

EPIDEMIE DE MENINGITE A MENINGOCOQUES DE SEROGRUPE W135 EN 2000 ET 2001

P. NICOLAS

• IMTSSA, Marseille, France

Med. Trop. 2001; **61** : 259-261

Depuis la fin du mois de mars 2000, des cas de méningite à méningocoque ont été signalés par la France et par plusieurs pays chez des pèlerins au retour du pèlerinage de la Mecque et dans leur entourage. Cette bouffée épidémique est due à un méningocoque particulier : W135:2a:P1.2,5 appartenant au complexe électrophorétique ET-37 (complexe ET-37) et au Séquence Type 11 (ST-11) (1).

AU PLAN DE L'IDENTIFICATION DU CLONE

Au plan de l'identification du clone, deux techniques complémentaires sont réalisées par l'IMTSSA et l'Institut Pasteur de Paris.

L'électrophorèse d'enzymes multiples caractérise une souche de méningocoque par son électrophorétype (ET). Cette technique repère à l'intérieur des groupes A, B, C, W135, etc., des clones virulents, complexes ET qui regroupent plusieurs électrophorétypes proches. Le complexe ET-37, qui est en cause ici, comprend des méningocoques appartenant à différents groupes, B, C, W135 et Y, bien que ces dernières années, on l'ait plus fréquemment mis en évidence dans le groupe C (2). La technique *MultiLocus DNA Fingerprinting* mise au point et réalisée à l'Institut Pasteur (3), corrélée à l'électrophorèse d'enzymes multiples, permettait d'obtenir l'identification rapide du clone responsable (1). Grâce à des anticorps monoclonaux, ces méningocoques peuvent aussi être caractérisés par leur type, 2a, et leur sous-type, P1.2,5. Quatre souches « françaises », confiées par le Docteur J-M Alonso, Chef du Centre National de Référence de l'Institut Pasteur de Paris, et toutes les souches isolées en Afrique ont été analysées par la technique des séquences de loci multiples (*MultiLocus Sequence Typing*) à l'Unité du méningocoque de l'IMTSSA. Toutes sont du Séquence Type 11 (ST-11). Le typage par la technique des séquences de loci multiples va progressivement devenir la technique de référence du suivi épidémiologique des méningocoques (4). Elle a l'avantage de donner des résultats comparables entre laboratoires, et de permettre le suivi de clones virulents dans le monde grâce à un site internet (<http://www.mlst.net/>). Malheureusement, elle demande du temps et elle est relativement onéreuse. On peut donc, de façon simpliste donner l'équivalence : complexe ET-37 = ST-11.

AU PLAN EPIDEMIOLOGIQUE

Au plan épidémiologique, on note en 2000 une bouffée épidémique d'extension mondiale.

Données historiques.

La première souche connue appartenant à ce complexe ET-37 est une souche du groupe B, reçue en 1917 au *National Institute of Health* (USA, collection de S. Branham). Les premières épidémies documentées de méningite dues à ce complexe ET-37 sont survenues dans les armées américaines dans les années 60, au Brésil et en Afrique du Sud dans les années 70. Dans les années 80, la plupart des souches C isolées en Europe, aux Etats-Unis et en Afrique appartenaient au complexe ET-37. Dans les années 90, des souches appartenant au complexe ET-15, variant proche du complexe ET-37 mais de séquence type ST-11, ont été responsables d'une augmentation des cas et d'épidémies au Canada et aux Etats-Unis, en République Tchèque, en Islande, en Israël et en Australie. En Norvège, ces 15 dernières années, 10 à 20 % des cas de méningite ont été causés par des méningocoque C appartenant à ce clone (2).

En France, des souches du sérotype C et du complexe ET-37 sont aussi isolées tous les ans. Alors que les cas de méningite à méningocoque W135 sont très rares (1 à 4 %, ces dernières années), le centre de référence de l'Institut Pasteur a isolé quelques souches W135 du clone ET-37 depuis 1994.

En Afrique, des cas de méningite, dus à ce clone ont été mis en évidence au Ghana en 1984 (groupe C), en Gambie en 1995 (groupe W135), au Mali en 1990 (groupe C) et en 1994 (groupe W135).

Données 2000.

En 2000, des cas de méningite dus à des méningocoques W135 ont été signalés en Arabie Saoudite (241 cas), en Angleterre (46 cas) et en France (24 cas). Des cas moins nombreux ont été déclarés par l'Allemagne, la Hollande, Oman, le Koweït, l'Indonésie, les Etats-Unis, la Finlande, la Suède, la Norvège et la Belgique. Ce clone a donc été mis en évidence par de nombreux pays. Il est probable que son extension établie par les cas déclarés est sous-estimée. Pendant la même période, l'unité du méningocoque de

l'IMTSSA a aussi reçu des souches W135, ST-11 du Sénégal, du Cameroun, de l'Ile Maurice, sans qu'un lien évident avec le pèlerinage de la Mecque ait pu être établi (Nicolas, données personnelles).

Données 2001.

Cette année, des cas de méningite à méningocoques W135 continuent d'être déclarés à l'OMS par les différents partenaires. En Arabie Saoudite, au cours du pèlerinage, 109 cas dont 50 % confirmés W135 (35 décès), au Royaume-Uni 41 cas (8 pèlerins, 19 contacts, 11 décès), au Danemark (2 cas), en France (2 cas), en Norvège (4 cas). En Afrique, au Burkina Faso (14 cas), au Niger (10 cas), en RCA (3 cas), à l'Ile Maurice (1 cas), au Sénégal (1 cas), au Tchad (1 cas) et en Algérie (1 cas). En Asie, quelques cas ont aussi été déclarés par Singapour (4 cas) et Hong Kong (2 cas) (5), (Nicolas, données personnelles).

Données cliniques.

Les données françaises 2000 analysées par l'InVS et l'Institut Pasteur montraient (6-8) : parmi 24 malades, 20 pèlerins ou des contacts rapprochés de pèlerins, qui ont présenté 9 méningites (1 décès), 7 méningococcémies (3 décès), 1 pneumopathie et 4 mono-arthrites septiques. Le taux de décès a été élevé : 19 % en France (à comparer des 10% en moyenne), des taux encore plus élevés ont été rapportés par l'Arabie Saoudite (32 %) et la Gambie (50 %) (9).

Prophylaxie et traitement antibiotiques.

Les souches étudiées à l'IMTSSA sont sensibles aux pénicillines, à la ceftriaxone, au chloramphénicol et à la rifampicine. Les souches analysées par l'Institut Pasteur étaient également sensibles à la pénicilline (CMI < 0,06 mg/l). Les souches de Gambie étaient sensibles à la pénicilline, à l'ampicilline et au chloramphénicol.

Pourquoi cette souche a-t-elle émergé ?

Comme nous l'avons vu ci-dessus, les méningocoques W135 du complexe ET-37 ou ST-11 sont connus depuis plusieurs années puisque des souches appartenant à ce clone avaient déjà circulé en France et en Afrique. Cependant, bien qu'appartenant au même clone, l'analyse de fragments de restriction de l'ADN par technique d'électrophorèse en champs pulsés que nous sommes en train de mettre en œuvre actuellement, permettrait de différencier les souches d'avant le pèlerinage 2000 de celles responsables de la bouffée épidémique de 2000. Il est probable qu'un nouveau clone W135 (ST-11) soit né par recombinaison entre *Neisseria* ou par mutation. Le pèlerinage à la Mecque a favorisé l'acquisition de cette souche pathogène (3) en raison du nombre de pèlerins et de la promiscuité. Les retours vers les différents pays d'origine ont permis la diffusion mondiale rapide de cette souche. La vaccination méningococcique obligatoire des pèlerins demandée par l'Arabie Saoudite est aussi à prendre en compte. La plupart des pays utilisent le vaccin méningococcique AC et quelques uns le vaccin tétravalent ACWY. La pression immunitaire exercée contre AC par la vaccination a pu favoriser l'émergence d'un clone avec

un polysaccharide W135 qui circulait à bas bruit. Enfin, des campagnes de vaccination de masse pour lutter contre une épidémie de C (ET-37/ET-15) au Canada semblent avoir favorisé l'émergence de souche B (ET-15) (10). En République tchèque, de la même façon, l'apparition de souches B:ET-15 a aussi été signalée malgré des campagnes de vaccination plus ciblées (11). Ces «switchs» capsulaires (12) pourraient aussi expliquer l'émergence d'une souche W135 par la transformation d'une souche C du complexe ET-37 (beaucoup plus fréquemment isolée).

L'Unité participe en tant que centre collaborateur OMS à une enquête sur le portage des souches de méningocoque W135 autour des pèlerins revenant de la Mecque avec le ministère de la santé du Maroc. Les premiers résultats montrent que parmi les porteurs de méningocoques, près de 32 % portent une souche W135 (Nicolas, données personnelles). Le génotypage est en cours pour classer ces souches. Dans une étude en Gambie en 1996, Mac Lennan a aussi montré un taux de portage de 8,4 % dont 62,8 % sont des souches W135 appartenant au complexe ET-37 (13). Ces taux élevés de portage d'une souche appartenant à un clone particulier ne sont pas classiques. Ils semblent contraster avec le faible portage habituel des souches virulentes dans la population générale. Ils prouvent que cette souche peut représenter la souche prédominante au cours d'une analyse de portage, qu'elle peut persister à un taux élevé et être à l'origine d'une transmission inter-humaine élevée au cours de rassemblements.

La prophylaxie par le vaccin tétravalent A, C, W135, Y.

Le vaccin polysaccharidique tétravalent (A, C, W135, Y) est fabriqué aux Etats-Unis par les Laboratoires Connaught sous le nom de Menomune, et en Belgique par les Laboratoires Smithkline Beecham sous le nom de Mencevax ACWY.

Quelques questions concernant ce vaccin tétravalent restent en suspens : d'après la publication faite par le CDC en juillet 2000 (14), 2 cas de méningite W135 sont apparus parmi les pèlerins vaccinés par le vaccin tétravalent. Bien que la protection clinique n'ait pas été établie, plusieurs publications ont montré que le polysaccharide W135 est immunogène et sûr chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans, et induit la formation d'anticorps bactéricides. Malgré les deux échecs de la vaccination, rapportés par le CDC, le faible nombre de cas de méningite W135 déclarés par les Etats-Unis (qui n'utilisent que ce vaccin tétravalent) chez les 15000 pèlerins par rapport à la France ou le Royaume-Uni, peut faire penser que le vaccin est efficace pour la protection contre la méningite W135. Par ailleurs, l'apparition de cas autour de pèlerins vaccinés permet d'émettre l'hypothèse que le vaccin tétravalent n'empêche pas le portage pharyngé de souche W135 (14), ce qui avait déjà été montré avec le vaccin polysaccharidique A qui n'empêchait pas le portage de méningocoque A.

En France, il n'y a pas d'AMM pour le vaccin tétravalent.

DISCUSSION / CONCLUSION

En raison du rassemblement d'un nombre très important de personnes et de leur promiscuité au cours du pèlerinage de la Mecque 2000, une souche de méningocoque virulente W135:2a:P1.2,5 du complexe ET-37 et du ST-11 a diffusé chez les pèlerins, puis dans le monde entier. Que va-t-il se passer ? Personne n'est en mesure de le dire.

Surveillance.

En France et en Europe, les cas ont d'abord été recensés parmi les pèlerins et leur entourage très proche. Or, en France, l'apparition de cas sans liens évidents avec le pèlerinage indique que la souche a diffusé dans la population. Cette diffusion était prévisible en raison du mode de transmission aérienne directe des méningocoques et de la facilité avec laquelle cette souche pathogène a pu diffuser parmi les pèlerins en Arabie Saoudite. Il est impératif qu'une surveillance de la circulation des souches soit réalisée aux niveaux français et mondial. L'OMS recommande que les différentes souches de méningocoque W135 soient analysées à Marseille (Unité du méningocoque de l'IMTSSA), à Oslo (centre collaborateur OMS) et à Atlanta (CDC), et dans les centres de référence nationaux (5). En juin 2001 le nombre de cas de méningite à méningocoque W135 en Europe et aux Etats-Unis est resté relativement stable ou inférieur à celui de 2000. En Afrique ? la question n'a pas de réponse car il est difficile de se faire une idée précise de ce qu'il s'y passe car le nombre de souches de méningocoque analysées est très faible par rapport au nombre de cas de méningite.

Prophylaxie.

En France, la Direction Générale de la Santé (DGS) a demandé une ATU nominative pour le vaccin Menomune afin de l'utiliser dans la prophylaxie de l'entourage d'un cas (de méningite à méningocoque W135 mais aussi Y). Ce vaccin est stocké par Aventis Pasteur MSD. Ces dispositions complètent la chimioprophylaxie par rifampicine ou par spiramycine qui reste inchangée. Ces mesures prophylactiques devraient assurer le contrôle des méningites W135.

De la même façon, pour tous les pèlerins partant pour la Mecque, la DGS recommande depuis 2001 la vaccination par le vaccin tétravalent disponible, grâce à une ATU de cohorte, dans les centres de vaccination internationaux.

L'OMS recommande aussi la chimioprophylaxie autour d'un cas et l'Arabie Saoudite la vaccination des pèlerins par le vaccin tétravalent (5).

Pour ce qui concerne le Service de santé des armées, quelles sont les mesures à prendre en cas d'apparition d'un cas de méningite à méningocoque W135 dans une unité ? Les militaires sont tous vaccinés par le vaccin AC qui ne protège pas contre W135. Les recommandations de la DGS, chimioprophylaxie par rifampicine et vaccination de l'entourage du cas par le vaccin tétravalent, doivent donc s'appliquer.

Comment préparer une intervention sur une épidémie de méningite à méningocoques W135 en Afrique par exemple ? L'introduction d'un clone virulent (A du sous-groupe III), à partir d'une épidémie au cours du pèlerinage de la Mecque en 1987,

a été le point de départ de la plupart des épidémies de méningite de 1988 à 2000 (15) dans les pays appartenant à la ceinture de la méningite. Il faut donc être prêt à répondre à une épidémie de méningite à méningocoques W135, en préparant des moyens de diagnostic et des stocks de vaccin tétravalent. Le traitement des malades par le chloramphénicol huileux utilisé en injection intramusculaire unique pour le traitement des malades dans le cadre de ces épidémies devrait être efficace (données de l'antibiogramme). Il est très important que les laboratoires africains, les ONG ou le laboratoire de la bioforce aient à leur disposition des sérums et/ou des latex W135 qui ne sont pas inclus dans le kit habituellement utilisé en cas d'épidémie. Si les sérums monovalents W sont commercialisés, permettant l'agglutination des colonies de méningocoque, seul le latex bivalent WY est commercialisé. Il permet la recherche d'antigènes solubles dans le LCR, il permettrait de justifier la vaccination par le vaccin tétravalent mais le diagnostic de groupe resterait imprécis. Il est donc indispensable que les fabricants de latex commercialisent un latex W135 monovalent.

REFERENCES

- 1 - TAHA M.K., ACHTMAN M., ALONSO J.-M. et Coll. - Serogroup W135 meningococcal disease in Hajj pilgrims. *Lancet* 2000; **356** : 2159.
- 2 - CAUGANT D.A. - Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. *Rev. article APMIS* 1998; **106** : 505-525.
- 3 - GUIBOURDENCHEM., GIORGINI D., GUEYE A. et Coll. - Genetic analysis of a meningococcal population based on the polymorphism of pilA-pilB locus a molecular approach for meningococcal epidemiology. *J. Clin. Microbiol.* 1997; **35** : 745-750.
- 4 - MAIDEN M.C.J., BYGRAVES J.A., FEIL E. et Coll. - Multilocus sequence typing: A portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; **95** : 3140-3145.
- 5 - ANONYME - Meningococcie serogroupe W135. *W.E.R.* 2000; **21** : 141-142.
- 6 - ANONYME - Cas d'infections à méningocoques de sérotype W135 liés au pèlerinage de la Mecque de mars 2000. *BEH* 2000; **33**.
- 7 - ANONYME - Cas d'infections à méningocoques de sérotype W135 liés au pèlerinage de la Mecque de mars 2000. Le point au 2 août 2000. *BEH* 2000; **19** : 81.
- 8 - TAHA M.K., ANTIGNAC A., RENAULT P. et Coll. - Expansion clonale de *Neisseria* W135 chez des voyageurs vaccinés contre les sérogroupes A et C et leurs contacts directs. *Presse Med.* (soumis).
- 9 - KWARA A., ADEGBOLA R.A., CORRAH P.T. et Coll. - Meningitis caused by a serogroup W135 clone of the ET-37 complex of *Neisseria meningitidis* in West Africa. *Trop. Med. Int. Health* 1998; **9** : 742-746.
- 10 - KERTESZ D.A., COULTHART M.B., RYAN J.A. et Coll. - Serogroup B, Electrophoretic Type 15 *Neisseria meningitidis* in Canada. *J. Infect. Dis.* 1998; **177** : 1754-1757.
- 11 - KRIZ P., MUSILEK M., SKOCZYNSKA A., HRYNIEWICZ W. - Genetic and antigenic characteristics of *Neisseria meningitidis* strains isolated in the Czech Republic in 1997-1998. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2000; **19** : 452-459.
- 12 - SWARTLEY J.S., MARFIN A.A., EDUPUGANTIS. et Coll. - Capsule switching of *Neisseria meningitidis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; **94** : 271-276.
- 13 - MACLENNAN J.M., URWINN R., OBARO S. et Coll. - Carriage of serogroup W135, ET-37 meningococci in the Gambia: implications for immunization policy. *Lancet* 2000; **356** : 1078.
- 14 - POPOVIC T., SACCHI C.T., REEVES M.W. et Coll. - *Neisseria meningitidis* serogroup W135 associated with the ET-37 complex. *Emerg. Infect. Dis.* 2000; **6** : 428-429.
- 15 - MOORE P.S., REEVES M.W., SCHWARTZ B. et Coll. - Intercontinental spread of an epidemic group A *Neisseria meningitidis* strain. *Lancet* 1989; **260**-263.