

## A PROPOS DES PREMIERS CAS SENEGALAIS DE MENINGITE A MENINGOCOQUES W135 DE SEQUENCE TYPE (ST)-11

B. NDOYE, P. COLBALCHINI, P. NICOLAS, S. KA, M. SANE, J.L. PERRET

*Med Trop* 2003; **63** : 191-193

**RESUME** • Le Sénégal est dans la ceinture de la méningite, dans laquelle, chaque année, des épidémies de méningite à méningocoques sont observées. L'apparition en 2000 d'une épidémie du sérotype W135 et sa diffusion par les pèlerins revenant du pèlerinage de la Mecque exposait le Sénégal, pays à forte communauté musulmane à être précocement atteint. Les deux premiers cas observés à Dakar l'ont effectivement été au moment de la diffusion mondiale de cette souche épidémique. Les auteurs exposent les aspects cliniques, biologiques, thérapeutiques de ces deux observations et les résultats des enquêtes épidémiologiques qui ont suivi. Ils discutent le lien avec le pèlerinage et les conséquences pour la santé publique au Sénégal.

**MOTS-CLES** • Méningocoque - Sérotype W135 - Sérotype A - Méningite à méningocoque - Sénégal.

.....  
**DESCRIPTION OF THE FIRST CASES OF SEROTYPE A, SEQUENCE TYPE (ST)-11 MENINGOCOCCAL MENINGITIS IN SENEGAL**

**ABSTRACT** • Senegal is located in the African meningitis belt and meningococcal meningitis outbreaks are yearly events. Occurrence of an epidemic involving serogroup W135 in 2000 and its spread following the Hajj (pilgrimage to Mecca) exposed the strongly Moslem population of Senegal to the risk of early infection. Indeed the first two cases in Dakar occurred simultaneously with the spread of this epidemic strain. The purpose of this article is to describe clinical, laboratory, and therapeutic findings in these two cases and the results of the ensuing epidemiological survey. The relationship with the pilgrimage and consequences on public health in Senegal are discussed.

**KEY WORDS** • Meningococcus – Serogroup W135 - Serogroup A - Meningococcal meningitis - Senegal.

Le Sénégal subit tous les 10 ans environ des épidémies de méningite à méningocoque du sérotype A, et les dernières se sont déroulées en 1998 et 1999 (1). En mars 2000, une importante épidémie due à des méningocoques W135 : 2a : P1.5.2 appartenant au séquence type (ST)-11 a sévi en Arabie Saoudite au cours du pèlerinage de la Mecque. Elle a été suivie d'une extension mondiale de la souche qui a donné des bouffées épidémiques en France et au Royaume Uni (2-5). A la même période à Dakar, nous avons mis en évidence deux cas de méningite à méningocoque W135 ayant les mêmes caractéristiques. Il est très probable que des pèlerins africains ont ramené cette souche pathogène dans leur pays respectif pouvant être à l'origine de cas secondaires voire d'épidémies.

Nous rapportons ici les deux observations avec leurs aspects cliniques, biologiques, thérapeutiques et les enquêtes épidémiologiques qui ont suivi. Nous discuterons du lien que ces cas peuvent avoir avec le pèlerinage et les conséquences pour la santé publique au Sénégal.

### ASPECTS CLINIQUES, DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

#### Clinique

La première observation concerne une fillette de 5 ans habitant la banlieue de Dakar. Après un début brutal fait de céphalées, vomissements, fièvre, elle est hospitalisée après 24 heures d'évolution, dans un tableau de syndrome méningé fébrile avec diarrhée, et des lésions de type herpétique au niveau du bras gauche. La fillette ne présente pas de défaillance cardio-circulatoire.

La deuxième observation concerne une petite fille de huit mois hospitalisée pour un syndrome méningé fébrile avec obnubilation ayant évolué depuis trois jours.

#### Biologie

##### • Liquide céphalo-rachidien

La ponction lombaire a permis de recueillir un liquide céphalo-rachidien trouble chez les deux patients. L'examen bactériologique après coloration de Gram a permis d'affirmer la méningite à méningocoque avec mise en évidence de diplocoques en grains de café associés à une cellularité à dominance de neutrophiles et une hyperprotéinorachie. Les antigènes solubles étaient positifs pour Y/W135. La culture a permis l'identification de *Neisseria meningitidis* sensible à la plupart des antibiotiques à l'exclusion du sulfaméthoxazole-triméthoprime (Tableau I).

• Travail du Laboratoire de Biologie (B.N., P.C., Biologistes), Service de Pédiatrie, (S.K., Médecin spécialiste de Pédiatrie, chef de service), Hôpital Principal, Dakar, Sénégal, de l'Unité du Méningocoque Centre collaborateur OMS (P.N. Biologiste, chef de service, IMTSSA, Marseille et du Service de Médecine Interne (M.S., J.L.P., Professeurs agrégés du SSA), Hôpital Legouest, Metz, France.

• Correspondance : B. NDOYE, Hôpital Principal, Laboratoire de Biologie, BP 3006, Dakar, Sénégal • Fax : +221 839 50 88 •

• Article reçu le 10/09/2001, définitivement accepté le 13/05/2003..

Tableau I - Données cyto bactériologiques du liquide céphalorachidien chez les deux patientes hospitalisées en mars 2000, dans le service de pédiatrie à l'Hôpital Principal de Dakar, Sénégal.

	1 <sup>e</sup> observation	2 <sup>e</sup> observation
Macroscopie	Trouble	Légèrement trouble
Examen microscopique après coloration de Gram	Présence de diplocoques Gram négatif en grains de café	Présence de diplocoques Gram négatif en grains de café.
Cytologie	>1000 éléments/mm <sup>3</sup> constitués par des polynucléaires neutrophiles	450 éléments/mm <sup>3</sup> Neutrophiles 90 % Lymphocytes 7 % Monocytes 3 %
Chimie	Protéines 2,56g/l Glucose : 0,5mmol/l	Protéines : 1,98g/l Glucose : 0,05mmol/l
Recherche d'antigènes solubles (Pastorex® meningitis, BioRad)	Positive pour Y/W135	Positive pour Y/W135
Culture sur gélose chocolat isovitalex en atmosphère humide et à 10% de CO <sub>2</sub> (identification par galerie Neisseria 4H, BioRad)	<i>Neisseria meningitidis</i> sensible à tous les antibiotiques testés sauf le Bactrim®	<i>Neisseria meningitidis</i> sensibles à tous les antibiotiques testés sauf le Bactrim®
Sérogroupe	W135	W135

#### • Hémo culture

Elle n'a été positive que dans le 1<sup>e</sup> cas, donnant en 48 heures comme pour le LCR, une souche de *Neisseria meningitidis* sensible à tous les antibiotiques testés sauf le sulfaméthoxazole-triméthoprime.

#### • Traitement et évolution

Après les prélèvements usuels (ponction lombaire, hémoculture) l'évolution a été favorable pour les 2 cas et l'apyrexie obtenue en 3 à 4 jours sous antibiothérapie instituée en urgence par céfotaxime en IV 200 mg/kg/jour associé à la gentamycine 5 mg/kg/jour en IV lente pendant 48 h. Ce traitement a été relayé après les résultats de l'antibiogramme par ampicilline seule 200 mg/kg/jour pendant 10 jours

Enfin, la rifampicine (10 mg/kg/jour pendant 2 jours) était instituée avant la sortie.

### Enquête épidémiologique

#### • Première observation

Le frère cadet de la patiente âgée de 3 ans et demi avait été hospitalisé dans le même service une semaine auparavant dans le même tableau clinique aigu constitué en 24 heures, mais sans diarrhée, sans lésion hépétique. Les examens biologiques montraient des signes de méningite purulente (leucocytose >1000 éléments/mm<sup>3</sup> constituée de polynucléaires neutrophiles et protéinorachie à 4,15 g/l). Malgré l'absence de germes à la culture, l'antibiothérapie instituée en urgence a permis une évolution très rapidement favorable et l'apyrexie a été obtenue en 48 heures. L'enquête autour de ces 2 cas familiaux a montré qu'il n'y avait pas de pèlerin dans la famille mais des habitants du même quartier avaient effectué le pèlerinage à la Mecque cette année 2000.

#### • Deuxième observation

La sœur aînée de la patiente, âgée de 3 ans, avait été hospitalisée 48 heures auparavant dans un autre hôpital de la ville pour le même tableau de méningite purulente. Cette structure sanitaire ne disposant pas de laboratoire fonctionnel de bactériologie, les cliniciens se sont basés sur les renseignements biologiques que nous leur avons fournis pour réajuster leur antibiothérapie probabiliste qui ne nous a pas été communiquée et l'évolution a été favorable. Le cousin du père des 2 enfants avait effectué le pèlerinage à la Mecque et avait été accueilli par toute la famille à son retour.

### EPIDEMIOLOGIE MOLECULAIRE

Les deux méningocoques isolés ont été étudiés à l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées à Marseille, par l'Unité du Méningocoque, centre collaborateur OMS. Ce laboratoire a permis de confirmer l'appartenance de la souche au groupe W135 et de caractériser son type 2a et son sous-type P1.5.2. Pour comparer ces souches au clone responsable de l'épidémie en Arabie saoudite, deux techniques ont été utilisées :

- les séquences de loci multiples (Multilocus sequence Typing MLST) (6). Il s'agit de séquencer 7 loci de 500 paires de bases environ afin de déterminer l'allèle de chaque locus. L'ensemble des 7 loci donne le génotype de la souche, qu'on appelle séquence type (ST) ;
- l'électrophorèse en champs pulsés en utilisant l'enzyme de restriction *SpeI* (7).

L'application de la technique MLST a permis de montrer que les 2 souches appartenaient au ST-11 et l'électrophorèse en champs pulsés a montré que les souches avaient un profil de restriction identique aux souches responsables de la bouffée épidémique 2000 en Arabie Saoudite, en France et au Royaume-Uni.

## COMMENTAIRES

En 2000, la bouffée épidémique mondiale qui a commencé en Arabie Saoudite a été causée par des *Neisseria meningitidis* W135 :2a :P1.5,2 appartenant au ST-11 et ayant un profil caractéristique en ECP lorsqu'on utilise l'enzyme de restriction *SpeI*. Après le retour des pèlerins de la Mecque vers la mi-mars 2000, les premiers cas sénégalais de méningite à méningocoque W135 identique à la souche épidémique sont apparus sous forme de foyers familiaux à Dakar.

En 1987, l'épidémie en Arabie Saoudite au cours du pèlerinage avait introduit une nouvelle souche A :4 :P1.9 de ST-5 dans les pays de la ceinture qui a été responsable de la plupart des épidémies à partir de 1988 jusqu'en 2000 (8,9). Le risque de voir la souche W135 être responsable des épidémies au niveau de la ceinture dans les années à venir est réel. En effet, outre ces cas sénégalais, de nombreux cas sporadiques de méningite W135 ont été signalés dans plusieurs pays africains. En 2001 et 2002, le Burkina Faso a subi une très importante épidémie de méningite W135 (10). Ces données récentes montrent donc la large diffusion des méningocoques W135, leur virulence et leur potentiel épidémique.

Cette menace doit être prise en compte par les ministères de la santé du Sénégal et des différents pays de la ceinture de la méningite au niveau du diagnostic, du suivi épidémiologique et de la prophylaxie. Pour le diagnostic, nos laboratoires doivent disposer de sérums et de tests au latex permettant le diagnostic du groupe W135. Concernant le suivi épidémiologique des souches, la collaboration avec des laboratoires spécialisés, équipés pour la biologie moléculaire, est nécessaire. Il faudrait donc que les souches soient cultivées et que nos laboratoires disposent de milieux de transport adaptés. Cette culture permet en même temps de tester la sensibilité des souches aux différents antibiotiques utilisés dans la thérapeutique et la chimioprophylaxie. Quant à la prophylaxie, elle doit s'exercer avant le départ pour le pèlerinage à la Mecque par l'utilisation systématique du vaccin tétravalent (A,C,Y,W135), vaccin recommandé par l'Arabie Saoudite depuis cette épidémie (11). La vaccination autour des cas de méningococcie W135 par un vaccin méningococcique tétravalent et une chimioprophylaxie doit aussi être prévue. Quant à la mise en place d'une vaccination de masse par un vaccin tétravalent en cas d'épidémie W135, elle est subordonnée aux coûts très élevés de ces vaccins et à la constitution de stocks (12).

## CONCLUSION

Le méningocoque W135 :2a :P1.5,2 de séquence type ST-11 constitue actuellement une menace pour la santé publique mondiale en général et africaine en particulier, surtout au niveau de la ceinture méningitique. Introduit dans une population non immunisée, il est difficile de prévoir l'évolution de ces souches dans les années à venir d'où la nécessité absolue de mettre en place rapidement des moyens de diagnostic, de surveillance épidémiologique et de prophylaxie ■

## REFERENCES

- 1 - NICOLAS P, RAPHENON G, GUIBOURDENCHE M *et Coll* - The 1998 Senegal epidemic of meningitis was due to the clonal expansion of A : 4 : P1.9, clone III -1 Sequence type 5 *Neisseria meningitidis* strains. *J Clin Microbiol* 2000 ; **38** : 198-200.
- 2 - TAHA MK, ANTIGNAC A, RENAULT P *et Coll* - Expansion clonale de *Neisseria meningitidis* W135. *Presse Med* 2001 ; **30** : 1535-1538.
- 3 - TAHA MK, ACHTMAN M, ALONSO JM *et Coll* - Serogroup W135 meningococcal disease in Hajj pilgrims. *Lancet* 2000 ; **356** : 2159.
- 4 - NICOLAS P - Epidémie de méningite à méningocoque de séro-groupe W135 en 2000 et 2001. *Med Trop* 2001 ; **61** : 259-261.
- 5 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - Méningococcie, séro-groupe W135. *Weekly Epidemiol Rec* 2000 ; **21** : 180.
- 6 - MAIDEN MCJ, BYGRAVES JA, 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.
- 7 - NICOLAS P, PARZY D, MARTET G - Pulsed-Field Gel Electrophoresis analysis of clonal relationships among *Neisseria meningitidis* A strains from different outbreaks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997 ; **16** : 541-544.
- 8 - MOORE PS, REEVES MW, SCHWARZ B *et Coll* - Intercontinental spread of an epidemic group A *Neisseria meningitidis* strain. *Lancet* 1989 ; **ii** : 260-263.
- 9 - NICOLAS P, DECOUSSET L, RIGLET V *et Coll* - Multilocus Sequence Typing of serogroup A meningococci isolated in Africa between 1988 and 1999 shows the clonal expansion of ST-5 and emergence of ST-7. *Emerg Infect Dis* 2001 ; **7** : 849-854.
- 10 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - Meningococcal Disease, serogroup W135, Burkina Faso: Preliminary report, 2002. *Weekl Epidemiol Rec* 2002 ; **18** : 152-155.
- 11 - BAHROUCH L, DOUMBIA A - La Mecque : conseils sanitaire pour les pèlerins. *Med Trop* 2002 ; **62** : 126-128.
- 12 - NICOLAS P - Le Menomune® : un vaccin tétravalent pour la prophylaxie des infections à méningocoques des groupe A, C, W135, Y. *Med Trop* 2002 ; **62** : 129-131.