

# Cours International Francophone de Vaccinologie

## Diplôme Universitaire de Vaccinologie

2011-2012

---

**Étude de la réponse immune aux vaccins  
contre la fièvre jaune et la rougeole  
chez des enfants âgés de 9 à 15 mois  
vivant en zone d'endémie amarile.**

---

Présenté par  
M. Rémy MICHEL  
Né le 16 septembre 1967

### JURY

---

Président	Pr D Malvy
Membres	Pr JL Koeck Pr R Migliani Pr P Saliou Pr R Teyssou

---

# Sommaire

<b>RESUME .....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>4</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>5</b>
1. <i>Justification de l'étude</i> .....	6
1.1. État des connaissances .....	6
1.2. Rationnel de l'étude .....	9
1.3. Perspective .....	9
2. <i>Objectifs</i> .....	10
<b>II. MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>10</b>
1. <i>Méthodologie de l'étude</i> .....	10
1.1. Justifications de l'hypothèse testée et choix méthodologique .....	10
1.2. Type d'étude.....	11
1.3. Critères d'évaluation .....	11
1.4. Critères de choix des populations.....	11
2. <i>Déroulement de l'étude et Suivi des sujets</i> .....	13
2.1. Déroulement pratique .....	13
2.2. Règles d'arrêt définitif ou temporaire pour un sujet.....	15
3. <i>Traitement des données et conservation des documents et données</i> .....	15
3.1. Recueil, saisie et traitement des données informatisées .....	15
3.2. Analyses Biologiques .....	16
3.3. Événements Indésirables .....	16
4. <i>Considérations statistiques</i> .....	17
4.1. Nombre de sujets à inclure .....	17
4.2. Traitement et analyse statistique des données .....	17
5. <i>Ethique et Aspects réglementaires</i> .....	18
5.1. Modalités d'information des personnes et consentement .....	18
5.2. Cadre réglementaire de l'étude.....	18
5.3. Assurance .....	18
<b>III. RESULTATS .....</b>	<b>19</b>
1. <i>Description de l'échantillon</i> .....	19
2. <i>Vaccins, tolérance et immunogénicité</i> .....	20
2.1. Vaccins.....	20
2.2. Tolérance.....	20
2.3. Immunogénicité.....	21
2.4. Délai vaccinal.....	22
3. <i>Comparaison des groupes</i> .....	23
4. <i>Etude des facteurs associés au résultat de la séroneutralisation</i> .....	24
4.1. Sur l'ensemble de l'échantillon.....	24
4.2. Analyse en sous groupes .....	27
<b>IV. DISCUSSION .....</b>	<b>29</b>
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>30</b>
<b>VI. REFERENCES .....</b>	<b>31</b>
<b>VII. ANNEXES.....</b>	<b>33</b>

## **RESUME**

**Contexte :** la recommandation des pratiques de vaccination liée à l'utilisation des vaccins vivants atténués (VVA) consiste soit à utiliser ces vaccins de façon concomitante, soit à respecter un délai d'au moins quatre semaines entre les deux vaccinations. Cette recommandation est le plus souvent bien suivie, néanmoins il existe des circonstances où elle ne peut pas être respectée.

**Objectif principal :** comparer la réponse humorale aux vaccins contre la fièvre jaune et contre la rougeole chez les enfants âgés de 9 à 15 mois, vaccinés en pratique courante contre ces deux maladies, soit de façon simultanée soit dans un délai de 1 à 28 jours.

**Sujets et méthode :** étude pragmatique, prospective, multicentrique (Guyane, Sénégal) chez des enfants âgés de 9 à 15 mois se présentant dans un des sites investigateur pour une vaccination contre la fièvre jaune. Le critère d'évaluation principal était le titre des anticorps neutralisants contre la fièvre jaune sur les prélèvements sanguins veineux effectués dans les 28 à 60 jours suivant la vaccination contre la fièvre jaune. Les enfants vaccinés contre la fièvre jaune 1 à 28 jours après avoir reçu le vaccin contre la rougeole étaient comparés aux enfants vaccinés simultanément contre ces deux maladies.

**Résultats :** l'analyse a porté sur 284 enfants inclus en 2009 et 2010. Cinquante quatre enfants appartenaient au groupe testé (vaccinations différées de 1 à 28 jours).

La survenue d'au moins un effet indésirable était notifiée chez seulement 11 (3,9%) des enfants inclus. La sérologie rougeoleuse était positive chez 91,7% des enfants. La recherche d'anticorps neutralisants pour la fièvre jaune était positive dans 92,5% des cas. Les analyses quantitatives de la réponse immunitaire ne permettaient pas d'objectiver une moins bonne réponse à la vaccination anti-amarile lorsque cette dernière était réalisée 1 à 28 jours après la vaccination anti-rougeoleuse.

**Discussion :** en 1965, Petralli *et al.* ont montré que la réponse au vaccin antivariolique réalisée dans les 4 à 20 jours suivant une vaccination antirougeoleuse était moins bonne. Dans les suites de ces travaux, les recommandations ont été de respecter un délai de quatre semaines entre deux VVA qui ne sont pas injectés le même jour. D'autres études publiées par la suite, ainsi que notre étude, n'ont pas permis de mettre en évidence de différence de réponse immunitaire à un VVA injecté 1 à 28 jours suivant une vaccination par un autre VVA. Ces résultats tendent à montrer que les recommandations habituelles en matière de vaccination par deux vaccins vivants atténués ne sont peut être pas pertinentes.

**Conclusion :** dans les pays en développement, s'affranchir des recommandations actuelles pourrait contribuer à améliorer la couverture vaccinale, soit lors des campagnes de vaccination de masse face à une situation épidémique, soit dans le cadre de soins courants. Dans les pays du nord, sont concernés les voyageurs et les militaires.

## **ABSTRACT**

**Background:** the recommendation for immunization related to the use of live attenuated vaccines (VVA) is either to use these vaccines concomitantly or to meet a deadline of at least four weeks between the two vaccinations. This recommendation is most often well followed. However in some circumstances it cannot be respected.

**Primary objective:** to compare the humoral response to vaccines against yellow fever and against measles among children aged 9-15 months vaccinated against these two diseases, either simultaneously or within 1 to 28 days.

**Subjects and methods:** a pragmatic, prospective, multicenter (French Guyana, Senegal) study was performed in children aged 9-15 months consulting for vaccination against yellow fever. The primary endpoint was the title of neutralizing antibodies against yellow fever from venous blood samples performed within 28 to 60 days after vaccination against yellow fever. Children vaccinated against yellow fever 1-28 days after receiving the vaccine against measles were compared with children vaccinated simultaneously (same day) against these two diseases.

**Results:** the analysis was performed from 284 children included in 2009 and 2010. Fifty-four children belonged to the test group (vaccinations within 1-28 days). The occurrence of at least one adverse event was notified in only 11 (3.9%) children. Measles serology was positive in 91.7% of children. Neutralizing antibodies to yellow fever were positive in 92.5% of cases. Quantitative analysis of the immune response did not objectify a significant lower response to yellow fever vaccination when it was performed 1-28 days after measles vaccination.

**Discussion:** in 1965, Petralli *et al.* showed a lower response to the smallpox vaccine when injected 4-20 days after measles vaccination. In the aftermath of this work, the recommendations were to meet a deadline of four weeks between live attenuated vaccines not injected on the same day. Other studies subsequently published, as far as our study, failed to show a significant difference of the immune response to a live attenuated vaccine injected 1-28 days after another live attenuated vaccine. These results suggest that the usual recommendations for immunization of two live attenuated vaccines may not be relevant.

**Conclusion:** in developing countries, overcoming the current recommendations could improve vaccination coverage during mass immunization campaigns either in epidemic situations or in individual usual care. In northern countries, travelers and military personnel are concerned.

## **I. INTRODUCTION**

Le concept de santé publique a été défini en 1920 par Charles-Edward Winslow comme « la science et l'art de prévenir les maladies, de prolonger la vie et de promouvoir la santé et l'efficacité physique à travers les efforts coordonnés de la communauté [...]» dans le but de «[...] permettre à chaque individu de jouir de son droit inné à la santé et à la longévité ».

Dans ce contexte, le système de santé des pays en développement fait partie intégrante du développement économique et social de l'ensemble de la communauté. Ainsi, depuis la Charte d'Ottawa en 1986, les soins de santé primaire, destinés aux individus, peuvent être assumés par ces pays grâce à un coût acceptable pour la collectivité. Ces soins de santé primaires ont plusieurs axes d'activités, dont celui de la vaccination contre les principales maladies infectieuses afin d'assurer la santé maternelle et infantile. Pour répondre à des problématiques de développement, huit objectifs du millénaire pour le développement (OMD) ont été définis lors du Sommet du Millénaire en septembre 2000 et sont à atteindre avant 2015 dans le but de lutter contre la pauvreté dans le monde.

Le 4<sup>ème</sup> objectif est de « réduire la mortalité infantile ». Les indicateurs permettant d'évaluer l'efficacité des mesures prises pour atteindre cet objectif comprennent le taux de mortalité infantile et la proportion d'enfants de un an vaccinés contre la rougeole. Un des axes préconisé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) concerne le programme élargi de vaccination (PEV).

La naissance du PEV a fait suite à une épidémie de variole en 1967. En 1974, lors de la conférence d'Alma-Ata, il a été décidé d'élargir la vaccination contre la variole à 6 autres maladies bénéficiant d'un vaccin efficace : tuberculose, tétanos, diphtérie, coqueluche, poliomyélite et rougeole. En 1988, la vaccination contre la fièvre jaune (FJ) à l'âge de 9 mois a été ajoutée, puis en 1991, celles contre le virus de l'hépatite B (VHB) et contre l'*haemophilus influenzae* de type b (Hib).

## 1. Justification de l'étude

### 1.1. État des connaissances

Les vaccins vivants atténués (V-VA) sont utilisés pour protéger contre certaines maladies virales dont la fièvre jaune, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la poliomyélite (formulation orale du vaccin), la varicelle et peut-être prochainement contre la dengue. Leur administration induit une réponse stimulant tout le registre de la réponse immunitaire spécifique.

Alors que l'utilisation des vaccins comme celui contre la rougeole (V-R) est ubiquitaire (l'objectif actuel de l'OMS est son élimination), d'autres vaccins sont utilisés seulement dans les pays où le contact avec l'agent pathogène est possible, c'est le cas du vaccin contre la fièvre jaune (V-FJ), obligatoire en zone d'endémie (dont la Guyane et le Sénégal).

#### *La fièvre jaune, une maladie vectorielle à prévention vaccinale*

La fièvre jaune est une maladie hémorragique virale à transmission vectorielle, dont l'agent étiologique est le virus amaril qui appartient au genre des *flavivirus*. Plusieurs espèces de moustiques appartenant aux genres *Aedes* et *Haemagogus* transmettent le virus amaril. Les manifestations cliniques de cette arbovirose peuvent aller de formes pauci symptomatiques à un syndrome hémorragique engageant le pronostic vital. La létalité des formes sévères est de 20 à 50% dans une population immunocompétente. Leur prise en charge est symptomatique et il n'y a actuellement aucun traitement antiviral spécifique. La seule approche spécifique est donc préventive et repose sur le vaccin. Bien que l'on dispose depuis les années 1930 d'un V-FJ efficace chez les sujets immunocompétents, la fièvre jaune constitue toujours un problème de santé publique pour les pays de la zone d'endémie amarile en Afrique et en Amérique Latine. En 2007, l'OMS a défini comme prioritaire la vaccination des populations exposées (1). La vaccination est réglementée dans le cadre du règlement sanitaire international (RSI) et un rappel tous les 10 ans doit être fait (2, 3). L'Institut Pasteur de Dakar (IPD), reconnu comme producteur agréé par l'OMS et par le gouvernement du Sénégal, produit un vaccin antiamaril pour lequel l'appellation « Vaccin Amaril Stabilisé® » est utilisée depuis 1983. Ce vaccin produit par l'IPD est un vaccin vivant lyophilisé et thermostabilisé, préparé à partir de la souche Rockefeller 17D au 233ème passage sur des tissus d'embryons de poulets provenant d'un élevage fermé (Vaccin 17D-233(IPF1)). Le vaccin antiamaril souche 17D est le seul vaccin existant dans le commerce contre la fièvre jaune. Il existe deux autres producteurs dans le monde en dehors de l'IPD : Sanofi Pasteur (Marcy l'Etoile, France) et Fiocruz

Biomanguinhos (Rio de Janeiro, Brésil). Dans tous les cas, il s'agit d'un vaccin vivant thermostabilisé, préparé sur embryons de poulet. Le vaccin antiamaril est lyophilisé en dose unique (Sanofi Pasteur) ou en ampoules de 5, 10 ou 20 doses (IPD). La réponse anticorps est obtenue en quelques jours chez 80 à 95% des sujets immunocompétents vaccinés selon les études qui sont toutes déjà anciennes (4). Une seule dose de vaccin protège réglementairement pendant 10 ans et probablement plusieurs décennies grâce à l'induction d'une immunité cellulaire de type mémoire (5, 6). Dans le cadre d'une primovaccination, on estime à 10 jours le délai nécessaire à l'acquisition de la protection contre cette maladie. Les effets secondaires graves sont extrêmement rares (7). Le vaccin est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 6 mois et il n'est pas recommandé avant 9 mois sauf en cas d'épidémie. La vaccination est également contre-indiquée en cas d'allergie à l'œuf (8) et chez les sujets gravement immunodéprimés (seuil en général fixé à 200 CD4+/ml) (9, 10). Le vaccin 17D n'est théoriquement pas recommandé pendant la grossesse sauf en cas d'épidémie lorsque le risque de transmission est très élevé. Les premières études sur l'immunogénicité de la souche 17D du vaccin antiamaril ont été menées au Brésil, sur environ 60 000 personnes. Les anticorps neutralisants apparaissent dès le 7<sup>ème</sup> jour après la vaccination et 95% des sujets vaccinés ont développé des anticorps. Le vaccin était bien toléré : les quelques réactions adverses observées, apparues le plus souvent au 6<sup>ème</sup> ou 7<sup>ème</sup> jour après la vaccination, étaient limitées à des céphalées modérées et un fébricule (4). Les études ultérieures ont confirmé ces taux de séroconversion et la bonne tolérance du vaccin (1, 11). Au Sénégal, une étude ancienne concernant la réponse humorale du vaccin antiamaril produit par l'IPD indique un taux global de séroconversion de 92.7% (12). Les études chez des adultes immunocompétents avec les deux autres vaccins antiamarils actuellement fabriqués dans le monde indiquent également des taux de séroconversion élevés (13-17), les anticorps neutralisants étant considérés comme protecteurs 10 jours après la vaccination. Plusieurs articles (18-22) ont rapporté des cas de forme viscérotrope de la maladie dans les suites d'une primo-vaccination par le vaccin antiamaril 17D. L'estimation du risque de contracter une forme viscérotrope associée à la vaccination antiamarile est de 0,04 à 3 cas par million de doses vaccinales (8), plus élevé chez les personnes âgées. Un allongement de la virémie de la souche vaccinale 17D a été montré pour certains de ces patients mais les mécanismes physiopathologiques exacts ne sont pas encore connus (23).

Au Sénégal, le vaccin antiamaril est administré aux enfants à 9 mois en même temps que la première dose du vaccin contre la rougeole ; le vaccin monovalent contre la rougeole étant le plus largement utilisé dans ce pays. La couverture vaccinale (CV) pour le vaccin contre la

fièvre jaune dans le cadre du PEV était respectivement de 71% et 60% pour le Sénégal en 2009 et 2010 (24). En Guyane, un calendrier vaccinal a été mis en place en 2004. Il reprend celui de la métropole et la vaccination anti-amarile y a été ajoutée. Obligatoire à partir de l'âge d'un an, elle peut toutefois être réalisée dès l'âge de 9 mois. La CV était respectivement de 97% et 94% en 2009 et 2010.

### *La rougeole une maladie cible de l'OMS*

Le virus de la rougeole (*Morbillivirus*) appartient à la famille des *Paramyxoviridae*. La rougeole est une maladie éruptive qui atteint les enfants essentiellement à partir de l'âge de 5 ou 6 mois. Elle peut être sévère chez les jeunes enfants avec un risque d'atteinte respiratoire létale. La rougeole est théoriquement éradicable par la vaccination (souche atténuée Schwartz), car l'homme représente le seul réservoir du virus. Néanmoins, les difficultés de l'éradication de la polio ont incité l'OMS, en 1990, à définir comme objectif l'élimination de la rougeole (25). Actuellement, l'objectif a été révisé pour l'Afrique et l'Asie du Sud-est à une réduction de la mortalité et non à l'élimination qui implique une couverture vaccinale de 95% et l'administration de 2 doses du vaccin (26, 27). La Déclaration du Millénaire des Nations Unies fixe en outre un chiffre cible pour la survie de l'enfant : réduire la mortalité des moins de cinq ans des deux tiers d'ici à 2015 par rapport à celle de 1990. Pour atteindre cet objectif, l'OMS et l'UNICEF ont mis au point un plan stratégique pour réduire durablement la mortalité rougeoleuse. Celui-ci a été adopté par l'Assemblée mondiale de la Santé en 2003 et comporte quatre volets parmi lesquels la « Vaccination systématique de masse » et une « Deuxième occasion » de vaccination anti-rougeoleuse offerte à tous les enfants, de 9 mois à 15 ans. Elle permet d'immuniser les enfants qui n'ont pas reçu la première dose de vaccin anti-rougeoleux et ceux qui ont été vaccinés mais qui n'ont pas développé d'immunité (environ 15% des enfants vaccinés à neuf mois).

Ainsi, les pays du sud ont décidé d'inclure la vaccination à neuf mois, la politique de prévention de ces pays étant d'éviter les épidémies meurtrières entre 9 et 12 mois. Dans les pays du nord, la vaccination est prévue à l'âge d'un an. En 2010, la CV dans le monde était proche de 85%, le taux estimé pour éliminer la maladie étant de 95% (2). Une mobilisation importante en particulier en Afrique a déjà permis une baisse de la mortalité dans les pays où le PEV a été renforcé et une seconde dose vaccinale administrée (28). L'OMS renforce également les Laboratoires de Référence de la Rougeole afin d'appuyer la surveillance épidémiologique (Déclaration Obligatoire pour les pays ayant un objectif d'élimination de la rougeole).



## 1.2. Rationnel de l'étude

Le projet CHRONOVAC a été proposé dans le cadre d'une approche pragmatique visant à étudier la recommandation des pratiques de vaccination liée à l'utilisation des V-VA suivante : soit utiliser les vaccins de façon concomitante (vaccins combinés ou vaccins administrés simultanément en deux sites d'injection séparés), soit respecter un délai d'au moins quatre semaines entre les deux vaccinations (29). Le postulat qui soutient cette recommandation serait que la réponse interféron suite à l'injection d'un premier V-VA pourrait interférer sur la réponse (en particulier humorale) à un second V-VA s'il est administré quelques jours suivant le premier (30, 31). Cette recommandation est le plus souvent bien suivie, néanmoins il existe des circonstances où elle ne peut pas être respectée : rupture de stock d'un vaccin, parcours de soin particulier, départ en voyage, etc. Une étude menée au Brésil par Stefano *et al.* a évalué l'efficacité d'un V-FJ administré 1 à 28 jours suivant la vaccination contre la rougeole (32). Celle-ci ne montre pas de différences dans les taux d'anticorps, mais il faut noter que pour le groupe pour lequel la recommandation a été appliquée le taux de séroconversion est de 80% ce qui est inférieur aux données historiques (4). Il nous semblait donc intéressant de documenter la réponse immune à deux V-VA et d'étudier les modalités de leur utilisation dans la pratique de soins courante. La plupart des données historiques utilisées comme références sont recueillies dans le cadre d'études contrôlées au cours du développement des vaccins ou d'études d'interférence. Très peu d'études de la réponse immune aux vaccins sont disponibles dans le cadre de leur utilisation de routine. Dans la présente étude, il s'agissait d'analyser la réponse humorale d'enfants âgés de 9 à 15 mois, vivant en zone d'endémie amarile (Guyane et Sénégal), vaccinés contre la fièvre jaune et la rougeole en pratique de soins courants.

## 1.3. Perspective

La principale perspective était donc de documenter la réponse humorale à 2 V-VA utilisés en pratique de soins courants chez des enfants âgés de 9 à 15 mois : le vaccin contre la fièvre jaune et celui contre la rougeole et de comparer la réponse selon que la recommandation a été suivie ou non. En terme de santé publique, cette étude pourrait permettre de rationaliser la prise en charge des enfants se présentant pour une vaccination antiamarile et ayant reçu un autre V-VA dans les 28 jours précédant cette vaccination, que ce soit chez l'enfant vivant en zone d'endémie amarile ou l'enfant devant voyager en zone d'endémie amarile.

## **2. Objectifs**

L'objectif principal de l'étude était de comparer la réponse humorale aux vaccins contre la fièvre jaune (V-FJ) et contre la rougeole (V-R), chez les enfants âgés de 9 à 15 mois, vaccinés en pratique courante contre ces deux maladies, soit de façon simultanée (Groupe 2 = de référence) soit dans un délai de 1 à 28 jours (Groupe 1 = testé).

Les objectifs secondaires étaient :

- 1) Identifier et décrire les « non-répondeurs » aux V-VA (V-R et/ou V-FJ) (âge, sexe, délais de vaccination, concordance de non réponse entre V-FJ et V-R, etc.) ;
- 2) Évaluer la tolérance clinique aux V-FJ et V-R: réaction locale et générale ;

Les résultats relatifs à ces 2 objectifs ne seront que partiellement présentés dans ce mémoire.

## **II. MATERIELS ET METHODES**

### **1. Méthodologie de l'étude**

#### **1.1. Justifications de l'hypothèse testée et choix méthodologique**

La recommandation des pratiques de vaccination liée à l'utilisation des V-VA consiste soit à utiliser ces vaccins de façon concomitante, soit à respecter un délai d'au moins quatre semaines entre les deux vaccinations. En pratique courante, les médecins des centres de vaccinations contre la fièvre jaune reçoivent régulièrement des enfants ayant bénéficié d'un autre V-VA dans les 4 semaines précédant la vaccination contre la fièvre jaune. Dans les pays du Sud, afin d'éviter que ces enfants n'échappent à la vaccination contre la fièvre jaune, le médecin choisit souvent de ne pas suivre cette recommandation et de vacciner l'enfant contre la fièvre jaune dès qu'il se présente au centre de vaccination. Dans ce contexte, cette étude vise à étudier la réponse humorale aux vaccins contre la fièvre jaune et contre la rougeole, chez les enfants âgés de 9 à 15 mois et à comparer cette réponse entre un groupe d'enfants vaccinés de façon simultanée contre ces deux maladies (Groupe 2 = groupe de référence) et un groupe d'enfants pour lesquels la recommandation n'a pu être suivie (enfants vaccinés avec un délai de 1 à 28 jours entre les deux injections (Groupe 1 = groupe testé).

## **1.2. Type d'étude**

Étude pragmatique, prospective, multicentrique (Guyane, Sénégal) comparant deux populations d'enfants vaccinés contre la FJ et la rougeole soit de façon simultanée (Groupe de référence), soit entre 1 et 28 jours d'intervalle (Groupe testé).

## **1.3. Critères d'évaluation**

### **1.3.a. Critère d'évaluation principal**

Titre des anticorps neutralisants contre la fièvre jaune dans les deux groupes d'enfants vaccinés contre la fièvre jaune et la rougeole - (corrélat de protection = titre  $\geq$  1:10 pour la fièvre jaune). Ces dosages ont été réalisés sur les prélèvements sanguins effectués dans les 28 à 60 jours suivant la vaccination contre la fièvre jaune. Le choix de privilégier la réponse au V-FJ à celle du V-R était justifié par la sévérité de la FJ par rapport à la rougeole et la nécessité de pouvoir attester d'une vaccination efficace vis-à-vis du règlement sanitaire international (RSI).

### **1.3.b. Critères d'évaluation secondaires**

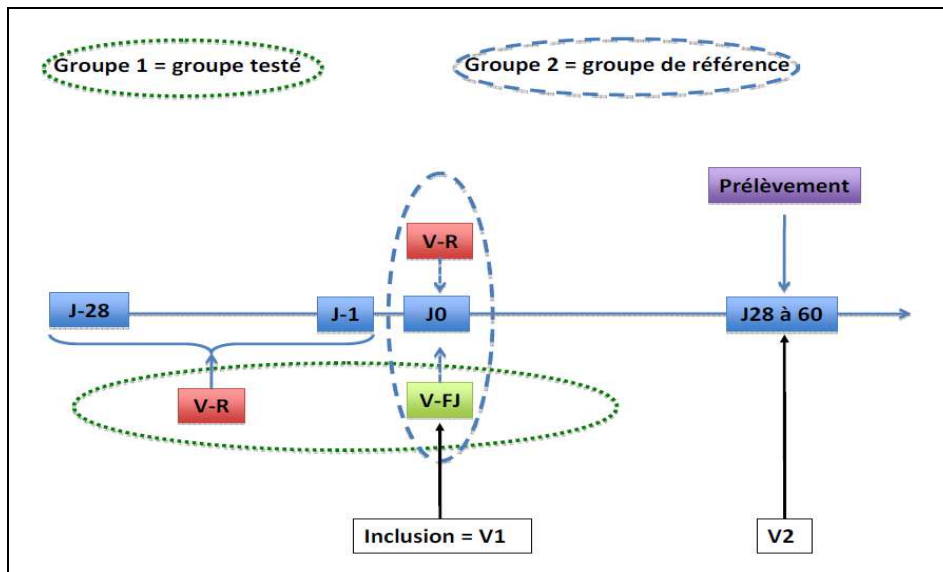
- 1) Documenter la survenue d'évènements indésirables en rapport avec la vaccination anti-amarile (réactions locales, générales) ;
- 2) Caractériser les « non-répondeurs » aux V-VA (V-R et/ou V-FJ) et déterminer les facteurs associés à une non réponse ;

## **1.4. Critères de choix des populations**

La population éligible était constituée des enfants âgés de 9 à 15 mois, résidant en zone d'endémie amarile et se présentant dans un des sites investigateur pour une vaccination contre la fièvre jaune (Sénégal, Guyane)

Groupe 1 ou groupe testé : enfants vaccinés contre la fièvre jaune 1 à 28 jours après avoir reçu le vaccin contre la rougeole.

Groupe 2 ou groupe de référence : enfants vaccinés simultanément (le même jour) contre la fièvre jaune et la rougeole (cf. figure 1).



**Figure 1 : Répartition des enfants en groupe 1 (testé) et groupe 2 (de référence) selon que la V-R est respectivement antérieure (de 1 à 28 jours) ou concomitante à la V-FJ.**

Ont été inclus dans l'étude les enfants de la population éligibles répondant strictement aux critères d'inclusion définis ci-après.

**Critères d'inclusion :**

- Age compris entre 9 et 15 mois le jour de la vaccination par le V-FJ,
- Ne pas avoir eu de vaccination contre la fièvre jaune auparavant,
- Pour le groupe testé, vaccination antérieure contre la rougeole attestée dans le carnet de santé ou autre document, datant de 24 heures à 28 jours à l'inclusion,
- Pour le groupe de référence, les 2 vaccins sont faits de façon concomitante selon la recommandation de soins courants,
- Formulaire de consentement (annexe1) signé par l'un des parents ou le responsable légal.

**Critères de non-inclusion :**

- Refus de participation (formulaire de consentement non signé),
- Contre-indication à l'administration du V-FJ ou du V-R (décision médicale),
- Affection chronique connue nécessitant un suivi,
- Infection aiguë en cours.

## **2. Déroulement de l'étude et Suivi des sujets**

### **2.1. Déroulement pratique**

#### **2.1.a. Organisation de l'étude clinique**

Sous la coordination scientifique et méthodologique/statistique du Dr Rémy Michel, l'étude a été menée sur deux sites (Guyane et Sénégal). Dans chacun des deux sites un coordinateur a été nommé (respectivement P Dussart et R Michel). Des investigateurs ont été identifiés dans chacune des structures dans lesquelles des enfants étaient inclus. Les sérologies fièvre jaune et rougeole ont été réalisées dans chacun des deux sites par les laboratoires et unités de virologies des Instituts Pasteur de Dakar et de la Guyane.

#### **2.1.b. Vaccins utilisés dans l'étude**

Les vaccins étaient ceux utilisés dans la pratique habituelle des centres investigateurs. Pour la fièvre jaune, il s'agissait du VACCIN AMARIL STABILISÉ® (Institut Pasteur de Dakar, Sénégal) ou du STAMARIL® (Sanofi Pasteur, Marcy l'Étoile, France), ces deux vaccins étant fabriqués à partir de la même souche Rockefeller 17-D. Pour la rougeole, les vaccins produits par Sanofi Pasteur et par GSK Biologicals (Rixensart, Belgique) ont été utilisés.

#### **2.1.c. Sérologies utilisés dans l'étude**

Pour la rougeole, une technique ELISA commercialisée (Captia™ Measles IgG, TRINITY Biotech, Bray, Irlande) a été utilisée. Pour la fièvre jaune, un travail de standardisation et de consensus a été réalisé entre les laboratoires des deux instituts, en particulier sur les techniques à utiliser et les critères de lecture des techniques de microneutralisation des anticorps contre la fièvre jaune.

#### **2.1.d. Standardisation**

Un ensemble de procédures cliniques et sérologiques standardisées a été validé par les différentes équipes et communiqué aux médecins investigateurs lors d'une réunion de mise en place dans chacun des sites. Un cahier d'observation anonymisé était renseigné pour chaque enfant inclus, identifié par son numéro et son code d'identification uniquement. Sur chaque site, un médecin investigateur avait la responsabilité médicale pour conduire le recrutement et le suivi des enfants inclus.

### 2.1.e. Sélection et suivi des sujets

Pour chaque enfant inclus, deux visites au total étaient prévues. Une visite à l'inclusion (V1), le jour de la vaccination par le vaccin anti-méningocoque et une visite de fin de suivi 28 à 60 jours après cette vaccination. Lors de la visite d'inclusion, le médecin devait s'attacher à respecter les critères d'inclusion et rechercher l'absence de critères de non inclusion, en particulier les contre indications à la vaccination par le V-FJ. Les étapes de l'inclusion et du suivi des enfants inclus étaient les suivantes :

#### **Lors de la visite d'inclusion (V1) :**

- Interroger et examiner l'enfant (recherche de critères d'inclusion et de non inclusion)
- Informer le parent ou le responsable légal des objectifs de l'étude
- Recueillir le consentement signé
- Vacciner l'enfant (V-FJ +/- V-R)
- Renseigner le cahier d'observation
- Fixer une date de rendez-vous pour la visite de fin de suivi (28 à 30 jours après V1) et recueillir les coordonnées permettant de contacter le responsable

#### **Avant la visite de fin de suivi (V2) :**

- Quelques jours avant la V2, contacter le responsable légal pour rappeler la date de rendez-vous
- Prévoir une procédure de relance en cas d'absence à la visite prévue (à mettre en place au niveau de chaque centre recruteur)

#### **Lors de la visite de fin de suivi (V2) :**

- Rechercher la survenue d'événements indésirables après la visite d'inclusion
- Réaliser un prélèvement de sang veineux pour les sérologies (utilisation d'un tube sec pédiatrique de 2 ml afin d'obtenir entre 500µl et 1ml de sérum)
- Renseigner le cahier d'observation

#### **Après la visite de fin de suivi :**

- Prévoir une procédure de rendu des résultats au médecin investigateur puis au responsable de l'enfant (à mettre en place au niveau de chaque centre recruteur)
- Proposer une revaccination par le V-FJ ou le V-R en cas de non réponse à au moins un des deux vaccins (revaccination effectuée une seule fois)

S'agissant d'une étude pragmatique, les modalités précises des actions à mener pour ces deux visites étaient adaptées à chacun des deux centres. Afin de limiter le nombre de sujets perdus de vue, une procédure spécifique de convocation à la visite de fin de suivi était mise en place en Guyane et au Sénégal. Les actions à réaliser au niveau des sites investigateurs lors de ces visites sont rappelées dans le tableau ci-après.

**Tableau I : actions à réaliser lors des visites médicales (Etude chronovac 2009-2010)**

Visites (V)	Inclusion = V1*	Fin de suivi = V2 (J28 à J60)**
Examen clinique	X	X
Information/ Consentement	X	
Cahier d'observation	X	X
<b>Vaccination anti-amarile*</b>	X	
Prélèvement sanguin (tube sec) <sup>‡</sup>		X
Fin de l'étude		X

\* Date d'inclusion des enfants = jour de la vaccination anti-amarile que le vaccin contre la rougeole soit antérieur ou administré de façon concomitante.

\*\* Calculé à partir du jour de la vaccination contre la fièvre jaune.

## 2.2. Règles d'arrêt définitif ou temporaire pour un sujet

Tout enfant inclus pour lequel le responsable ayant signé le consentement de participation a fait connaître son souhait d'arrêt de participation était considéré comme temporairement sorti de l'étude. Cet arrêt de participation était considéré comme définitif au-delà du 60<sup>ème</sup> jour après la vaccination par le V-FJ. De même, tout enfant perdu de vue ou qui, malgré les convocations, n'a pas effectué la visite de fin de suivi 60 jours après la vaccination par le V-FR était considéré comme définitivement sorti d'étude. Etaient également sortis d'étude les enfants pour lesquels les analyses sérologiques n'ont pas pu être effectuées.

## 3. Traitement des données et conservation des documents et données

### 3.1. Recueil, saisie et traitement des données informatisées

Le recueil des données était réalisé sur un cahier d'observation (annexe 2). La saisie informatique a été effectuée par un opérateur de saisie. Les fichiers informatisés étaient anonymes et comprenaient les données sociodémographiques, cliniques et sérologiques. La correspondance avec les questionnaires papiers se faisant au moyen d'un identifiant unique par enfant inclus. La cohérence des données était vérifiée par chacun des méthodologistes.

### **3.2. Analyses Biologiques**

Lors de la visite de fin de suivi (V2), un prélèvement veineux était effectué sur tube sec pédiatrique. Un volume de 2 ml de sang total était recueilli afin d'obtenir 500 µl à 1 ml de sérum. Les analyses sérologiques suivantes étaient réalisées à partir du sérum :

- Un test de microneutralisation fièvre jaune permettant la détection d'anticorps neutralisant totaux selon un protocole standardisé sur les différents sites de recrutement (Guyane et Sénégal) ;
- Une détection des IgG anti-rougeole.

### **3.3. Evénements Indésirables**

La surveillance des événements indésirables a été appliquée à l'ensemble des enfants inclus dans l'étude. S'agissant d'une étude pragmatique qui a utilisé des vaccins recommandés dans le calendrier vaccinal des pays où l'étude était effectuée, le risque de survenue d'effets indésirables graves (événement indésirable grave potentiellement attribuable au vaccin) était jugé très faible, néanmoins une procédure de déclaration a été mise en place. Tout événement indésirable grave lié ou non au traitement étudié, attendu ou inattendu, devait être rapporté sans délai et au plus tard dans les 7 jours au promoteur sur la fiche « Événement indésirable grave » jointe en annexe 3. Cette fiche a été élaborée à partir de la « fiche de déclaration d'un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou un produit » de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS, devenue depuis l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament- ANSM) (29). Suivant la nature et la gravité de l'événement, des copies du dossier médical du patient pouvaient être jointes, ainsi que les résultats des analyses de laboratoire. Lorsqu'un événement indésirable grave persistait à la fin de l'étude, l'investigateur devait suivre le patient jusqu'à ce que l'événement soit considéré comme résolu.

Tous les effets indésirables, faisaient l'objet d'une déclaration du coordinateur du site au promoteur qui tenait à jour un registre détaillé de tous les événements indésirables notifiés par les investigateurs. Le promoteur avait ensuite la charge de déclarer les événements inattendus ou graves à l'autorité compétente. Pour le Sénégal, les destinataires de la déclaration de ces événements étaient la Direction de la Pharmacie et des Laboratoires et le Comité National d'Ethique de la Recherche en Santé. Pour la Guyane, les événements étaient notifiés au Centre Régional de Pharmacovigilance.



## **4. Considérations statistiques**

### **4.1. Nombre de sujets à inclure**

L'hypothèse était basée sur une réponse humorale (technique de micro-neutralisation) attendue au V-FJ de 95% dans le groupe de référence et de 80% dans le groupe testé. Sur la base d'un ratio Groupe 1/Groupe 2 = 1/5, le nombre total d'enfants ayant un suivi complet à inclure dans l'étude était estimée à 270 (45 Groupe 1 et 225 Groupe 2) pour une puissance  $1-\beta=80\%$ .

En tenant compte de la proportion de perdus de vue attendue d'au moins 20%, 60 enfants dans le groupe 1 et 280 enfants dans le groupe 2 (Total : 340 inclus) devaient être inclus.

### **4.2. Traitement et analyse statistique des données**

Le masque de saisie a été réalisé sur Epi Info 3.5.1 en collaboration avec les différentes équipes impliquées. Les données, strictement anonymes, ont été saisies au niveau de chacun des sites puis combinées au niveau de l'Institut Pasteur de Dakar. L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel Stata® 10 à la fin de la période d'inclusion ; il n'y a pas eu d'analyses intermédiaires. Le test du Chi-2 (lorsque les conditions d'utilisation étaient respectées) ou le test du Fisher ont été utilisés selon les cas pour comparer les variables qualitatives. Le test de Student (lorsque les conditions d'utilisation étaient respectées) ou le test de Mann-Whitney ont été utilisés pour comparer les variables quantitatives.

Les résultats d'anticorps pour le V-R et le V-FJ étaient exprimés de manière qualitative (positif/négatif) ou quantitative par le degré de dilution du sérum.

Les modèles univariés et multivariés (régression logistique) ont été utilisés pour rechercher les facteurs associés à une réponse négative au V-FJ, réponse mesurée par séroneutralisation.

Pour l'analyse multivariée, une méthode pas à pas descendante a été utilisée, en insérant dans le modèle initial toutes les variables associées au résultat de la séroneutralisation avec  $p<0,2$ .

La variable groupe (testé vs contrôle) a été forcée pour être conservée dans le modèle final.

Les modèles emboîtés ont été comparés par le test du rapport de vraisemblance. L'adéquation du modèle final a été mesurée par le test d'Hosmer et Lemeshow.

Pour les analyses statistiques, le seuil de signification  $\alpha$  est fixé à 5%.

## **5. Ethique et Aspects réglementaires**

### **5.1. Modalités d'information des personnes et consentement**

Les parents ou le responsable légal des enfants étaient informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs et des contraintes de l'étude, des risques éventuels encourus, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment sans conséquence sur la prise en charge médicale de l'enfant. Toutes ces informations figuraient sur un formulaire d'information et de consentement (cf. annexe 1). Le consentement libre, éclairé et écrit des parents de l'enfant ou de son représentant légal était recueilli par l'investigateur, ou un médecin qui le représente avant l'inclusion définitive dans l'étude. Une copie du formulaire d'information et de consentement signé par les deux parties était remise au patient, l'investigateur en conservait l'original. Une copie conservée par le Promoteur était placée en fin d'étude dans une enveloppe inviolable scellée regroupant l'ensemble des formulaires de consentement.

### **5.2. Cadre réglementaire de l'étude**

Une demande d'avis a été déposée auprès du Comité de Recherche Clinique (CoRC) de l'Institut Pasteur à Paris. Puis, les autorisations éthiques et administratives ont été demandées aux autorités compétentes dont relève chaque site. Au Sénégal, le protocole a été soumis au Conseil National d'Etudes et de la Recherche en Santé (CNERS) qui a émis un avis non objection ainsi que l'autorisation administrative de démarrage. Pour la Guyane, les autorités compétentes étaient la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et le Comité de Protection des Personnes (CPP) de Bordeaux

### **5.3. Assurance**

Le Promoteur (Institut Pasteur à Paris) a souscrit pour toute la durée de l'étude une assurance pour le site de Guyane et du Sénégal garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout personnel impliqué dans la réalisation de cette recherche biomédicale. Il a assuré également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'était pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

### III. RESULTATS

Sur un total de 417 enfants vus en consultation pour une vaccination anti-rougeoleuse, 374 (89,7%) ont été initialement inclus. Les périodes d'inclusion s'étendaient du 29 juillet au 23 décembre 2009 pour le Sénégal et du 2 novembre 2009 au 21 mai 2010 pour la Guyane. L'analyse statistique des données recueillies a porté sur 284 enfants (75,9% des enfants initialement inclus dans l'étude). Les motifs de non inclusion dans l'étude et d'exclusion de la base de données des enfants inclus sont donnés dans le diagramme des flux ci après.

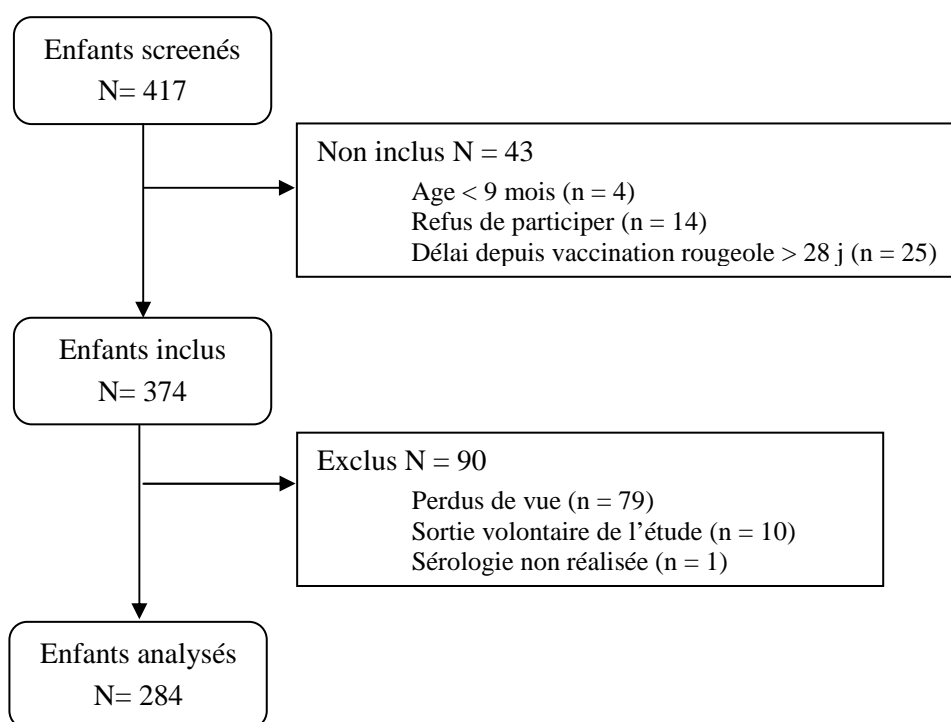


Figure 2 : diagramme des flux des enfants inclus (Etude chronovac 2009-2010)

#### 1. Description de l'échantillon

Sur les 284 enfants inclus dans l'analyse statistique des données 255 (89,8%) étaient inclus au Sénégal et 29 en Guyane. Cinquante quatre enfants appartenaient au groupe testé (vaccination anti-rougeoleuse réalisée 1 à 28 jours après la vaccination anti-rougeoleuse). Un seul d'entre eux avait été inclus en Guyane. Sur les 230 enfants du groupe contrôle, 28 avaient été inclus en Guyane. (Pour mémoire, les effectifs nécessaires avaient été estimés à 270 (45 dans le groupe 1 et 225 dans le groupe 2)).

L'échantillon était composé de 135 garçons (47,5%) et de 149 filles (52,5%). La répartition de l'échantillon selon le sexe n'était associée ni au groupe (testé vs. Contrôle) ni au site d'inclusion (Guyane vs. Sénégal). L'âge à l'inclusion variait de 9 à 14 mois. Les caractéristiques biométriques des enfants inclus selon le site d'inclusion sont données dans le tableau 2.

**Tableau 2 : biométrie des enfants inclus selon le site d'inclusion (Etude chronovac 2009-2010)**

	Guyane		Sénégal		Total échantillon		Valeur de p
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
Age (mois)	10,5	1,7	9,2	0,7	9,3	0,9	< <b>10<sup>-3</sup></b>
Poids (kg)	9,6	1,1	8,9	1,3	9,0	1,3	<b>0,01</b>
Taille (cm)	74,3	3,4	69,7	2,8	70,2	3,2	< <b>10<sup>-3</sup></b>
IMC*	17,4	1,5	18,4	2,6	18,3	2,6	<b>0,04</b>
Périmètre crânien (cm)	45,4	1,5	45,5	1,5	45,5	1,5	0,9
Périmètre brachial (cm)	15,4	1,2	15,8	1,4	15,7	1,4	0,3

\* indice de masse corporelle (poids/taillé<sup>2</sup>)

## 2. Vaccins, tolérance et immunogénicité

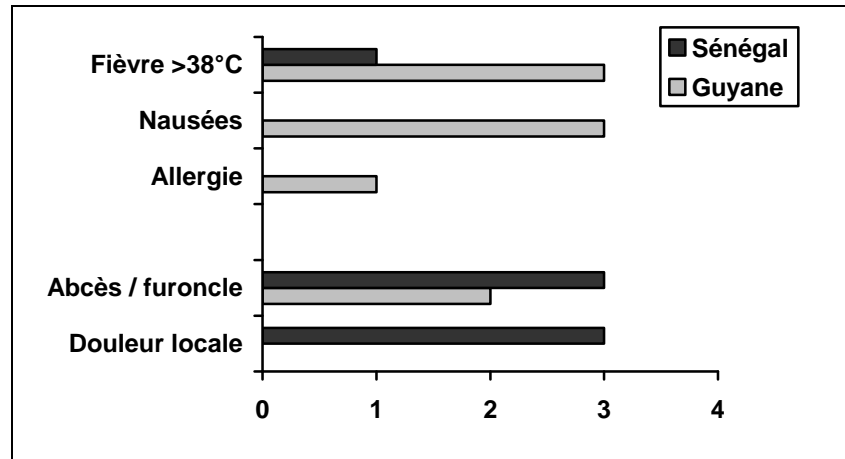
### 2.1. Vaccins

Concernant la vaccination anti-amarile, pour les 29 enfants inclus en Guyane, le vaccin utilisé était le Stamaril®. Huit lots différents de Stamaril® étaient utilisés. Au Sénégal, le vaccin utilisé était le vaccin amaril produit par l'Institut Pasteur de Dakar pour lequel quatre lots différents ont été utilisés. Pour la rougeole, les vaccins utilisés en Guyane étaient des vaccins trivalents dirigés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (Priorix® pour un enfant, M-M-Rvaxpro® provenant de 5 lots différents pour les 28 autres enfants). Au Sénégal, dans le cadre du Programme Elargi de Vaccinations (PEV), les enfants bénéficient d'un vaccin monovalent dirigé contre la rougeole (Rouvax® provenant de 3 lots différents pour les 255 enfants inclus au Sénégal).

### 2.2. Tolérance

La survenue d'au moins un effet indésirable était notifiée chez 11 (3,9%) des enfants inclus. Des effets indésirables locaux (EIL) uniquement étaient signalés chez 5 enfants et des effets indésirables généraux (EIG) uniquement chez 8 enfants. Deux enfants avaient présenté à la

fois un EIL et un EIG. La survenue d'EIL n'était pas associée au site d'inclusion ( $p=0,08$ ). En revanche, 7 EIG étaient notifiés chez des enfants inclus en Guyane contre un seul déclaré au Sénégal ( $p<10^{-3}$ ) (cf. figure 3).



**Figure 3 : Événements indésirables rapportés (Etude chronovac 2009-2010)**

La durée médiane d'un effet indésirable était de 8 jours, avec des durées extrêmes entre 2 et 19 jours. Dans tous les cas, il s'agissait d'effets indésirables jugés sans gravité par le médecin ayant réalisé la visite de suivi. Pour un enfant ayant présenté une fièvre et un abcès douloureux au point d'injection, la relation entre la vaccination et l'événement indésirable était jugée « certaine ». Dans 4 autres cas (2 abcès et 2 épisodes fébriles), la relation était jugée possible. Dans les autres cas, aucune relation entre l'événement et la vaccination n'était retenue par le médecin.

### 2.3. Immunogénicité

Le résultat de la recherche d'IgG anti rougeoleuses était disponible pour 278 enfants. La sérologie était positive chez 91,7% des enfants (255/278), négative dans 6,1% des cas (17/278) et douteuse chez 6 enfants. La positivité de la sérologie rougeoleuse (IgG) était liée au site d'inclusion (93,3% au Sénégal vs. 77,8% en Guyane –  $p=0,02$ ).

Pour la fièvre jaune, la quantité de sang recueillie était insuffisante pour 5 enfants. La recherche d'anticorps neutralisants était positive dans 92,5% des cas (258/279) et n'était pas statistiquement liée au site d'inclusion (90,7% au Sénégal vs. 100% en Guyane –  $p=0,23$ ). De même, chez les enfants du groupe contrôle (vaccinations anti amarille et anti rougeoleuse le même jour), le résultat de la recherche d'anticorps neutralisant pour la fièvre jaune n'était pas associé au site d'inclusion (92,1% au Sénégal vs. 100% en Guyane –  $p=0,38$ ).

Le délai moyen entre la vaccination antiamarile (visite V1) et la visite de suivi (visite V2), au cours de laquelle était réalisé le prélèvement sanguin était de 35 jours (extrêmes de 28 à 61 jours). Ce délai était statistiquement plus long en Guyane (38,3 jours) qu'au Sénégal (34,6 jours) ;  $p=0,02$ . Le résultat de la recherche d'anticorps neutralisants n'était pas associé au délai entre les deux visites ( $p=0,30$ ).

L'analyse quantitative de la réponse immunitaire dirigée contre la fièvre jaune (séronéutralisation après dilutions successives du sérum) ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les sites d'inclusion ( $p=0,4$ ) ou entre le groupe testé et le groupe contrôle ( $p=0,30$ ).

#### 2.4. Délai vaccinal

Au Sénégal, les vaccinations dans le cadre du Programme Elargi de Vaccinations (PEV) étaient réalisées tous les mercredis. Par conséquent, pour les enfants du groupe testé, le délai entre la vaccination antirougeoleuse et la vaccination antiamarile était un multiple de 7 (cf. figure 4).

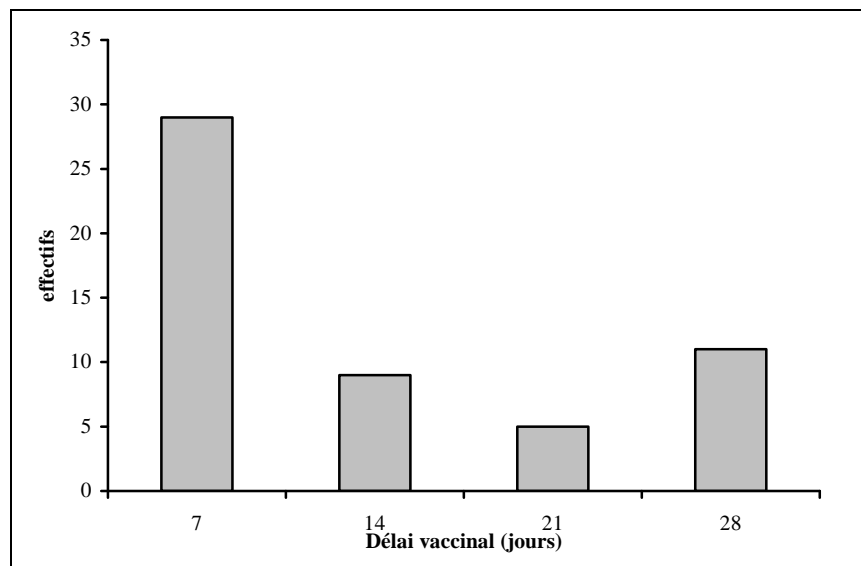


Figure 4 : Délai entre les deux vaccinations par un vaccin vivant atténué (Etude chronovac 2009-2010)

### 3. Comparaison des groupes

Les résultats de l'analyse comparative des groupes sont résumés dans les tableaux 3 et 3 bis.

**Tableau 3 : analyse comparative des caractéristiques des enfants inclus selon le groupe – variables qualitatives (Etude chronovac 2009-2010)**

	Groupe testé N=54 (délai vaccinal 1 – 28 j)		Groupe contrôle N=230 (vaccinations simultanées)		Valeur de p
	Effectif	Proportion (%)	Effectif	Proportion (%)	
Sexe masculin	28	51,8	107	46,5	0,5
Effet indésirable					
Local	1	1,8	4	1,7	0,9
Général	0	0,0	7	3,0	0,2
Allaitement (mixte ou exclusif)	54	100,0	211	91,7	0,03
Sérologie rougeole*					0,13
Positive	46	86,8	209	92,9	
Négative	4	7,5	13	5,8	
Douteuse	3	5,7	3	1,3	
Séroneutralisation fièvre jaune positive**	49	90,7	209	92,9	0,6

\* analyse sur n=278 enfants (6 données manquantes)

\*\* analyse sur n=279 enfants (5 données manquantes)

**Tableau 3 bis : analyse comparative des caractéristiques des enfants inclus selon le groupe – variables quantitatives (Etude chronovac 2009-2010)**

	Groupe testé N=54 (délai vaccinal 1 – 28 j)		Groupe contrôle N=230 (vaccinations simultanées)		Valeur de p
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
Age (mois)	9,4	0,9	9,3	0,9	0,3
Poids (kg)	9,0	1,5	9,0	1,3	0,9
Taille (cm)	70,4	2,8	70,1	3,2	0,5
Périmètre crânien (cm)	45,6	1,4	45,2	1,6	0,3
Périmètre brachial (cm)	15,8	1,4	15,7	1,4	0,9
Délai VFJ*-sérologie (=délai V1-V2)	35,8	7,4	34,7	7,9	0,4
IMC**	18,2	3,0	18,3	2,5	0,7

\* VFJ : vaccination fièvre jaune

\*\* indice de masse corporelle (poids/taille<sup>2</sup>)

Aucun des événements indésirables recherchés par questionnaire (fièvre, nausées, douleur au point d'injection, ...) n'était associé au groupe. La comparaison des titres en anticorps neutralisants (distribution des dilutions) ne montrait pas de différence significative entre les groupes ( $p=0,3$ ).

Pour l'étude de la sérologie de la rougeole, une analyse de sensibilité a été effectuée en considérant dans un premier temps que les 6 résultats douteux étaient positifs, puis, dans un second temps, que ces 6 résultats douteux étaient négatifs. Aucune de ces deux simulations ne permettait de mettre en évidence une association significative entre le groupe et le résultat de la sérologie rougeoleuse ( $p=0,54$  et  $p=0,17$ , respectivement).

## **4. Etude des facteurs associés au résultat de la séroneutralisation**

### **4.1. Sur l'ensemble de l'échantillon**

Une analyse univariée puis multivariée des facteurs associés au résultat de la séroneutralisation (Ac neutralisants dirigés contre le virus amaril) a été réalisée. Les résultats sont présentés dans les tableaux 4 et 4bis ci-dessous.

En analyse univariée, cinq facteurs étaient associés au résultat de la séroneutralisation avec un  $p \leq 0,30$ . Ces facteurs, dont la valeur de  $p$  est indiquée en gras dans le tableau ont été inclus dans le modèle logistique initial. A l'issue de la procédure descendante de sélection des variables à conserver dans le modèle, seules restaient les variables groupe (variable forcée) et la variable taille, à la limite de la signification.

Le modèle final conservant ces deux variables était adéquat (test d'Hosmer et Lemeshow  $p=0,8$ ). Cependant, ce modèle était très peu prédictif de la réponse immunologique mesurée par un test de séroneutralisation positif (aire sous la courbe ROC :  $AUC = 0,60$ ). En ne conservant que la variable groupe, l'AUC chutait à 0,53. Ceci signifie que la connaissance du groupe (enfants vaccinés simultanément contre la rougeole et la fièvre jaune ou enfants vaccinée dans un délai de 1 à 28 jours) ne permettait pas de prévoir la réponse immunitaire dirigée contre la fièvre jaune.

En d'autres termes, les résultats de cette analyse statistique ne permettent pas d'objectiver une moins bonne réponse à la vaccination antiamarile lorsque cette dernière est réalisée 1 à 28 jours après la vaccination anti rougeoleuse.



**Tableau 4 : Etude des facteurs associés au résultat de la séroneutralisation dirigée contre la fièvre jaune (Etude chronovac 2009-2010)**

		Séroneutralisation				Analyse univariée		Analyse multivariée		
		Positive		Négative		Odds Ratio	Valeur de p	Odds Ratio	IC 95%	Valeur de p
		N	%	N	%					
Groupe										
	Testé	49	90,7	5	9,3	0,75	0,59	0,70	0,5 – 4,1	0,50
	Contrôle	209	92,9	16	7,1	1		1	-	
Site d'inclusion							<b>0,14</b>			
	Guyane	24	100	0	0,0	-				
	Sénégal	234	91,7	21	8,2	-				
Sexe							0,97			
	Masculin	124	92,5	10	7,5	1				
	Féminin	134	92,4	11	7,6	0,98				
Effet indésirable local							0,52			
	Non	253	92,3	21	7,7	-				
	Oui	5	100	0	0,0	-				
Effet indésirable général							0,45			
	Non	251	92,3	21	7,7	-				
	Oui	7	100	0	0,0	-				
Allaitement							<b>0,26</b>			
	Non	15	100	0	0,0	-				
	Oui*	243	92,0	21	8,0	-				
Sérologie rougeole <sup>a</sup>							0,45			
	Négative	14	87,5	2	12,5	1				
	Positive	240	92,7	19	7,3	1,80				
Sérologie rougeole <sup>b</sup>							0,79			
	Négative	20	90,9	19	9,1	1				
	Positive	234	92,5	2	7,5	1,23				

\* Allaitement mixte ou exclusif

<sup>a</sup> simulation a : en reclassant les sérologies douteuses en sérologies positives

<sup>b</sup> simulation b : en reclassant les sérologies douteuses en sérologies négatives

**Tableau 4bis : Etude des facteurs associés au résultat de la séroneutralisation dirigée contre la fièvre jaune (Etude chronovac 2009-2010)**

	Séroneutralisation				Analyse univariée		Analyse multivariée		
	Positive M	Positive ET*	Négative M	Négative ET*	Odds Ratio**	Valeur de p	Odds Ratio**	IC 95%	Valeur de p
Age (mois)	9,3	0,9	9,2	0,6	1,08	0,77			
Poids (kg)	9,0	1,3	8,7	1,2	1,23	<b>0,23</b>			
Taille (cm)	70,2	3,2	69,1	2,8	1,12	<b>0,11</b>	1,34	0,98 – 1,31	0,09
IMC*	18,3	2,6	18,1	2,1	1,03	0,74			
Périmètre crânien (cm)	45,4	1,5	45,7	1,4	0,89	0,44			
Périmètre brachial (cm)	15,7	1,4	15,7	1,5	1,03	0,82			
Délai VFJ – sérologie (jours)	34,7	7,6	36,4	7,4	0,97	<b>0,30</b>			
Délai VR – VFJ (jours)	2,6	7,2	3,3	6,5	0,98	0,62			

\* M = Moyenne, ET = Ecart Type

\*\* mesure l'augmentation de chance d'avoir un résultat positif pour une augmentation d'une unité de la variable étudiée.

## 4.2. Analyse en sous groupes

Des sous groupes ont été constitués au sein du groupe testé. Les résultats de la séroneutralisation pour chacun de ces sous groupes sont donnés dans le tableau 5.

**Tableau 5 : analyse comparative de la séroneutralisation selon le groupe et le délai vaccinal (Etude chronovac 2009-2010)**

	Effectif* (N=279)	Séroneutralisation positive %
Groupe contrôle (vaccinations simultanées)	225	92,9
Groupe testé (délai vaccinal 1 à 28 jours)	54	90,7
Sous groupes		
Délai vaccinal < 15 jours	38	89,5
Délai vaccinal ≥ 15 jours	16	93,7
Délai vaccinal = 7 jours	29	93,1
Délai vaccinal > 7 jours	25	88,0

\* pour lequel le résultat de la séroneutralisation est connu = 284 - 5 (quantité de sérum insuffisante)

Dans un premier temps, les enfants du groupe testé ont été scindés en deux sous groupes, celui des enfants vaccinés contre la fièvre jaune 7 ou 14 jours après la vaccination antirougeoleuse et les enfants vaccinés contre la fièvre jaune 21 ou 28 jours après la vaccination antirougeoleuse. La première analyse en sous groupes à consister à comparer successivement les réponses immunitaires dirigées contre la fièvre jaune dans ces différents sous groupes.

### - Délai vaccinal VR-VFJ < 15 jours vs. délai vaccinal VR-VFJ ≥ 15 jours

Sur les 54 enfants du groupe testé, 38 avaient été vaccinés contre la fièvre jaune 7 ou 14 jours après la vaccination antirougeoleuse. Il n'y avait pas de différence significative concernant le résultat de la séroneutralisation entre ce sous groupe et celui des enfants vaccinés dans un délai de 21 ou 28 jours (séroneutralisation positive respectivement dans 89,5% et 93,7% des cas,  $p=1,0$ ).

### - Délai vaccinal VR-VFJ < 15 jours vs. Vaccination simultanée (groupe contrôle)

Il n'était pas mis en évidence de différence dans la réponse dirigée contre la fièvre jaune entre les 38 enfants vaccinés contre la fièvre jaune 7 ou 14 jours après la vaccination antirougeoleuse et les 225 enfants du groupe contrôle (vaccinations VR et VFJ simultanées), (séroneutralisation positive respectivement dans 89,5% et 92,9% des cas,  $p=0,50$ ).

- Délai vaccinal VR-VFJ  $\geq$  15 jours vs. Vaccination simultanée (groupe contrôle)

Il n'était pas mis en évidence de différence dans la réponse dirigée contre la fièvre jaune entre les 16 enfants vaccinés contre la fièvre jaune 15 à 28 jours après la vaccination antirougeoleuse et les 225 enfants du groupe contrôle (vaccinations VR et VFJ simultanées), (séronéutralisation positive respectivement dans 93,7% et 92,9% des cas,  $p=1,0$ ).

Dans un deuxième temps, les enfants du groupe testé ont été scindés en deux sous groupes, celui des enfants vaccinés contre la fièvre jaune 7 jours après la vaccination antirougeoleuse et les enfants vaccinés contre la fièvre jaune au-delà de ce délai.

- Délai vaccinal VR-VFJ = 7 jours vs. délai vaccinal  $>$  7 jours

Sur les 54 enfants du groupe testé, 29 avaient été vaccinés contre la fièvre jaune 7 jours après la vaccination antirougeoleuse. Il n'y avait pas de différence significative concernant le résultat de la séronéutralisation entre ce sous groupe et celui des 25 enfants vaccinés dans un délai de 14 à 28 jours (séronéutralisation positive respectivement dans 93,1% et 88,0% des cas,  $p=0,65$ ).

- Délai vaccinal VR-VFJ = 7 jours vs. Vaccination simultanée (groupe contrôle)

Il n'était pas mis en évidence de différence dans la réponse dirigée contre la fièvre jaune entre les 29 enfants vaccinés contre la fièvre jaune 7 jours après la vaccination antirougeoleuse et les 225 enfants du groupe contrôle (vaccinations VR et VFJ simultanées), (séronéutralisation positive respectivement dans 93,1% et 92,9% des cas,  $p=1,0$ ).

- Délai vaccinal VR-VFJ  $>$  7 jours vs. Vaccination simultanée (groupe contrôle)

Il n'était pas mis en évidence de différence dans la réponse dirigée contre la fièvre jaune entre les 25 enfants vaccinés contre la fièvre jaune 14 à 28 jours après la vaccination antirougeoleuse et les 225 enfants du groupe contrôle (vaccinations VR et VFJ simultanées), (séronéutralisation positive respectivement dans 88,0% et 92,9% des cas,  $p=0,41$ ).

En résumé, aucune des analyses en sous groupes ne permettait de mettre en évidence une différence de réponse immunitaire dirigée contre la fièvre jaune (séronéutralisation).

#### **IV. DISCUSSION**

En 1965, Petralli *et al.* ont montré que des vaccins vivants atténués induisaient la production d'interféron chez des sujets récemment vaccinés (30). Ils ont également montré que la réponse au vaccin antivariolique réalisée dans les 4 à 20 jours suivant une vaccination antirougeoleuse était moins bonne (33). Dans les suites de ces travaux, et devant l'hypothèse d'une moindre réponse à un deuxième vaccin vivant atténué, les recommandations sont de respecter un délai de quatre semaines entre deux vaccins vivants atténués qui ne sont pas injectés le même jour (34). Ces recommandations sont susceptibles de poser des problèmes tant en médecine individuelle que lors de campagnes de vaccinations de masse face à une situation épidémique. Une étude publiée en 1987, visant à évaluer l'interférence entre le vaccin oral contre la poliomyélite et la rougeole injectés à moins de deux semaines d'intervalle, n'avait pas permis de mettre en évidence une diminution de la réponse humorale au vaccin rougeoleux (35). De même, l'étude de Stefano *et al.* conclue qu'une récente immunisation contre la rougeole n'interférait pas avec la réponse humorale au vaccin amarile (32). Mais, dans cette étude, le taux de séroconversion contre la fièvre jaune (77,5%) est plus faible que dans la littérature et constitue un point de discussion de la validité des résultats. Dans notre étude, le taux de séroconversion se situait autour de 92% pour les deux vaccins utilisés (rougeoleux et amarile) et était superposable aux données de la littérature (11), ce qui en constitue un point fort par rapport à l'étude brésilienne.

Quelle que soit la façon d'analyser les données de notre étude, sur l'ensemble de l'échantillon ou lors des analyses en sous groupe, il n'était pas mis en évidence de différence significative concernant la réponse anticorps dirigée contre la fièvre jaune selon que les enfants ont été vaccinés simultanément ou dans un délai de 1 à 28 jours contre la rougeole et la fièvre jaune.

Parmi les limites de notre étude, il est à noter qu'il avait été fait le choix, pour des raisons éthiques, de ne pas réaliser de sérologie prévacinale, les prélèvements veineux étant réalisés dans la veine fémorale au Sénégal (rapport bénéfice risque défavorable). Une autre limite est liée au fait qu'en Guyane, un seul enfant a été inclus dans le groupe testé. Ceci est dû au fait qu'en Guyane, les médecins des sites d'inclusion de l'étude suivent les recommandations et que nous n'en avons été informés qu'après le début des inclusions des enfants dans l'étude.

Cette étude pragmatique présente comme principal point fort la non modification des pratiques vaccinales des centres de santé y ayant participé. Elle donne une vision réelle des difficultés rencontrées au quotidien dans les centres de santé des pays en développement. Les résultats immunologiques, même réalisés dans deux laboratoires différents, sont comparables grâce à la standardisation des méthodes de laboratoire utilisées dans les deux sites

d'inclusion. En particulier, la technique de séroneutralisation pour la fièvre jaune a été mise au point et utilisée dans les deux Instituts Pasteur ayant participé.

## **V. CONCLUSION**

La présente étude n'a donc pas permis de mettre en évidence de différence de réponse immunitaire humorale à une vaccination par le vaccin amaril selon que ce dernier était injecté le même jour ou dans les 1 à 28 jours suivant une vaccination contre la rougeole. De même, les effets secondaires étaient comparables entre les deux groupes d'enfants. Ces résultats tendent à montrer que les recommandations habituelles en matière de vaccination par deux vaccins vivants atténués ne sont peut être pas pertinentes.

En posant l'hypothèse que le délai entre deux vaccinations par des vaccins vivants atténués n'a pas de conséquence sur la réponse immunitaire du sujet vacciné, cette étude pourrait permettre de s'affranchir des recommandations actuelles et ainsi faciliter l'organisation et la prise en charge des personnes à vacciner dans des délais contraints.

Dans les pays en développement, cela pourrait contribuer à améliorer la couverture vaccinale, soit lors des campagnes de vaccination de masse, soit dans le cadre de soins courant, en évitant de faire revenir en consultation des enfants vaccinés récemment avec un vaccin vivant atténué et prendre le risque de perdre ces enfants de vue.

Dans les pays du nord, sont concernés les voyageurs, en particulier les enfants voyageurs. Il n'est pas rare de voir en consultation dans les centres de vaccinations internationales, des personnes se présentant pour bénéficier d'une vaccination anti amarile et ayant déjà été vaccinés par un autre vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant cette consultation.

Il existerait un intérêt également dans les armées, en particulier en cas de départ inopiné de militaires non à jour de leurs vaccinations. Il est à remarquer que le calendrier vaccinal des armées ne préconise une vaccination anti amarile que chez les personnels désignés pour des missions outre mer ou à l'étranger.

Nos résultats nécessitent bien sûr d'être confirmés par d'autres études. Il serait utile également de confirmer ces résultats par des études de cohorte visant à évaluer la réponse anticorps dans les dix ans suivant la vaccination anti amarile, en comparant les personnes vaccinées simultanément à celles vaccinés dans un délai de 1 à 28 jours par deux vaccins vivants atténués.

## VI. REFERENCES

1. World Health Organization. Assessment of yellow fever epidemic risk-a decision-making tool for preventive immunization campaigns. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007 May 4;82(18):153-60.
2. World Health Organization. Yellow Fever Initiative. [CD-ROM]; 2007.
3. Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001 Aug;1(1):11-20.
4. Monath TP. Yellow fever In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines* 4th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2004. p. 1095-176.
5. Poland JD, Calisher CH, Monath TP, Downs WG, Murphy K. Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull World Health Organ.* 1981;59(6):895-900.
6. Rosenzweig EC, Babione RW, Wisseman CL Jr. Immunological studies with group B arthropod-borne viruses. IV. Persistence of yellow fever antibodies following vaccination with 17D strain yellow fever vaccine. *Am J Trop Med Hyg.* 1963;12:230-5.
7. World Health Organization. Yellow Fever. *Wkly Epidemiol Rec.* 2005;3:16-20.
8. Kelso JM, Mootrey GT, Tsai TF. Anaphylaxis from yellow fever vaccine. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 103(4):698-701.
9. Cetron MS, Marfin AA, Julian KG, Gubler DJ, Sharp DJ, Barwick RS, et al. Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. *MMWR Recomm Rep.* 2002 Nov 8;51(RR-17):1-11.
10. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008 (à l'attention des professionnels de santé). *Bull Epidemiol Hebdo.* 2008;25-26:226-36.
11. Barrett AD. Yellow fever vaccines. *Biologicals.* 1997 25(1):17-25.
12. Yvonnet B, Coursaget P, Deubel V, Diop-Mar I, Digoutte JP, Chiron JP. Simultaneous administration of hepatitis B and yellow fever vaccines. *J Med Virol.* 1986 19(4):307-11.
13. Roche JC, Jouan A, Brisou B, Rodhain R, Fritzell B, Hannoun C. Comparative clinical study of a new 17D thermostable yellow fever vaccine. *Vaccine.* 1986 4(3):163-5.
14. Lopes Ode S, Guimaraes SS, de Carvalho R. Studies on yellow fever vaccine. III--Dose response in volunteers. *J Biol Stand.* 1988 16(2):77-82.
15. Receveur MC, Quiniou JM, Delprat P, Monlun E, Lehner V, Le Bras M. Vaccination simultanée contre l'hépatite A et la fièvre jaune. *Bull Soc Pathol Exot.* 1993;86(5):406-9.
16. Dumas R, Forrat R, Lang J, Farinelli T, Loutan L. Safety and immunogenicity of a new inactivated hepatitis A vaccine in concurrent administration with a typhoid fever vaccine or a typhoid fever + yellow fever vaccine. *Adv Ther.* 1997 14(4):160-7.
17. Monath TP, Nichols R, Archambault WT, Moore L, Marchesani R, Tian J, et al. Comparative safety and immunogenicity of two yellow fever 17D vaccines (ARILVAX and YF-VAX) in a phase III multicenter, double-blind clinical trial. *Am J Trop Med Hyg.* 2002 May;66(5):533-41.
18. Martin M, Tsai TF, Cropp B, Chang GJ, Holmes DA, Tseng J, et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. *Lancet.* 2001;358(9276):98-104.
19. Fatal viral encephalitis following 17D yellow fever vaccine inoculation. Report of a case in a 3-year-old child. *JAMA.* 1966 198(6):671-2.

20. Chan RC, Penney DJ, Little D, Carter IW, Roberts JA, Rawlinson WD. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet*. 2001;358(9276):121-2.
21. Vasconcelos PF, Luna EJ, Galler R, Silva LJ, Coimbra TL, Barros VL, et al. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet*. 2001 Jul 14;358(9276):91-7.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fever, jaundice, and multiple organ system failure associated with 17D-derived yellow fever vaccination, 1996-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001 50(30):643-5.
23. Engel AR, Vasconcelos PF, McArthur MA, Barrett AD. Characterization of a viscerotropic yellow fever vaccine variant from a patient in Brazil. *Vaccine*. 2006 Apr 5;24(15):2803-9.
24. World Health Organization. Immunization profile; Senegal. 2012 [updated 2012 14 July 2012; cited 2012 Sept]; Available from: <http://www.who.int/vaccines/globalsummary/immunization/countryprofileselect.cfm>.
25. World Health Organization. Progress towards elimination of measles and prevention of congenital rubella infection in the WHO European Region, 1990-2004. *Wkly Epidemiol Rec*. 2005;80(8):66-71.
26. Strebel PM, Papania MJ, Halsey NA. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines* 4th ed Philadelphia: Elsevier; 2004 p. 389-440.
27. Levy-Bruhl D, Maccario J, Richardson S, Guérin N. Modélisation de la rougeole en France et conséquences pour l'âge d'administration de la seconde vaccination Rougeole-Oreillons-Robéole. *Bull Epidemiol Hebdo*. 1997;29:133-5.
28. Otten M, Kezaala R, Fall A, Masresha B, Martin R, Cairns L, et al. Public-health impact of accelerated measles control in the WHO African Region 2000-03. *Lancet* 2005;366:832-9.
29. Direction Générale de la Santé. Comité technique des Vaccinations. "Aspects pratiques des vaccinations". Guide des vaccinations 2008: INPES; 2008. p. 95.
30. Petralli JK, Merigan TC, Wilbur JR. Circulating Interferon after Measles Vaccination. *N Engl J Med*. 1965 273:198-201.
31. Pukhalsky AL, Shmarina GV, Bliacher MS, Fedorova IM, Toptygina AP, Fisenko JJ, et al. Cytokine profile after rubella vaccine inoculation: evidence of the immunosuppressive effect of vaccination. *Mediators Inflamm*. 2003 12(4):203-7.
32. Stefano I, Sato HK, Pannuti CS, Omoto TM, Mann G, Freire MS, et al. Recent immunization against measles does not interfere with the sero-response to yellow fever vaccine. *Vaccine*. 1999 Mar 5;17(9-10):1042-6.
33. Petralli JK, Merigan TC, Wilbur JR. Action of Endogenous Interferon against Vaccinia Infection in Children. *Lancet*. 1965 Aug 28;2(7409):401-5.
34. American Academy of Pediatrics. Active and passive immunization. In: Peter G, editor. *Red Book: Report of the committee on infectious diseases*. 24th ed. Elk Grove Village; 1997. p. 1-71.
35. Pannuti CS, de Souza VA, Takaoka N, da Silva Leme ST, Pereira CR, de Souza Carvalho RP, et al. [Interference between measles and poliomyelitis vaccines]. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1987 Sep;103(3):227-32.



## **VII. ANNEXES**

**Annexe 1 : Formulaires d'information et de consentement de participation**

**Annexe 2 : Questionnaire de recueil des données**

**Annexe 3 : Fiche de déclaration d'événement indésirable grave**

## **Annexe 1 : Formulaires d'information et de consentement de participation**

### **Chronovac : Étude de la réponse immune aux vaccins contre la fièvre jaune et la rougeole chez les enfants âgés de 9 à 15 mois vivant en zone d'endémie amarile**

#### **NOTICE D'INFORMATION** **POUR LES PARENTS OU LE REPRESENTANT LEGAL D'UN CAS MINEUR**

**La fièvre jaune** est une maladie transmise par un moustique, à l'origine de grandes épidémies en Afrique. Ses manifestations cliniques peuvent aller de symptômes bénins comme de la fièvre à une maladie grave parfois mortelle. Bien que l'on dispose depuis soixante ans d'un vaccin efficace, le nombre de personnes infectées a augmenté au cours des vingt dernières années et la fièvre jaune constitue de nouveau un problème de santé publique. Il n'existe pas de traitement spécifique et la vaccination est le moyen le plus important de prévention de la fièvre jaune. Le vaccin est sans danger et très efficace (une seule dose de ce vaccin protège pendant plus de 10 ans).

**La rougeole** est l'une des maladies les plus contagieuses que l'on connaisse et elle reste une cause importante de décès du jeune enfant (environ 660 décès par jour dans le monde). Le vaccin antirougeoleux existe depuis 40 ans. Il est sans danger et efficace. La vaccination est un moyen facile de prévenir les souffrances, les complications et les décès liés à la rougeole.

**Les vaccins contre la fièvre jaune et la rougeole** sont inscrits au calendrier du Programme Elargi de Vaccination de nombreux pays et doivent être administrés en même temps à l'âge de 9 mois. Si ces deux vaccins ne sont pas administrés en même temps, il est généralement recommandé de respecter un délai d'un mois entre la vaccination contre la rougeole et celle contre la fièvre jaune.

**En pratique**, les médecins sont parfois amenés à vacciner contre la fièvre jaune, des enfants ayant été vaccinés contre la rougeole moins d'un mois plus tôt. Dans ce cas, on ne sait pas si l'enfant est aussi bien protégé contre la maladie que lorsque les deux vaccins sont réalisés en même temps.

**Par conséquent**, l'Institut Pasteur de Dakar, l'Institut Pasteur de la Guyane et le Centre Pasteur du Cameroun réalisent une étude dont l'objectif est de comparer, chez les enfants de 9 à 15 mois, la protection induite par les vaccins contre la fièvre jaune et la rougeole selon qu'ils ont été administrés le même jour ou à moins d'un mois d'intervalle.

<p><b>Vous êtes libres d'accepter ou de refuser la participation de votre enfant ainsi que de le retirer à tout moment de l'étude</b></p>
---

Si vous acceptez que votre enfant participe à cette étude, sa participation consistera à :

- Répondre à un questionnaire très court ;
- Revenir en consultation dans 1 mois ;
- Avoir une prise de sang veineux ;
- Autoriser l'Institut Pasteur de Dakar et l'Institut Pasteur de la Guyane à conserver pendant 5 ans une petite quantité de sang de votre enfant afin d'y effectuer d'autres recherches dans le cadre des activités de Centre National de Référence des Arbovirus, notamment dans le cadre du projet YellowDiag qui a pour objectif d'améliorer les outils diagnostiques de la fièvre jaune.

Le protocole de cette étude a reçu un avis favorable des comités d'éthique.

L'Institut Pasteur à Paris, promoteur de l'étude a souscrit un contrat d'assurance pour cette étude.

Les investigateurs de l'étude sont tenus au secret professionnel. Les données vous concernant seront strictement confidentielles. Vous pourrez toutefois y accéder auprès de l'Institut Pasteur de Dakar (ou de l'Institut Pasteur de la Guyane) si vous le souhaitez.

**Chronovac : Étude de la réponse immune aux vaccins contre la fièvre jaune et la rougeole chez les enfants âgés de 9 à 15 mois vivant en zone d'endémie amarile**

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE POUR LES PARENTS OU LE REPRESENTANT LEGAL D'UN MINEUR**

Je soussigné(e) : .....,  
déclare accepter la participation de mon enfant à la recherche biomédicale intitulée : Chronovac (Étude de la réponse immune aux vaccins contre la fièvre jaune et la rougeole chez les enfants âgés de 9 à 15 mois vivant en zone d'endémie amarile).

Je certifie avoir lu ou reçu et avoir compris les informations contenues dans le présent formulaire.  
J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions au sujet de cette étude et on y a répondu à ma satisfaction.

Il m'a été précisé que :

- je suis libre d'accepter ou de refuser ainsi que d'arrêter à tout moment la participation de mon enfant. Cela ne modifiera en rien sa prise en charge médicale,  
- les données qui le concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les personnes qui participent à l'étude. Je pourrai à tout moment demander des informations et exercer mon droit d'accès, de rectification ou d'opposition auprès de l'unité d'épidémiologie de l'Institut Pasteur : [de Dakar \(Dr Michel - tel : +221 33 839 92 21\)](#),  
[de la Guyane \(Dr Berger – tel : + 594 \(0\)594 29 26 15\)](#),

- la publication des résultats ne comportera aucun résultat individuel,  
- j'accepte que les données nominatives concernant mon enfant, recueillies à l'occasion de cette étude, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par les organisateurs de la recherche. Je pourrai exercer mon droit d'accès, de rectification ou d'opposition auprès de l'unité d'épidémiologie de l'Institut Pasteur : [de Dakar \(Dr Michel - tel : +221 33 839 92 21\)](#),  
[de la Guyane \(Dr Berger – tel : + 594 \(0\)594 29 26 15\)](#).

J'ai été informé(e) que les reliquats des échantillons de sang prélevés feront l'objet d'une conservation pendant 5 ans à l'issue de la recherche et pourront être utilisés pour le programme de recherche YellowDiag : « Outils de diagnostic sérologique discriminant une infection naturelle par le virus amaril d'une vaccination anti-amarile. »

Je m'oppose,                       Je ne m'oppose pas à cette utilisation secondaire des échantillons restants après analyses.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités.

\_\_\_\_\_  
Nom – Signature

N° Identifiant : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

Je certifie a) avoir expliqué au signataire les termes du présent formulaire de consentement; b) avoir répondu aux questions qu'il m'a posées à cet égard; c) lui avoir clairement indiqué qu'il est libre de ne pas participer au présent programme; et d) que je lui remettrai une copie signée du présent formulaire.

\_\_\_\_\_  
Fait à : ..... Le |\_|\_|/|\_|\_|/|\_2\_|\_0\_|\_|\_|\_|

Nom de l'investigateur – Signature- Date



## Annexe 2 : Cahier d'observation

### Chronovac

#### **Étude de la réponse immune aux vaccins contre la fièvre jaune et la rougeole chez les enfants âgés de 9 à 15 mois vivant en zone d'endémie amarile**

### **Cahier d'observation**

N° Identifiant : |\_| |\_| |\_| |\_| |\_|

Nom\* : |\_| |\_| |\_| |\_|

Prénom\*\* : |\_|

1<sup>ère</sup> case : (1 = Guyane, 2 = Sénégal 2-4<sup>e</sup> cases : numéro d'ordre dans le site

Pour le Cameroun, identifiant PEDIACAM : |\_| |\_| |\_| |\_| |\_| |\_| |\_| |\_|

Numéro de téléphone (pour relance visite fin de suivi) : |\_\_\_\_\_|

Structure où a eu lieu l'inclusion : |\_\_\_\_\_|

\* Trois premières lettres du nom

\*\* Initiale du prénom

**Ces deux informations ne seront pas saisies dans la base de données informatisée**

**Chronovac** : Étude de la réponse immune aux vaccins contre la fièvre jaune et la rougeole chez les enfants âgés de 9 à 15 mois vivant en zone d'endémie amarile

N° Identifiant :  _   _   _   _	Nom* :  _   _   _	Prénom** :  _	_   _   _   _	IDENT
Sexe : <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Masculin	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Féminin		_	SEXE
Date de naissance :  _   _  /  _   _  /  _   _   _   _			_   _  /  _   _  /  _   _   _   _	DT_NAIS

**1) Visite à l'inclusion : J0**

<b>Si non inclusion, motif de non inclusion :</b>			
Refus de participation (consentement non signé) :	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Oui <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Non	_	REFUS
Vaccination antérieure contre la fièvre jaune :	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Oui <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Non	_	FJ_ANT
Vaccination antérieure rougeole non documentée :	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Oui <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Non	_	R_ANT
Contre-indication à l'un des vaccins (V-FJ - V-R) :	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Oui <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Non	_	CID
Affection chronique connue nécessitant un suivi :	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Oui <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Non	_	AFF_CHRO
Infection aiguë en cours :	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Oui <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Non	_	INF_COUR
Autre motif :	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Oui <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Non	_	AUTMOTIF
Si autre motif, précisez : .....		_   _   _   _   _   _   _	AUTMOT_P

<b>Si inclusion :</b>			
Date d'inclusion :  _   _  /  _   _  /  _   _   _   _		_   _  /  _   _  /  _   _   _   _	DT_INC
âge à l'inclusion :  _   _  mois		_   _	AGE
Poids :  _   _  ,  _  kg		_   _  .  _	POIDS
Taille :  _   _  cm		_   _	TAILLE
Périmètre crânien :  _   _  cm		_   _	PC
Périmètre brachial :  _   _  cm		_   _	PB
<b>Vaccination fièvre jaune :</b>			
Date de la vaccination :  _   _  /  _   _  /  _   _   _   _		_   _  /  _   _  /  _   _   _   _	DT_VFJ
Vaccin utilisé : <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Stamaril® <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Vaccin amaril stabilisé®		_	NOM_VFJ
Numéro du lot : .....		_   _   _   _   _   _   _	LOT_VFJ
<b>Vaccination rougeole :</b>			
Réalisée le jour de la vaccination fièvre jaune : <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Oui <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Non		_	VR_CONCO
Date de la vaccination :  _   _  /  _   _  /  _   _   _   _		_   _  /  _   _  /  _   _   _   _	DT_VR
Vaccin utilisé :			
Monovalent : <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Rouvax® <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> SII			
Trivalent : <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> ROR-vax <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> MMR vaxpro <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> Priorix		_	NOM_VR
<input type="checkbox"/> <sub>6</sub> Autre : Précisez : .....		_   _   _   _   _   _   _	AUT_VR
Numéro du lot : .....		_   _   _   _   _   _   _	LOT_VR
Date prévue pour la visite de fin de suivi :  _   _  /  _   _  /  _   _   _   _		_   _  /  _   _  /  _   _   _   _	DT_P_V2

\* Trois premières lettres du nom

\*\* Initiale du prénom

**Ces deux informations ne seront pas saisies dans la base de données informatisée**

**Chronovac** : Étude de la réponse immune aux vaccins contre la fièvre jaune et la rougeole chez les enfants âgés de 9 à 15 mois vivant en zone d'endémie amarile

N° Identifiant : |\_| |\_| |\_| |\_| Nom\* : |\_| |\_| |\_| Prénom\*\* : |\_|

**2) Visite de fin de suivi : V2 (J28-J60)**

Date de la visite :  _   _  /  _   _  /  _   _   _   _	_   _  /  _   _  /  _   _   _   _  DT_V2
Événement indésirable survenu entre V1 et V2 :	
Local : <input type="checkbox"/> _1 Oui <input type="checkbox"/> _0 Non	_  EI_LOC
Général : <input type="checkbox"/> _1 Oui <input type="checkbox"/> _0 Non	_  EI_GEN

**Si événement indésirable :**

Date de survenue :  _   _  /  _   _  /  _   _   _   _	_   _  /  _   _  /  _   _   _   _  DT_EI
Durée de l'effet :  _   _  (heures / jours) <i>ayer la mention inutile</i>	_   _  DUREE_EI (heures)
Local (au point d'injection) :	_  DOULEUR
Douleur <input type="checkbox"/> _1 Oui <input type="checkbox"/> _0 Non	_  OEDEME
Erythème/Œdème <input type="checkbox"/> _1 Oui <input type="checkbox"/> _0 Non	_  ABCES
Abcès <input type="checkbox"/> _1 Oui <input type="checkbox"/> _0 Non	_  TEMP38
Général : Température axillaire $\geq 38^{\circ}\text{C}$ <input type="checkbox"/> _1 Oui <input type="checkbox"/> _0 Non	_  ADP
Adénopathies axillaires <input type="checkbox"/> _1 Oui <input type="checkbox"/> _0 Non	_  MYALGIE
Arthralgies/myalgies <input type="checkbox"/> _1 Oui <input type="checkbox"/> _0 Non	_  NAUSEE
Nausées/vomissements ou diarrhées <input type="checkbox"/> _1 Oui <input type="checkbox"/> _0 Non	_  ALLERGIE
Réactions allergiques <input type="checkbox"/> _1 Oui <input type="checkbox"/> _0 Non	
Si autre événement indésirable, précisez : .....	_   _   _   _   _   _   _   _   _  AUT_EI
<b>Relation avec l'étude :</b>	_  RELATION
<input type="checkbox"/> _0 Aucune <input type="checkbox"/> _1 Possible <input type="checkbox"/> _2 Probable <input type="checkbox"/> _3 Certaine	_  INTENSIT
<b>Intensité</b>	
<input type="checkbox"/> _0 Sans gravité <input type="checkbox"/> _1 hospitalisation	_   _   _   _   _   _   _   _   _  AUT_INT
<input type="checkbox"/> _2 Incapacité/invalidité permanente <input type="checkbox"/> _3 Mise en jeu du pronostic vital	
<input type="checkbox"/> _4 Décès <input type="checkbox"/> _5 Autre : .....	
(Si intensité différente de « sans gravité », renseigner la fiche de déclaration d'événement indésirable grave)	
<b>Evolution</b>	_  EVOL
<input type="checkbox"/> _0 Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> _1 Guérison avec séquelles	
<input type="checkbox"/> _2 Décès rapport possible avec l'effet <input type="checkbox"/> _3 Décès sans rapport avec l'effet	
<input type="checkbox"/> _4 Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> _5 Evolution inconnue	

Prélèvement veineux réalisé : <input type="checkbox"/> _1 Oui <input type="checkbox"/> _0 Non	_  PV_VX
---	----------

\* Trois premières lettres du nom

\*\* Initiale du prénom

**Ces deux informations ne seront pas saisies dans la base de données informatisée**

**Chronovac** : Étude de la réponse immune aux vaccins contre la fièvre jaune et la rougeole chez les enfants âgés de 9 à 15 mois vivant en zone d'endémie amarile

N° Identifiant : |\_| |\_|\_|\_|\_| Nom\* : |\_|\_|\_|\_| Prénom\*\* : |\_|

**3) Résultats prélèvement veineux**

Sérologies réalisées : <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Oui <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Non	_	SERO
Si non, précisez le motif : .....	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	SERO_PR
Titre des anticorps neutralisants contre la fièvre jaune :  _ _ _ _	_ _ _ _	AC_FJ
Sérologie IgM anti-fièvre jaune (MAC-ELISA) :  _ _ _ _  UI/ml	_ _ _ _	IGM_FJ
Concentration en anticorps IgG contre la rougeole :  _ _ _ _  UI/ml	_ _ _ _	IGG_ROU

**4) Résultats papier buvard**

Sérologies réalisées : <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Oui <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Non	_	BUVARD
Si non, précisez le motif : .....	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	BUV_PR
Sérologie IgM anti-fièvre jaune (MAC-ELISA) :  _ _ _ _  UI/ml	_ _ _ _	IGM2_FJ
Concentration en anticorps IgG contre la rougeole :  _ _ _ _  UI/ml	_ _ _ _	IGG2_ROU

**5) Sortie d'étude**

Modalité de sortie d'étude :	_	SORTIE
<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Suivi complet		
<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Arrêt volontaire de participation		
<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Visite de fin de suivi non effectuée à J60		
<input type="checkbox"/> <sub>4</sub> Sérologies non réalisées		
<input type="checkbox"/> <sub>5</sub> Autre motif		

\* Trois premières lettres du nom

\*\* Initiale du prénom

**Ces deux informations ne seront pas saisies dans la base de données informatisée**

**Annexe 3 : Fiche de déclaration d'un événement indésirable grave**

**Chronovac**

Étude de la réponse immune aux vaccins contre la fièvre jaune et la rougeole chez les enfants âgés de 9 à 15 mois vivant en zone d'endémie amarile

**Fiche de déclaration d'un événement indésirable grave**

**A adresser :**

Pour la Guyane : au Dr Franck Berger - tel : +594 (0)594 29 26 15 - Fax : +594 (0)594 29 58 09

Pour le Cameroun et le Sénégal : au Dr Rémy Michel - tel : +221 33 839 92 21 - fax : +221 33 839 92 10

Numéro d'identifiant : |\_| |\_| |\_| |\_| |\_|

Nom\* : |\_| |\_| |\_| Prénom\*\* : |\_| Sexe :  M  F

Date de naissance : |\_| |\_| / |\_| |\_| / |\_| |\_| |\_| |\_| ou âge |\_| |\_| mois

Poids : |\_| |\_| kg Taille : |\_| |\_| |\_| cm

**PRODUIT(S) :**

Nom	N° lot	Voie	Dose	Jour d'administration	Indication
				_ _  /  _ _  /  _ _ _ _	
				_ _  /  _ _  /  _ _ _ _	
				_ _  /  _ _  /  _ _ _ _	

**EFFET :**

Date de survenue : |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_| Durée de l'effet : |\_|\_| (heures / jours)\*\*\*

Description de l'effet indésirable : .....  
.....  
.....

**Relation avec l'étude :**  Aucune  Possible  Probable  Certaine

**Intensité**

- Sans gravité
- Hospitalisation
- Incapacité/invalidité permanente
- Mise en jeu du pronostic vital
- Décès
- Autre : .....

**Evolution**

- Guérison sans séquelle
- Guérison avec séquelles
- Décès en rapport possible avec l'effet
- Décès sans rapport avec l'effet
- Sujet non encore rétabli
- Evolution inconnue

**Date de déclaration :** |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

**Nom et cachet du déclarant**