culture sur oeufs embryonnés Leucose Free(4). En 1981, le Professeur HANNOUN, à partir de la souche AB 237, prépare des semences primaires IP F1, et secondaires IP F2, débarrassées du virus de la leucose aviaire (4).

- sans addition de serum (4)

- sans retour à la neurovirulence(4)

- sans modification des 42 oligonucléotides dénombrables(4)

- avec un seul passage supplémentaire sur embryon de poulet.

Ainsi, depuis 1981, le vaccin amaril Pasteur est produit à partir d'une souche Leucose Free et cultivé sur œufs embryonnés Leucose Free. Les semences primaires et secondaires lyophilisées sont conservées à -70° C.

- Contrôles

Les lots de semences primaires et secondaires sont contrôlés conformément aux normes décrites par l'OMS dans son rapport technique N° 594, 1976.

- Stérilité : les lots de semence sont soumis à un contrôle de stérilité conformément aux indications de la pharmacopée française.
- Inocuité sur le singe : l'étude est destinée à déterminer les degrés de viscérotropisme et de neurotropisme et d'immunogénicité produits
- Inocuité sur le cobaye : l'épreuve est réalisée sur deux cobayes (administration de 4 ml de semence équivalente à au moins 10 doses humaines par voie intrapéritonéale) Les animaux doivent rester sains pendant 21 jours.
- Vérification de l'absence du virus de la leucose aviaire. Contrôle effectué par l'épreuve COFAL.

3-2-1-2 Les œufs embryonnés.

Ils servent à la préparation de la suspension virale concentrée provenant d'un élevage régulièrement contrôlé pour vérifier l'absence des agents pathogènes spécifiquement aviaires. Les contrôles effectués sont les suivants :

- vérification de l'absence de salmonelles
- vérification de l'absence de mycobactérium avium
- vérification de l'absence du virus de la leucose aviaire
- vérification de l'absence du virus de la variole aviaire.

3-2-1-3 Fabrication de la suspension virale concentrée et contrôles.

- Production.

Les conditions générales de fabrication sont conformes aux normes recommandées par l'OMS dans ses rapports techniques N° 323 (1966) et N° 594 (1976).

INCUBATION	Les oeufs fécondés sont incubés pendant 7 jours à 37.5°C (ils sont mirés au 5ème et 7ème jour)
INOCULATION	D'une suspension virale obtenue par réhydratation de une ou plusieurs ampoules de semences secondaires IP F2.
INCUBATION	Des oeufs pendant 4 jours à 37°-37.5°C Mirage
RECOLTE ET TRAITEMENT DES EMBRYONS	Les embryons récoltés sont additionnés d'eau distillée et broyés . Centrifugation et récolte du surnageant de pulpe embryonnaire .
SUSPENSION VIRALE CONCENTREE	Conservation à -70°C .

Schéma de production du vaccin amaril (schéma n° 4)

- Contrôles.

Les embryons d'un lot d'oeufs sont rassemblés par "récolte", qui est alors soumise aux épreuves de stérilité bactérienne et fongique. Les récoltes stériles sont réunies et sont l'objet des contrôles suivants:

- vérification de l'absence de:

* mycobactérium avium

* mycoplasme

* virus de la leucose aviaire.

- vérification de l'activité sur cellules PS, exprimée en unités de formation de plages (UFP)

3-2-1-4 Obtention du lot de préparation et contrôles.

- Principe de fabrication

Suivent les présentations à préparer (1,5,10,20 ou 50 doses), un nombre suffisant de récoltes, pour obtenir un minimum de 1 000 DL50 par dose, selon les recommandations de l'OMS, est décongelé et additionné de solution stabilisante et d'eau pour préparation injectable.

Cette préparation est répartie en ampoules et lyophilisée.

- Contrôles

- * Aspect du lyophilisat et du vaccin réhydraté
- * Stérilité bactérienne et fongique
- * Absence de mycoplasmes
- * Identification sur cellules PS
- * Activité sur cellules PS, l'équivalence en DL50 sur souris par dose humaine doit être de 1 000 minimum.

$$\text{Log DL 50} = \text{Log UFP} - 0,8$$

- * Inocuité sur cobayes (10 doses injectées à 2 cobayes) durée d'observation 21 jours.
- * Epreuve sur souris : 1 dose de vaccin injectée à 5 souris. Durée d'observation 7 jours.

3-2-2 Utilisation du vaccin

3-2-2-1 présentation

- Boite de 1 ampoule de 1 dose + seringue de 0,5ml de solvant
- Boite de 10 ampoules de 5 doses+ boîte de 2,5ml de diluant
- Boite de 10 ampoules de 10 doses+ boîte de 10 flacons de 5ml de diluant
- Boite de 10 ampoules de 20 doses+ boîte de 10 flacons de 10ml de diluant
- Boite de 10 ampoules de 50 doses+ boîte de 10 flacons de 25ml de diluant.

Dans les cas de présentations multidoses, les ampoules ou les flacons de diluant sont fournis séparément.

3-2-2-2 Composition

Chaque dose de 0,5ml de vaccin reconstitué contient:

- suspension lyophilisée en milieu stabilisant de virus amaril vivant atténué,(souche 17D exempte de leucose aviaire)

-Corticothérapie: Il est recommandé d'attendre 15 jours après l'arrêt de la corticothérapie pour procéder à la vaccination.

-Transfusion sanguine et injections d'immunoglobulines: La vaccination doit être différée de six semaines après une transfusion sanguine ou une injection d'immunoglobulines.

3-2-2-6 Posologie:

- La primovaccination comprend l'injection sous-cutanée d'une dose de 0,5ml de vaccin reconstitué.

- Les rappels: Les règlements internationaux de santé exigent une injection de rappel de 0,5ml de vaccin tous les 10 ans(27).

3-2-2-7 Mode d'emploi

-Vaccin unidose :

Reconstituer soigneusement le vaccin en injectant le diluant contenu dans la seringue dans l'ampoule contenant le vaccin lyophilisé. Après complète dissolution, le vaccin est réintroduit par aspiration dans la seringue et prêt à être injecté.

-Vaccin multidose:

La quantité de diluant nécessaire à la reconstitution du vaccin est:

- * 2,5ml pour les ampoules de 5 doses
- * 5 ml pour les ampoules de 10 doses
- *10 ml pour les ampoules de 20 doses
- *25 ml pour les ampoules de 50 doses

Reconstituer le lyophilisat contenu dans l'ampoule (vaccin) avec une petite quantité de diluant. Agiter et ajouter la suspension ainsi obtenue à la quantité de diluant restant. Avant d'être administré, le vaccin reconstitué sera vigoureusement agité.

Les présentations multidoses peuvent être administrées avec un injecteur sans aiguille.

Le vaccin sera injecté par voie sous-cutanée. Le vaccin reconstitué devra être injecté dans les 3 heures qui suivent la reconstitution .

3-2-2-8 Conservation et durée de validité

Le vaccin amaril Pasteur thermostable doit être conservé à une température comprise entre +2°C et +8°C . Dans ces conditions , la durée de validité du vaccin est de :

- 36 mois pour la présentation multidose
- 30 mois pour la présentation unidose.

En cas de rupture de la chaîne de froid , différentes études ont montré que le vaccin amaril Pasteur n'était pas altéré après un séjour de 2 semaines à +37°C ou de 6 mois à +20-25°C.

3-2-2-9 Thermostabilité

En 1971, une expérimentation de ROBIN et al (50), sur 8 lots de vaccin anti-amaril , commercialisés, préparés sans substances protectrices et soumis à différentes températures a permis de tirer certaines conclusions: Les vaccins lyophilisés se conservent en moyenne 6 mois à +4°C et sont encore utilisables au maximum après 3 mois à +22°C et 2 semaines à +37°C . A cette époque la thermosensibilité du vaccin anti-amaril était un grave problème, toute rupture de la chaîne de froid (incident fréquent en zone tropicale), risquait d'entraîner une perte d'immunogénicité du vaccin .

Pour pallier à cet inconvénient, le professeur BARME a mis au point une solution stabilisante qui permet désormais de produire un vaccin amaril Pasteur thermostable(16).

Des études ont montré que le vaccin amaril Pasteur thermostable a conservé toute l'efficacité du vaccin amaril classique, mais il est désormais remarquablement adapté aux conditions climatiques des pays tropicaux dans lesquels il est utilisé(16).

IV VACCIN ANTIMENINGOCOCCIQUE A+C4-1 Le germe

Les méningocoques sont des cocci gram négatifs, associés en diplocoques ou en amas, appartenant au genre *Neisseria*, cultivant sur milieux spéciaux à +37°C. Les quatre souches de méningocoque servant à la préparation des vaccins sont:

- Neisseria méningitidis*: groupe A souche A4 de BRANHAM S. (Chicago)
- Neisseria méningitidis* groupe C souche C11 du "ROCKFELLER INSTITUTE"(NY)
- Neisseria méningitidis* groupe Y slaterus 63 064 (Institut Mérieux 2261)
- Neisseria méningitidis* groupe W135 souche 2263 de l'Institut Mérieux(.).fig N° ..

La structure et la composition des antigènes de la capsule des méningocoques appartenant aux divers sérogroupes sont actuellement assez bien connus et schématiquement on rassemble en trois classes les polysides méningococciques. (Voir tableau n°6)

TABLEAU I
Nature chimique des polysides spécifiques de groupe

Classe	Groupe	Résidu constitutif	Liaison	Références
I	A	3 O-Acétyle 2 Acétamido 2 Déoxy D Mannopyranose 6 phosphate/2 Acétamido 2 Déoxy D Mannopyranose 6 phosphate (7 : 3)	α (1 - 6) P-diester	Liu et al. (1971 a) Bundle et al. (1974 b)
	D	N Acétyl Glucosamine 6 Phosphate		Prost (1971)
	X	N Acétyl D Glucosamine 4 Phosphate	(1 - 4) P-diester	Prost (1971). Bundle et al. (1974 a)
	Z	N Acétyl Glucosamine 3 (4) Phosphate		Prost (1971)
II	B	Acide 5-N Acétyl neuraminique	α 2 - 8	Prost (1971), Liu et al. (1971 b)
	C	Acide 5-N Acétyl 7 (8) O-Acétyl neuraminique	α 2 - 9	Bhattacharjee et al. (1975)
III	Y	(α D 3 (4) O-Acétyl Glucopyranosyl (1 \rightarrow 4) Acide D - N Acétyl 7 O-Acétyl neuraminique	α 2 (ANAN) 6 (Glucose)	Bhattacharjee et al. (1976)
	W135	(α D Galactopyranosyl (1 \rightarrow 4) Acide β D) N acétylneuraminique)	α 2 (ANAN) 6 (Galactose)	Bhattacharjee et al. (1976)
III'	Z'	N Acétyl Galactosamine - Acide 3 déoxy (29e) D Mannoctulosonique		Bhattacharjee et al. (1974)

(In : A: Keundjian : Production de polysides méningococciques vaccinants après culture en masse - Mémoire pour le DEA - travail effectué au service de Biologie moléculaire de l'IMTSSA (Pr. Nicoll) - 1981).

4.2. Constitution de la paroi du méningocoque

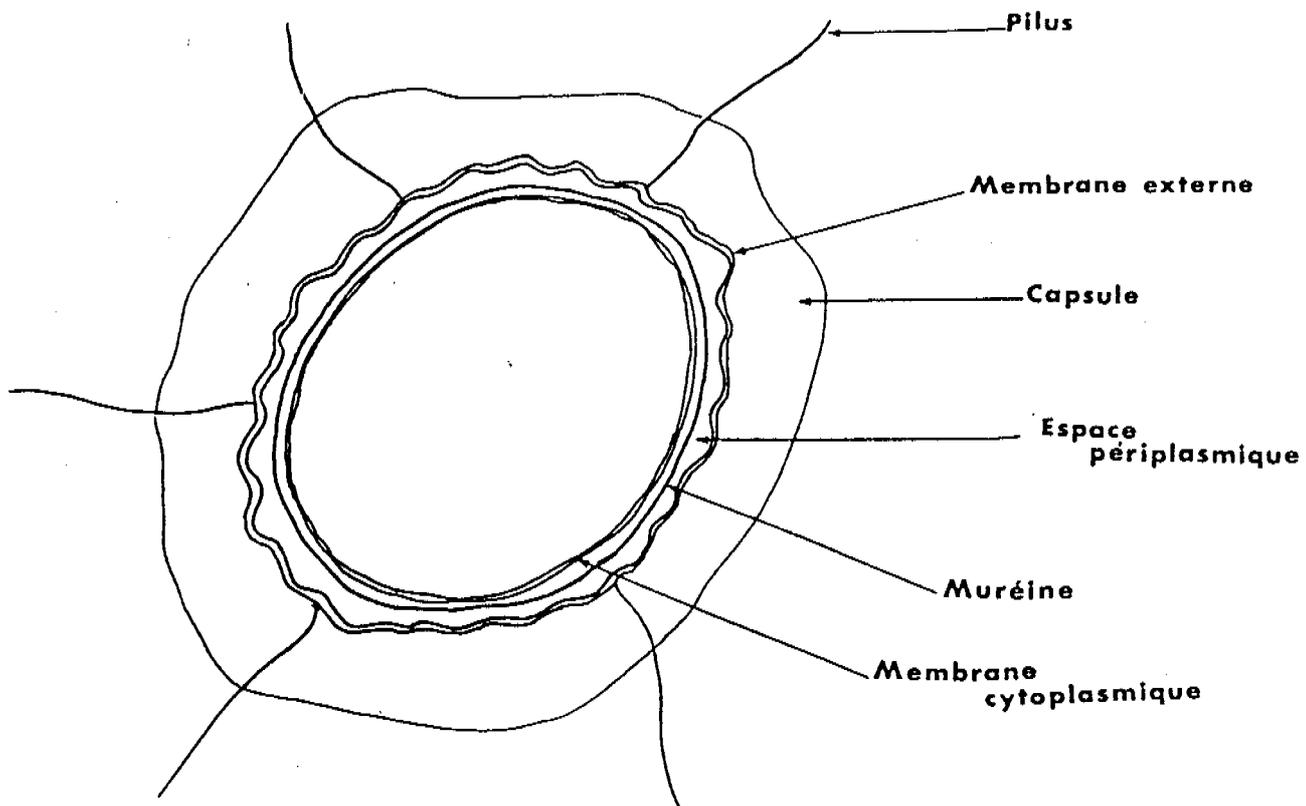


FIGURE 1 : Constitution de la paroi du méningocoque (représentation schématique)

Le schéma ci-dessus représente de façon très schématique la constitution de la paroi du germe :

- En profondeur, se trouve la membrane cytoplasmique, limitant le protoplasme bactérien
- Immédiatement au-dessus, dans l'espace périplasmique, se situe une couche qui représente la saccule de muréine et le substrat de lysozyme (52)
- Puis viennent successivement la membrane externe de structure trilamellaire et une enveloppe capsulaire,
- Enfin certaines souches sont porteuses de pili.

Les systèmes antigéniques du méningocoque sont supportés par des espèces moléculaires constitutives de la paroi. On distingue schématiquement trois systèmes antigéniques, à priori génétiquement indépendants :

- Des polysaccharides capsulaires qui déterminent les sérogroupes.
- Des lipopolysaccharides (LPS)
- Des protéines membranaires qui ont permis de définir partiellement des sérotypes.

Pour être complet, il faut y ajouter la présence d'un antigène commun, qui est vraisemblablement un polysaccharide de masse moléculaire inférieure à 6000 daltons (38) et de protéines constituant les pili.

Ces différents systèmes antigéniques servent à déterminer les sérogroupes désignés par des lettres majuscules, et les sérotypes désignés par des chiffres.

4.3. Les sérogroupes

Il s'agit de polysaccharides acides du fait de leur polarité, ayant la signification de capsule d'où la dénomination de polysaccharides capsulaires qui leur est couramment attribué.

Décrits dès 1933 par RAKE et SCHERP, ils ont été particulièrement étudiés depuis 1968.

Ces polysaccharides sont pour la plupart des homopolymères soit d'osamines phosphates soit d'acides sialiques (41). Neuf sérogroupes sont actuellement reconnus : A, B, C, D, X, Y, Z, W135 et 29E.

Leur constitution chimique est bien connue. A ces 9 sérogroupes, il faut rajouter 3 qui ont été décrits par des auteurs chinois (22) : les sérogroupes H, I et K dont les polysaccharides ont été isolés et partiellement caractérisés par TIEJESMA (53) qui a montré qu'ils étaient distincts de ceux des autres sérogroupes.

Le polysaccharide du groupe H est composé de galactose, glycérol partiellement O-acétylé (75%), et de phosphates ; Ceux des groupes I et K sont des osamines N-acétylées (Hexoses, Heptoses ou Octoses) dont la différence réside dans le type de fixation entre les unités répétitives.

4.4. Préparation des vaccins

Les vaccins polysaccharidiques pour le moment sont dirigés contre les méningocoques des sérogroupes A, C, Y et W135. En ce qui concerne le méningocoque du groupe B, dont le polysaccharide n'est malheureusement pas antigénique, on s'oriente vers un vaccin protéique.

La technique de préparation du polysaccharide vaccinant a été mise au point au Walter Reed Army Institute of Research par GOTSCHLICH et Coll (32) et industrialisée par AYME et Coll à l'Institut Mérieux (14).

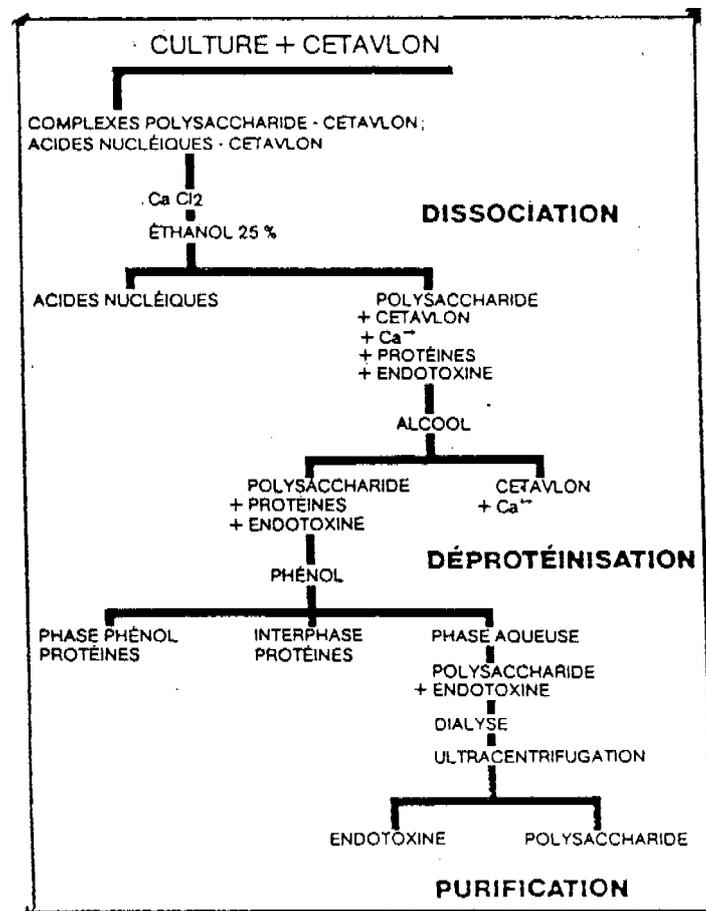
La souche bactérienne va être d'abord cultivée en milieu solide de Mueller-Hinton puis transférée en milieu liquide de Frantz. A partir de précultures d'un certain volume on vaensemencer des fermenteurs d'une capacité de 100 à 1200 litres selon les circonstances.

L'extraction des polysaccharides polyanioniques de surface à partir des surnageants de culture est fait par précipitation avec un tensio-actif cationique (Cetavlon*).

Les acides nucléiques sont éliminés par précipitation alcoolique, les protéines par traitement au

phénol à froid, l'endotoxine par ultracentrifugation. Les polysaccharides ainsi purifiés sont repris en solution lactosée avant d'être lyophiliser (53)

Voir schéma ci-dessous



4.5. Stabilité des vaccins

Les vaccins méningococciques A,C,Y et W135 pour être antigéniques doivent être constitués de polysides spécifiques purifiés, polymérisés suffisamment pour que leur poids moléculaire atteigne ou dépasse 100 000 daltons.

Les premières préparations, reprises en solution de mannitol, étaient très instables à température ordinaire, même lyophilisées. Il fallait les cultiver de -20°C à -30°C pour qu'elles ne se dépolymérisent pas. Cette condition impérative n'a pas empêché la réussite de vastes campagnes de vaccinations comme celle du Brésil en 1978.

Cependant l'avènement du lactose (53) comme support de lyophilisation des polysides a autorisé dorénavant la conservation des vaccins méningococciques lyophilisés de $+4^{\circ}\text{C}$ à $+8^{\circ}\text{C}$ pendant trois ans en remplacement du coûteux -20°C à -30°C .

Reconstitué le vaccin se conserve pendant un mois à $+4^{\circ}\text{C}$ et pendant 8 heures à $+37^{\circ}\text{C}$ (45).

4.6. Composition

Le vaccin antiméningococcique A+C est celui de l'Institut Mérieux. Le contenu en polysaccharides est tel qu'une dose de vaccin reconstitué de 0,5 ml contienne au minimum 50 microgrammes de polysaccharide A et 50 microgrammes de polysaccharide C.

4.7. Présentation

Présentation multidoses (50 doses) de vaccins lyophilisés à reconstituer juste avant l'emploi avec 25 ml de diluant et à utiliser dans un délai de 4 heures après reconstitution.

4.8. Mode d'administration et posologie

Le vaccin est administré par voie sous-cutanée ou intra-musculaire par la seringue ou un injecteur sans aiguille (Ped-0-jet) à la dose de 0,5 ml.

4.9. Indications

De nombreuses observations ont montré que le groupe d'âge 0-5 ans représente 25 à 30 % des notifications de MCS et celui de 5 à 15 ans, 45 à 50 % ; ce qui représente au total 70 à 80 % des cas, la majorité du reste étant constitué par les adultes jeunes (48).

On peut donc préconiser la vaccination des sujets de 6 mois à 25-30 ans qui constituent la population cible. En cas d'épidémie la vaccination de masse peut être systématisée.

4.10. Contre-indications Aucune

4.11. Effets secondaires - Tolérance

Alors que les vaccins méningococciques totocellulaires étaient fort mal acceptés localement (rougeur, chaleur, douleur) et qu'ils entraînaient des phénomènes généraux non négligeables (hyperthermie, frissons, pâleur, nausée ...), les vaccins méningococciques polysidiques sont parfaitement tolérés en toutes circonstances et n'entraînent pratiquement aucune réaction ni locale ni générale.

Toutefois au début de la mise au point du vaccin antiméningococcique A, des réactions endotoxiniques hyperthermisantes liées à une insuffisance de purification de la préparation ont été observées (52). Depuis de nombreuses années les vaccins méningococciques ne contiennent pratiquement plus d'endotoxines et ne provoquent plus d'hyperthermie y compris chez les jeunes enfants que dans des proportions négligeables (0,4%) (52)

4.12. Efficacité de la vaccination

L'efficacité peut être mesurée par contrôle sérologique (Hémagglutination, Méthodes radioimmunologiques) mais le titre protecteur n'est pas bien établi. Une injection entraîne dans 90% des cas une protection rapide (1 à 2 semaines) et assez durable (2 à 3 ans sinon plus) (45). La protection conférée serait incertaine chez l'enfant de moins de 2 ans. Au dessous de 18 mois, administrer 2 injections à quelques semaines ou mois d'intervalle.

4.13. Sérologie

Le contrôle sérologique de la vaccination antiméningococcique peut être réalisé par diverses techniques. Le Radio-Immuno-Assay (RIA), mis au point par GOTSCHLICH et al est la technique la plus utilisée. Elle permet de montrer que la réponse en anticorps est rapide. En quelques jours (5 à 7) la réponse est maximum et persiste pendant plusieurs années.

V. LES ASSOCIATIONS VACCINALES

Pour des raisons de commodité, de nombreuses associations vaccinales sont employées.

La plus connue est l'association Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Poliomyélite (DTCP), mais elle n'est pas la seule comme en témoignent le tableau suivant :

Tableau N°3 : Associations utilisées en France et dans les pays européens

Type de vaccins	Compatibilité vérifiée avec les vaccins suivants
Diphtérie + Tétanos	D.T.Vax
Diphtérie + Tétanos + Coqueluche	D.T.Coq
Diphtérie + Tétanos + Coqueluche + Polio buccal	D.T.Coq + Sabin
Diphtérie + Tétanos + Coqueluche + Rougeole (le D.T.Coq sert de solvant pour le vaccin rougeoleux)	D.T.Coq + Rouvax
Diphtérie + Tétanos + Rubéole + Polio buccal	D.T.bis + Rudivax + Sabin
Diphtérie + Tétanos + Typhoparatyphique	D.T.bis + T.A.B.
Diphtérie + Tétanos + Coqueluche + Polio inactivé	Tétracoq
Diphtérie + Tétanos + Coqueluche + Polio inactivé + Rougeole (le vaccin quadruple sert de solvant pour le vaccin rougeoleux)	Tétracoq + Rouvax
Diphtérie + Tétanos + Coqueluche + Polio inactivé + Rougeole + Rubéole + Oreillons (injectés en même temps dans deux endroits différents de l'organisme)	Tétracoq + Rougeole + Rubéole + Oreillons (R.O.R.)
Tétanos + Grippe	Tétagrip
Rougeole + Rubéole	Rudi-Rouvax
Rougeole + Rubéole + Oreillons	R.O.R.

VI. POPULATION ETUDIEE ET METHODES

6.1. Cadre de l'étude

Le lieu de l'étude retenu est le cercle de Koulikoro sur les conseils du Centre National d'Immunsation (C.N.I.). Après consultation des registres locaux de vaccination, il est apparu que la majorité du cercle a bénéficié en 1985 d'une campagne de vaccination anti-mérisle. Ainsi une partie de la population étudiée, née après cette campagne de vaccination est recrutée à Koulikoro tandis que les sujets plus âgés sont recrutés dans le cercle limitrophe de Banamba, non vaccinés en 1985 (voir carte).

Koulikoro, chef lieu administratif de la 2ème région, compte 121 811 habitants (9), est situé à 55 km de la capitale (Bamako) au bord du fleuve Niger, en zone soudanienne. C'est une ville cosmopolite avec prédominance des mandings (Bambara).

Banamba se trouve à 100 km au nord de Koulikoro, en zone soudano-sahélienne.

La population de ce chef lieu de cercle est de 108 775 habitants, constituée sur le plan ethnique par une grande majorité de Sarakolés. Les enfants étudiés sont recrutés dans la ville de Bamako d'une part et dans le village de Kiban d'autre part, situé à 10 km de celui-ci. Banamba

6.2 POPULATION ETUDIEE

6.2.1 Distribution selon l'âge et le sexe

926 enfants des deux sexes âgés de 12 à 60 mois sont inclus sur les critères suivants:

- Bon état général
- Absence de toute infirmité
- Absence d'antécédents de vaccination contre la MCS et la FJ.

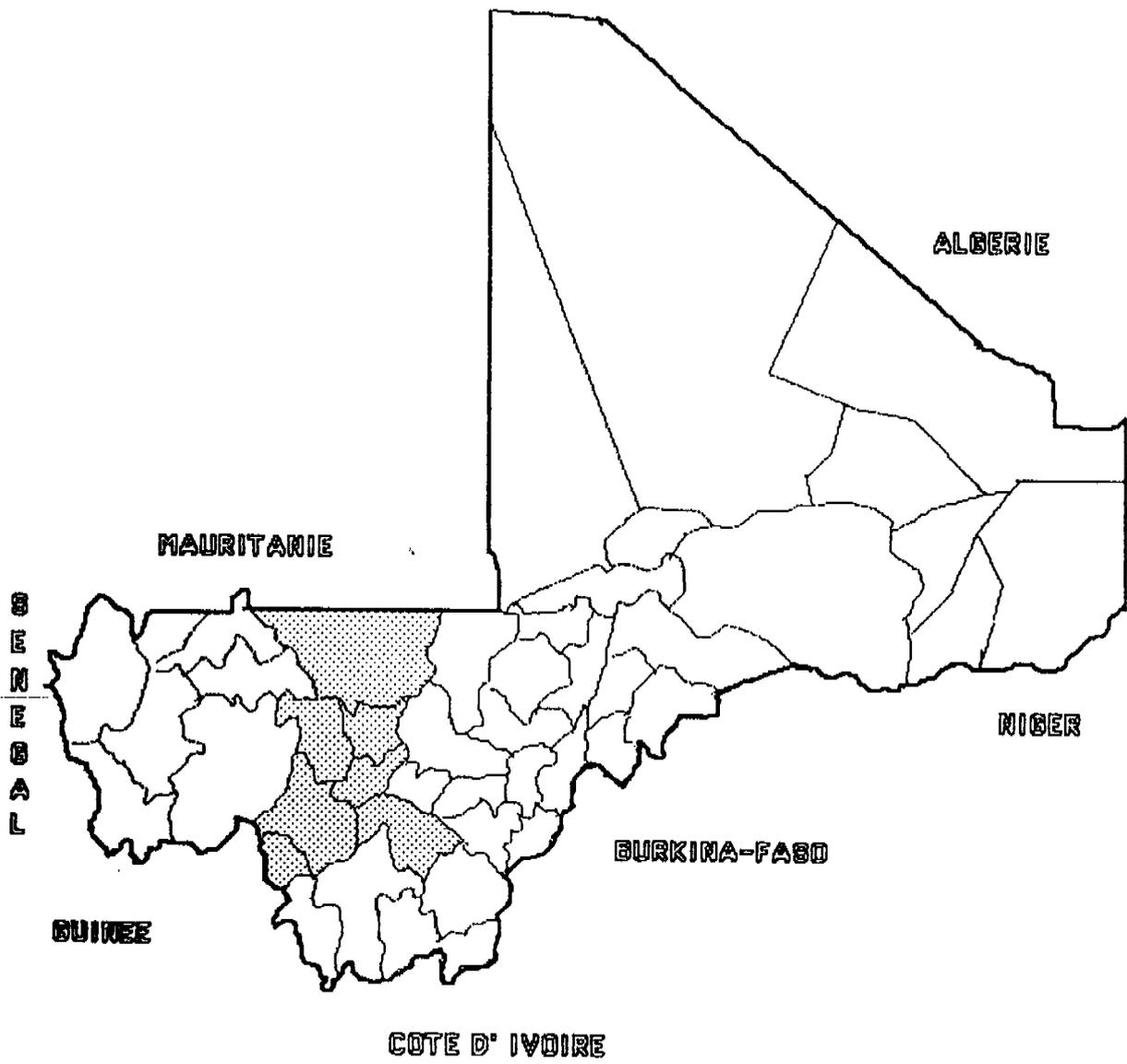
Après accord verbal des parents informés des avantages et inconvénients du protocole, ces enfants sont répartis en deux groupes :

- 12 - 23 mois
- 24 - 60 mois

Compte tenu des difficultés pour déterminer avec précision l'âge en mois des enfants, nous préférons constituer des groupes de taille correspondant approximativement à l'âge (9).

- 71 à 86 cm pour 12 à 23 mois
- 87 à 115 cm pour 24 à 60 mois

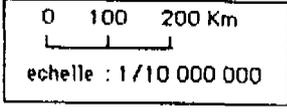
Ainsi 420 enfants mesurant de 71 à 86 cm sont recrutés dans la ville de Koulikoro, et 506 enfants mesurant de 87 à 115 cm dans les villes de Banamba et Kiban.



CARTE DU MALI - REGION DE KOULIKORO.

CARTE N° 2

Carte DEP
Unité Statistiques-Informatique



7.6 Autres réactions générales. (cf. tableau n°20)

7.7 Réactions tardives au 45 ème jour.

La recherche des réactions générales rétrospectivement par l'interrogatoire des mères, permet de retrouver 3 cas de conjonctivite et 2 cas de rhinopharyngite. Ces réactions sont survenues entre J8 et J45 et n'ont probablement aucun rapport avec la vaccination.

7.8 Synthèse.

Cette étude qui porte sur 926 enfants, âgés de 12 à 60 mois, permet de dégager les points suivants concernant la tolérance clinique de l'association vaccinale amarile et méningococcique:

- 48 heures après la vaccination, 865 enfants sont contrôlés, soit 93% et 829 enfants 8 jours après, soit 89%.
- la tolérance locale au site d'injection, est excellente, puisqu'aucune réaction n'a été révélée.
- les réactions fébriles supérieures à 37.5°C (température axillaire), sont observées dans 5,7% des cas à J2 et dans 4,6% des cas à J8 indépendamment des groupes vaccinaux.
- 5,1% des enfants présentent un malaise général au 2 ème jour et 0,7%, au 8 ème jour.
De même que pour les réactions fébriles, on ne note aucune différence significative entre les 4 groupes.
- la recherche de facteurs d'intolérance indépendamment des groupes, permet d'établir une liaison entre le jeune âge et les réactions fébriles tardives (J8), ainsi qu'entre le statut nutritionnel amoindri et l'apparition des malaises généraux au 2 ème jour.

En conclusion, on peut retenir que l'association vaccinale est aussi bien tolérée que le vaccin administré séparément.

GROUPE VACCINAL	AGE EN MOIS		
	EFFECTIF	MOYENNE	ECART-TYPE
MFJ	227	31,67	15,85
M	229	30,09	14,76
FJ	232	30,93	14,86
M + FJ	238	31,75	15,2
TOTAL	926	31,12	15,16

Tableau N°9 : Comparaison de l'âge moyen selon les groupes vaccinaux

GROUPE VACCINAL	TRANCHES D'AGE EN MOIS			TOTAL
	12-17	18-23	24-60	
MFJ	46 (19,9%)	81 (35,8%)	100 (44,2%)	227 (100%)
M	52 (27,7%)	74 (32,3%)	103 (45,0%)	229 (100%)
FJ	47 (20,3%)	82 (35,3%)	103 (44,4%)	232 (100%)
M + FJ	46 (19,3%)	80 (33,6%)	112 (47,1%)	238 (100%)
TOTAL	191	317	418	926

Tableau N°10 : Comparaison de l'âge classé selon les groupes vaccinaux

GROUPE VACCINAL	SEXE		TOTAL
	MASCULIN	FEMININ	
MFJ	121 (53,3%)	106 (46,7%)	227 (100%)
M	127 (55,5%)	102 (44,5%)	229 (100%)
FJ	120 (51,7%)	112 (48,3%)	232 (100%)
M + FJ	117 (49,2%)	121 (50,8%)	238 (100%)
TOTAL	485	441	926

Tableau N°11 : Comparaison du sexe selon les groupes vaccinaux

GROUPE VACCINAL	EFFECTIF	TEMPERATURES A JO		
		minimales	maximales	moyennes
MFJ	227	34,7	39	36,24
M	229	33	38,8	36,35
FJ	232	34,6	38,2	36,24
M + FJ	238	34,2	39,9	36,24
TOTAL	926	33	39,9	36,24

Tableau N° 12 : Comparaison des températures axillaires selon les groupes avant vaccination

GROUPE VACCINAL	POIDS / TAILLE CLASSE			TOTAL
	< 70%	70%-79%	80% et +	
MFJ	5 (2,2%)	29 (12,8%)	193 (85%)	227 (100%)
M	6 (2,6%)	21 (9,2%)	202 (88,2%)	229 (100%)
FJ	6 (2,6%)	36 (15,5%)	190 (81,9%)	232 (100%)
M + FJ	4 (2,3%)	22 (9,2%)	212 (89,1%)	238 (100%)
TOTAL	21 (2,2%)	108 (11,7%)	797 (86,1%)	926

Tableau N° 13 : Comparaison de l'âge classé selon les groupes vaccinaux

GROUPES VACCINS	TEMPERATURES J0			TEMPERATURES J2			TEMPERATURES J8		
	N	M	ET	N	M	ET	N	M	ET
MFJ	227	36,43	0,69	207	36,73	0,65	202	36,52	0,61
M	229	36,45	0,73	216	36,78	0,66	205	36,6	0,68
FJ	232	36,41	0,66	218	36,81	0,55	205	36,67	0,7
M + FJ	238	36,44	0,79	224	36,8	0,57	217	36,54	0,62
TOTAL	926	36,43	0,72	865	36,78	0,61	829	36,58	0,65
TEST F	F = 0,82 - p = 0,64			F = 0,77 - p = 0,50			F = 0,74 - p = 0,47		

Tableau N° 14 : températures axillaires moyennes avant vaccination (J0), à J2 et à J8 selon les groupes
N = effectif - M = moyenne en degré Celsius - ET = écart-type

GROUPES VACCINS	DIFFERENCES DE TEMPERATURE J2 - J0			DIFFERENCES DE TEMPERATURE J8 - J0		
	N	M	ET	N	M	ET
MFJ	207	0,32	0,82	202	0,12	0,79
M	216	0,36	0,93	205	0,18	0,92
FJ	218	0,42	0,75	205	0,26	0,85
M + FJ	224	0,35	0,90	217	0,08	0,93
						p
						0,02
						0,003
						0
						0,18*

Tableau N° 15 : Différences de températures axillaires entre J2 et J0 et entre J8 et J0 selon les groupes

N = effectif - M = moyenne des différences en degré Celsius - ET = écart-type - p = probabilité

* = non significatif

GROUPES VACCINAUX	MALAISES A J2		MALAISES A J8	
	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%
MFJ	207	7,2%	202	0,50%
M	216	6,0%	205	0,50%
FJ	218	2,3%	205	1%
M + FJ	225	4,9%	217	0,90%
TOTAL	866	5,1%	829	0,70%

Tableau N° 17 : Fréquence des malaises généraux observés 2 et 8 jours après vaccination selon les groupes.

		N (1)	AGE EN MOIS			STATUT NUTRITIONNEL (2)		
			M (3)	E.T. (4)	F (5)	M (3)	E.T. (4)	F (5)
REACTIONS (6) FEBRILES A J2	NON	816	31,2	15,3	0,1	91,6	11,6	2,9
	OUI	49	30,6	15,2	NS	88,7	10,3	NS
REACTIONS (6) FEBRILES A J8	NON	791	31,8	15,4	7	91,4	11,7	0,9
	OUI	38	25,1	13,3	p=0,008	89,5	11,7	NS
MALAISE GENERAL A J2	NON	821	31,1	15,4	0,5	91,6	11,6	5,1
	OUI	44	32,8	14,4	NS	87,5	10,7	p=0,02

Tableau N° 18 : Réactions fébriles et malaise général en fonction de l'âge et du statut nutritionnel

- (1) Effectifs
- (2) Rapport poids observé / poids médian pour la taille selon les normes OMS/CDC/NCHS
- (3) Moyenne
- (4) Ecart-type
- (5) Test F - NS = non significatif
- (6) Température axillaire $\geq 37^{\circ}5$

GROUPES VACCINAUX	RAS	Diarrhée Vomisst	Fièvre* ± Vomisst	Autres	TOTAL
MFJ	205	1 (0,5%)	0	1 (0,5%)	207
M	207	2 (0,9%)	6 (2,8%)	1 (0,5%)	216
FJ	213	3 (1,4%)	2 (0,9%)	0	218
M + FJ	219	1 (0,4%)	4 (1,8%)	1 (0,4%)	225
TOTAL	844	7	12	3	866

Tableau N° 19 : Autres réactions observées 2 jours après vaccination selon les groupes

GROUPES VACCINAUX	RAS	Diarrhée Vomisst	Eruption	Fièvre*	Multiplés	Autres	TOTAL
MFJ	186	6 (3%)	0	5 (2,5%)	2 (1%)	3 (1,5%)	202
M	174	9 (4,4%)	0	15 (7,3%)	2 (1%)	5 (2,4%)	205
FJ	182	7 (3,4%)	1 (0,5%)	10 (4,9%)	3 (1,5%)	2 (1%)	205
M + FJ	195	8 (3,7%)	1 (0,5%)	7 (3,2%)	3 (1,4%)	3 (1,4%)	217
TOTAL	737	30 (3,6%)	2 (0,2%)	37 (4,5%)	10 (1,2%)	13 (1,6%)	829

Tableau N° 20 : Autres réactions observées 8 jours après vaccination selon les groupes

VIII. REPONSE IMMUNITAIRE.

Un premier échantillon de 182 sérums appariés a pu être analysé.

8.1 Réponse au vaccin amaril.

8.1.1 Taux de séroconversion.

Le tableau N° 21 montre une séroprévalence amarile de :

- * 4% pour le groupe combiné (MFJ)
- * 2,1% pour le groupe simultané (M+FJ)
- * 7,5% pour le groupe amaril seul (FJ)

soit respectivement 2, 1 et 4 sujets séropositifs avant la vaccination.

Les principales caractéristiques de ces 7 sujets sont résumées comme suit:

N° Informatique	Résidence	Age (mois)	Sexe	Ac amarils à J0
11	KKRO	24	M	1/20
61	KKRO	23	M	1/28
311	KKRO	24	M	1/40
405	KKRO	15	F	1/40
530	Kiban	48	F	1/40
757	Kiban	36	M	1/20
759	Kiban	24	M	1/20

Quatre sujets résident à Koulikouro et 3 à Kiban. Le plus jeune est âgé de 15 mois et le plus âgé de 48 mois. Les titres d'anticorps sont faibles et varient entre 1/20 et 1/40 ème.

Par contre, dans le groupe méningite seul, aucune séropositivité n'a été décelée.

La séroconversion amarile est totale avec le vaccin combiné (100%) et excellente pour le groupe simultané (97,8%) et amaril seul (97,9%).

On note 9,7% de séroconversion amarile dans le groupe témoin (groupe méningococcique seul), soit 3 sujets qui ont développé des anticorps amarils sans être vaccinés !! Il s'agit des :

Dossier n° 231 : enfant âgé de 16 mois, de sexe féminin, résidant à Koulikouro; titre d'anticorps amaril négatif à J0 et à 1/160 ème à J45.

Dossier n° 572 : enfant âgé de 36 mois, de sexe masculin, résidant à Kiban; titre d'anticorps amaril négatif à J0 et à 1/40 ème à J45.

Dossier n° 617 : enfant âgé de 60 mois, de sexe masculin, résidant à Kiban ; titre d'anticorps amaril négatif à J0 et à 1/40 ème à J45 .

Ces observations suggèrent deux hypothèses :

- soit il s'agirait d'une erreur au moment de la vaccination ou dans l'étiquetage des flacons de sérum lors du prélèvement
- soit il s'agirait d'une circulation naturelle du virus amaril dans la région de Koulikouro

8.1.2 Titres d'Anticorps.

La moyenne géométrique des titres d'anticorps a considérablement augmenté entre J0 et J45, avec un gain d'anticorps (J45-J0) franchement positif. Le gain est important dans tous les groupes, à part le groupe témoin B.

Les titres moyens d'anticorps à J45 sont respectivement de 130, 119 et 131 dans les groupes A, C et D, contre 1,49 dans le groupe B. L'immunogénicité obtenue est donc excellente et comparable dans les 3 groupes amarils ($F=0,1$; $P=0,89$)

8.2 Réponses aux vaccins méningococciques

Nos résultats préliminaires ne portent que sur 199 paires de sérum.

8.2.1 Réponse méningococcique A (cf. tableau n°22)

Le sérotype A circule de façon intense puisque 98% des sujets (195/199) présentent avant vaccination des anticorps antiméningococciques A en quantité égale ou supérieure à 2 microgrammes par ml.

Bien évidemment, après vaccination, la totalité des sujets y compris ceux du groupe témoin (FJ) ont des anticorps supérieurs à ce seuil.

La moyenne géométrique des titres d'anticorps ne semble pas différencier les 3 groupes vaccinés du groupe témoin : (6,3 ; 6,1 ; 7,4 microgramme/ml) respectivement pour les groupes combiné (MFJ), méningite et simultanés (M+FJ), contre 4,2 microgramme/ml pour le groupe témoin). Cependant l'analyse par séries appariées de la moyenne des différences observées entre J45 et J0 montre une ascension très significative des titres d'anticorps dans les 3 groupes vaccinés; par contre cette différence n'est pas significative dans le groupe témoin ($p=0,40$).

Le facteur d'accroissement des anticorps obtenu après vaccination est analysé par le rapport J45/J0 : il est en moyenne modeste, inférieur à 2 dans les 3 groupes.

En terme de pourcentage de sujets ayant leurs anticorps prévacinaux au moins multiplié par 2 après vaccination, on trouve des taux bas : 25% , 14,5% et 34% respectivement dans les groupes combiné, méningite seul et simultané. Aucun sujet du groupe témoin (FJ) ne présente un tel accroissement.

Signalons qu'en terme de facteur d'accroissement, les 3 groupes vaccinés ne présentent aucune différence statistiquement significative ($F=0,2$; $p=0,83$). Ceci montre que le fait d'associer la valence amarile au vaccin antiméningococcique ne modifie pas la réponse au sérotype A.

Enfin, l'effet de l'âge sur la réponse en anticorps antiméningococcique A est illustré dans le tableau n°24. Le facteur d'accroissement moyen des anticorps passe de 1,33 chez les enfants âgés de 12 à 17 mois à 2,39 chez ceux âgés de 24 à 60 mois.

8.2.2 Réponse méningococcique C (cf. tableau n°24)

Contrairement au sérotype A, le sérotype C est très rare dans la zone d'étude, puisque 8,5% seulement des enfants (17/199) présentent des anticorps antiméningococciques C à un taux supérieur ou égal à 2 microgramme/ml avant vaccination.

Quarante cinq jours après la vaccination, ce taux passe respectivement à 88%, 93,5% et 92,4% dans les groupes combiné (MFJ), isolé (M) et simultané (M+FJ), contre 12,5% dans le groupe témoin (FJ).

La moyenne géométrique des titres d'anticorps montrent une nette différence entre les groupes vaccinés et le groupe témoin :

Les analyses par série appariée de la moyenne des différences entre J45 et J0 et du facteur d'accroissement des anticorps témoignent d'une forte réponse immunitaire par rapport au groupe témoin . Cette réponse semble plus importante dans le groupe simultané que dans les autres groupes ; cependant les différences observées ne sont pas significatives ($F=1,6$ $p=0,19$) Curieusement, on ne note pas de différence statistiquement significative dans la réponse immunitaire du vaccin antiméningococcique C en fonction de l'âge (cf. tableau N°24), le facteur d'accroissement en anticorps étant respectivement de 9,02 , 13,3 et 12,3 chez les enfants âgés de 12 à 17 mois , 18 à 23 mois et 24 à 60 mois . ($F=0,8$; $p=0,46$)

8.3 Synthèse

Les données partielles concernant les réponses immunitaires montrent que :

- La réponse amarile est excellente avec des taux de séroconversion proches de 100%, quelque soient les associations vaccinales utilisées .
- Le méningocoque A circule intensément dans la zone étudiée ; la réponse immunitaire est globalement médiocre; de plus elle est d'autant moins bonne que l'enfant est moins âgé .
- Le méningocoque C par contre circule très peu ; la réponse immunitaire est bien supérieure à celle du vaccin méningococcique A, hormis bien sur dans le groupe témoin , plus de 85% des enfants ont leurs anticorps doublés après vaccination . L'intensité de cette réponse ne semble pas liée à l'âge, contrairement aux constatations classiques.

GROUPES VACCINAUX	EFFECTIF	SERO+ AVANT VACCINATION	SEROCONVERSION N %	TITRES D'ANTICORPS AMARILS (*)	
				J0	J45 - J0
MFU	50	2 (4%)	48 (100%)	1,16	130
M	31	0	3 (9,7%)	1	1,49
FJ	53	4 (7,5%)	48 (97,9%)	1,27	119,4
M + FJ	48	1 (2,1%)	46 (97,8%)	1,07	131
TOTAL	182	7 (3,8%)	145 (82,8%)	1,13	59,4
					52,24

Tableau N°21 : Séroprévalence avant vaccination, taux de séroconversion et titres d'anticorps amarils selon les groupes

NB : seuil de positivité à 1/10ème ; anticorps exprimés en moyenne géométrique le l'inverse de dilution

GROUPES VACCINAUX	EFFECTIF	% >2ug/ml		QUANTITE D'ANTICORPS A			FACTEUR ACCROISSST	% SERO- CONVERSION
		J0	J45	J0	J45	J45 - J0		
MFJ	52	98%	100%	4,01	6,32	1,57	1,83	25%
M	62	98%	100%	4,08	6,17	1,51	1,79	14,50%
FJ	32	93%	100%	4,07	4,19	1,03	1,05	0
M + FJ	53	100%	100%	4,34	7,42	1,7	1,95	34%
TOTAL	199	98%	100%	4,13	6,13	1,48	1,73	20%

Tableau N°22 : Réponse immunitaire antiméningococcique A selon les groupes .

NB 1 : Les quantités d'anticorps sont exprimés par la moyenne géométrique des protéines en ug/ml

NB 2 : Le facteur d'accroissement est donné par le rapport J45/J0 .

NB 3 : La séroconversion est définie par un facteur d'accroissement au moins égal à 2.

GROUPES VACCINAUX	EFFECTIF	% >2ug/ml		QUANTITE D'ANTICORPS C			FACTEUR ACCROISSST	% SERO- CONVERSION
		J0	J45	J0	J45	J45 - J0		
MFJ	52	9,60%	88%	1,1	5,92	5,37	8,72	86,50%
M	62	4,80%	93,50%	1,04	7,13	6,83	11,73	87%
FJ	32	9,40%	12,50%	1,07	1,32	1,23	1,7	12,50%
M + FJ	53	11,30%	92,40%	1,12	8,4	7,46	14,92	86,80%
TOTAL	199	8,50%	79%	1,08	5,41	4,98	10,18	74,80%

Tableau N°23 : Réponse immunitaire antiméningococcique C selon les groupes .

NB 1 : Les quantités d'anticorps sont exprimés par la moyenne géométrique des protéines en ug/ml

NB 2 : Le facteur d'accroissement est donné par le rapport J45/J0 .

NB 3 : La séroconversion est définie par un facteur d'accroissement au moins égal à 2.

CLASSES D'AGE	ACCROISS. EN ANTICORPS ANTI-A			ACCROISS. EN ANTICORPS ANTI-C		
	N	M	ET	N	M	ET
12-17	43	1,33	0,46	43	9,02	11,01
18-23	54	1,58	0,93	54	13,36	25,49
24-60	70	2,39	1,85	70	12,32	12,88
TOTAL	167	1,85	1,40	167	11,81	17,60

F= 10 p=0,0000

F= 0,8 p=0,46

Tableau N°24 : Facteur d'accroissement en anticorps antiméningococciques A et C en fonction de l'âge, dans les groupes vaccinés (MFJ, M et M+FJ)

DISCUSSION ET CONCLUSION

TOLERANCE LOCALE ET GENERALE DES VACCINS AMARIL ET MENINGOCOCCIQUES.

Des travaux effectués chez 370 voyageurs en bonne santé, ayant reçu la vaccination anti-amarile, font état de 5% de réactions locales et 22% de réactions générales, dont 11% à type de syndrome viral fébrile polyalgique. Les réactions de forte intensité ne se sont produites que dans 2% des cas (43).

De même, les travaux de PICQ.J.J et ETIENNE J. menés en France pendant 3 ans, et ayant porté sur 583 sujets vaccinés contre la FJ, font état que de 2% de réactions post-vaccinales à type d'érythème prurigineux cédant dans les 48 heures qui suivent la vaccination (2 cas), de douleur locale (1 cas), de céphalées 12 à 24 heures après la vaccination (5 cas) et de fébricule inférieure ou égale à 38°C dans les 48 heures après vaccination (3 cas) (42).

Les réactions fâcheuses aux vaccins méningococciques A et C, sont généralement bénignes et peu fréquentes, comme l'attestent les travaux de GALAZKA A. (28)

En Finlande, chez les nourrissons et les jeunes enfants, les réactions locales ont été bénignes et comprenaient: érythème, œdèmes et sensibilité au point d'injection. Cependant les réactions fébriles à 38.5°C ou plus, se sont produites chez moins de 0,5 à 1,9% des enfants âgés de 3 mois à 5 ans. Ces réactions générales dépendaient de l'âge. Elles sont survenues dans 2,4% des cas parmi les nourrissons de moins de 1 an et dans seulement 0,6% chez les enfants de 3 mois à 5 ans. Le taux de réactions anaphylactiques pour environ 1,5 million de vaccinations a été de 0,8 / 100 000 habitants.

Des informations qu'on tient des responsables du Centre National d'Immunisation (CNI), font état d'une bonne tolérance locale du vaccin anti-amaril, ^{5 cas} 5% des réactions locales pour plus de 800 000 vaccins administrés.

Dans notre étude, une recherche minutieuse ne nous a pas permis de déceler la moindre réaction locale. En effet, nous avons recherché systématiquement à J2 et J8, une induration au site d'injection, un érythème local et interrogé les mères sur une éventuelle douleur ou irritabilité au point d'injection survenues après la vaccination.

Par contre nous avons observé des réactions générales qui ne sont pas en contradiction avec celles de la littérature. On n'a pas noté de différences significatives entre les réactions observées pour les différents groupes de vaccination. Nous avons pu observer, indifféremment des groupes vaccinés, 10,8% de réactions générales à J2, dont 5,7% de fièvre et 5,1% de malaises généraux et 5,3% à J8, dont 4,6% de fièvre et 0,7% de malaises généraux.

Nous pouvons conclure que le vaccin combiné contre la FJ et la MCS, présente une parfaite tolérance clinique tant sur le plan local que général.

EFFICACITE DES VACCINS AMARIL ET MENINGOCOCCIQUE.

Les travaux effectués par SALIOU P. au Mali (Koutiala) de novembre 1974 à décembre 1975 (48), montrent une bonne réponse immunitaire aux vaccins méningococciques A et C. On notait 92% de séroconversion au bout d'un mois, contre 28,1% de séropositif avant la vaccination. Mais, les titres moyens des anticorps baissaient rapidement, si bien qu'au 6^{ème} mois, il n'y avait plus de différence significative entre les témoins et les vaccinés.

De même, des essais du vaccin méningococcique A, effectués en Egypte, en Finlande et au Soudan, chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans, montrent une efficacité d'environ 90%.

La réponse en anticorps suscitée par le vaccin méningococcique du groupe A, dépendait nettement de l'âge, celle-ci augmentait significativement avec l'âge, entre 7 mois et 21 ans. Elle est médiocre chez les nourrissons et les enfants de moins de 1 an.

La réponse au vaccin méningococcique C s'est révélée efficace dans 90% des cas chez les recrues de l'armée américaine (28).

A Sao-Paulo au Brésil, le même vaccin a permis de protéger 75% de sujets de 24 à 35 mois, mais aucune protection n'a été notée chez les nourrissons âgés de 6 à 23 mois.

Toutes les études menées jusqu'à présent dénotent une parfaite efficacité du vaccin amaril. L'étude menée dans 3 régions du Nigéria en 1983, par FABIYI (26), portant sur 762 personnes, atteste d'une parfaite efficacité de la vaccination (100%).

De même, les études menées à Toulon (France), par le Professeur ROCHE J.C (46) montrent une bonne immunogénicité du vaccin amaril (95,5%).

Dans notre étude, on retrouve également une parfaite efficacité de la vaccination antiamarille :

- 100% pour le groupe combiné (MFJ)
- 97,8% pour le groupe simultané (M+FJ)
- 97,9% pour le groupe amaril seul (FJ).

Par contre on note une circulation intense du méningocoque A dans la zone étudiée avec une réponse immunitaire médiocre, contrairement à la bonne réponse immunitaire retrouvée à Koutiala au Mali il y a 12 ans environ par l'équipe du professeur SALIOU P. Nos travaux montrent cependant, comme dans la littérature, que le gain d'anticorps est meilleur chez les enfants plus âgés.

La réponse immunitaire antiméningococcique C est quant à elle meilleure et son intensité ^{ne} semble pas être liée à l'âge.

En résumé notre étude a permis de déceler la très bonne efficacité de la vaccination anti-méningocoque qu'elle soit unique, simultanée ou combinée et de mettre en évidence l'intervention de l'âge dans l'acquisition d'une immunité antiméningococcique, du moins en ce qui concerne le séro-groupe A.

Par la même occasion, on s'est rendu compte de la forte prédominance du méningocoque A dans la zone étudiée, apportant très probablement une protection naturelle précoce à la population cible.

L'absence de séropositivité des sujets du séro-groupe C avant la vaccination prouve que ce type est rare. La population cible serait donc très vulnérable en cas d'épidémie et il est intéressant de vacciner contre ce type qui risquerait d'entraîner une forte mortalité.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ANONYME
Cas de Fièvre Jaune en Afrique et dans les Amériques.
OMS, rapports techniques depuis 1965.
- 2- ANONYME
OMS, Relevé épidémiologique hebdomadaire, 1987, 62, 149-156.
- 3- ANONYME
OMS, Relevé épidémiologique hebdomadaire, 1986, 61, 377-384.
- 4- ANONYME
OMS, Relevé épidémiologique hebdomadaire, 1970, 43, 529.
- 5- ANONYME
OMS, Relevé épidémiologique hebdomadaire, 1970, 48, 529.
- 6- ANONYME
OMS, rapport technique, Geneve, 1981, 594.
- 7- ANONYME
DEP, bulletin épidémiologique des maladies transmissibles, D.E.P., 1985, 2, 19
- 8- ANONYME
OMS, rapport technique, Geneve, 1981, 658.
- 9- ANONYME
Recensement général de la population et de l'habitat du 1er au 14 avril 1987
- 10- ANONYME
Une vue d'ensemble du programme élargi de vaccination, OMS, Geneve, in Carnet de l'enfance, 1985, 69, 72-97
- 11- ANONYME
Normes anthropométriques Taille/Âge, NCHS, CDC, OMS
- 12- AITKEN T.M.G. et al
Transovarial transmission of yellow fever virus by mosquitoes (*Aedes aegypti*)
Amer. J. Trop. Med. Hyg., 1979, 28, 119.
- 13- AJJAN N.
Associations vaccinales, Institut Merieux Editeurs, Lyon, 1985, 29-33.
- 14- Ayme G., Donikian R., Mynard M.C.
Production and control of serogroup A *Neisseria meningitidis* polysaccharide vaccine.
Table ronde sur l'immunoprophylaxie de la MCS., Le Mas d'Artigny, Saint Paul de Vence,
12-10-1973, 4-30; Ed. Fond. Merieux, Lyon, 1974.

- 15-BARME M. ,BRONNERT C.
Thermostabilisation du vaccin anti-amaril 17D lyophilisé ,1 essai de substances protectrices
Jour.Biol.Stand. ,1984,12,435.
- 16-BARME M. , VACHER J., LOUCQ C.
Vaccin amaril 17D thermostable,
Med.d'Afr.Noire,1983,30.
- 17-BENDERSKY N., CAZIN A., LAFIX CH.,
Actualité de la Fièvre Jaune.
Conc.Med. ,1980,6439-6449.
- 18-BRES P.
Données récentes apportées par les enquêtes sérologiques sur la prévalence des arboviroses en Afrique,avec référence spéciale à la fièvre jaune.
OMS,1970,43, 223.
- 19-BRES P.
L'épidémie de FJ au Sénégal en 1965. Considérations épidémiologiques.
Med. Afr. Noire,1969,16,2,173.
- 20-CHAMBON L.
Une épidémie de FJ au Sénégal en 1965 : L'épidémie humaine
OMS, 1976, 36, 113.
- 21-CORDELIER R. et al
Guide pratique pour l'étude des vecteurs de FJ en Afrique et méthodes de lutte.
ORSTOM-Initiations, documentations techniques, 1977, 33, Imprimeries Reunies
Chambery, 73490 , LA RAVOIRE.
- 22-DING SHAO QING , YE REN BANG , ZHANG HUANCHUN
Three new serogroups of Neisseria
J. Biol. Stand., 1981;9,307,315.
- 23-DEUBEL V.
Virologie médicale, 1984, Flam.Med.Scién. ,Nouvelle Orleans, 45 000.
- 24-DEUBEL V. ,MOULY V., SALAUN J. J.
Comparison of the enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)with standard tests
to detect yellow fever virus antibodies.
Am. J. Trop. Med. Hyg. , 1983,32(3),565-568.
- 25-DIGOUTTE J. P. et al
A propos de 3 cas de FJ contractés au Sénégal.
Bull. OMS ,1981, 59, 759.
- 26-FABIYI A. et al
Serological response of human subjects to vaccination with IPP stabilized 17 D yellow
fever vaccine,
1st International conference on viral and bacterial vaccines,Paris,
december 15 th 1983, 141.

- 27-FELSENFELD O. et al
 Simultaneous vaccination against cholera and yellow fever.,
 Lancet, 1973, 1, 457.
- 28- GALAZKA A.
 les méningococcies et leur prévention par les vaccins antiméningococciques polysidiques
 Bull. OMS, 1982, 60(3), 305-312.
- 29- GERMAIN M., CORNET M., MOUCHET J., MONATH T. P., HERVE J. P., SALAUN J. J.
 Recent advances in research regarding sylvatic yellow fever in west and central Africa.
 Bull. Inst. Past., 1982, 80, 315-330.
- 30-GERMAIN M., CORNET M., MOUCHET J., HERVE J. P., ROBERT V.
 La FJ sylvatique en Afrique: données recentes et conceptions actuelles.
 Md. Top., janv.-fevr. 1981, vol 4, No 1, p 31-43.
- 31-GILLET J. D.
 Mosquitoes and their medical importance with 48 colour illustrations by JUDITH G. S.
- 32-GOLD R., LEPOW M. L., GOLDSCHNEIDER I., GOTSCHLICH E. C.
 Kinetics of antibody production to group A and group C meningococcal polysaccharide
 vaccines administered during the first six years of life: prospects for routine
 immunization of infants and children.
 The J. of Infec. diseases, 1979, 140, 5 690-697.
- 33-GOTSCHLICH E. C., LIU T. Y., ARTENSTEIN M. S.
 Human immunity to the meningococcus III. Preparation and immunochemical
 properties of the group A and group C meningococcal polysaccharides.
 J. Exp. Med., 1969, 129, 1349-1365.
- 34-HANNOUN C., DE LOOZE L.
 Developpement d'un virus anti-mariol (17D Rockfeller) dépourvu de contamination
 par les virus de la leucose aviaire.
 Colloque international de microbiologie tropicale, Abidjan, 22-25 mars 1982.
- 35-HARRIS R. J. C. et al.
 Contaminant viruses in twelve virus vaccines produced in chick cells.
 J. Hyg., 64, 1.
- 36-KYELEM T.
 La méningite cérébro-spinale au Burkina Faso
 Thèse de Med., 1984, Burkina Faso, p:28-29.
- 37-MAURIN Y.
 Virologie médicale,
 Flam. Med. Scien., Imp. Soullisse et Ccassegrain, 79 000, NIORT.
- 38-MENEZO Y., BREHANT J. C., KEUNDJIAN A.
 Caractéristique d'un polyside antigénique de la paroi de Neisseria méningitidis.
 Trav. scient. SSA, 1981, 2, 148-150.

- 39-NICOLI J.
Le méningocoque, biochimie structurale, antigènes vaccinaux et prospective.
Med. Trop. , 1983, 43, hors série 2, 121, 115-121.
- 40-NIENTAO A. I.
Etude prospective sur l'épidémiologie de la MCS au Mali.
Thèse de Med. , 1977, Bamako, 4-9.
- 41-PROST B.
Contribution à l'étude des déterminants antigéniques de *Neisseria meningitidis*.
Les polysaccharides spécifiques de type immunologique.
Thèse de Pharm. , Marseille, 1971.
- 42-PELTOLA H. , MAKELA P. H. ; JOUSMINIES H. , HERVA E. , HALLSTROM H. , KAYHTY H.
Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in
children three months to five years of age.
New Engl. J. Med. , 1977, 297, 686-691.
- 43-PICQ J. J. , ETIENNE J.
Prophylaxie de la MCS dans les armées et vaccination antiméningococcique.
Med. et Mal Inf. , 1977, 97-103.
- 44-PIVETAUD J. P. , RACCURT P. , M'BAILLARA L.
Réactions post-vaccinales à la vaccination anti-amarile.
Bull. Soc. Path. Ex. , 1986, 772-776.
- 45-REY M.
Vaccins méningococciques, vaccinations, 1980, Masson Edit. , p- 180.
- 46-REY M.
Aspects Africains de la vaccination contre les méningites purulentes.
Ann. Soc. Belge Med. Trop. , 1980, 60, 237-252.
- 47-ROCHE J. C. et al.
Clinical study of a new 17D thermostable yellow fever vaccine.
Doc. Inst. Pasteur , 1987, 64
- 48- SALAUN J.J. , GERMAIN M. , ROBERT V. , ROBIN Y.
La fièvre jaune au Sénégal de 1976 à 1980
Méd. Trop. , 1981, 4, N°1, 45-51.
- 49- SALIOU P. , REY J.L. , STOECKEL Ph.
Stratégie d'emploi des vaccins antiméningococciques en Afrique de l'Ouest.
In 2ème Sémin. International sur les vaccinations en Afrique. Dakar, Février 1981,
Vol. I, collection Fondation Mérieux, 161-166.
- 50 - SALIOU P. , STOECKEL Ph.
Essai contrôlé du vaccin antiméningococcique polysaccharidique A en Afrique de l'Ouest
Sahélienne (Haute-Volta et Mali)

Develop. Biol. Standard., vol. 41, 1978, 97-108.

- 51- TAURASO N.M. et Al.
Yellow Fever vaccine. I- Development of a vaccine Seed Free from contaminating avian leucosis viruses.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1968, 127, 1116.
- 52- THEILLER M.R.
The virus in Yellow fever.
G.K. Stroke Edit, New-York, 51.
- 53- TRIAU R., ROUMIANTZEFF M.
La vaccination anti-méningococcique.
Méd. et Mal. infect.,....., 85-95.
- 54- TIEJESMA R.H., TE PAS B.J., et Al.
Isolation and partial characterization of meningococcal group H, I and K polysaccharides.
Méd. trop., Marseille, 1977, 37, 2, 165-170.
- 55- VIMONT-VICARY P. et Al.
Les méningites au Mali en 1986.
Bull. Epidémiol. annuel, D.E.P., Bamako, 1986.
- 56- VIMONT-VICARY P. et Al.
L'épidémie de fièvre jaune au Mali.
Bull. Epidémiol. annuel, D.E.P., Bamako, 1987.
- 57- WERNER G.T., HUBER H.C., FRESSENIUS K.
Prévalence des anticorps contre la fièvre jaune dans le Nord du Zaïre.
Ann. Soc. Belge Méd. Trop., 1985, 65, 91-93.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes condisciples si j'y manque.