

DETERMINATION DU TAUX D'ANTICORPS ANTI HIB TYPE B ET ENQUETE DE COUVERTURE VACCINALE CHEZ LES ENFANTS DE 6-7 MOIS, 18 MOIS APRES L'INTRODUCTION DU VACCIN HIB DANS LE DISTRICT DE BAMAKO, MALI

FANTA NIARE¹, DIOUME CISSE⁴, FATOUMATA BINTA TRAORE¹, YACOUBA SIDIBE¹, KAMAN DEMBELE³, MAHAMADOU MINAMBA KEITA³, ADAMA DAOU¹, BANI DIABY², ABOUBACAR TRAORE²

¹Hôpital de Dermatologie de Bamako Ex CNAM, Bamako-Mali

²Centre National d'immunisation (CNI), Bamako-Mali

³Centre pour le développement des vaccins CVD-Mali Bamako-Mali

⁴Institut National de Santé Publique INSP Bamako-Mali

***Auteur correspondant** : Pr Fanta Niaré Médecin de Santé Publique à l'Hôpital de Dermatologie de Bamako Ex CNAM, Bamako-Mali. Tel (0223) 76458979/60555254 E-mail : niare63@yahoo.fr

Résumé

L'objectif de notre étude était à déterminer le taux d'Ac anti-Hib et la couverture vaccinale. Il s'agit d'une étude transversale portant sur le dosage des anticorps anti-Hib et de la couverture vaccinale chez les enfants de 6-7 mois à 18 mois après introduction du vaccin Hib dans le district de Bamako. Les résultats suivants ont été obtenus : 91,8% des cartes de vaccination des participants ont été présentées, 94,1% avaient reçu le BCG selon la déclaration de la mère ou le carnet de vaccination. Une diminution progressive du pourcentage de la première à la troisième dose de DTC, l'OPV, l'hépatite B et du Hib a été constatée. Parmi nos participants, 81,4% étaient correctement vaccinés donc avaient reçu tous les antigènes (BCG, VPO, Pentavalent). L'obstacle a été la raison la plus évoquée par les mères pour la non-vaccination de leurs enfants dans les deux enquêtes. 70% des participants avaient un taux d'anticorps supérieur ou égal à la valeur considérée comme seuil de protection qui est de 1.0mcg/ml 18 mois après introduction du vaccin Hib.

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

Summary

Our study aim was to determine the level of anti-Hib Ab and the state of vaccination coverage this is a cross-sectional study on the dosage of anti-Hib antibodies and vaccination coverage in children aged 6-7 months to 18 months after introduction of the Hib vaccine in the district of Bamako. The following results were obtained: 91.8% of participants' vaccination cards were presented, 94.1% had received BCG according to the mother's declaration or the vaccination card. A progressive decrease in the percentage from the first to the third dose of DTP, OPV, hepatitis B and Hib was observed. Among our participants, 81.4% were correctly vaccinated and therefore had received all the antigens (BCG, VPO, Pentavalent). The obstacle was the reason most given by mothers for not vaccinating their children in both surveys. 70% of the participants had an antibody level in the serum greater than or equal to the value considered as the protection threshold which is 1.0mcg/ml 18 months after introduction of the Hib vaccine.

Keywords: Immune status, children 6-7 months, antibodies hib, hib vaccine.

1. Introduction

Le succès global des programmes de vaccinations n'est plus à démontrer. Le développement des connaissances scientifiques en immunologie microbiologie et épidémiologie a fait progresser considérablement le domaine des vaccinations ces dernières années. Malgré ce succès 25 000 enfants succombent chaque année des affections que nous savons depuis longtemps prévenir ou guérir à peu de frais [1]. Avant l'introduction de la vaccination, l'incidence des Infections invasives Hib aux Etats-Unis et en Europe était de 50 à 100 cas pour 100 000 enfants par an (dont 30 à 60 cas de méningites pour 100.000 enfants par an). [8, 9] Selon les résultats du rapport annuel 2002- 2003 le nombre de décès était de 100 000 à 160 000 cas chez les enfants âgés de 0 à 15 ans en Afrique Sub-saharienne [12]. CVD-Mali dans le cadre de sa surveillance à base hospitalière sur les infections bactériennes invasives en pédiatrie du CHU Gabriel TOURE Le Hib a été isolé chez 10% de ces enfants avec une incidence élevée de 161 pour 100 000 chez les enfants < 1 an et un taux de létalité de 11%. Le pic de l'incidence a été observé chez les enfants de 6-7 mois soit 406 pour 100 000 [23]. C'est devant cette opportunité d'introduction du vaccin dans le PEV en 2005 que le CVD-Mali a décidé de réaliser des études pour décrire l'immunité contre le Hib dans la population avant et 18, 30 et 42 mois après l'introduction et démontrer la nécessité de pérennisation du nouveau vaccin. Celle-ci a été menée à 18 mois après l'introduction pour voir l'évolution de l'immunité contre le Hib dans la population enfin de pouvoir juger l'efficacité du vaccin.

2. Matériels et Méthode

2-1 Cadre d'étude : en 2002 le Centre pour le Développement des Vaccins du Mali (CVD-Mali) a été créé dans le cadre de la coopération entre le Ministère de la Santé du Mali et le CVD de l'Université de Maryland-Baltimore, USA. Il a son siège au CNAM de Bamako (ex Institut Marchoux) sous la tutelle du Ministère de la Santé.

2-2 l'étude a été réalisée dans 4 quartiers différents de Bamako : Djicoroni-para, Sébénikoro, Banconi, et Kalabankoro [54]. Bien que Djicoroni-para et Sébénikoro soient administrativement distincts, ils constituent une communauté homogène. En commune I c'est le quartier Banconi qui a été choisi. Kalabankoro a été choisi sur la rive droite du fleuve Niger au sud de Bamako. 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.

2-3 Période et Type d'étude : étude transversale et s'est étendue de juillet 2005 à janvier 2007. Deux types d'enquêtes transversales ont été réalisés : Une enquête de couverture vaccinale et une enquête de séroprévalence de Juillet 2005 à Janvier 2007 soit 18 mois après l'introduction du vaccin Hib dans le PEV de routine du Mali.

2-4 Echantillonnage : 200 enfants sains de 6 à 7 mois ont été recrutés dont 100 à Djicoroni Para –Sébénikoro et 50 enfants dans chacun des deux autres quartiers (Banconi et Kalabankoro), soit aussi 100 enfants.

2-5 Critères d'inclusion : tout enfant sain âgé de 6 à 7 mois résidant dans les quartiers concernés au moins 1 mois avant l'étude.

2-6 Critères de non inclusion : n'ont pas été inclus tout enfant âgé de 6 à 7 mois présentant une maladie fébrile, ayant reçu une transfusion de sang ou de produits sanguins le mois précédent, refus parental.

2-8 Saisie et analyse des données :

Les données recueillies ont été saisies et analysées sur les logiciels suivants : , SPSS version 12.0, Epi info 6.0 et Excel. Nous avons utilisé le test de Khi2 pour la comparaison des proportions. La valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

2-7 Ethique : 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 le l'enfant resteront confidentielles. 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 Toutes les mesures d'asepsie furent utilisées afin de prélever les enfants dans de bonnes conditions (sanitaire et éthique)

3. Résultats

Nous avons pu enquêtés 1784 ménages, 220 enfants éligibles ont été obtenus et tous ont participé à l'enquête de couverture vaccinale, 20 n'ont pas participé à l'enquête de Séro-surveillance pour refus parental, 157 sur 220 (71,4%) enfants (participants) étaient correctement vaccinés, 140 sur 200 (70%) avaient un taux d'anticorps dans le sérum supérieur ou égal à la valeur considérée comme seuil de protection qui est de 1.0 mcg/ml.

Le sexe féminin était prédominant avec un rapport masculin sur féminin inférieur à 1, soit 0,88%.

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

Carte présentée	Effectifs	Pourcentage
Non	18	8,2%
Oui	202	91,8%
Total	220	100%

La majorité de la carte de vaccination des participants a été examinée (91,1%), cela contribue à la fiabilité du résultat de l'enquête de couverture.

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

BCG	Effectifs	Pourcentage
Non reçu	13	5,9%
Reçu selon la carte	188	85,5%
Selon la mère	19	8,6%
Total	220	100%

Presque la majorité des participants ont reçu le BCG

Tableau III : Répartition des participants vaccinés par Pentavalent selon les déclarations de la mère ou de la carte de vaccination :

Vaccin	Penta1+vaccin Polio Oral 1		Penta2+OPV2		Penta3+OPV3	
	E	P	E	P	E	P
Non reçu	25	11,4%	42	19,1%	63	28,6%
Reçu selon la mère	16	7,2%	14	6,4%	11	5%
Reçu selon la carte	179	81,4%	164	74,5%	146	66,4%
Total	220	100%	220	100%	220	100%

Nous constatons une diminution progressive du taux de couverture vaccinale du Pentavalent 1 à Pentavalent 3.

Tableau IV : Répartition des participants selon le statut vaccinal :

Statut vaccinal	Effectifs	Pourcent
Incorrect	63	28,6
Correct	157	71,4
Total	220	100,0

71,4 % des participants étaient correctement vaccinés.

Tableau V : Répartition des participants selon les raisons des occasions manquées de vaccination :

Raisons	Effectifs	Pourcentage
Manque d'informations	14	22,2%
Manque de motivations	16	25,4%
Obstacles	33	52,4%
Total	63	100 %

La raison la plus évoquée a été l'obstacle avec 52,4%

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

Participants	Effectifs	Pourcentage
Non protégé (taux d'Ac < 1.0mcg/ml)	60	30%
Protégé (taux d'Ac ≥ 1.0mcg/ml)	140	70%
Total	200	100%

70% des participants étaient protégés à 18 mois après introduction du Pentavalent dans le PEV

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

		Seuil de protection (taux d'Ac ≥ 1.0mcg/ml dans le sérum)		Total
		Non protégé	Protégé	
Statut vaccinal	Incorrect	39(73,6%)	14(26,4%)	53
	Correct	21(14,3%)	126(85,7%)	147
Total		60	140	200

$\text{Khi}^2 = 7,29$ $p = 0,007$ la protection est fortement liée à un statut vaccinal correct.

Tableau VIII : Répartition des participants selon le seuil de protection/Pentavalent

Seuil de protection (taux d'Ac ≥ 1.0mcg/ml dans le sérum)	Penta		
	Non reçu	Reçu selon la carte	Reçu selon la mère
Non protégés	16(80%)	38(22,9%)	6(42,9%)
Protégés	4(20%)	128(77,1%)	8(57,1%)
Total	20	166	14

4. Discussion

4-1. Difficultés et limites de l'étude : dans notre étude la taille de l'échantillon prévu à 200 pour les deux enquêtes a été légèrement augmentée pour l'enquête de couverture vaccinale (220) à cause de 20 cas de refus pour l'enquête de Séro-surveillance, à 18 mois après l'introduction du vaccin. Peu d'étude a été faite sur la couverture vaccinale et ce n'est qu'en Avril 2005 que fut réalisée la première étude sur la détermination du taux d'anticorps anti-Hib dans le sérum. Ce qui réduira considérablement notre cadre de discussions.

4-2. 18 Mois après l'introduction du vaccin Hib dans notre étude le sexe féminin était le plus dominant avec un rapport masculin sur féminin inférieur à 1. Lors de l'enquête, 91,8% des cartes de vaccination ont été présentées. Ce résultat est bien en amélioration par rapport à celui obtenue par Diarra S.S. en 2005, qui était de 86,4%. [55]. Nos résultats obtenus sont 81,4% pour Penta 1 + VPO 1 ; 74,5% pour Penta2 + OPV2 ; 66,4% pour Penta3+OPV3 ; avec un taux d'abandon de 18,42%. Cet abandon pourrait s'expliquer par le fait que c'était la 1ère année de l'introduction du Pentavalent et que les mamans avaient peur de ses effets secondaires et possédaient peu d'information sur le nouveau vaccin, l'ignorance de la mère à la complétude de la vaccination de l'enfant et la non-disponibilité du Vaccin. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par DIARRA S.S qui sont : 93,9% ; 82,7% ; 72,4% [55] et de TESSOUGUE J.A. qui sont : 91% ; 83% ; 78% en 2003. [12]. C'est Kalabankoro qui a un faible taux de couverture Soit 60% par rapport à Djicoroni-Para, Sébénikoro (69%) et Banconi (87%). Cette différence pourrait être due à un manque de sensibilisation sur les dangers des maladies cibles évitables par la vaccination, aux occupations des mères, à l'heure de la séance de vaccination qui ne leurs convient pas et la situation géographique de certains de ces quartiers par rapport aux CSCOM. Contrairement aux résultats obtenus par DIARRA S.S. en 2005 ces résultats sont en baisse à Djicoroni-Para/Sébénikoro, et Kalabankoro ; Banconi a observé une nette amélioration soit 61%, Djicoroni-Para, Sébénikoro (75%) et Kalabankoro (77,1%). A 18 mois après l'introduction du penta dans le PEV de routine du Mali 70% des enfants avaient un taux d'anticorps supérieur ou égal au seuil de protection. Ce résultat est nettement supérieur à celui obtenu par DIARRA S.S. qui était seulement 1,5% des enfants protégés avant l'introduction du penta [55].

Statut vaccinal correct : 85,7% des enfants étaient protégés, contre seulement 14,3% qui n'étaient pas protégés. Cela pourrait s'expliquer par :

- Soit par le non respect de la chaîne de froid du vaccin.
- Soit des doses incomplètes au moment de l'administration du vaccin.
- Soit au non production du taux anticorps suffisante, pour donner une bonne réponse immunitaire.

Statut vaccinal incorrect : 73,6% des enfants n'étaient pas protégés contre 26,4% qui étaient protégés ; ce qui pourrait s'expliquée :

- Soit par une immunité naturelle.
- Soit par l'impact de la vaccination qui pourrait optimiser les stratégies de lutte contre les épidémies grâce a un pouvoir protecteur acquis plus tôt dans la petite enfance [56 ; 57 ; 58 ; 59].

5. Conclusion

Au terme de cette étude nous avons pu montrer que plus le statut vaccinal des enfants est correct, plus le seuil de protection est élevé. Tout doit être mis en œuvre pour rendre accessible les services de vaccination afin de protéger les enfants contre les maladies évitables par la vaccination.

Et ce seuil de protection est fortement lié au statut vaccinal correct de l'enfant avec plus de 85% des enfants protégés. D'où la nécessité de pérennisation du vaccin Hib dans le PEV de routine au Mali.

Contribution des auteurs : Tous les auteurs ont contribué à la collecte, l'analyse et interprétation ou lecture et correction finale du manuscrit.

Conflit d'intérêt : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

6. Références

- 1-VUGHARESE P. Infections à *Haemophilus influenzae* au Canada, 1969-1985. *RHMC* 1986 ; 12 :37-43
- 2-FUNKHOUSER A.; STEINHOFF M.C.; WARD J. *Haemophilus influenzae* disease and immunization in developing countries. *Rev Infect Dis.* 1991; 13 (suppl 6): S542-54
- 3-WENGER J.D., PIERCE R., DEEVER K and al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease: a population-based evaluation of role of capsular polysaccharide serotype. *J Infect Dis* .1992; 165(suppl. 1):S34-5.
- 4-WENGER J. D., WARD. J. I. *Haemophilus Influenzae* vaccines. In: saunders editors. *Vaccine* ed.2003:229-268
- 5-2002 Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease among infants and children - United States, 1998-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly rep* 51:234-237
- 6-TAKALA A.K., ESKOLA J., PELTOLA H., MAKELA P.H.; Epidemiology of invasive haemophilus influenzae type b disease among children in Finland before vaccination with *Haemophilus influenzae* type b conjugates vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 1989; 8:2297-302
- 7- GILBERT G.L. Epidemiology of *haemophilus influenzae* type b disease in Australia and New Zealand .*vaccine.* 1991;9: S10-3.
- 8-HUSSEY G., HITCHCOCK J., SCHAAF et al. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* infection in Cape Town, South Africa. *Ann Trop Paediatr.* 1994; 14:97-103
- 9-BERNAT H. Centre national de référence pour *Haemophilus influenzae* .Rapport d'activité, année1990. *BEH.*1991 ; 33 :140-1
- 10-ADAMS W.G., DEEVER K.A., COCHI SL et al. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era .*JAMA.*1993; 269:221-6.
- 11-AVRIL J.L., BERNAT H. ; DENIS F. ; MONTEIL H. ; *Bactériologie clinique*, 3eme édition Ellipse Edition Marketing S.A, 2000 32, rue Bague 75740 paris cedex 15, p268-282.
- 12-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

- 13-** SHAPIRO E D. . . WARD J. I. The epidemiology and prevention of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b. *Epidemiol rev* 1991;13:113-42
- 14-** PELTOLA H., KILPIT T ANTILA M. Rapid Disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. *Lancet*.1992; 340:592-4.
- 15-** WENGER J.D. Impact of *Haemophilus influenzae* type b vaccines on the epidemiology of bacterial meningitis. *Infect Agent Dis*.1994; 2:324-32
- 16-** MURPHY T.V., PASTOR P.; MEDLEY F., OSTERHOLM M.T., GRANOFF D., M. Decreased *Haemophilus* colonization in children vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *J Pediatr* .1993; 122:517-23
- 17-** TAKALA A.K., ESKOLA J., LEINOMEN M., KAYTHY H., NISSINEN A., PEKKANEN E., MAKELA P.H. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *JID*.1991; 164:982-6.
- 18-** ADEGBOLA R.A., USEN S.O., WEBER M., LLOYD-EVANS N., JOBE K., MULHOLLAND K., MCADAM K.P., GREENWOOD B.M., MILLIGAN P.J.1999. - *Haemophilus influenzae* type b meningitis in The Gambia after introduction of a conjugate vaccine. *Lancet* 354: 1091--1092.
- 19-** MULHOLLAND K., HILTON S., ADEGBOLA R., USEN S., OPARAUGO A., OMOSIGHO C., WEBER M., PALMER A., SCHNEIDER G., JOBE K., LAHAI G., JAFFAR S., SECKA O., LIN K., ETHEVENAUX C., GREENWOOD B., 1997. - Randomised trial of *Haemophilus Influenzae* type-b tetanus protein conjugate vaccine [corrected] for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet* 349: 1191-1197.
- 20-** SOW S.O., DIALLO S., CAMPBELL J. D., TAPIA M.D., KEITA T KEITA M .M and 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
- 21-** 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., ESTAVATOR J. M. et HOEN B. Infection a *Haemophilus*. Encyclopédie Médico-chirurgicale (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses, 8-017-F- 10, 1999, 6p.
- 24-** http://medecinepharmacie.univfcomte.fr/bacterio_web/cour.../haemophilus_influenzae.ht
- 25-** <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. Nevet, Cristol, R. Demanche et P. Nicolle, 2^{ème} édition refondu, 1957 P93
- 28-** MARIANI E., KURKDJIAN P. et BINGENE. Infection à *Haemophilus* en pédiatrie. Encyclopédie Médico-chirurgicale (Elsevier, Paris), Pédiatrie, 4-260-A-10, Maladies infectieuses 8-017-F-15, 1998, 6p

29-www.ncbi.nlm.nih.gov>...> v.32(8) ; Aug 1994-Pages similaires

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

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

32-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.

33-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

34-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

35-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.

36-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.

37-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.

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

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

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

41-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

42- 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.

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

- 44-**DABERNAT H., SEGUY M., DELMAS C. Situation 1993 de la résistance aux antibiotique chez *Haemophilus influenzae* en France (bilan du centre national de référence pour H .influenzae) Med Mal Infet.1994 ; 37 :1-7
- 45-**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
- 46-** 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.
- 47-**MORRIS A.B., BROWN R.B., SANDS M. Use of rifampin in nons staphilococcal , *nonmycobacterial* disaese. Antimicrob Agent Chemother 1993; 37:1.7
- 48-**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
- 49-**GOLDSTEIN F.W., PEAN Y., GERTNER J., GUERRIER M.L. And the French study group-Antimicrobial susceptibility of 1317 *S .pneumoniae*. *Haemophilus Influenzae* and
- 50-** Merck Vaccine Network – Africa (MVN-A) Program, Mali IMMUNIZATION TRAINING UNITIATIVE: Modules 2 et 3. Maladies cibles, les vaccines, organisation d’une séance de vaccination. Version 3, 13/07/05. Editée par CVD Mali
- 51-** PAUL D *Hepadnaviridae* in A.MAMMETTE. -Virologie médicale collection Azay P545
- 52-**[http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/anticorps-\(generalites\)-5560.html](http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/anticorps-(generalites)-5560.html)
- 53-** [www.vulgaris_ medical. Com/---/ anticorps- - -/ clssificaion. Html- En cache- page similaires](http://www.vulgaris-medical.com/---/anticorps- - -/ clssificaion. Html- En cache- page similaires)
- 54-**Direction Nationale de la Statistique et l’Informatique Recensement General de la Population et de l’Habitat du Mali (RGPH 98)
- 55-**DIARRA S.S. 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
- 56-** Trotter cl.; ANDREWS NJ. ; KACZMARSKI E.B.; MILLER E.; AnMSAY M.E. Effetiveness of Meningococcal serogroup c conjugate vaccine 4 years after introduction. Lancet 2004; 364: 365-367.
- 57-** SNAPE M.D.; POLLARD A.J.; Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. Lancet Infect Dis 2005; 5: 21-30.
- 58-** MAIDEN M.C.; STUART J.M and UK Meningococcal carriage Group. Carriage of serogroup c meningococci 1 year after meningococcal c conjugate polysaccharide vaccination. Lancet 2002; 359: 1829-1831.
- 59-** LAFORCE F.M.; KONDE K.; VIVIANIS.; PREZIOSI M.P. ; The Meningitis vaccine Project. Vaccine 2007; 25 suppl 1: A97-100.