

Place du laboratoire de biologie médicale dans les recommandations vaccinales : l'exemple du Centre Pasteur du Cameroun dans la lutte contre les méningites à méningocoque au Nord-Cameroun

Massenet D¹, Inrombe J², Baudon D¹

1. Centre Pasteur du Cameroun, Annexe de Garoua,

2. Ancien délégué de la santé publique de la province du Nord Cameroun

Med Trop 2011; **71** : 21-24

RÉSUMÉ • Le Centre Pasteur du Cameroun, Annexe de Garoua, a étudié depuis 2007 les méningocoques responsables de méningites dans le Nord du Cameroun. Les méningocoques du groupe A semblent avoir totalement disparu au profit des méningocoques du groupe W135. Les mesures actuelles de réponses à une épidémie, basées entre autres sur la vaccination réactive, devront prendre en compte ces nouvelles données pour rester efficaces. Le vaccin trivalent ACW135, mis à disposition par l'OMS, devrait logiquement pouvoir être utilisé en cas d'épidémie, sous réserve d'une identification du méningocoque par un laboratoire. La diffusion des résultats de la circulation du méningocoque du groupe W135 a favorisé la vaccination par le vaccin tétravalent, mais celle-ci reste très onéreuse et, de ce fait, réservée à une infime minorité de la population du Nord-Cameroun. Elle fait désormais partie des recommandations aux voyageurs.

MOTS-CLÉS • Vaccination. Méningite à méningocoque. Méningocoque de Séro groupe W135. Surveillance épidémiologique. Cameroun.

THE CONTRIBUTION OF BIOLOGY LABORATORIES TO KEEP IMMUNIZATION RECOMMENDATIONS UP TO DATE: THE EXAMPLE OF THE CENTRE PASTEUR OF CAMEROON IN THE FIGHT AGAINST MENINGOCOCCAL MENINGITIS IN NORTH-CAMEROON

ABSTRACT • The Centre Pasteur of Cameroon, Annex of Garoua, studied since 2007 meningococcus of meningitidis in the North of Cameroon. The serogroup A meningococcus completely seem to have disappeared with the profit from the serogroup W135 meningococcus. Current measurements of answers to an epidemic, based between others on reactive vaccination will have to take into account these new data to remain effective. Trivalent vaccine ACW135, placed at the disposal by WHO, should logically be able to be used in the event of epidemic, under reserve of an identification of the germ by a laboratory. The diffusion of the results of the circulation of serogroup W135 meningococcus supported vaccination by the tetravalent vaccine, but this one remains very expensive and, so held for a negligible minority of the population of North-Cameroun. It is part from now on of the recommendations to the travellers.

KEY WORDS • Vaccination. Meningococcal meningitis. Neisseria meningitidis Serogroup W135. epidemiologic Monitoring. Cameroon.

Le Centre Pasteur du Cameroun Annexe de Garoua (CPCAG), situé à Garoua (Nord-Cameroun) est un établissement comprenant un centre de vaccination et un laboratoire d'analyses médicales. Il se voit également investi d'une mission de santé publique pour la surveillance des maladies à potentiel épidémiques (MAPE), comme la méningite à méningocoque. Le CPCAG est situé en zone sahélienne de la ceinture de la méningite ou « ceinture de Lapeyssonnie » caractérisée par une recrudescence des cas de type endémo-épidémique (1).

A partir de 2007, le CPCAG a participé à la surveillance des bactéries responsables de méningites dans cette zone du Cameroun, dans le cadre d'un large projet du Ministère des Affaires Etrangères intitulé «Fonds de Solidarité Prioritaire (FSP)

Méningites » qui concerne 6 pays de la ceinture de la méningite.

Ce projet a été rédigé après l'épidémie de méningites à méningocoques du groupe W135 survenue au Burkina Faso en 2002. Les motivations de ce FSP ont ainsi été résumées :

«Jusqu'à une époque très récente, les épidémies de méningites sévissant en Afrique sahélienne étaient principalement dues à des souches de méningocoque du Séro groupe A. Pour la première fois en 2002, une épidémie liée à un nouveau clone de *Neisseria meningitidis*, dont le Séro groupe W135 n'est pas inclus dans les vaccins disponibles, est survenue au Sahel. Cette brusque modification épidémiologique met à mal la politique actuelle de vaccination contre les méningites à méningocoque, laissant les autorités sanitaires démunies, et fait redouter la diffusion de cette souche dans toute la région des pays du Sahel concernés par les épidémies de méningite et même au delà.

Cette nouvelle et inquiétante situation confirme la nécessité d'améliorer la qualité des données épidémiologiques afin de préciser le rôle joué par les différents agents bactériens responsables des méningites purulentes en Afrique ».

Les résultats de 3 années de surveillance épidémiologique et biologique des agents bactériens responsables de méningites dans cette zone du Nord-Cameroun présentés ici sont à l'origine d'une actualisation des recommandations vaccinales.

La surveillance épidémiologique des méningites au Cameroun

Principes de la surveillance

• *La surveillance épidémiologique à partir des cas cliniques*

C'est une surveillance exhaustive basée sur la notification aux autorités sanitaires des cas de méningite diagnosti-

• Correspondance : denis.massenet@yahoo.fr
• Article reçu le 2/03/2010, définitivement accepté le 9/07/2010.

Tableau 1 : Cas de méningite notifiés dans les 2 régions du Nord et de l'Extrême-Nord de 2007 à 2009

	2007	2008	2009
Région du Nord	181	83	479
Région de l'Extrême-Nord	288	131	500

qués dans les différents établissements de soins, centres de santé, hôpitaux de district ou de région.

La définition des cas est empruntée à l'OMS :

* Cas suspect :

- sujet de moins de 12 mois : fièvre associée à une fontanelle bombée ;

- sujet de 12 mois et plus : fièvre (> 38 °C, axillaire) associée à au moins un des symptômes suivants : raideur de la nuque, trouble de la conscience, éruption cutanée, autres signes méningés.

* Cas probable : cas suspect ayant un LCR trouble.

* Cas confirmé : cas confirmé par l'identification de *Neisseria meningitidis*.

• *La mise en place de la surveillance biologique des méningites*

Sur un financement du Ministère des Affaires Etrangères, le projet a débuté en 2007 par la sensibilisation des médecins responsables d'hôpitaux dans les districts les plus souvent atteints par la méningite : il leur a été demandé de transmettre systématiquement tous les liquides céphalo-rachidiens (LCR) prélevés dans toute formation sanitaire des 3 provinces du Septentrion au CPCAG. Cette surveillance sentinelle a été élargie pour aboutir à une surveillance exhaustive en 2009 sur l'ensemble des 2 régions Nord et Extrême-Nord.

Tous les LCR prélevés et acheminés vers le CPCAG ont fait l'objet des recherches suivantes :

- aspect macroscopique ;
- coloration de Gram ;
- recherche d'antigène soluble avec le réactif Pastorex® et le test de diagnostic rapide du Cermes (Centre de recherche médicale et sanitaire à Niamey) ;
- mise en culture sur gélose chocolat additionnée de polyvitex en atmosphère CO₂ et sur gélose au sang ;
- antibiogramme ;
- PCR sur le LCR ;
- certains isolats de méningocoque ont été envoyés au Centre National de Référence à l'Institut de Médecine Tropicale du Service de santé des armées (IMTSSA), Centre de référence OMS, à Marseille pour une étude du génotype.

Résultats

• *Résultats de la surveillance épidémiologique par notification des cas cliniques*

Les nombres de cas de méningite et de décès sont notifiés chaque semaine des districts vers les régions. Le tableau 1 rassemble les résultats annuels des régions de l'Extrême-Nord et du Nord depuis 2007.

• *Résultats de la surveillance biologique*

* Aire de couverture

Trente districts ont participé à cette surveillance : 8 en 2007, 22 en 2008, puis 30 en 2009. La couverture géographique a concerné une zone allant de Goulfey à Ngaoundéré du nord au sud, et de Touboro à Gashiga d'est en ouest. Au total, la zone couverte représentait environ 150 000 km², soit le tiers du Cameroun pour une population de 6 millions d'habitants.

* Nombre de LCR étudiés

La mise en place du réseau de surveillance s'est traduite par une augmentation régulière des LCR étudiés au CPCAG, 60 en 2006, 202 en 2007, 332 en 2008, et enfin 581 fin 2009.

* Résultats qualitatifs

Les méningites ont essentiellement été diagnostiquées chaque année de janvier à mai-juin. Dans une série de 1115 LCR col-

lectés entre février 2007 et décembre 2009, les méningocoques ont été identifiés 164 fois par culture et/ou par mise en évidence de l'antigène soluble (14,7% des LCR). La proportion d'isolats appartenant au Séro groupe W135 était de 99% (162/164).

Discussion

• *Le déroulement du projet*

L'augmentation régulière depuis 2007 du nombre des districts participant à cette surveillance, et l'augmentation parallèle du nombre de LCR prélevés et étudiés au CPCAG témoignent de la bonne adhésion au projet et de l'intérêt du corps médical à cette surveillance, mais en aucun cas d'un phénomène épidémique.

• *La surveillance épidémiologique*

Les 2 régions du Nord et de l'Extrême-Nord n'ont pas été touchées par des vagues épidémiques entre 2007 et 2009, mais par un fond endémique (recrudescence saisonnière annuelle) qui touche 50 à 500 personnes chaque année.

• *Le méningocoque du groupe A*

était l'agent causal habituellement retrouvé dans cette zone, bien que les données biologiques locales aient été anciennes et restreintes. Une étude datant de 1993 et portant sur 114 méningocoques avait mis en évidence 28 méningocoques appartenant au groupe A, 1 au groupe C et 48 qui n'avaient pu être typés (2). Le clone de Séro groupe A circulant en 1995 avait été identifié comme A:4:P1.9: Clone III.1 appartenant au ST-7 isolé en 1995 (3).

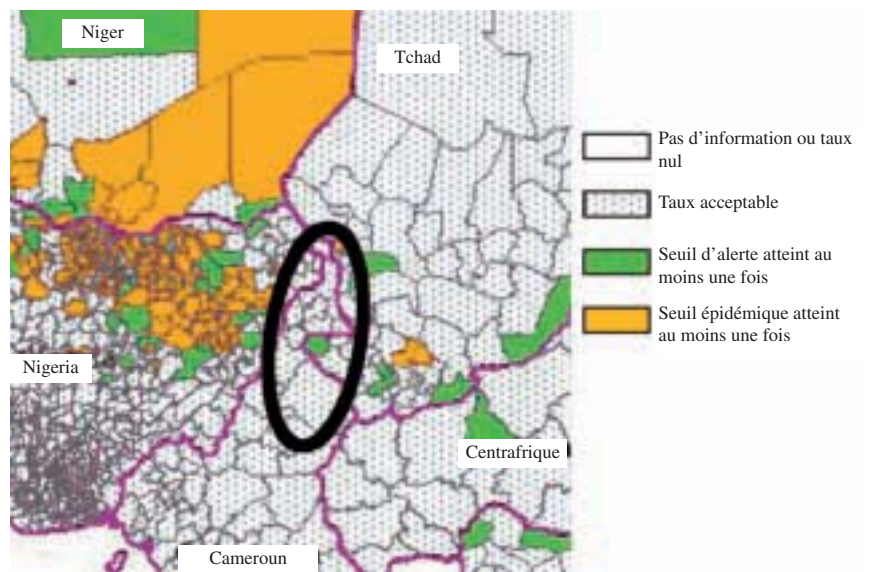


Figure 1. Cartographie récapitulative des taux d'attaque cumulés de la méningite, semaines 01-25, 2009 (Représentation basée sur les taux d'attaque hebdomadaires les plus élevés par district au cours de l'année).

Depuis 2007, notre étude a montré que seul le méningocoque du groupe W135 a été mis en évidence

L'immunité après une vague épidémique a été décrite par Lapeyssonnie et explique leurs espacements de 8 à 12 ans dans la zone de la ceinture de la méningite (1). La dernière « grande épidémie » à méningocoque A est survenue en 1998 et l'immunité acquise ne peut seule expliquer l'absence d'infection par ce germe actuellement.

On n'explique d'autant moins cette situation que les méningocoques des groupes A et W135 sont régulièrement isolés conjointement dans les autres pays de la ceinture la méningite (5). Ainsi, lors de l'épidémie de 2002 au Burkina Faso, le méningocoque A n'avait pas totalement disparu et avait été retrouvé dans 16 % des isollements (6).

• *Les souches de méningocoques isolées au CPCAG* ont fait l'objet d'une étude génotypique par l'IMTSSA Marseille. En 2008, 10 souches sur 11 appartenaient au ST2881 réputé peu « épidémiogène ». Il n'y avait d'ailleurs pas eu d'épidémie cette année-là, mais seulement 131 cas de méningites dans l'Extrême-Nord et 89 cas dans le Nord.

En 2009, les méningocoques W135 étudiés appartenaient majoritairement au génotype ST 11 réputé beaucoup plus épidémiogène et responsable notamment de l'épidémie du Burkina Faso en 2002.

Malgré la circulation de ce génotype, le Cameroun a échappé aux situations épidémiques observées dans les pays voisins, comme le rapporte le bulletin de l'OMS (figure 1) (7).

Stratégie de la vaccination

Les vaccins actuellement disponibles au Nord-Cameroun

• Vaccins polysaccharidiques

Ces vaccins ont en commun d'être T indépendants, de ne pas avoir d'effet booster, de ne pas être efficaces avant l'âge de 2 ans (sauf cas particulier). Il faut revacciner tous les 3 ans, mais les revaccinations rapprochées peuvent diminuer la réponse en anticorps. Enfin, ces vaccins ne sont pas actifs sur le portage puisque le méningocoque n'est alors pas capsulé.

* Vaccin polysidique antiméningococcique bivalent A-C. Vaccin ménin-

gococcique A+C[®] Sanofi Pasteur & ACvax[®] GSK.

Ce vaccin A/C est associé aux noms de Charles Mérieux et de Léon Lapeyssonnie lors de « l'épopée brésilienne » de 1974-75 où plus de 100 millions de doses ont été produites et ont permis d'enrayer l'épidémie (8). C'est le seul vaccin actuellement disponible au Cameroun à un prix abordable, moins de un euro la dose. Des campagnes de vaccinations sont organisées chaque année par certains dispensaires et par le CPCAG.

* Vaccin polysidique antiméningococcique trivalent A-C-W. Trivalent ACW vaccine[®] développé par GSK en 2002. Il est disponible seulement en cas d'épidémie et distribué par l'OMS par l'intermédiaire du Groupe International de Coordination (ICG). Il n'a encore jamais été utilisé au Cameroun à ce jour.

* Vaccin polysidique antiméningococcique quadrivalent A-C-Y-W135. Menomune[®] Sanofi Pasteur AMM 2002 & Mencevax(r) GSK AMM Belgique 2007. Ce vaccin de Sanofi Pasteur est utilisé au Cameroun avec parcimonie, en raison de son prix trop onéreux pour l'immense majorité de la population (environ 25 € la dose individuelle).

• Vaccins conjugués

Ces vaccins sont des polysaccharides couplés à une anatoxine diphtérique ou tétanique : ils sont T dépendants, ont un effet rappel et sont efficaces dès l'âge de 2 mois (sauf cas particulier). Leur efficacité est de 10 ans et ils sont actifs sur le portage des méningocoques.

* Vaccin polysaccharidique méningococcique des Sérogroupes A-C-Y-W-135 conjugué par couplage à l'anatoxine diphtérique.

* ACYW135 Menactra[®] Sanofi Pasteur. Ce vaccin n'est pas disponible actuellement au Cameroun, mais seulement en Amérique du Nord (USA et Canada) où il fait l'objet d'une surveillance particulière pour son implication éventuelle dans l'augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré après vaccination (9).

* Vaccin Menveo[®] Novartis. Ce vaccin est disponible en France et éventuellement au Cameroun depuis juin 2010. Il est déclaré conforme aux règles halal par les médecins de la religion musulmane, ce qui constitue un argument de poids dans la région du Nord-Cameroun.

Ces vaccins, plus efficace que les vaccins polysidiques non conjugués, devraient donc à terme les remplacer et être conseillés aux voyageurs. Leur place dans la prévention des méningites à méningocoque dans la ceinture de la méningite n'est pas définie pour l'instant.

* Vaccin polysaccharidique méningococcique du Séro groupe A (Meningite Vaccine Project). Le nouveau vaccin conjugué A, fruit d'un partenariat entre l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'association américaine PATH (Program for Appropriate Technology in Health) et le fabricant Serum Institute of India, est en cours d'essai au Burkina Faso et devrait être prochainement disponible au Cameroun.

Recommandations vaccinales

• *Pour les autochtones de la zone de la ceinture de la méningite*

L'OMS ne recommande pas une vaccination systématique avec le vaccin polysidique, qui ne confère une protection qu'après l'âge de 2 ans. L'OMS préconise une surveillance renforcée et une prise en charge rapide des cas au moyen du chloramphénicol huileux pour lutter contre les épidémies. La vaccination de masse est réservée aux districts en phase épidémique et aux districts voisins en phase d'alerte (10).

• *Pour les voyageurs*

L'OMS recommande pour ceux qui se rendent en zone épidémique et qui risquent d'avoir des contacts étroits et prolongés avec la population locale d'être vaccinés. Le site du Ministère des Affaires Étrangères français a recommandé jusqu'en mai 2009 la vaccination contre les méningocoques des groupes A et C (11).

• *Pour les pèlerins*

L'Arabie Saoudite exige la vaccination par un vaccin tétravalent (A-C-Y-W135) au moins 10 jours avant leur arrivée dans le pays pour se rendre aux pèlerinages du Hadj et Omra (10).

Discussion

La surveillance des germes responsables de méningites par le laboratoire de biologie du CPCAG a permis l'actualisation de certaines recommandations.

Au niveau international

Les statistiques de l'OMS compilées par le WHO-Multi-Disease Surveillance Centre Ouagadougou englobent désormais les résultats du Cameroun, ce qui n'était pas le cas avant 2009. Elles permettront une meilleure vision de la circulation des différents clones impliqués dans les vagues épidémiques et donc d'adapter les recommandations vaccinales.

Le site du Ministère des Affaires Étrangères français a déjà pris en compte ces nouvelles données pour ses conseils destinés aux voyageurs (11) :

Ceux-ci étaient jusqu'avril 2009 :

Le Cameroun est régulièrement touché par d'importantes épidémies de méningite à méningocoque. La vaccination anti méningococcique A-C reste fortement recommandée.

Ils ont été modifiés, pour devenir :

«Entre janvier et juin, le Nord Cameroun est régulièrement touché par des épidémies de méningite à méningocoques. La vaccination par le vaccin tétravalent (Menomune® ou Mencevax®) est vivement recommandée. Le vaccin bivalent A-C n'est pas suffisant car il n'est pas efficace contre certaines méningites à méningocoques (W135)».

Au niveau national hors période d'épidémie

La vaccination préventive reste une démarche individuelle et volontaire, réservée à une frange de la population désireuse de se prémunir contre le risque de contracter une méningite. Avec un prix très abordable, la vaccination par le vaccin anti-méningococcique de type A-C (<1€) concerne quelques dizaines de milliers de personnes chaque année.

La circulation du méningocoque W135 devrait réorienter la demande vaccinale contre cette valence, sous réserve que le vaccin puisse être proposé à un prix plus

abordable. Certains industriels de la région (bière, ciment, coton), qui proposent régulièrement à leurs employés et leurs familles de se faire vacciner, ont déjà pris en compte ces nouvelles données.

Au niveau national en période d'épidémie

Les autorités sanitaires ont élaboré un plan de réponses aux épidémies de méningites, avec la prise en charge des cas cliniques et la mise en place de mesures préventives : vaccination autour d'un foyer déclaré et vaccination des sujets à risque. Depuis la divulgation de ces résultats, le risque d'inefficacité du vaccin A-C en cas d'épidémie de méningites à méningocoque du groupe W135 est maintenant bien connu. Le vaccin trivalent A-C-W pourrait être rapidement mis à disposition par l'OMS, selon

un arbre décisionnel préétabli (12) dès que le germe serait dûment identifié.

Conclusion

Le laboratoire de bactériologie du CPCAG a permis l'actualisation des données sur les agents bactériens circulants responsables de méningites au Nord-Cameroun. Le méningocoque du groupe W135 est maintenant le seul isolé depuis 2007, le méningocoque du groupe A ayant quasiment disparu, ce qui remet en cause la stratégie vaccinale basée sur le vaccin A-C. Ainsi, le vaccin trivalent ACW devrait logiquement être disponible en cas d'épidémie, et les personnes désirant bénéficier d'une vaccination volontaire devraient, sous réserve des disponibilités financières, s'orienter vers le vaccin tétravalent A-C-Y-W135. ■

RÉFÉRENCES

1. Lapeyssonnie L. La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Bull World Health Organ* 1963 ; 28 : 1-114.
2. Sile Mefo H, Sile H, Mbonda E, Fezeu R, Fonkoua MC. Les méningites purulentes de l'enfant au Nord Cameroun : Aspects cliniques, bactériologiques et thérapeutiques. *Med Afr Noire* 1999 ; 46 : 15-20
3. Riou JY, Djibo S, Sangare L, Lombart JP, Fagot P, Chippaux JP, et al. A predictable comeback: the second pandemic of infections caused by *Neisseria meningitidis* serogroup A subgroup III in Africa, 1995. *Bull World Health Organ* 1996 ; 74 : 181-7.
4. Massenet D, Inrombe J, Mevoula DE, Nicolas P. Serogroup W135 meningococcal meningitis, Northern Cameroon, 2007-2008. *Emerg Infect Dis* 2009 ; 15 : 340-2.
5. Nicolas P. Rapport d'activité pour l'année 2007. Disponible sur http://www.actu-pharo.com/Rapport_2007_unite_meningocoque_CCOMS__IMTSSA_2008.pdf
6. Njanpop-Lafourcade BM, Parent du Chatelet I, Sanou O, Alonso JM, Taha MK. The establishment of *Neisseria meningitidis* serogroup W135 of the clonal complex ET-37/ST-11 as an epidemic clone and the persistence of serogroup A isolates in Burkina Faso. *Microbes Infect*. 2005 ; 7 : 645-9.
7. WHO-Multi-Disease Surveillance Centre Ouagadougou, Regional Meningitis Surveillancesur http://www.who.int/csr/disease/meningococcal/BulletinMeningite2009_S25.pdf
8. Saliou P, Debois H. Quelles stratégies vaccinales contre les épidémies africaines de méningites à méningocoque ? *Bull Soc Pathol Exot* 2002 ; 95 : 326-30
9. OMS Vaccin antiméningococcique Menactra et syndrome de Guillain-Barré. Disponible sur Internet http://www.who.int/vaccine_safety/topics/meningococcal/GBS/fr/index.html
10. Aide-mémoire N°141. Méningite à méningocoques. Disponible sur Internet <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/fr/>
11. MAE/Conseils aux voyageurs. Disponible sur http://www.diplomatie.gouv.fr/fr/conseils-aux-voyageurs_909/pays_12191/cameroun_12221/index.html
12. WHO. Département des Maladies transmissibles Surveillance et Action. Utilisation du vaccin polysaccharidique trivalent ACW pour le contrôle des épidémies de méningite à méningocoque dans les pays de la Ceinture africaine. Disponible sur http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/ACW_ic_recommendations.pdf