

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
Un peuple -Un but -Une foi

UNIVERSITÉ DE BAMAKO

FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO – STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2009-2010

N°...../

***Détermination du taux d'anticorps anti-
Haemophilus influenzae type b (Hib) dans le
sérum et enquête de couverture vaccinale
chez les enfants âgés de 6 à 7 mois à 30 mois
(janvier 2008) après l'introduction du vaccin
Hib dans le district de Bamako, Mali***

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le/...../2010

**Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'Odontostomatologie**

Par

Mr FAMAKAN DIANGO

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

(DIPLÔME D'ETAT)

Jury

PRESIDENT : Pr KEITA MAMADOU MAROUF

MEMBRE : Dr SOULEYMANE DIALLO

CO DIRECTEUR : Dr KEITA MAMA NIELE DOUMBIA

DIRECTEUR DE THESE : Pr SAMBA OUSMANE SOW

THEME :

DETERMINATION DU TAUX ANTI CORPS ANTI-*HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TYPE b (Hib) DANS LE SERUM ET ENQUETE DE COUVERTURE VACCINALE CHEZ LES ENFANTS AGES DE 6 à 7 MOIS à 30 MOIS (Janvier 2008) APRES L'INTRODUCTION DU VACCIN Hib DANS LE DISTRICT DE BAMAKO, Mali

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A Allah le Tout Puissant, le Tout Miséricordieux.

Louange à Allah, Seigneur de l'Univers.

Maître du jour de la rétribution.

C'est Toi [seul] que nous adorons et c'est à Toi [seul] que nous implorons secours.

Guide-nous dans le droit chemin, le chemin de ceux que tu as comblés de faveurs, et non pas de ceux qui ont encouru ta colère, ni des égarés.

A mon Père : Famakan Diango

Je n'oublierai jamais tes précieux et innombrables conseils, ainsi que ta grande générosité et ta rigueur dans l'éducation.

A ma Mère : Kandia Taliba

Maman simple, maman protectrice, merci de m'avoir montré les voies de la sagesse et l'amour du prochain.

A mes frères et sœurs : Fily Diango, Fassega Sissoko, Ousmane Sissoko, N'Bamoussa Diango, Dioncounda Diango, Sambou Diango

Votre soutien ne m'a jamais fait défaut. Que nos liens fraternels se resserrent davantage !

A mes oncles et tantes : particulièrement à Mahamadou Diango, Dr Koly Sissoko, N'Famoussa Sissoko

Pour tous ceux que vous avez fait et continuez de faire pour moi, merci infiniment.

Ma Femme : Sofiatou Touré

Ma bien aimée tu es une femme exemplaire humble très respectueuse toujours présente aux moments difficiles de ma vie ce travail est le tien merci de ton soutien inconditionnel et de ton amour

A mes Grands-parents : feus DIONMOUSSOU TALIBA, FILY DIANGO, DIONCOUNDA TALIBA, FAMAkan N'BAGNATOU SISSOKO et l'oncle FAMOUROU DIANGO

J'aurais voulu que vous soyez tous là aujourd'hui pour partager la joie de ce jour tant attendu.

Que Dieu vous accorde sa paix éternelle.

REMERCIEMENTS

Mes sincères remerciements vont :

- **Aux Familles : Pr Daby Sissoko à Sabalibougou, Famakan Sissoko et frères à Sabalibougou, Famoussa Sissoko et frères à Magnanbougou et Kalaban coura, Dr Koly Sissoko à Segou, Feu Pr Makan Sissoko à Kalaban coura, Mady Sissoko à Kalaban coro, Mahamadou Diango à Kayes, Nounhoun Diakité à Bacodjikoroni, Keita à Djélibougou, Touré à Nareinna, Hamdalaye et Sébénikoro, Diango à Kassama, Sory à Kassama**

Vous avez été pour moi d'un grand soutien,
Merci infiniment.

- **A mon équipe de garde : Diané, Dr Samaké, Nanmory, Mamadou traore, Dr Bekaye, Dr Diakité, soumailla.....**

En souvenir de toutes ces nuits blanches. Courage !

- **Aux Docteurs : Doh Sanogo, Sylla, Coulibaly, Keita.....**

Merci pour votre aide et vos enseignements.

- **Dr Seydou Diarra**

Vos conseils, votre disponibilité, vos qualités humaines, votre amour pour le travail bien fait font de vous un exemple à suivre. Trouvez ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

- A tous les étudiants (faisant fonction d'internes) au CVD-Mali, et Tous les travailleurs de l'étude diarrhée et autres, pour leur dévouement, merci.

- **les médecins permanents de CVD-Mali**
- **A mes Professeurs** d'Université et Maîtres, ainsi que les CES, pour tous les enseignements reçus.
- A mes amis (es) et camarades de la première promotion du numerus clausus : **Diawara, Famamoudou Danssoko, Ousmane Keita, Hassane Bathily, Moussa S Dembélé.....**
- A tous ceux, qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail.

AUX HONORABLES

MEMBRES DU JURY

**A notre maître et président du jury,
Professeur Mamadou Marouf KEITA
Professeur de Pédiatrie
Ancien Chef du service de Pédiatrie de l'HGT
Président de l'Association Malienne des Pédiatres
Président du Comité d'Ethique de la FMPOS**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations. Tout au long de nos études, vous nous avez impressionné par la clarté, l'aisance et la simplicité avec lesquelles vous transmettez vos connaissances.

Trouvez ici cher maître l'expression de nos profonds remerciements et de notre sincère reconnaissance.

**A notre maître et juge,
Docteur Diallo Souleymane
Pharmacien biologiste du service de santé des armées
Chef de département du laboratoire d'analyse biomédicale
et de la pharmacie de CHU Gabriel Touré,
Maître Assistant en bactériologie, virologie à la FMPOS
Colonel de l'armée Malienne**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant d'être parmi nos juges.
Votre disponibilité et votre abord facile ont forcé notre admiration.
Trouvez ici cher maître, l'expression de notre profonde considération

A notre maître et Co- Directrice

Docteur Keita Mama Nielé Doumbia :

Médecin chercheur au CVD-Mali

**Coordinatrice des études de surveillance épidémiologique
des maladies évitables par la vaccination au CVD-Mali**

Cher maître, vous nous avez fait un grand honneur en nous confiant ce travail.

Votre sens élevé du travail bien fait, votre souci de la perfection, vos valeurs morales et scientifiques sont pour nous une source d'inspiration un exemple à suivre.

Votre disponibilité et votre soutien ont été précieux dans la réalisation de ce travail.

Recevez cher maître et ami l'expression de notre sincère remerciement.

**A notre maître et Directeur de thèse
Professeur Samba Ousmane SOW :
Directeur du CNAM
Professeur agrégé de l'Université de Maryland (USA)
Epidémiologiste des maladies infectieuses
Responsable technique de l'essai multicentrique ROT de
l'OMS au Mali
Responsable technique de l'essai PMM de l'OMS au Mali
Coordinateur du centre pour le développement des vaccins
(CVD-Mali).**

Cher Maître, votre appui a été d'un grand apport dans l'élaboration de ce document.

Votre simplicité, votre sérénité, votre disponibilité, votre esprit communicatif font de vous un maître admiré de tous.

Soyez assuré, cher Maître, de notre profond attachement à vous et aux valeurs qui vous sont chères telle que le travail bien fait.

Veillez recevoir cher maître l'expression de notre sincère remerciement.

PLAN

1. INTRODUCTION

2. OBJECTIFS

3. GENERALITES

4. METHODOLOGIE

5. RESULTATS

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

SOMMAIRES

1. INTRODUCTION	14-18
2. OBJECTIFS.....	19-20
2.1. OBJECTIF GÉNÉRAL	
2.2. OBJECTIFS SPÉCIFIQUES	
3. GENERALITES.....	21
3.1. HISTORIQUE.....	22-23
3.2. HABITAT.....	23
3.3. LES CARACTÈRES BACTERIOLOGOQUES.....	23
3.3.1. CARACTERES MORPHOLOGIQUES ET STRUCTURAUX	
➤ CARACTERES MORPHOLOGIQUE.....	23-25
➤ CARACTERES CULTURAUX.....	25-28
3.3.2 CARACTÈRES ANTIGÉNIQUES.....	28-32.
3.3.3. RÉSERVOIR ET TRANSMISSION DE LA BACTÉRIE	32
3.3.4. CARACTERES BIOCHIMIQUES.....	33-35
3.3.5. TAXONOMIE ET NOMENCLATURE.....	33-35
3.3.6. PHYSIOPATHOLOGIE.....	36-37
3.3.7. POUVOIR PATHOGÈNE.....	37-39
3.3.8. PATHOGÉNIE.....	39-42
3.3.9. DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE.....	43-45
3.4. TRAITEMENT.....	45-55
3.4.1. TRAITEMENT PRÉVENTIF.....	
3.4.1.1. VACCINATION.....	
3.4.1.2 CHIMIOPROPHYLAXIE.....	
3.4.2.SENSIBILITÉ ET RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES.....	55-57
3.4.2.1. SENSIBILITÉ ET RÉSISTANCE NATURELLES.....	
3.4.2.2. RÉSISTANCE ACQUISE.....	
3.4.3. TRAITEMENT CURATIF.....	57

3.5. LES ANTI-CORPS	58-60
3.5.1.DEFINITION.....	
3.5.2.GENERALITES.....	
3.5.3.HISTORIQUE.....	
3.5.4.CLASSIFICATION.....	
4.METHODOLOGIE.....	61
4.1. CADRE D'ÉTUDE.....	62
4. 2. ECHANTILLONNAGE.....	62
4.3. TYPE D'ÉTUDE.....	63
4.4.DEROULEMENT DE L'ÉTUDE.....	63-64
5. ASPECTS ETHIQUES.....	65
6. SAISIE DES DONNÉES	
7. RESULTATS	66-72
7.1. PRÉSENTATION DES RÉSULTATS	
7.2. DESCRIPTION DES RÉSULTATS	
8. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	73-78
8.1. DIFFICULTES ET LIMITES DE L'ETUDE	
9.CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	79-82
9.1. CONCLUSION	
9.2. RECOMMANDATIONS	
10. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
11. RESUME	
12. ANNEXES	

ABREVIATION ET SIGLES

SIBI: suspicions d'infections bactériennes invasives.

C3 : Fraction C3 du Complément

CIE : Contre-Immuno-Electrophorèse

CVD: << Center for Vaccin Development>>

Hib : *Haemophilus influenzae* type b

H₂S : Hydrogène Sulfureux

LCR : Liquide Céphalo –Rachidien

Mg/L : Milligramme par Litre

mm : milli – Mètre

Ug : Micro- Gramme

TSA : =Trypticase Soja Agar

ORL : Oto –Rhino- Laryngologie

PEV : Programme Elargi de Vaccination

PRP -D : Polyribitol Ribosyl Phosphate couplé à l'anatoxine Diphtérique

PRP - OMP : Polybitol Ribosyl phosphate couplé à la membrane de protéines Externes

PRP-T : Polyribitol Ribosyl Phosphate couple à l'anatoxine Tétanique

PLP : protéines de liaison aux pénicillines

I. INTRODUCTION

La vaccination consiste à introduire, chez un individu une préparation antigénique dérivée ou proche d'un agent infectieux déterminé, de manière à créer une réponse immunitaire capable de le protéger contre la survenue d'une maladie liée a cet agent infectieux.

La pratique de la vaccination dans une collectivité ou une population permet le contrôle, sinon l'élimination de certaines infections contagieuses: les vaccinations constituent un instrument essentiel en santé publique [1].

L'Haemophilus influenzae type b désigné sous l'acronyme Hib est un bacille à gram négatif aero- anareobie facultatif, recouvert d'une capsule polysaccharidique.

Cette bactérie est responsable de 95% des infections bactériennes invasives à *Heamophilus* entre autre : la cause la plus fréquente des méningites de l'enfant de moins de 5 ans.

Elle est aussi responsable de nombreuses autres infections graves comme la Septicemie, la pneumonie, l'épiglottite (infections des voies aériennes au-dessus du larynx pouvant être mortelles), les infections cutanées et articulaires avec une morbidité et une mortalité importantes chez les enfants en Afrique.

Les enfants de moins de 5 ans surtout les nourrissons âgés de 4 à 18 mois sont les plus touchés avec une mortalité de plus de 30 %. [2]

Selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le Hib cause plus de 3 millions de cas d'infections invasives et 400000-700000 décès par an chez les enfants de moins de 5 ans dans le monde, soit un tiers à un demi de tous les cas dans les pays sans programme de vaccination contre le Hib.

En effet, il est responsable de 100000 à 160000 cas de décès par an chez les enfants âgés de 0 à 15 ans en Afrique subsaharienne [3].

La surveillance de ces infections à Hib est très difficile dans les pays en voie de développement raison pour laquelle la mortalité liée à ce germe reste très élevée, même avec un traitement adéquat de méningite à Hib le taux de mortalité est de 10 à 30% et de 10 à 35% des survivants gardent des séquelles neurologiques selon une revue de l'OMS en 2001[4].

Dans les pays développés, la pneumonie à Hib est de 4 à 10 fois plus fréquente que la méningite à Hib et cause un quart des pneumopathies sévères avec un taux de mortalité entre 2 à 25% [4-5]

Selon une revue littéraire de L'OMS en 2002, le taux de létalité des infections invasives à Hib était de 3,2% pour les pays industrialisés, contre 17,3% pour les pays en développement avec un pic de 27,6% pour l'Afrique. La surveillance constitue le moyen le plus efficace pour mesurer l'impact de la vaccination contre le Hib [6].

Avant l'ère vaccinale, l'incidence des infections invasives à Hib aux États-unis était de 50 à 100 cas pour 100000 enfants par an (dont 30 à 60 cas de méningites pour 100000 enfants par an).

Au Canada, entre 1979 et 1992, on avait enregistré plus de 200 cas (parfois jusqu'à 686 cas) d'infections invasives à *Haemophilus influenzae* type b par an. Seulement 117 cas ont été signalés pendant l'année qui a suivi l'introduction des vaccins conjugués chez les nourrissons.

En Europe, l'incidence était de 30 à 60 cas pour 100000 enfants / an [7]. Une étude réalisée dans le service de pédiatrie du (centre Hospitalier National de Souro Sanou de Bobo Dioulasso) (1986-1990) a montré un taux d'incidence de 61,5 cas pour 100000 enfants de moins de 5 ans et 239,2 par an pour 100000 enfants de moins d'1 an [8].

En Gambie Bylmer et collaborateurs ont trouvé un taux d'incidence annuel de 60 cas pour 100000 enfants de moins de 5 ans et 297 par 100000 enfants de moins d'1 an [9].

Cadoz et Coll à Dakar, au Sénégal trouvent un taux d'incidence de 60 cas pour 100000 enfants pour les cinq premières années de la vie [10].

Au Mali avant 2002, aucune surveillance à base hospitalière soutenue par des activités de microbiologie clinique sur les infections bactériennes n'a été réalisée.

C'est ainsi qu'en 2002, le CVD-Mali a initié cette surveillance dans le service de pédiatrie de l' Hôpital Gabriel Touré.

Pendant les 2 premières années de surveillance (du 01 Juin 2002 au 31 Mai 2004); 3105 enfants âgés de 0 à 15 ans ont été inclus.

Le Hib a été isolé chez 10% de ces enfants avec une incidence élevée de 161 pour 100.000 chez les enfants de moins d'1 an et un taux de létalité de 11%.

Le pic de l'incidence a été observé chez les enfants de 6 à 7 mois (406 pour 100.000).

Ces données bien que démontrant l'ampleur de l'infection à Hib dans le district de Bamako sont une sous estimation pour des raisons suivantes :

- Cette surveillance ne prenait en compte que les enfants hospitalisés.
- Beaucoup d'enfants (35%) avaient reçu des antibiotiques avant l'admission à la pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré.
- Il semble qu'il y a au moins 5 cas de pneumonie à culture négative pour chaque cas d'infection invasive à Hib détecté.

Donc l'ampleur réelle de l'infection à Hib semble être plus élevée [11]. Après avoir partagé ces résultats avec le Ministère de la Santé, il a été établi un plan d'accélération de l'introduction du vaccin Hib dans le PEV de routine du Mali. Ce projet fut adopté en janvier 2005 par l'Alliance Globale pour les Vaccins et l'Immunsation (GAVI).

C'est devant cette opportunité d'introduction du vaccin dans le PEV que le CVD - Mali a décidé de réaliser des études pour décrire l'immunité

Hib

contre le Hib dans la population avant et 18, 30, 42 mois après l'introduction pour déterminer les taux d'anticorps anti Hib et l'efficacité du vaccin a fin de demande sa pérennisation dans le PEV.

Cette étude a été menée à 30 mois après l'introduction pour voir l'évolution de l'immunité contre le Hib dans la population.

2. OBJECTIFS

2.1- Objectif général :

Déterminer le taux d'anticorps anti-Hib dans le sérum des enfants âgés de 6 -7 mois randomisés à 30 mois après l'introduction du vaccin Penta dans le PEV de routine du district de Bamako.

2.2- Objectifs spécifiques :

- Mesurer chez les enfants enquêtés la proportion de ceux qui ont reçu les vaccinations suivantes en fonction de l'âge de 6 à 7 mois :
 - Le BCG (Bacille calmette Guérin)
 - Le Polio oral {VPO}
 - Le Penta
- Démontrer l'augmentation du taux de protection anti- *Hemophilus influenzae* type b (Hib) dans la communauté à 30 mois après l'introduction du vaccin penta dans le PEV de routine.

3. GENERALITE

3.1 HISTORIQUE

Haemophilus influenzae type b a été isolé pour la première fois par Koch en 1883 quand il décrivait de petits bacilles dans le pus des patients ayant une conjonctivite.

Jusqu'en 1933 date de la découverte du virus de la grippe, *Haemophilus* était considéré comme l'agent étiologique de la grippe en raison de l'observation par Pfeiffer de bacilles dans les crachats de sujets atteints de la grippe lors des pandémies de 1889 à 1892 [12].

Pfeiffer bactériologiste Allemand isola du nasopharynx chez la plupart des malades, un petit bacille gram négatif capsulé. Devant la fréquence de ce genre chez les malades ; Pfeiffer pensa que cette bactérie était l'agent responsable de la grippe. Cependant, on s'est aperçu assez rapidement qu'il existait un taux de portage élevé chez les sujets normaux et surtout que cette bactérie était responsable d'autres infections telles que les méningites purulentes et les pneumonies. Quelques années auparavant la même espèce avait été observée dans les sécrétions purulentes de sujets atteints de conjonctivite, en Egypte par Koch et aux USA par Weeks et était nommée alors *Bacillus aegyptius* ou Bacille de Koch et Weeks.

Les besoins en facteurs de croissance, soupçonnés par Pfeiffer qui inventa la gélose au sang de pigeon, qui contient les facteurs X (hémine) et V (NAD) après chauffage.

L'exigence du sang pour sa culture a conduit à la dénomination moderne, *Haemophilus influenzae*.

L'épidémie meurtrière de 1918 qui causa des millions de morts (grippe espagnole) semblait confirmer l'hypothèse de Pfeiffer [13].

Cependant, la découverte du virus de la grippe humaine a permis de dire qu'il était (*Haemophilus influenzae*) la cause des complications comme la surinfection pulmonaire aggravant l'infection virale [14].

En 1930, Pitt Man a établi la classification des souches encapsulées en 6 serotypes de (a) à (f) et a montré que les souches capsulées de type b étaient responsables de la majorité des infections invasives essentiellement chez le nourrisson [15].

3.2. HABITAT :

Les *haemophilus* font parti de la flore normale des voies respiratoires supérieures et de la cavité buccale de l'homme. Ils peuvent aussi être isolés dans le tube digestif et au niveau de la muqueuse vaginale.

Les espèces du genre *haemophilus* ont besoin de facteurs de croissance.

Ce sont des parasites obligatoires qui font parties de la flore des voies aériennes supérieures de l'homme.

La présence de souches capsulées y est habituelle. Seulement une faible proportion des individus sont porteurs asymptomatiques de *haemophilus influenzae* b au niveau du nasopharynx.

3. 3. CARACTERES BACTERIOLOGIQUES :

3.3.1. CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES ET STRUCTURAUX

➤ MORPHOLOGIE :

Haemophilus influenzae est un petit bacille (0,3 à 0,4 µm de diamètre et 1,5 µm de long), très polymorphe, souvent coccobacillaire, immobile non sporulé et parfois capsulé.

Haemophilus influenzae est un bacille à gram négatif. Il se présente sous forme de bâtonnet le plus souvent groupés en petits amas, comparables à des bancs de poissons suivant le fil de l'eau.

Ce groupement est assez caractéristique [16]. Il est polymorphe.

Ce polymorphisme a tendance à s'accroître dans la culture âgée ; il existe aussi dans les produits pathologiques comme le liquide céphalo-rachidien [17].

Il peut prendre un aspect plus long, filamenteux, et certaines souches présentent des pili ou fimbriae qui confèrent à la bactérie les propriétés d'adhérence aux cellules épithéliales et agglutination des hématies humaines [13].

En microscope électronique, sa paroi est formée de trois couches et présente la structure typique des bacilles à Gram négatif [15].

➤ **CARACTERES CULTURAUX :**

Le genre *Haemophilus* appartient à la famille des *pasterellaceae* bacilles à Gram négatif aéro-anaérobie facultatifs; qui pousse entre 27°C et 43°C, l'optimum étant observé à 37°C.

Il exige pour sa croissance la présence de sang, d'hémoglobine, d'extraits globulaires, gélose au chocolat et de vitamine.

Le sang frais n'est pas propice à sa culture du fait de la présence d'inhibiteur du NAD. Sa culture est faite sur gélose au sang cuit et gélose au chocolat. C'est un germe fragile, dont la croissance est favorisée également par une atmosphère enrichie en CO₂

Les colonies qui apparaissent après 24h de culture sont grisâtres, translucides de 0,5-1 mm de diamètre, lisses et légèrement convexes.

Les souches capsulées produisent des colonies tendant à confluer dans les zones où la croissance est dense, contrairement aux souches non capsulées [18].

❖ **LES FACTEURS DE CROISSANCES**

Le genre *Haemophilus* exige pour sa croissance deux facteurs présents dans le sang et dans les tissus :

-le facteur V : Le facteur V, thermolabile, est constitué par :

Soit du NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) ou DPN (diphosphonucléotide) ou coenzyme I.

Soit du NADP (NAD-phosphate) ou TPN (triphosphonucléotide) ou coenzyme II [19].

Ce sont des coenzymes, des déshydrogénases qui sont présentes dans les globules rouges, dans les tissus animaux et végétaux et chez la plupart des bactéries.

NAD (nicotinamide adénine dinucleotide) qui entre dans la composition de nombreux déshydrogénases

le facteur X : thermostable, est constitué par l'hémine (ou hématine) qui est un composé tétrapyrrolique contenant du fer, dérivé de l'hémoglobine et des enzymes de la chaîne respiratoire (cytochrome, catalase, peroxydase). En présence de fer, l'hémine peut être remplacée par la protoporphyrine [20-21-22-23-24].

❖ **MILIEUX DE CULTURES :**

➤ Milieux de levinthal :

Il est composé de :

- 100ml de milieu d'agar stérile, préparé à partir d'une poudre contenant 15 g d'agar, 5 g de "pancreatic digest of gelatine", 3 g de "beefextract" plus 100 ml de l'eau distillée. Mixer rigoureusement avec précaution, chauffé et bouillir tout en mixant. Distribuer le milieu dans les tubes ou boites. L'autoclaver pendant 15 mn à 121°C et refroidir entre 45- 50°C.
- 5ml du sang de lapin ou sang humain stérile.

Ces deux mélanges sont mixés rigoureusement, chauffés au bain marin pendant 5 mn à 45- 50°C.

➤ Milieu de Fildes :

Il est également employé ; Il sera ajouté à la gélose une digestion peptique de sang. Il s'agit d'une solution préparée à partir de globules rouges de mouton et contenant les facteurs V et X.

Elle est incorporée aux milieux liquides et solides habituels à la concentration de 1 à 2 % et permet de préparer un milieu transparent [-25-26-27].

➤ Gélose au sang :

L'addition de 5% de sang de cheval à un milieu nutritif permet une culture visible mais pauvre en *Haemophilus influenzae* en raison de la faible teneur en facteur V.

Le phénomène de satellitisme peut être mise en évidence sur la gélose au sang. Des résultats satisfaisants sont obtenus avec le sang de cheval, de lapin, de rat ; par contre le sang de mouton ne permet pas la culture de *Haemophilus influenzae*, en raison de l'absence de libération spontanée de NAD et de NADP par les globules rouges de mouton associée à une forte activité enzymatique hydrolytique de NAD et de NADP.



Source :

www.google.fr/search?hl=fr&source=hp&q=image+de+la+culture+de+Haemophilus...20/05/2010

Figure1 Exemple d'aspect des colonies de l'*Haemophilus influenzae* sur gélose au sang frais [28-29-30].

Les colonies de *Haemophilus influenzae* sont presque invisibles sur gélose au sang frais par insuffisance en facteur de croissance V

➤ Gélose au sang cuit :

Le chauffage à 75° transforme la gélose au sang en gélose au sang cuit de couleur chocolat (d'où le terme de «chocolat agar» des anglophones). Le chauffage libère le facteur V des globules rouges et inactive les enzymes hydrolysant le NAD présent dans le sang. Le chauffage ne doit pas être trop poussé pour éviter de dénaturer le facteur V. Les géloses au sang cuit préparées avec le sang du cheval, du lapin, ou mouton, contiennent 33 à 53mg/l de NAD et NADP et conviennent parfaitement, de même que la gélose préparée avec du sang humain.



Source :

www.google.fr/search?hl=fr&source=hp&q=image+de+la+culture+de+Haemophilus... 20/05/2010

Avant ensemencement

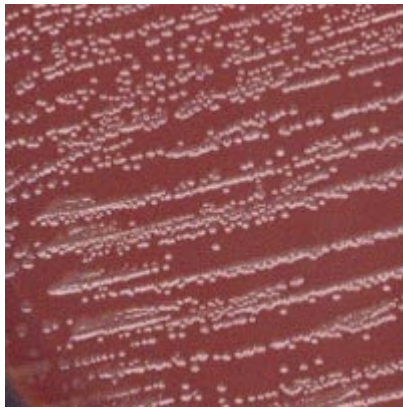
Après ensemencement

Figure2 Exemple d'aspect du milieu de gélose au sang cuit [28-29-30].

➤ Gélose chocolat poly vitex (PVX) :

Ce milieu correspond, dans la «cuisine » française et américaine, à un milieu nutritif complexe contenant de l'hémine mais pas de NAD.

Il doit être supplémenté en facteur V sous forme d'extrait de levure, de NAD ou d'un mélange d'enrichissement chimique défini [27].



Source :

www.google.fr/search?hl=fr&source=hp&q=image+de+la+culture+de+Haemophilus...20/05/2010

Figure 3 : Exemple d'aspect de l'*Haemophilus influenzae* sur une gélose chocolat après 24 h d'incubation à 37°C [28] ;les colonies en présence des facteurs de croissance V et X sont bien identifiées.

3.3.2 CARACTERE ANTIGENIQUE :

Le sérotypage de l'*Haemophilus influenzae* repose sur l'étude de structure antigénique de la capsule du même germe [29].

✚ Capsule :

Les souches de l'*Haemophilus influenzae* dépourvues de capsules ne peuvent pas être serotypés.

Six variétés antigéniques (a, b, c, d, e, f) ont été décrites par Pitt Man en fonction de la structure antigénique de la capsule du germe [15].

La spécificité du type dépend de la composition en polysaccharide de la capsule. Différents sucres ont été individualisés : glucose, ribitol, ribose, galactose, acide mannuronique.

Seul le polysaccharide de type b, constitué de polyribosyl ribitol phosphate ou PRP a une structure composée de deux riboses. L'association fréquente entre sérotype b et biotype I semble être la conséquence de la diversité génétique limitée (clonalité) des *Haemophilus influenzae* de type b. La grande majorité des pathologies invasives chez l'enfant (méningites, épiglottites, arthrites, septicémies) est due aux souches capsulées de type b en raison du rôle majeur du PRP comme facteur de virulence. Cette plus grande virulence du type b est attribuée à sa plus grande résistance à l'activité bactéricide du complément et permet une survie et une multiplication des germes dans le sang. Le PRP est antigénique, obtenu sous forme purifiée et couplée à une protéine le rendant lymphocyte dépendant, il est utilisé dans le vaccin anti-*Haemophilus*.

Membrane externe :

Comme tous les Bacilles à gram négatif l'*Haemophilus influenzae* possède une membrane externe constituée de protéines, de porines, de phospholipides, et de lipo-oligosaccharides (LOS). Les LOS sont constitués de lipide A. C'est la lyse des LOS avec libération des lipides A qui sont responsables du choc septique à *Haemophilus influenzae*.

Les protéines des membranes externes (PME), très immunogènes, représentent les facteurs de virulence chez les souches de l'*Haemophilus influenzae*, en particulier les souches non capsulées, avec une très grande hétérogénéité des protéines. L'analyse électrophorétique des protéines des membranes externes permet de distinguer 20 protéines avec 4 à 6 protéines principales de poids moléculaires compris entre 16000 à 50000 daltons. Ces protéines sont le constituant majeur des antigènes de surface. Il existe une très grande hétérogénéité des PME de souches l'*Haemophilus influenzae* non

typables par rapport aux souches de l'*Haemophilus influenzae* type b. Ceci suggère une grande diversité génétique des souches non typables par rapport aux souches de type b qui appartiennent à un nombre limité de clones. L'analyse des protéines de profil protéinique de membrane externe qui correspondent au sou -type OMP est plus précise que l'étude des biotypes. Ainsi à un même biotype, il correspond un seul sérotype. A l'intérieur du sérotype b, certains sous -types seraient plus virulents que d'autres. Ainsi les souches de l'*Haemophilus influenzae* type b sous-types I - C ont été plus fréquemment retrouvés dans les méningites du nourrisson [25-29-30].

Pili ou fimbriae :

La présence de pili ou fimbriae, mise en évidence chez *Haemophilus influenzae*, confère à la bactérie des propriétés de virulences.

Notamment d'adhésion à la muqueuse naso pharyngée, étape précédant l'invasion sanguine et méningée.

Leur rôle n'apparaît pas obligatoirement dans la colonisation de la muqueuse ni dans la phase d'invasion ultérieure s'accompagnant de la perte de pili. Les pili interviennent dans la phase polysaccharidique de type b. Cette adhésion est de faible affinité et la persistance de la colonisation serait liée à la présence de fibrilles, ayant une structure différente de celle des pili.

Chez *Haemophilus influenzae* type b, la piliation permet de définir cinq sérotypes sur la base de différence d'antigénicité de la molécule de piline.

Pour *Haemophilus influenzae* type b, les souches isolées dans le LCR et du sang sont le plus souvent non piliées contrairement à celle isolées dans le rhinopharynx.

✚ Caractères liés au gène :

L'étude de toutes les espèces d'*Haemophilus* montre une grande hétérogénéité avec des valeurs variant entre 37 à 44 Moles. Les études par hybridation confirment cette hétérogénéité et certains gènes apparaissent très éloignés du genre *Haemophilus*, comme *Haemophilus ducreyi* et certaines d'origine animale.

Ces résultats remettent en question les bases de la classification, en particulier l'exigence en facteur X et /ou V pour l'appartenance au genre *Haemophilus*.

- Transformation :

Différents mécanismes de transfert ont été observés dans les espèces *Haemophilus*. La transformation utilisant la synthèse de la capsule comme marqueurs génétiques a été très tôt décrite. Des gènes de résistance aux antibiotiques (chromosomiques et plasmidiques) sont transférables par transformation.

La transformation a été utilisée pour la construction d'une carte génétique de *Haemophilus influenzae*. La possibilité de fabriquer des souches chacun des types capsulaires permet d'étudier le rôle de la capsule et des différents composants bactériens dans la virulence.

- Bactériophagie :

Différents bactériophages actifs sur *Haemophilus influenzae* ont été décrits (HP1, HP3, SP et N3). Les souches capsulées sont sensibles

aux phages HP1, les variants non capsulés de ces souches deviennent sensibles comme le sont les souches non typables.

En raison de la présence d'un système de restriction- modification très complexe (plus d'une vingtaine d'enzymes isolées) et de l'existence des souches lysogènes, aucun système de lysotypie n'a été mis au point pour les différentes espèces de l'*Haemophilus*.

- Plasmides :

Des plasmides de résistance aux antibiotiques ont été décrits. Chez *Haemophilus influenzae*, les plasmides portant un ou plusieurs caractères de résistances aux antibiotiques (ampicilline , chloramphénicol , kanamycine , tétracycline) sont de différentes tailles : les plasmides de petite taille (3,5 méga daltons) , non transférables , relativement rares , ayant des séquences d' homologie avec des plasmides de gonocoque et les plasmides transférables de 30 à 40 méga daltons.

Le transfert est possible par la transformation et la conjugaison entre des souches de *Haemophilus* de même genre et de genres différents. Certains plasmides de *Haemophilus* ont une parenté avec des plasmides de *Neisseria* et d'entérobactéries

3.3.3. Réservoir et transmission de la bactérie

- Les hommes (porteurs asymptomatiques) sont les seuls réservoirs connus. L' *Haemophilus influenzae* ne survit pas dans l'environnement sur les surfaces inanimées.
- Le mode de transmission se fait très probablement à partir de la diffusion de gouttelettes de salive bien qu'il manque une évidence ferme de ce mécanisme [30-31-32-33].

3.3.4. CARACTERE BIOCHIMIQUES :

L'étude des caractères biochimiques (Uréase, ornithine décarboxylase ou ODC et production d'indole) permet de connaître le biotype et des réactions d'agglutination sur lame en présence de sérums spécifiques permettant de reconnaître le sérotype si la couche est capsulée [27].

Huit biotypes (I à VIII) ont été défini pour l'espèce *Haemophilus influenzae* à partir des caractères métaboliques suivants : production d'indole, activité enzymatique Uréase et ornithine décarboxylase (cf. tableau II). Le biotype I est le plus fréquemment retrouvé dans les méningites, et le biotype II dans les infections broncho-pulmonaires et otites et le biotype VI dans les infections génitales.

Haemophilus influenzae possède une catalase et une oxydase. Il fermente le glucose, le maltose, le ribose et le xylose mais pas le lactose ni le saccharose

Tableau 1 : Caractères biochimiques des *Haemophilus influenzae* chez l'homme [24-25-26].

ACTIVITES BIOCHIMIQUES	<i>Haemophilus influenzae</i>
SYNTHESE DES PORPHYRINES	-
EXIGENCE EN FACTEURS	+
HEMOLYSE	-
ACIDIFICATION	+
D-FRUCTOSE	-
SACCHAROSE	-
LACTOSE	-
D-XYLOSE	+
D-RIBOSE	+
D-MANOSE	-
D-GALACTOSE	+
MALTOSE	+
MELIBIOSE	-
TREHALOSE	-
RAFFINOSE	-
H ₂ S	-
HEMAGGLUTINATION	-
BESOINS EN CO ₂	-
PHOSPHATASE ALCALINE	+

+ : RÉACTION POSITIVE

-: réaction négative

Tableau 2 : Facteurs de croissance et caractères biochimiques des *Haemophilus* [28-29-30].

Facteurs et Caractères Souches de Haemophilus	Besoin en facteur X	Besoin en facteur V	Oxydase	Catalase	Uréase	Indole
H. influenzae	+	+	+	+	(+)	(+)
H. haemolyticus	+	+	+	+	(+)	V
H. parainfluenzae	-	+	+	V	(-)	
H. paraphrophilus	-	+	+	-	-	-
H. segnis	-	+	-	-	-	-
H. aphrophilus	+	-	-	+	-	-
H. heamoglobino Philus	+	-	+	(+)	-	+
H. ducreyi	+	-	-	-	-	-

V : caractère variable

+ ou - : caractère positif ou négatif chez toutes les souches,

(+) ou (-) : caractère positif ou négatif chez la majorité des souches

3.3.5 TAXONOMIE ET NOMENCLATURE :

- **TAXONOMIE** : Le classement des différentes espèces de l'*Haemophilus* repose sur les exigences en facteurs de croissance et sur des caractères biochimiques voir ci – dessus (tableau 1 et 2)

➤ **NOMENCLATURE :**

Haemophilus influenzae sérotype b colonise l'épithélium nasopharyngé au niveau des cellules ciliées et échappe à l'escalator mucociliaire par la production d'une ciliotoxine immobilisant les cils; Il se multiplie puis envahit l'épithélium.

Ce sont les sérotype b non ciliés qui ont un avantage sur les souches piliées pour l'invasion.

3.3.6 PHYSIOPATHOLOGIE

L'infection à Hib se transmet par contact étroit avec des sécrétions (salive ou mucus) du nez ou de la gorge d'un sujet infecté.

En règle générale Hib se transmet de la même manière que le méningocoque et le pneumocoque [19].

La plupart des porteurs de Hib ne deviennent pas malades.

Le principal facteur qui détermine l'immunité contre la maladie est la présence ou l'absence d'anticorps dirigés contre le polysaccharide (sucre complexe) spécifique qu'on trouve dans la capsule de la souche de type b. La grande majorité des infections systémiques à *Haemophilus influenzae* est due aux germes capsulés de type b en raison de la présence du PRP (Polyribitol Ribosyl Phosphate) comme facteur de virulence. Les autres sérotypes sont en effet éliminés au cours de la phase septicémique et présentent un risque moindre de localisations secondaires comme c'est le cas dans les arthrites et les méningites.

Chez les nourrissons, la bactériémie peut entraîner des localisations secondaires (méningées, osteo-articulaires, pleurales, péricardiques, tissus cellulaires sous-cutanés) [20-31-32].

En effet, il a été montré que le risque de survenue d'une méningite est proportionnel à la durée et à l'intensité des bactériémies.

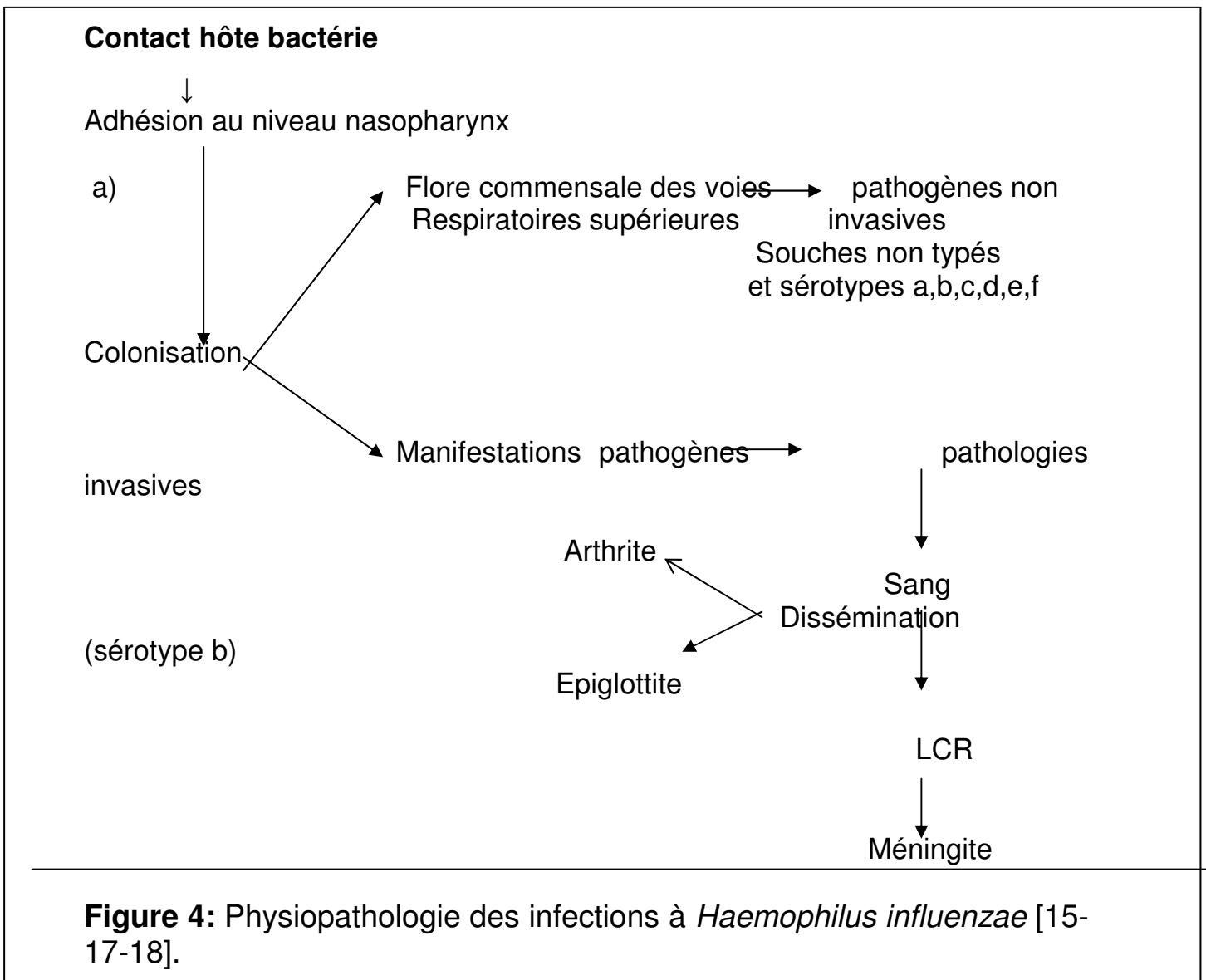


Figure 4: Physiopathologie des infections à *Haemophilus influenzae* [15-17-18].

3.3.7. POUVOIR PATHOGENE :

Haemophilus influenzae est une bactérie pyogène responsable d'infections variées, plus sévères chez l'enfant ou les sujets fragiles. Il convient de distinguer des infections aiguës avec bactériémies occasionnées par des souches invasives, capsulées, (du type b, le plus souvent) et des infections aiguës ou chroniques, sans bactériémie, provoquées par des souches non capsules.

➤ **POUVOIR PATHOGÈNE EXPÉRIMENTAL :**

La souris inoculée par voie intraperitonéale meurt rapidement d'une septicémie. Cette aptitude à tuer la souris peut être perdue par des souches qui sont dépourvues de capsule.

➤ **POUVOIR PATHOGÈNE NATUREL :**

Bien qu'il ne soit pas l'agent pathogène de la grippe, *Haemophilus influenzae b* a reçu son nom *influenza* et est souvent rencontré comme agent essentiel de surinfections bronchite aiguës et chroniques, d'infections primaires de la sphère ORL comme les rhinopharyngites, les otites, les conjonctivites, et beaucoup plus rarement les épiglottites.

○ Chez l'enfant :

Les infections à *Haemophilus influenzae b* sont pendant la période néonatale. Les souches responsables sont le plus souvent les souches non capsulées. Après l'âge de 2 mois les manifestations invasives sont presque toujours dues à des souches capsulées de sérotype b, biotype I. Les méningites à *H. influenzae* sont très souvent précédées d'infections des voies respiratoires supérieures ou oto-rhino-laryngologiques et accompagnées d'un état septicémique. Elles sont surtout observées chez le nourrisson âgé de 3 à 30 mois.

L'épiglottite frappe des enfants plus âgés entre 2 à 7 ans.

Elle donne lieu à un tableau clinique dramatique, de survenue brutale associant les signes généraux de septicémie et de graves difficultés respiratoires. On observe aussi des états septicémiques fébriles accompagnés ou non de signes de localisations : arthrite, otite, ostéite, ostéomyélite, cellulite, péricardite, pneumonie, orchio-épididymite...

Les souches non capsulées, réputées non invasives, sont isolées au cours d'infections diverses :

- Otites moyennes aiguës et autres infections de la sphère oto-rhino-laryngologie,
- Infections broncho-pulmonaires et conjonctivites.

Une contamination pendant l'accouchement peut être l'origine d'une infection néonatale généralisée sévère.

Le terrain va jouer un rôle prédominant dans la survenue de l'infection à *Haemophilus influenzae b*.

- Chez l'adulte :

Ce sont surtout des souches non capsulées qui sont responsables d'infections ; les manifestations respiratoires sont les plus fréquentes et donnent lieu à des broncho-pneumonies compliquant une bronchite chronique ou à des pneumonies avec parfois septicémie. Les méningites et d'autres manifestations invasives à l'*Haemophilus* sont rares chez l'adulte et surviennent surtout chez les sujets âgés et les immunodéprimés. [30] [31] [32] [33].

D'autres localisations peuvent être rarement observées : articulaires, osseuses, oto-rhino-laryngologiques, oculaires, urinaires et génitales (cause d'infection du nouveau né au cours de l'accouchement

3.3.8. PATHOGÉNIE

Les méningites bactériennes sont dues principalement à *Haemophilus influenzae* type b, la forme clinique typique se caractérise par la triade : fièvre, vomissement et raideur de la nuque.

Elle est cliniquement identique aux autres formes de méningites comme : *méningocoque A, B, C, Y, W135* et au *pneumocoque* ;

D'autres germes peuvent être rencontrés comme : *Staphylocoque doré*, colibacille (chez le nourrisson) les *Pseudomonas*, *Listeria Monocytogènes*, bacille de Koch (germe de la tuberculose) [13]. *Haemophilus influenzae* est aussi responsable des manifestations invasives septicémiques avec différentes localisations (épiglotte, poumons, articulations, cellules, péricarde) représentées dans le Tableau suivant [2].

Tableau 3 : portage oropharyngé et pathogénicité de *Haemophilus* [2]

Souches	Portage oropharyngé (%)	Principales Manifestations
Non encapsulées	50-80	Exacerbation des bronchites chroniques Otites moyennes Sinusites, conjonctivites, Rarement bactériémies
Encapsulées de type b	2-4	Méningites, épiglottites Pneumonies, empyèmes, arthrites Septiques, cellulites, ostéomyélites; Plus rarement glossites, ténosynovites péritonites, endocardites, ventriculites
Encapsulées de type A, c, f	1-2	Rarement pathogènes

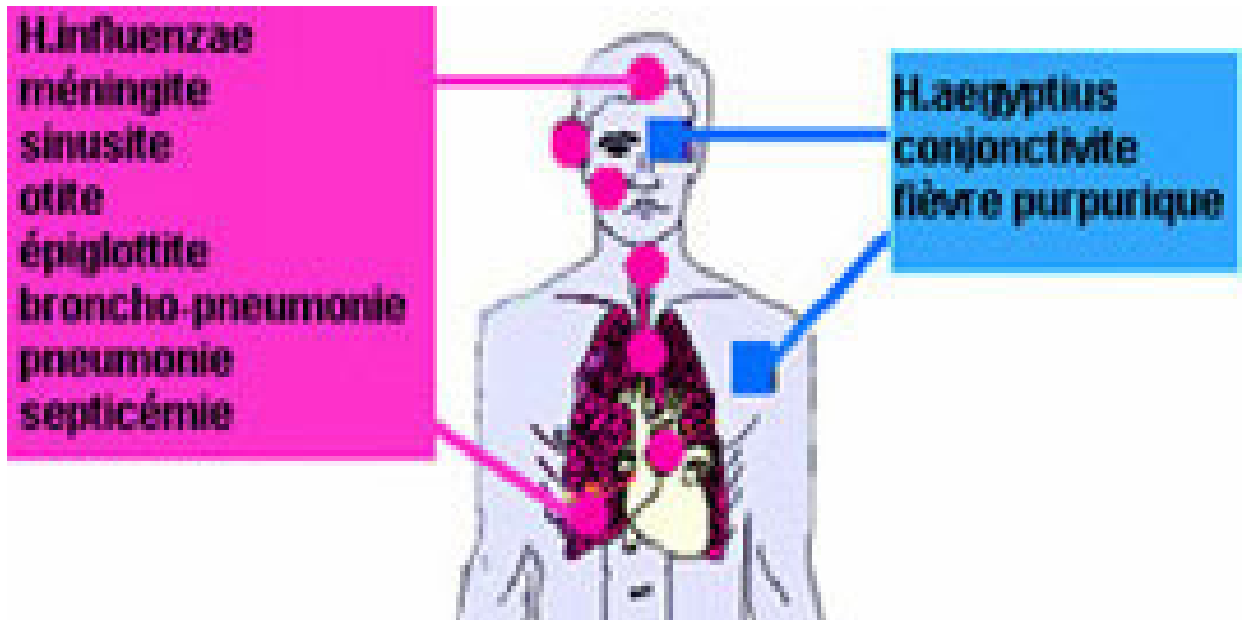


Figure 5: Différentes localisations de *Haemophilus influenzae* type b

3.3.9. DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE

Le diagnostic biologique va se poser sur le diagnostic direct par la mise en évidence de la bactérie après examen microscopique et après mise en culture. Il n'y a pas de diagnostic indirect, par sérologie, des infections à *Haemophilus influenzae*. Comme pour tout diagnostic bactériologique, la qualité du prélèvement réalisé chez le patient va conditionner la qualité de l'examen et du résultat.

Ceci est particulièrement vrai pour les prélèvements ouverts réalisés lors d'infections broncho-pulmonaires et oto-rhino-laryngologiques (ORL).

Le seul examen bactériologique valable concernant les sécrétions purulentes (lors de surinfection de bronchites chroniques, de broncho-pneumopathies obstructives chroniques et surinfection de bronchites aiguës) est celui réalisé sur des sécrétions recueillies après lavage des bronches. Ainsi, les contaminations par la salive ou lors du passage au carrefour rhino-pharyngé sont sans conséquences.

Les autres prélèvements : pus de sinus, écoulement spontané lors d'otite moyenne aiguë sont prélevés à l'aide d'écouvillon stérile.

L'examen microscopique est la première étape de l'examen bactériologique, réalisé avec ou sans coloration. La coloration de Gram permet de reconnaître de petits bacilles à gram négatif parfois polymorphes, associés à d'autres qui ont une forme allongée.

Les milieux de culture doivent satisfaire les exigences de l'espèce et contenir les facteurs X et V.

Les critères d'identifications sont peu nombreux et la recherche des besoins en facteur X et V est une étape importante pour distinguer *Haemophilus influenzae* et *Haemophilus para influenzae*.

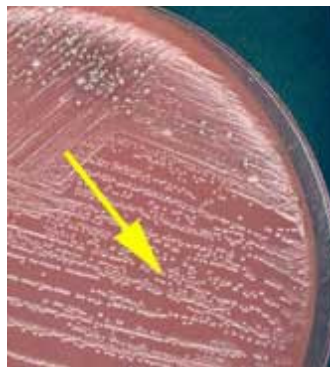
L'étude de l'exigence en facteurs X et V se fait sur gélose au sang cuit et sur gélose au chocolat.

Les souches capsulées sont des colonies bombées localisées dans les muqueuses et le type capsulaire déterminé par l'agglutination sur lame à l'aide de sérums spécifiques ou par réaction de PCR avec des amorces spécifiques [14].

Sang frais



gélose au chocolat



facteur V et X



Source :

[www.google.fr/search ?hl=fr&source=hp&q=image+de+la+culture+de+Haemophilus...](http://www.google.fr/search?hl=fr&source=hp&q=image+de+la+culture+de+Haemophilus...)20/05/2010

Figure 6 : Aspiration sur gélose au sang frais et chocolat et étude de l'exigence en facteurs X et V [28-29-30].

Deux types de procédés sont disponibles pour la détection d'anticorps :

- L'agglutination de latex est une méthode rapide, sensible et spécifique

Pour déterminer l'antigène capsulaire de polysaccharide du Hib dans le LCR mais un essai négatif n'exclut pas le diagnostic et des essais faux positifs sont souvent rapportés.

L'essai d'antigène du sérum et de l'urine ne sont pas recommandés.

- La contre immunoélectrophorèse (CIE) est moins sensible que l'agglutination, prend plus de temps et difficile à réaliser.

La présence de l'*Haemophilus* dans la culture établit le diagnostic de l'infection liée au germe. Tous les isolats doivent être classés par sérotype. C'est un procédé de laboratoire extrêmement important qui devrait être exécuté sur chaque isolat de *Haemophilus influenzae* particulièrement ceux obtenus chez les enfants de moins de 15 ans.

Cet essai détermine si l'isolat est de type b et ceci est important parce que le type b peut être potentiellement prévenu par la vaccination.

La classification par sérotype est habituellement faite par le laboratoire du département de référence [11].

La numération des germes dans le LCR doit être systématiquement réalisée par la technique de dilution car il permet d'évaluer le pronostic encouru par le malade et de prédire une éventuelle diminution de l'activité in vitro de l'antibiotique. Un taux de germes supérieur ou égal à 10 /ml a été corrélé à un mauvais pronostic [3].

Une autre méthode d'identification d'*Haemophilus influenzae* type b est le système API ou rapide NH (*Neisseria Haemophilus*)

Elle est rapide car le principe repose sur un système de galerie comprenant 10 micros tubes.

3.4. TRAITEMENT

3.4.1. Préventif

En 1933, Fothergill et Wright expliquent la fréquence des infections à Hib Chez les enfants de 3 mois à 3 ans par l'absence d'anticorps bactéricides chez les enfants de cette tranche d'âge.

Avant 3 mois, les anticorps maternels confèrent une protection efficace vis à vis du Hib et après 3 ans, la plupart des enfants ont acquis une protection.

Les anticorps bactéricides sont dirigés contre le PRP, le mécanisme d'acquisition d'anticorps anti- Hib est cependant mal connu.

En revanche, même en l'absence de colonisation nasopharyngée par le Hib, les enfants développent des anticorps. L'acquisition de l'immunité pourrait être favorisée par des antigènes d'espèces bactériennes commensales (*Escherichia coli*) ou alimentaires ayant des épitopes communs. Les anticorps anti-PRP activent l'opsonisation, la bactériémie médiée par le complément et provoquent une immunité protectrice vis à vis de l'*Haemophilus*.

Le complément apparaît important pour favoriser la phagocytose par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles, même en présence d'anticorps anticorpusculaires.

Les déficits en complément entraînent une susceptibilité accrue aux infections à Hib [2].

Le rôle de l'immunité locale de la muqueuse est encore mal élucidé.

Les immunoglobulines (IgA) sécrétoires pourraient empêcher l'adhésion bactérienne mais elles pourraient également avoir un effet néfaste en bloquant la sécrétion des autres anticorps [15].

Les mesures préventives seront mise en œuvre uniquement contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b comme la méningite qui est l'une des manifestations les plus graves causées par ce germe.

Schématiquement elles auront pour objectifs :

- l'élimination du portage chez l'individu isolé ou vivant dans une collectivité
- l'augmentation des défenses spécifiques de l'organisme par l'utilisation d'un vaccin approprié chez les sujets exposés (Nourrisson; jeune enfant).

Ces deux mesures de prévention ont fait l'objet de nombreux travaux mais des incertitudes demeurent quant à leur efficacité.

3.4.1.1 Vaccination :

Définition : la vaccination consiste à introduire, chez un individu, une préparation antigénique dérivée ou proche d'un agent infectieux déterminé, de manière à créer une réponse immunitaire capable de le protéger contre la survenue d'une maladie infectieuse. La pratique de la vaccination dans une collectivité ou une population permet le contrôle, sinon l'élimination de certaines infections contagieuses.

Les vaccinations constituent un instrument essentiel en santé publique [1].

Le premier vaccin a été étudié dès 1974 par Peltola en Finlande [15].

L'intérêt de la vaccination peut être analysé à la lumière de l'expérience de ces auteurs Finlandais avec le recul de 10 ans sur 50000 enfants. Le vaccin est constitué de polysaccharides purifiés (type b PRP) [21].

En effet le PRP antigène thymo-dépendant, active directement les lymphocytes B. Ce type d'immunité a des inconvénients majeurs qui sont d'une part chez les enfants de moins de deux ans ce système est immature et d'autre part il n'y a pas d'augmentation des anticorps après les injections de rappel [21].

Compte tenu de l'âge de survenue des infections à *Haemophilus influenzae* type b en Finlande, les auteurs proposent une vaccination dès 18 mois et un rappel à 36 mois pour prévenir 50 à 60 % des infections systémiques.

Une telle proposition n'est cependant pas généralisable car la répartition des infections à *Haemophilus influenzae* type b selon l'âge peut varier dans de nombreux pays.

La plus forte incidence des méningites est observée chez des enfants plus jeunes qu'en Finlande.

Les polysaccharides purifiés qui sont utilisés comme vaccin ont des structures simples. Ils se comportent comme des antigènes indépendants des cellules T.

Après vaccination ou revaccination, il n'y a pas d'induction de cellules B mémoires et la réponse est toujours identique chez les jeunes enfants.

Le vaccin devra être immunogène pour l'enfant de moins de 2 ans (ou mieux de 1an) et provoquer

une meilleure réponse devenue thymo-dépendante, entraînant la synthèse d'IgG plus durable. Les anticorps anticapsulaires ne sont pas les seuls anticorps protecteurs [17].

Pour rendre cet antigène thymo-dépendant, le PRP a été couplé de façon covalente à une protéine vectrice de l'anatoxine tétanique (la plus employée en France) ou diphtérique.

C'est le concept de vaccin couplé [18].

On a ainsi associé le PRP à :

- l'anatoxine diphtérique (PRP-D)
- une protéine de la membrane externe du méningocoque (PRP-OMP)
- l'anatoxine tétanique (PRP-T) [20].

Parmi les différentes pistes exploitées, il faut ajouter l'utilisation de *Bordetella pertussis* comme adjuvant du PRP et le couplage du PRP avec différentes protéines : l'anatoxine diphtérique composé non toxique de cette toxine (CRM), les protéines d'origines bactériennes ou plus récemment les protéines de la membrane externe [17].

En Finlande et aux États Unis l'introduction de la vaccination anti-Hib a fait diminuer très sensiblement la fréquence des pathologies invasives.

Une autre conséquence de la vaccination est une diminution nette du portage des souches de sérotype b au sein de la population générale et la persistance de l'immunité. On recommande l'administration

systematique du vaccin conjugué contre le Hib à tous les nourrissons à partir de 2 mois. 7

Dans la mesure du possible, il faudrait utiliser le même vaccin (même numéro de lot, même fabricant, pour toutes les doses de première série).

Les enfants qui sont atteints d'une maladie invasive à Hib avant l'âge de 24 mois devraient quand même recevoir le vaccin tel que recommandé, étant donné que la maladie ne confère pas à l'hôte une immunité acquise contre l'infection. Le dosage du vaccin conjugué contre Hib est de 0,5 ml. Les nourrissons et les enfants qui reçoivent la première série contre *Haemophilus influenzae* type b après 2 mois devraient être vaccinés le plus tôt possible.

Au Mali, depuis juillet 2005, on utilise une association de cinq vaccins appelée pentavalent composé des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (DTC), l'hépatite B et la méningite à *Haemophilus influenzae* b (Hib).

- **LES MALADIES CIBLES ET LES VACCINS DU PEV :**

Le PEV a été lancé au Mali en 1986 avec 6 antigènes «opération coup de balais», les cibles étaient des enfants de 0 à 6 ans et les femmes enceintes. A partir de 1996 (démarrage de «l'initiative de l'indépendance vaccinale») les cibles ont été : les enfants de 0 à 11 mois et les femmes en âge de procréer

En 2005 avant l'introduction du vaccin Hib, le PEV couvrait 8 antigènes (les vaccins contre la coqueluche ,la diphtérie , la poliomyélite , la rougeole ,la tuberculose ,le tétanos, la fièvre jaune et l' hépatite virale B). La vaccination est une méthode de prévention de certaines infections bactériennes, ou virales ayant pour but d'induire une immunité acquise à

travers le vaccin. En fait il stimule le système immunitaire sans développer la maladie infectieuse.

Il existe plusieurs types de vaccins :

- Les vaccins vivants qui sont préparés avec des germes de virulence atténuée. Exemple : les vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons.

- Les vaccins inactivés qui sont préparés avec des composants des dit germes. Exemple : le vaccin antipoliomyélitique inactivé, les toxines inactivées comme les anatoxines diphtériques et tétaniques, le vaccin contre l'hépatite B et l'*Haemophilus influenzae* b.

1) La tuberculose

- Définition

C'est une maladie infectieuse, contagieuse et endémique, à tropisme respiratoire très marqué, due à *Mycobactérium tuberculosis*.

L'introduction du bacille tuberculeux dans l'organisme neuf est caractérisée par une lésion histologique particulière (le follicule tuberculeux) et par des modifications biologiques originales associant une allergie spécifique et parfois une immunité de surinfection.

- Le vaccin BCG

Il est préparé à partir d'une souche spéciale vivante mais atténué de *M.bovis* ayant perdu par repiquages successifs qui donne 80% de protection [30]. Il est conservé entre +2 à + 8 °C

Le BCG est administré à la naissance.

2) La coqueluche

- Définition

C'est une maladie infectieuse, contagieuse, endémo-épidémique et immunisante due à *Bordetella pertussis* et caractérisé par des quintes de toux spasmodique.

- Le vaccin

Le vaccin anticoquelucheux à germe entier de *B. pertussis* capsulé et virulent. Il est conservé entre + 2 à + 8°C, et est administré avec les vaccins antitétanique et antidiphtérique (DTC) , en même temps que OPV et Hép B [30].

- 1^{ère} dose de DTCP plus Hép B (DTCP1-HépB1) à la 6^{ème} semaine.
- 2^{ème} dose (DTCP2-Hép B2) à partir de 10^{ème} semaine.
- 3^{ème} dose (DTCP3-HépB3) à la 14^{ème} semaine.

3) La diphtérie

- Définition

C'est une toxi-infection contagieuse et peu immunisante, due à *Corynebacterium diphtheriae*.

- Le vaccin

C'est une anatoxine diphtérique (toxine diphtérique inactivée). Il est altéré d'une manière irréversible par la congélation, la chaleur l'altère aussi. La conservation doit être faite entre + 2 à + 8°C [30]

Il est administré avec les vaccins anti coquelucheux et antitétanique (DTC).

4) Le tétanos

- Définition

Le tétanos est dû à une neurotoxine puissante produite par *Clostridium tetani*, qui se développe dans les tissus nécrosés des plaies souillées et au niveau du cordon ombilical chez les nouveau-nés lorsque l'accouchement n'est pas fait dans des conditions d'hygiène suffisantes.

- Le vaccin

C'est une anatoxine tétanique inactivée altérée par la congélation, il est conservé entre + 2 à + 8°C [30].

Il est administré avec les vaccins anticoquelucheux et antidiphtérique (DTC).

5) La poliomyélite

- Définition

Elle est due à des entérovirus à ARN (les poliovirus types 1, 2 et 3) provoque une atteinte inflammatoire de la substance grise de la moelle épinière.

- vaccin VPO

Il est préparé à partir du virus vivant atténué et est plus sensible à la chaleur qui l'altère rapidement que les autres vaccins.

Mais il peut être congelé, la conservation doit être faite entre + 2 à + 8°C [30]. Il est administré en même temps que le DTC.

6) L'hépatite b

- Définition

Elle est due à un virus appartenant à la famille des Hepadnaviridae de 42 nm, à ADN, responsable de l'hépatite de type B.

Il comporte deux antigènes profonds (HBc Ag et HBe Ag) et un antigène de surface (HBs Ag) ayant un déterminant de groupe « a » et des déterminants de sous types « d » et « r » [35].

- Le vaccin

Il est préparé à partir de l'antigène de surface du virus, produit par la technique d'ADN recombinant. A noter qu'il est très sensible à la congélation [30]

Il est administré en même temps que le DTC.

7) *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) : (Voir généralité sur Hib)

8) La rougeole

- Définition

Maladie infectieuse éruptive de la seconde enfance, endémo-épidémique, très contagieuse et solidement immunisante, due à un paramyxovirus, le virus morbillieux.

- Le vaccin

Préparé à partir de virus vivant atténué très sensible à la chaleur. Il est conservé entre + 2 à + 8°C [30]

Il est administré à partir du 9^{ème} mois de la vie

9) La fièvre jaune

- Définition

C'est une fièvre hémorragique virale transmise par des moustiques (aèdes), qui est endémique dans les milieux tropicaux.

- Le vaccin

C'est vaccin vivant atténué produit sur embryons de poulet à partir de la souche 17D du virus amaril. Il est conservé de + 2 à + 8°C [30]. Il est administré à partir du 9^{ème} mois de la vie.

Tableau 4: Calendrier du PEV (programme élargi de Vaccination) au Mali

Age	Antigènes
Naissance	BCG + Polio O
6 semaines	Penta 1+ Polio1
10 semaines	Penta 2+ Polio2
14 semaines	Penta 3 + Polio3
9 à 11 mois	Rougeole + Fièvre jaune

3.4.1.2 Chimio prophylaxie

Elle repose sur l'utilisation d'un antibactérien qui a (au niveau de la salive, des larmes, des liquides de l'oro- et du nasopharynx) des concentrations efficaces et une activité sur les bactéries concernées.

Plusieurs antibiotiques se sont avérés inefficaces dans la chimioprophylaxie de *Haemophilus influenzae* type b du pharynx ou ont donné des résultats contradictoires.

Les meilleurs résultats ont été obtenus par la rifampicine à la dose de 20 mg/kg/j en une seule prise par voie orale pendant quatre jours pour l'enfant d' 1 mois à 12 ans et de 600 mg par jour pour l'adulte.

Ceci a permis une éradication chez 90 à 95 % des porteurs [2].

Différentes objections quant à une chimioprophylaxie par la rifampicine existent et sont entre autre l'émergence des souches résistantes après chimioprophylaxie même si elles sont rares. Le risque de sélection de souche de mycobactérie résistante semble être uniquement théorique.

Par contre, la colonisation peut réduire l'immunisation survenant par l'infection inapparente.

Les sujets concernés par la chimioprophylaxie sont tous les sujets qui ont des contacts proches avec des malades plus particulièrement les enfants de moins de quatre (4) ans.

Le malade lui même doit être soumis à la même chimioprophylaxie car le traitement antibiotique est le plus souvent sans effet sur le portage.

Ces études ont été essentiellement conduites aux États Unis où la fréquentation des crèches et garderies est importante [7].

Le risque de cas secondaires semble plus important dans le contexte familial que dans une collectivité d'enfants. Et si la rifampicine a fait preuve d'efficacité dans l'éradication du portage, cela n'a pas été faite dans la prévention des cas secondaires et la surveillance étroite et soigneuse des enfants exposés reste essentielle [2].

3.4.2. Sensibilité et résistance aux antibiotiques

3.4.2.1 Sensibilité et résistance naturelle

Haemophilus influenzae est une espèce naturellement sensible à de nombreux antibiotiques tels que les bêta-lactamines, les aminosides, les tétracyclines, le chloramphénicol, la rifampicine, les quinolones, la triméthoprime [34-35-36].

Cette sensibilité aux céphalosporines de première génération, aux macrolides et apparentés est inconstante.

Les glycosides sont inefficaces.

3.4.2.2 Résistance acquise

Les tétracyclines et le chloramphénicol ont été utilisés avec efficacité dès 1950 jusqu'à l'introduction de l'ampicilline en 1961.

Devenue l'antibiotique de référence les premières souches résistantes à l'ampicilline sont apparues en 1972 et cette résistance n'a fait que croître.

❖ Résistance à l'ampicilline :

La résistance est essentiellement liée à la production des beta-lactamases plasmidiques de type TEM1. Cette beta-lactamase est semblable à celle produite par *Escherichia coli*.

D'autres bêta lactamases de type TEM-like ont été décrites.

Il existe d'autres mécanismes de résistance, soit par altération d'origine chromosomique des protéines de liaison aux pénicillines (PLP),

Soit par résistance intrinsèque due à un défaut de perméabilité.

Enfin les phénomènes de tolérance définis par une augmentation de la concentration minimale bactéricide de plus de 32 fois par rapport à la concentration minimale inhibitrice(CMI) ont également été observés.

Cependant, le mécanisme de résistance principale est lié à la production de bêta lactamase de type TEM1 [37-38-39_40-41]

Actuellement, 30% des souches sont résistantes à l'ampicilline.

Ce chiffre est stable mais la résistance varie en fonction du prélèvement et tend à augmenter dans la sécrétion bronchique purulente et dans les otites [37].

Le nombre de souches résistantes est plus élevé chez les enfants que chez les adultes, il en est de même avec les souches capsulées de type b [38].

❖ **Résistance au chloramphénicol :**

La résistance au chloramphénicol est essentiellement liée à un mécanisme de résistance enzymatique par production de chloramphénicol acétyltransférase.

Cette enzyme est d'origine plasmidique et est souvent à l'origine d'une résistance combinée chloramphénicol-ampicilline.

Cette résistance concerne 3% des souches d' *Haemophilus influenzae* et est associée dans deux tiers des cas à une résistance à l'ampicilline.

❖ **Résistance à d'autres antibiotiques :**

La résistance aux tétracyclines est également déterminée par les plasmides qui codent fréquemment pour la résistance combinée chloramphénicol-tétracycline. Elle concerne 10 % des souches [39].

3.4.3. Curatif

Le traitement curatif repose sur l'antibiothérapie dont les modalités ont évolué au cours de ces dernières années et sont actuellement bien codifiées. En raison de l'augmentation des souches de Hib résistantes à l'amoxicilline, le traitement de première intention des méningites de l'enfant repose actuellement sur l'utilisation des céphalosporines de 3^{ème} génération : céfotaxime (200mg/kg/j) ou céftriaxone (100mg /kg/j), qui traverse bien la barrière méningée (15 à 20%) [40-41-47-48].

Après l'identification des souches de *Haemophilus influenzae* s'il s'agit d'une souche sécrétrice de bêta lactamase et sensible à l'amoxicilline, la poursuite du traitement par une céphalosporine de 3^{ème} génération est recommandée. La bithérapie est systématique chez l'enfant afin d'accroître la vitesse bactéricide. Ainsi la bêtalactamine est généralement associée à un aminoside pendant les 48 premières heures. Si l'évolution est favorable, la durée de l'antibiothérapie est de

10 jours pour les méningites à *Haemophilus influenzae* [42-43] ; 5 à 7 jours

Pour les pneumonies [43-44]; 14 à 28 jours pour les arthrites

3.4.4. LES ANTI-CORPS.

1. Définition :

Protéines du sérum ou des sécrétions qui ont la propriété de reconnaître et de se lier spécifiquement à un antigène :

Il s'agit d'immunoglobulines élaborées et sécrétées par des plasmocytes B. Certains de ces anticorps sont neutralisants : ils contribuent à empêcher les effets pathogènes de l'agent infectieux et/ou de ses produits agressifs (toxines, enzymes...) [1].

2. Généralités

Plus précisément il s'agit d'une variété de protéines (globulines sériques) possédant la propriété particulière de se combiner de façon spécifique à une ou plusieurs substances étrangères pénétrant dans l'organisme, de nature soluble ou faisant partie d'une cellule.

Ces éléments étrangers sont appelés antigènes. Les antigènes peuvent être essentiellement : une bactérie, un virus, un parasite, un champignon, un venin, un vaccin, une cellule cancéreuse et de façon générale tout corps étranger pénétrant dans l'organisme. Les anticorps sont des immunoglobulines appelées également globulines du système gamma ou globulines immunes, les immunoglobulines sont des protéines jouant un rôle essentiel dans la défense de l'organisme contre les agressions. Elles appartiennent au groupe des gammaglobulines présentes non seulement dans le sang (plus spécifiquement le sérum : partie liquide du sang, plasma débarrassé de certains agents de la coagulation) mais également dans d'autres liquides de l'organisme.

3. Historique :

Molécule étudiée par Jerne, Ch. Salmon et R. André [31]

4. Classification :

On distingue plusieurs variétés d'anticorps, certains sont synthétisés par les plasmocytes (variété de globules blancs) et d'autres par les lymphocytes B qui apparaissent le plus souvent après l'introduction de l'antigène dans l'organisme. Leur mode d'action est le suivant :

D'abord ils procèdent à la reconnaissance des corps étrangers (antigènes) puis agissent sur eux en les immobilisant, en les agglutinant, grâce à l'action de leurs agglutinines.

La phase suivante consiste à procéder à la destruction ou à la dissolution de ces corps étrangers. Quant il s'agit d'un anticorps neutralisant, il neutralise l'élément figuré en question, s'il s'agit de cytotoxines, de lysines, d'hémolysines. Quand le corps étranger est un virus qui pénètre dans l'organisme, des enzymes ou des toxines et plus particulièrement des antitoxines, l'anticorps procède également par neutralisation tout d'abord. L'anticorps procède par précipitation en utilisant ses précipitines quant il s'agit de substances albuminoïdes (protéine). L'attaque des antigènes se fait par déclenchement (activation) du complément s'il s'agit d'un agent destructeur présent à l'état inactif dans la partie liquidienne du sang : le sérum. En ce moment le complément se fixe sur l'antigène après d'être combiné avec l'anticorps, il s'agit d'un phénomène de sensibilisation.

Les anticorps sériques ou circulants appartiennent à la catégorie des agents de l'immunité humorale.

Une autre variété d'anticorps : les hétéro-anticorps apparaissent dans le sang (plus précisément dans le sérum sanguin) à la suite de la pénétration d'un corps étranger. Les iso anticorps quant à eux, apparaissent après la pénétration d'un antigène provenant d'un individu

de la même espèce. Certains anticorps sont susceptibles d'apparaître de façon spontanée sans qu'il soit nécessaire qu'un antigène pénètre dans l'organisme. À la suite d'un dérèglement du système immunitaire certains anticorps sont susceptibles de se retourner contre les cellules propres de l'organisme qui les produits. On appelle ces anticorps auto-anticorps. Ils sont responsables de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, maladie de Biermer, thyroïdite de Hashimoto etc.).

Il est possible de rencontrer spontanément dans le sérum des individus des anticorps dits anticorps naturels. C'est le cas entre autre des hémagglutinines.

4- METHODOLOGIE

1. CADRE D'ETUDE A BAMAKO :

Quartiers de Djicoroni-para, Sébénicoro, Banconi, kalaban coro.

Djicoroni-para, où se trouve le siège de CVD-Mali dans l'enceinte du centre national d'appui de lutte contre les maladies (CNAM) ;

Sébénicoro en commune IV, Ils occupent ensemble approximativement 10 km² à l'Ouest de Bamako.

Bien que Djicoroni-para et Sébénicoro soient administrativement distincts, ils constituent une communauté homogène. Djicoroni-para à une population estimée à 63.998 habitants et Sébénicoro 31.238 habitants en 2004 et les 2 combinés font approximativement 95.236 habitants. En commune I c'est le quartier Banconi qui a été choisi avec une population estimée à 84.676 habitants et une aire de 6,23 kilomètres². Kalabancoro a été choisi sur la rive droite du fleuve Niger au sud de Bamako avec une population estimée à 23.718 habitants [51].

Dans chacun de ces quartiers, au moins sept personnes par ménage et les enfants de moins de 3 ans sont estimés à 12%

Les maisons respectent l'architecture malienne (tantôt en banco tantôt en béton).

Les familles mangent habituellement ensemble et boivent avec un pot commun dans la même jarre.

L'eau potable et les conditions d'hygiène sont insuffisantes. Les habitants reçoivent leurs soins et leurs vaccinations de routine dans les structures sanitaires publiques ou communautaires des dits quartiers.

2) ECHANTILLONNAGE :

200 enfants sains de 6 à 7 mois ont été recrutés dont 100 à Djicoroni Para –Sébénicoro et 50 enfants dans chacun des deux autres quartiers (Banconi et Kalabancoro).

➤ critère d'inclusion :

- Enfant sain âgé de 6 à 7 mois résidant dans les quartiers concernés au moins 1 mois avant l'étude.

➤ critères de non inclusion

- Enfant âgé de 6 – 7 mois présentant une maladie fébrile.

- Enfant âgé de 6 – 7 mois ayant reçu une transfusion de sang ou de produits sanguins le mois précédant.

- Refus parental.

3) TYPE D'ETUDE ET PERIODE :

Deux types d'enquêtes transversales ont été réalisés : Une enquête de couverture vaccinale et une enquête de séroprévalence 30 mois après l'introduction du vaccin Hib dans le PEV de routine du Mali et s'étendue de Juillet 2005 à Janvier 2008.

4) DEROULEMENT DE L'ENQUETE :

Il y avait 3 équipes d'enquêteurs. Pour permettre une large couverture de la zone de l'étude, chaque quartier a été divisé en 3 parties (voir annexe). Une équipe a été mise dans chaque partie soit au centre soit à une place publique non loin du centre (mosquée, école, mairie, marché etc. ...), puis, à l'aide d'un crayon une direction a été tirée au sort par les enquêteurs. Cette direction a été donc suivie à partir de la porte d'entrée de la maison la plus proche qui a été la première maison à visiter. Puis la prochaine maison à visiter a été déterminée en comptant les maisons jusqu'à la 4^{ème} porte d'entrée de la maison la plus proche et ainsi de suite les enquêteurs visitaient chaque 4^{ème} maison et toutes les maisons ont été marquées avec des craies de couleurs différentes de manière à distinguer les maisons visitées de celles comptées (non visitées). Dans chaque maison visitée les enquêteurs demandaient le nombre de ménages et le nombre d'enfants âgés de 6 –7 mois résidant

dans le ménage. Il n'a été enquêté qu'un seul enfant par ménage et par maison. S'il y avait plus de deux enfants éligibles par ménage ou par maison celui résidant dans le ménage le plus proche de la porte d'entrée de la maison était retenu pour l'enquête. La sélection des maisons et des enfants continuait ainsi jusqu'à obtenir le nombre d'enfants attendu selon l'échantillonnage. Au cas où le nombre requis n'était pas atteint après avoir visité tout le quartier, les enquêteurs repartaient de nouveau au même point de départ pour tirer au sort une direction et continuer l'enquête jusqu'à compléter l'échantillon de l'étude qui était prévu à 200 selon le protocole.

Pour chaque enfant éligible, les enquêteurs ont commencé d'abord par l'obtention du consentement éclairé du parent ou gardien responsable de l'enfant (comme indiqué ci-dessus dans la partie consentement). Un consentement éclairé a été demandé à la fois pour l'enquête de couverture vaccinale et pour l'enquête de séroprévalence. Ainsi, ils ont procédé à l'enquête de couverture en interrogeant la mère ou le gardien de l'enfant sur les vaccinations reçues et en vérifiant la carte de vaccination de l'enfant si disponible. En ce qui concerne l'enquête de séroprévalence, ils leur demandaient de conduire leur enfant au centre de santé du quartier avec une carte qui portait le numéro d'identification et le nom de l'enfant (voir annexe), où une équipe de CVD-Mali procédait au prélèvement de sang (1-2 ml) chez l'enfant. Toutes les mesures d'asepsie furent utilisées à fin de prélever les enfants dans de bonnes conditions (sanitaire et éthique).

Tous les déchets ont été recueillis dans des boites à déchet pour incinération au siège du CVD-Mali.

Techniques de laboratoire ;

Une première étape des analyses du sang ont été réalisées au Mali par le laboratoire microbiologie du CVD-Mali.

Ensuite les prélèvements ont été envoyés au Etats-Unis pour le dosage des anti corps anti PRP

5. ASPECTS ETHIQUES :

La confidentialité a été respectée au cours de cette étude. Les identités des enfants ont été codifiées et tous les supports concernant l'enfant portaient ces codes ainsi que les prélèvements de sang pour analyse et stockage. Seuls les comités d'éthique du Mali et des Etats-Unis ont accès à ces informations.

En cas de publication des résultats, les identités du parent ou gardien et de l'enfant resteront confidentielles.

6. SAISIES DES DONNEES ET ANALYSES.

Nos données ont été saisies sur Excel et analysées sur SPSS.

Le test statistique utilisé était Khi2 au seuil ddl= 1 ; $P \leq 0,05$

Saisies par world 2003

5- RESULTATS

I. Présentation des résultats :

Le Hib a été introduit en juillet 2005 dans le PEV du district de Bamako ; nous avons fait une première enquête avant et une autre à :

- 30 mois après l'introduction du vaccin Hib
 - 1051 ménages ont été enquêtés
 - 211 enfants éligibles ont été obtenus tous ont participé à l'enquête de couverture.
 - 11 n'ont pas participé à l'enquête de séro-surveillance pour cause de refus parental.
 - 165 sur 211 (78,2%) enfants (participants) étaient correctement vaccinés.
 - 164 sur 200 (82%) avaient un taux d'anticorps dans le sérum supérieur ou égal à la valeur considérée comme seuil de protection qui est de 1.0mcg/ml [26]

Nous nous proposons d'exposer les résultats obtenus

II. Description des résultats :

A. 30 mois après introduction du vaccin Hib

1. Démographie

Tableau I: répartition des participants selon le sexe :

Sexe	Effectifs	Pourcentage
Féminin	93	44%
Masculin	118	56%
Total	211	100,0

Le rapport de sexe masculin sur sexe féminin : $M / F = 118 / 93 = 1,26881$.
Le sexe masculin était prédominant avec un sexe ratio de 1,26 en sa faveur

2. couverture vaccinale :

Tableau II : Répartition des participants selon la présentation de la carte :

Cartes présentées	Effectifs	Pourcentage
Non	22	10,4%
Oui	189	89,6%
Total	211	100%

La majorité de la carte de vaccination des participants a été examinée (89,6%), cela contribue à la fiabilité du résultat de l'enquête de couverture.

Tableau III : Répartition des participants ayant reçu le BCG selon la carte ou déclaration de leurs mères :

BCG	Effectifs	Pourcentage
Non reçu	13	6,2%
Reçu selon la carte	185	87,7%
Selon la mère	13	6,2%
Total	211	100%

Presque tous les participants ont reçu le BCG selon la carte ou la déclaration de leurs mères.

Tableau IV: Répartition des participants vaccinés par Penta + OPV selon les déclarations de leurs mères ou de la carte de vaccination :

Vaccin	Penta1+OPV1		Penta 2+OPV2		Penta 3+OPV3	
	E	P	E	P	E	P
Non reçu	14	6,6%	25	13%	48	22,7%
Reçu selon la mère	13	6,2%	10	4%	9	4,3%
Reçu selon la carte	184	87,2%	176	83%	154	73%
Total	211	100%	211	100%	211	100%

Nous constatons une diminution progressive du taux de couverture vaccinale du Penta1 à Penta3.

Tableau V : Répartition des participants selon le statut vaccinal :

Statut vaccinal	Effectifs	Pourcentage
Incorrect	46	21,8%
Correct	165	78,2%
Total	211	100%

78,2% des participants étaient correctement vaccinés

Tableau VI : Répartition des participants selon le statut vaccinal par Quartier :

Statut vaccinal Quartier	incorrect		Correct		Total
	Effectif	P=%	Effectif	P=%	
Banconi	16	28	41	72	57
Djikoroni-para / Sébénikoro	14	14	89	86	103
Kalabankoro	16	31	35	69	51

C'est Kalabankoro qui a un faible taux avec 69%

Tableau VII : Répartition des participants selon les raisons des occasions manquées :

Raisons	Effectifs	Pourcentage
Manque d'informations	16	35%
Manque de motivation	7	15%
Obstacles	23	50%
Total	46	100%

La raison la plus évoquée a été l'obstacle avec 50%

3. sero-surveillance :

Tableau VIII : Répartition des participants selon le seuil de protection.

	Effectifs	Pourcentage
Non protégés (taux d'Ac <1.0mcg/ml)	36	18%
Protégés (taux d'Ac ≥1.0mcg/ml)	164	82%
Total	200	100%

Presque tous les participants étaient protégés (82 %)

Tableau IX : Répartition des participants selon le statut vaccinal (sans les cas de refus) / seuil de protection

Seuil de protection (taux d'Ac ≥1.0mcg/ml dans le sérum)	Statut vaccinal		Total
	incorrect	correct	
Non protégés	14	22	36
Protégés	30	134	164
Total	44	156	200

$K\chi^2 = 65,22$

$P = 0,001$

La protection est fortement liée à un statut vaccinal correct

Tableau X : Répartition des participants selon le seuil de Protection sur Penta

Seuil de protection (taux d'Ac \geq 1.0mcg/ml dans le sérum) Non protégés	Penta		
	Non reçu	Reçu selon la carte	Reçu selon la mère
	11(91,7%)	23 (13,1%)	2(15,4%)
Protégés	1(8,3%)	152(86,9%)	11(84,6%)
Total	12	175	13

- 163 participants ayant reçu le penta sur déclaration de la mère ou sur leurs cartes de vaccination étaient protégés
- 25 participants ayant reçu le penta sur déclaration de la mère ou sur leurs cartes de vaccination n'étaient pas protégés
- Parmi les 12 non reçus le penta seulement une était protégée

6 -COMMENTAIRES ET DISCUSSION

I. Difficultés et limites de l'étude :

Dans notre étude la taille de l'échantillon prévu à 200 pour les deux enquêtes a été légèrement augmenté pour l'enquête de couverture vaccinale (214) à cause de 14 cas de refus pour l'enquête de serosurveillance.

Peu d'études ont été faites sur la détermination du taux d'anticorps anti-Hib dans le sérum et ce n'est qu'en Avril 2005 que fut réalisée la première étude par CVD Mali

Ce qui réduira considérablement notre cadre de discussions.

II. 30 mois après introduction du vaccin Hib dans PEV

1. Démographie

- Selon le sexe :

Dans cette étude le sexe masculin était prédominant avec un sexe ratio de 1,2 en sa faveur

2. Couverture vaccinale :

a. Selon la présentation de la carte :

89,6% des cartes de vaccination ont été présentées lors de notre enquête.

En ce qui concerne le reste soit la carte était perdue, soit le détenteur était absent pour raison de voyage ou de travail. Cette attitude de bien

garder la carte pourrait s'expliquer par le fait que les agents de santé ont très bien expliqué aux mamans la nécessité de bien garder la carte.

Ce résultat est en baisse selon le rapport du PEV en 2007 (30 mois après introduction du vaccin Hib) et est comparable à celui obtenu par Diarra S. S en 2005 (avant introduction du vaccin Hib) qui était de 86,4%. [54]

b. Selon le BCG :

93,9% de nos participants avaient reçu le BCG cela pourrait s'expliquer par le fait que le BCG est administré à la naissance et que la plupart des naissances se fait dans les centres de santé où les enfants sont vaccinés sur place. Ce résultat est inférieur à ceux Diarra S. S. qui a trouvé 97% en 2005 au CVD-Mali et Tessougue .J. A qui a trouvé 98% en 2003 en CVI [53-54]

c. Selon le Penta + OPV :

Nos résultats obtenus sont 87,2% pour Penta 1+ OPV1 ; 83% pour Penta2+ OPV2 ; 73% pour Penta3+OPV3 ; avec un taux d'abandon de 16,47% qui est en recul selon le rapport du PVE en 2007 (18,42%) et montre que les parents ont commencé à comprendre l'intérêt de la vaccination [53-54].

Cet abandon pourrait s'expliquer par :

- La peur des effets secondaires
- L'ignorance de la mère à la complétude de la vaccination de l'enfant.
- La date de la vaccination reportée à une date ultérieure par la mère.
- Vaccin non disponible.
- Mère trop occupée.
- Problème familial (maladie de la mère).

- Enfant malade non amené.
- Attente trop longue.

Ces résultats sont comparable à ceux obtenus par DIARRA .S.S qui sont : 93,9% ; 82,7% ; 72,4% et TESSOUGUE .J.A qui sont : 91% ; 83% ; 78% en CIV [53-54].

d. Selon L'OPV :

Dans notre étude nous avons trouvé : 94% pour OPV1 ; 87,2% pour OPV2 ; 76,3% pour OPV3 ; avec un taux d'abandon de 18,8% contre 19,4% en 2007 selon le rapport du PVE.

Cet abandon pourrait s'expliquer par les mêmes raisons évoquées dans DTC :

Nos résultats sont inférieurs à ceux obtenus par DIARRA S.S au CVD_MALI en 2005 qui sont respectivement de 91,1% pour OPV1 ; 82,7% pour OPV2 et 72% pour OPV3.

Cela pourrait s'expliquer par la bonne sensibilisation de l'intérêt de la vaccination [53-54]

e. Selon le statut vaccinal par quartier :

On considérait qu'un participant était correctement vacciné quand il avait reçu toutes les doses de BCG, VPO, Penta.

C'est Kalabankoro qui a un faible taux de couverture (69%) par rapport à Djikoroni-Para, Sébénikoro (86%) et Banconi (72%).

Cette différence pourrait être due :

- A l'organisation des CSCOM
- A un manque de sensibilisation sur les dangers des maladies cibles que la vaccination peut prévenir.
- Aux reports des dates, à des dates ultérieures.
- Au coût de la carte.
- A l'heure de la séance de vaccination qui ne leurs convient pas

- A la situation géographique de certains de ces sous quartiers par rapport au CSCOM

Mais ces résultats sont en hausse à Djikoroni-Para/Sébénikoro, et Kalabankoro mais en baisse à Banconi par rapport à ceux de 2007 selon le rapport du PEV.

f. Selon les raisons des occasions manquées et vaccination :

50% des raisons étaient liées à l'obstacle, cela pourrait être expliqué par :

- La situation socio-économique de nos participants dont la plupart des mères passent toute la journée au marché, pour le commerce afin de satisfaire leurs besoins et ne reviennent à la maison qu'à 14heures, donc l'heure de séance de vaccination ne leurs convient pas.
- La situation géographique de certains sous quartiers par rapport à leurs CSCOM

3. Sero-Surveillance :

82% de nos participants avaient un taux d'anticorps supérieur ou égal à 1.mcg/ml (Seuil de protection), car la protection est fortement liée à un statut vaccinal correct ($\text{Khi}^2 = 65,22$ $P = 0,001$) et avant introduction du vaccin Hib dans le PEV de routine seulement 1,5% des participants étaient protégés [54]

Des études menées ailleurs ont prouvés aussi que les vaccins sont rarement 100% efficaces :

Historique d'efficacité du vaccin PRP-D versus placebo à été réalisé en Finlande en 1987, 37 infection invasives, sont survenue chez les 50.000 non vaccinés, contre 4 chez les 50.000 vaccinés.

Le vaccin PRP-T a été comparé par cette étude historique d'efficacité et donne une protection supérieure : 97.000 nourrissons vaccinés en

Finlande (4 Mois, 6 Mois, 8 Mois, 14- 18 Mois), la protection est totale après 2 injections [1].

Après vaccination du vaccin penta de 12.000 Nourrissons aux au Etats-Unis (Californie, Caroline Nord) ; l'efficacité est de 100%.

La Finlande, qui les nourrissons depuis 1987, n'avait plus de cas de méningite à *Haemophilus* dès décembre 1991 [1].

Pour ce qui est de la France, depuis la mise sur le marché du vaccin *Haemophilus* conjugué à la protéine tétanique en 1993.

La diminution des infections invasives à été spectaculaire : d'après le réseau EPIBAC du réseau national de santé publique (devenue institut de veille sanitaire) l'incidence des infections invasives à été divisée par 2 entre 1991- 1996 [1].

La baisse a été encore plus spectaculaire par méningites, passant de 0,82 par 100.000 à 0,14 pour 100.000 enfants de moins de cinq ans.

Depuis l'introduction en France de la vaccination du Hib en 1992, grâce à son association avec les vaccins DTCP, la couverture vaccinale est très élevée. L'incidence des infections invasives à Hib a été divisée par deux entre 1991et 2004, et l'incidence des meningites à Hib a été divisée par dix [1].

Ce qui pourrait justifier la nécessité de pérennisation du nouveau vaccin Hib dans le PEV de routine au Mali

7-CONCLUSION

Cette étude comportait une enquête de couverture vaccinale et une enquête de sero- surveillance. .

Parmi les 211 enfants éligibles à 30 mois après l'introduction du vaccin, Nous avons constaté que le seuil de protection est fortement lié au statut vaccinal correct de l'enfant avec plus de 82% des enfants protégés. D'où la nécessité de pérennisation du vaccin Hib dans le PEV de routine au Mali.

8-RECOMMANDATION

Aux autorités sanitaires

- Promouvoir une large diffusion par les médias de l'importance de la vaccination et de la séro-surveillance
- Continuer et renforcer les études de surveillances des infections bactériennes invasives
- Développer le partenariat avec les bailleurs de fonds du PEV
- Assurer un approvisionnement continue des centres de santé en vaccin.
- Assurer la formation à un personnel compétent et dévoué.
- Exiger la rigueur dans le dépôt des rapports mensuels des activités du PEV par les centres de santé.

- Soutenir la sensibilisation en matière de PEV et de séro-surveillance à travers les médias publics et privés
- Organiser les journées d'information, d'éducation et de communication pour le PEV et la séro-surveillance

Au corps médical

- Demander et vérifier le carnet de vaccination des enfants lors des consultations
- Bien remplir les carnets de vaccination des enfants lors des vaccinations

A la population

- Faire vacciner les enfants selon le calendrier du PEV et lors des JNV.
- Inciter son entourage par la sensibilisation de bouche à oreille surtout au niveau des femmes.
- Scolariser les filles

9-REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. GUERIN. N, ANTONA. D, BEGUE. P, BEYTOUT. J et COL
vaccinations : Bases immunologiques et microbiologiques,
indications, contre-indications, accidents, efficacité.

REV PRAT 1994 ; 44 : 24 87-97.

CLOT. J, Immunité anti infectieuse ; mécanismes, facteurs
spécifiques, Rev Prat 1994 ; 44 : 25 02 -12.

GUIDE DES VACCINATIONS Edition : 1999 DIRECTION

GENERALE DE LA SANTE COMITE

TECHNIQUE DES VACCINATIONS France : PARIS

2. Center for Disease Control and Prevention. 2006. Haemophilus influenzae Type b, p. 111-123. In W. Atkinson, J. Hamborsky, L. McIntyre, and S. Wolfe (eds.), Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Public Health Foundation, Washington, DC.
3. World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals: Haemophilus influenza type B vaccine. 2003.
4. World Health Organization. Haemophilus influenzae type b immunization: Introducing Haemophilus influenzae type B (Hib) conjugate vaccine into national immunization services. 2001. Ref Type: Internet Communication
5. World Health Organization. Estimating the local burden of Haemophilus influenzae type b (Hib) disease preventable by vaccination. A rapid assessment tool. 2001
6. World Health Organization. Haemophilus influenzae type b (Hib) meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distributions, and case-fatality rates. 2002

7-DECKER.MD, EDWARDS.KM, BRALEY.R, PALMER.P et COL comparative trial of four conjugate Haemophilus influenzae type b vaccines.

Guide des vaccinations Edition 2006 sous la direction de la collection Philippe LAMOUREUX, Edition Jacqueline Didier, institut nationale et d'éducation pour la santé 42 BOULEVARD de la Liberté.

93203 SAINT-CEDEX France.

SITE: www.invs.sante.fr/publications /2003/snmi/

8. Ballereau, F., M. Speich, and V. Paire-Marchais. 1999. Natural Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide antibodies in 412 infants and children from West Africa (Burkina-Faso) and France: a cross-sectional serosurvey. Eur. J. Epidemiol. 15:577-582.

9. Adegbola, R. A., O. Secka, G. Lahai, N. Lloyd-Evans, A. Njie, S. Usen, C. Oluwalana, S. Obaro, M. Weber, T. Corrah, K. Mulholland, K. McAdam, B. Greenwood, and P. J. Milligan. 2005. Elimination of Haemophilus influenzae type b (Hib) disease from The Gambia after the introduction of routine immunisation with a Hib conjugate vaccine: a prospective study. Lancet 366:144-150.

10. Campagne, G. F., A. F. Garba, A. F. Schuchat, D. F. Boulanger, F. A. U. Plikaytis BD, M. F. Ousseini, and J. P. Chippaux. Response to conjugate Haemophilus influenzae B vaccine among infants in Niamey, Niger.

- 11- SOW .S.O, DIALLO .S, CAMPBELL J .D, TAPIA MD et al. Burden of invasive disease caused by Haemophilus influenzae type b in Bamako, Mali: impetus for routine infant immunization with conjugate vaccine .pediatr. Infect. Dis. J 2005 Jun; 24 (6):533-7

- 12- FERON. A, -Bacteriologie médicale, á l'usage des étudiants en médecine, 12eme édition, 1984, Edition C et R 79, rue Faidherbe 59110 la Madeleine, P162.

- 13-JAEGER.F, LEROY.J, ESTAVATOR.J .M. et HOEN B. Infection a Haemophilus. Encyclopédie Medico-chirurgicale (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses, 8-017-F- 10, 1999, 6p.

- 14- BERCHE P. GAILLARD J.L. et SIMONET M. Bactériologie, Les infections humaines, Edition 1988, Medecine-science Flammarion p176 à184. PARIS

- 15-AVRIL J.L. Prof, BERNAT H Prof, DENIS F. Prof et MONTEIL H. Prof, -Bactériologie clinique, 3eme édition Ellipse Edition Marketing S.A, 2000 32 , rue Bargue 75740 paris cedex 15, p268-282.

16-GASTINEL .P, -Précis de bactériologie, avec la collaboration de Fasquelle.R, Nevot.A, Cristol, Demanche.R et Nicolle.P, 2^{ème} édition refondu, 1957 P93

17. LE MINOR. L, VERON. M : Bactériologie médicale 2^{ème} édition 1989. PARIS

18. Kayhty, H. F., H. F. Peltola, V. F. Karanko, and P. H. Makela. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of Haemophilus influenzae type b.

19. GILBERT GL. -Epidemiology of haemophilus influenzae type b disease in Australia and New Zealand.vaccine. 1991;9: S10-3.

20. Fernandez, J., O. S. Levine, J. Sanchez, S. Balter, L. LaClaire, J. Feris, and S. Romero-Steiner. 2000. Prevention of Haemophilus influenzae type b colonization by vaccination: correlation with serum anti-capsular IgG concentration. J. Infect. Dis. 182:1553-1556.

21. Heath, P. T. and J. McVernon. 2002. The UK Hib vaccine experience. Arch. Dis. Child. 86:396-399.

22. Millar, E. V., K. L. O'Brien, O. S. Levine, S. Kvamme, R. Reid, and M. Santosham. 2000. Toward elimination of *Haemophilus influenzae* type B carriage and disease among high-risk American Indian children. *Am. J. Public Health* 90:1550-1554.
23. Levine, O. S., R. Lagos, A. Munoz, J. Villaroel, A. M. Alvarez, P. Abrego, and M. M. Levine. 1999. Defining the burden of pneumonia in children preventable by vaccination against *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 18:1060-1064.
24. Watt, J. P., O. S. Levine, and M. Santosham. 2003. Global reduction of Hib disease: what are the next steps? Proceedings of the meeting Scottsdale, Arizona, September 22-25, 2002. *J. Pediatr.* 143:S163-S187.
25. MARIANI E., KURKDJIAN P. et BINGENE. -Infection à *Haemophilus* en pédiatrie. Encyclopédie Medico-chirurgicale (Elsevier, paris), Pédiatrie, 4-260-A-10, Maladies infectieuses 8-017-F-15, 1998, 6p
26. AVRIL J.L. Prof, BERNAT H Prof, DENIS F. Prof et MONTEIL H. Prof, -Bactériologie clinique, 3eme édition Ellipse Edition Marketing S.A, 2000 32 , rue Bague 75740 paris cedex 15, p268-282.

27-Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie : Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière – Bacteriologie DCEM1 2002 2003 ; P87

22- FERON.A, -Bacteriologie médicale, à l'usage des étudiants en médecine, 12eme édition, 1984, Edition C et R 79, rue Faidherbe 59110 la Madeleine, P162.

23-JAEGER.F, LEROY.J, ESTAVATORJ. M. et HOEN B. Infection a Haemophilus. Encyclopédie Medico-chirurgicale (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses, 8-017-F- 10, 1999, 6p.

24-[http ://medecinepharmacie.univ-fcomte.fr/bacterio_web/cour.../haemophilus_influenzae.ht](http://medecinepharmacie.univ-fcomte.fr/bacterio_web/cour.../haemophilus_influenzae.ht)

25-[http :www.chu-rouen-fr/ssf/pathol/haemophilusinfection.html](http://www.chu-rouen-fr/ssf/pathol/haemophilusinfection.html)

26-<http://www.cdc.gov/seach.deo/action/seach/queryText>

27-GASTINEL P. -Précis de bactériologie, avec la collaboration de R. Fasquelle, A. Nevot, Cristol, R. Demanche et P. Nicolle, 2^{ème} édition refondu, 1957 P93

28-<http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/bacterio-viro/DESLYON/fiches/chapitre1/haemophilus.html>

29-LE MINOR L., VERON M., Bactériologie médicale, 2^{ème} Edition 1989 P63

30-P. Imbert, C. Rapp, J.M. Dot,T.Debord, R. Roué :médecine et maladies infectieuses 2001 ;31 ;723,724

31-FOTHERGILL L. D., WRIGHT J.-Influenzal meningitis.The relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism. J Immunol.1932; 24:273-84.

32-TROLLFORS B., CLAESSEON B., LAGERGARD T., SANDBERG T –Incidence predisposing factors and manifestations of invasive Haemophilus influenzae infections in adults .Eur J Clin Microbiol. 1984 ;3 :180-4

33-FARLEY M.M. STEPHENS D.S. BRACHMAN P. S. HARVEY R.C. SMITH J .D. WENGER J.D. -CDC Meningitis surveillance Group- Invasive Haemophilus influenzae disease in adults . A prospective population based-surveillance . Ann intern Med . 1992; 116:806-12

34-SCRIVER S.R., WALMSLEY S.L. , KAU C. L. ,HOBAN D.J .,BRUNTON J. McGEER A., MOORE T.C. ,WITWICKI E. , Canadian haemophilus study Group and LOW D.E. – Determination of antimicrobial susceptibilities of Canadian isolates of haemophilus influenzae and characterization of their β -lactamases . Antimicrob Agents Chemother.1994; 38:1678-80.

35-LIVRELLI V., DARFEUILLE-MICHAUD A. , RICH C. ,JOLY B. , DABERNAT H. – Isolation and molecular characterization of ROB-1 beta-lactamase plasmid in a haemophilus influenzae strain in France. Eur J Clin Microbiol infect Dis.1988; 7:583-5.

36-SRIVER S.R., WALMSLEY S. L., KAU C.L., HOBAN D. J., BRUNTON J., McGEER A ., MOORE T.C., WITWICKI E. CANADIAN Haemophilus study group, and LOW D.E.- Determination of antimicrobial susceptibilities of Canadian isolates of Haemophilus influenzae and characterization of β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 1994:38:1678-80.

37- MENDELMAN P.M., CHAFFIN D.O., KALAITZOGLOU G. Penicillin-binding proteins, and ampicillinresistance in Haemophilus influenzae .J Antimicrob Chemother. 1990; 25: 525-3

38-MENDELMAN P.M. –Targets of the beta-lactam antibiotics. Penicillin-binding proteins. In ampicillin-resistant, non beta-lactamase-producing Haemophilus influenzae .J Infect Dis. 1992; 165(suppl.1):107-9

39-DABERNAT H. Existe-t-il des Haemophilus influenzae au claforan ? ABCD...du clarofan cefotaxime. Lettre infection Microbiol clin. 1993 ; n° hors série : 20-2

40-MENDELMAN P.M.,HENRITZY L.L.,CHAFFIN D.O.,LENT K.,SMITH A.L.,STULL T.L.,WILEY E.A. - In vitro activities and targets of three cephem antibiotic against haemophilus influenzae .Antimicrob Agent Chemother. 1989; 33:1878-82

41- MENDELMAN P.M.,CHAFFIN D.O.,KRILOV L.R., KALAITZOGLOU G., SERFASS D.A ONAY O., WILEY E.A.,OVERTURF G.D., RUBIN L.G. -Cefuroxime treatment failure of non-typable Haemophilus influenzae meningitis associated with alteration of penicillin-binding proteins Infect Dis. 1990; 162: 1118-23.

42-GOLDSTEIN F.W., ACAR J.F. -Epidemiology of antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae*. *Microbial Drug Resist.*1995; 1:131-5

43-DABERNAT H., SEGUY M., DELMAS C. –Situation 1993 de la resistance aux antibiotique chez *Haemophilus influenzae* en France (bilan du centre national de référence pour *H .influezae*) *Med Mal Infet.*1994 ; 37 :1-7

44 -DABERNAT H., AVRIL J. L., BOUSSOUGANT. –In vitro activity of cefpodoxime against pathogens responsible for community –acquired respiratory tract infection .*J Antimicrob Chemother* .1990; 26 (suppl.E) : 1-6

45-ROURE C., BEGUE P. -La vaccination par le vaccin *Haemophilus influenzae* type B.Les recommandations du Comité technique des vaccinations. *BEH.*1992 ; 18 :77-8.

46-MORRIS A.B., BROWN R.B., SANDS M. –Use of rifampin in nons staphilococcal , nonmycobacterial disaese. *Antimicrob Agent Chemother* 1993 ;37 :1.7

47-GOLWALTER P. N. -Effect of cefotaxime or certiaxone treatment on nasopharyngeal *Haemophilus influenzae* type b colonization in children. *Antimicrob Agent Chemother* , 1995 ;39 :2150-2

48-GOLDSTEIN F.W., PEAN Y., GERTNER J., GUERRIER M.L. And the french study group-Antimicrobial susceptibility of 1317 S .pneumoniae. Haemophilus influenzae and

49- Merck Vaccine Network – Africa (MVN-A) Program, Mali IMMUNIZATION TRAINING UNITIATIVE: Modules 2 et 3. Maladies cibles, les vaccines, oganisation d’une séance de vaccination. Version 3, 13/07/05. Editée par CVD Mali

50- PAUL D- Hepadnaviridae in A.MAMMETTE. -Virologie médicale collection Azay P545

51-Direction Nationale de la Statistique et l’Informatique: Recensement General de la Population et de l’Habitat du Mali (RGPH 98)

52- **NOKES DJ, NIGATU W, ABEBE A, MESSELE T, DEJENE A, ENQUSELASSIE F, VYSE A, BROWN D,CUTTS FT, 1998.** -A comparison of oral fluid and serum for the detection of rubella-specific antibodies in a community study in Addis Ababa, Ethiopia. Trop Med Int Health 3: 258—267

53-TESSOUGUE. J. A. -impact des journées nationales de vaccination sur la redynamisation des activités du programme élargi de vaccination dans la commune VI du district de Bamako .Thèse de médecine N°06-M-78

54-DIARRA Seydou Sékou: Détermination du taux d’anticorps anti-Haemophilus influenzae type b (Hib) dans le sérum et enquête de couverture vaccinale chez les enfants âgés de 6 à 7 mois avant l’introduction du vaccin Hib dans le district de Bamako, Mali. Thèse de médecine N°07-M-100

55-TALL F, ELOLA .A, SANOU I, NACRO B, NAGALO K, VINCENT-BALLEREAU F, PRAZUUCK T. -Méningite à Haemophilus et immunité

Hib

naturelle anti-Haemophilus influenzae b (Hib) chez les enfants au Burkina Faso. Mali Médical 2004 T XIX N°3&

ANNEXE

Nom: Diango

Prénom: Famakan

Contact :

Tel : 0022366012002 Ou 0022375241580

E-mail :

❖ diango2006@yahoo.fr

❖ Kandia2012@hotmail.fr

FICHE SIGNALÉTIQUE

Titre de la thèse:

Hib

Détermination du taux d'anticorps anti-Haemophilus influenzae type b (Hib) dans le sérum et enquête de couverture vaccinale chez les enfants âgés de 6 à 7 mois à 30 mois après l'introduction du vaccin Hib dans le PEV du district de Bamako, Mali.

Année universitaire : 2009-2010

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : bibliothèque de la Faculté de Médecine de pharmacie et Odonto-Stomatologie

Secteurs d'intérêt : immunologie, santé publique, Vaccinologie, infectiologie.

RESUME

RESUME

Il s'agissait d'une étude transversale portant sur le dosage des anticorps anti-Hib et de la couverture vaccinale chez les enfants âgés de 6-7 mois à 30 mois après introduction du vaccin Hib dans le district de Bamako.

Elle visait à déterminer le taux d'Ac anti-Hib et l'état de la couverture vaccinale.

Le résultat suivant a été obtenu :

93,9% avaient reçu le BCG selon la déclaration de la mère ou le carnet de vaccination après 30 mois l'introduction du vaccin.

Il a été constaté une diminution progressive du pourcentage de la première à la troisième dose de la DTC l'OPV l'hépatite B et du Hib.

78,2% de nos participants étaient correctement vaccinés c'est à dire avaient reçu tous les antigènes (BCG, VPO, Penta) à 30 mois après introduction.

L'obstacle a été la raison la plus évoquée par les mères pour la non vaccination de leurs enfants dans l'enquête.

82% des participants avaient un taux d'anticorps dans le sérum supérieur ou égal à la valeur considérée comme seuil de protection qui est de 1.0mcg/ml à 30 mois après l'introduction du vaccin Hib

Mots clefs : Statut immunitaire, enfants 6-7 mois, anticorps, Hib, vaccin Hib.

SUMMARY

This was a cross-sectional study on the dosage of anti-Hib vaccination coverage among children aged 6-7 months to 30 months after introduction of Hib vaccine in the Bamako district.

It aimed to determine the rate of anti-Hib and the state of immunization coverage. The following results were obtained: 93.9% had received BCG according to the statement of the mother or the vaccination 30 months after the introduction of the vaccine. It was noted a progressive decrease in the percentage of first to third dose of DPT OPV hepatitis B and Hib.

78.2% of our participants were properly vaccinated ie had

Hib

received all antigens (BCG, OPV, Penta) to 30 months after introduction. The obstacle has been the reason most mentioned by mothers for not vaccinating their children in the survey.

82% of participants had levels of antibodies in the serum equal to or above the threshold value considered protective is 1.0mcg/ml to 30 months after introduction of Hib vaccine