



N° d'ordre

**UNIVERSITE POLYTECHNIQUE
DE BOBO-DIOULASSO
INSTITUT DU DEVELOPPEMENT RURAL**

THESE

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE POLYTECHNIQUE
DE BOBO-DIOULASSO**

(Doctorat Unique)

En

Biologie Appliquée et Modélisation des Systèmes Biologiques

Par

Madame KY/BA Absatou

Sur le thème :

**PORTAGE DU MENINGOCOQUE ET MENINGITES
CEREBROSPINALES APRES IMMUNISATION DE MASSE
PAR LE MenAfriVac AU BURKINA FASO**

Directeur de thèse : Pr Lassana SANGARE
Co-Directeurs de thèse : Pr Marie Adrien Gaston BELEM
Dr Juliette TRANCHOT/DIALLO

Soutenue le 12 Mars 2016

Président : Georges Anicet OUEDRAOGO, Professeur titulaire, UPB, Bobo-Dioulasso

Membres:

Rasmata TRAORE/OUEDRAOGO, Professeur titulaire, Université Ouaga I Pr Joseph Ki-Zerbo

Lassana SANGARE, Professeur titulaire, Université Ouaga I Pr Joseph Ki-Zerbo

Léon Blaise SAVADOGO, Maître de Conférences Agrégé, INSSA/UPB (Rapporteur)

Dédicaces

- ✚ **A mon père, in memoriam ;**

- ✚ **A mon grand frère** Boubacar Demba BA, rappelé auprès de Dieu à la fleur de l'âge ;

- ✚ **A ma mère** pour tous les efforts consentis pour notre éducation ;

- ✚ **A mon mari et mes deux enfants** pour votre soutien de tous les jours ;

- ✚ **A mes frères et sœurs : restons unis**

Remerciements

Nous adressons nos remerciements à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail en particulier :

Au Professeur Lassana SANGARE, Professeur titulaire de Bactériologie – Virologie à l’UFR/SDS de l’Université Ouaga I Pr Joseph Ki-Zerbo, Chef du service de Bactériologie Virologie au CHN-YO, responsable du site de Kaya, notre directeur de thèse pour nous avoir proposé ce thème, et pour l’encadrement dont nous avons bénéficié. Malgré vos diverses activités administratives et scientifiques, vous avez toujours été disponible pour nous encadrer et nous soutenir sur tous les plans. Vos immenses qualités humaines et scientifiques ainsi que votre sens aigu de la rigueur forcent l’admiration et font de vous aujourd’hui une référence tant au niveau national qu’international. Veuillez trouver dans ce travail l’expression de notre sincère gratitude et de notre profond respect ;

Au Professeur Rasmata OUEDRAOGO / TRAORE, Professeur titulaire de Bactériologie – Virologie à l’UFR/SDS de l’Université Ouaga I Pr Joseph Ki-Zerbo, Chef du département des Sciences Biologiques Appliquées, Chef du service de Bactériologie Virologie au CHUP-CDG, Responsable du Laboratoire National de Référence des Méningites, pour votre encadrement, votre rigueur pour le travail bien fait, les conseils que vous nous avez donnés et vos promptes réactions à toutes nos sollicitations. Vos grandes connaissances scientifiques et vos qualités humaines font de vous un Maître admiré de tous. Nous tenons à vous exprimer ici notre profonde gratitude et notre sincère reconnaissance ;

Au Professeur Georges Anicet OUEDRAOGO, Professeur titulaire de Biochimie, Président de l’Université Polytechnique de Bobo-Dioulasso, pour votre disponibilité, l’encadrement scientifique dont nous avons bénéficié et pour votre rigueur dans le travail. C’est un honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury, malgré

les sollicitations professionnelles multiples et diverses dont vous faites l'objet. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance ;

Au Professeur Marie Adrien Gaston BELEM, Professeur titulaire en parasitologie animale à l'Université Polytechnique de Bobo-Dioulasso, Directeur de l'Ecole Doctorale Science Naturelle et Agronomique, pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de Co-encadrer cette thèse en dépit de vos occupations multiples. Votre soutien moral sans faille traduit votre engagement dans la formation des jeunes doctorants pour la relève. L'immensité de vos connaissances scientifiques, votre rigueur dans le travail, votre disponibilité et surtout votre humilité, font de vous une référence internationale. Veuillez recevoir ici l'expression de notre profonde gratitude ;

A Docteur Léon Blaise SAVADOGO, Maître de conférences Agrégé en Santé Publique à l'INSSA/ UPB. C'est un grand honneur pour nous de vous compter parmi les membres du jury. Je vous remercie également d'avoir accepté être rapporteur de cette thèse et d'accepter siéger dans ce jury. Vous avez grandement contribué à l'amélioration de la qualité de ce document en acceptant d'y apporter vos corrections et suggestions. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude ;

Au Professeur Idrissa SANOU, Professeur titulaire en Bactériologie – Virologie à l'UFR/SDS de l'Université Ouaga I Pr Joseph Ki-Zerbo, Chef de service du laboratoire d'analyses biomédicales de CHNU-BC, pour votre encadrement et vos conseils. C'est un grand honneur que vous vous faites en acceptant d'être rapporteur de cette thèse. Vous êtes d'une grande simplicité et très ouvert aux débats scientifiques. Vous représentez pour nous un aîné exemplaire dans le domaine de la recherche. Soyez rassuré de notre profonde gratitude ;

A Docteur Juliette TRANCHOT/DIALLO, Immunologiste – Virologue à l'Université Polytechnique de Bobo-Dioulasso, pour avoir suivi de bout en bout nos travaux et pour vos conseils. Votre disponibilité à notre égard a été sans réserve. Nous

avons également bénéficié de votre encadrement scientifique et de votre soutien moral et matériel. Merci Docteur ; nous vous en sommes infiniment reconnaissante ;

Au Professeur Théophile TAPSOBA, Professeur titulaire en Biophysique, Médecine Nucléaire à l'UFR/SDS de l'Université Ouaga I Pr Joseph Ki-Zerbo, chef du service de Médecine Nucléaire au CHUYO, chef du Département des Sciences Fondamentales et Mixtes ; pour votre encadrement et vos conseils;

A Docteur Fabien DIOMANDE : Médecin épidémiologiste, à la Division des Maladies Bactériennes CDC Atlanta USA, Coordonnateur de l'étude de Portage, pour avoir donné votre accord pour le choix de ce thème ;

A Docteur Isaïe MEDAH: Médecin de Santé Publique, Directeur de la Lutte contre la Maladie, pour avoir mis à notre disposition les données nationales de la surveillance épidémiologique des méningites;

A Mr Flavien Honore AKE : Gestionnaire des données dans l'étude de portage, pour votre disponibilité et votre coopération ;

A toute l'équipe de l'étude de portage (Kaya Bogodogo et Dandé) pour votre bonne collaboration ;

Aux agents du Service de Surveillance Epidémiologique, pour votre bonne collaboration ;

A l'ensemble du personnel du Laboratoire National de Santé Publique particulièrement, celui de la Biologie Médicale;

A la population des Districts Sanitaires de Bogodogo, de Kaya et de Dandé et à tous ceux qui ont accepté participer à cette Etude ;

A tous ceux qui ont apporté des corrections à ce document ;

A tous les parents et amis, pour leurs soutiens et leurs prières.

TABLE DES MATIERES

<i>Dédicaces</i>	i
<i>Remerciements</i>	ii
TABLE DES MATIERES	vi
LISTE DES FIGURES.....	ix
LISTE DES TABLEAUX	x
SIGLES ET ABBREVIATIONS	xi
RÉSUMÉ	xiii
ABSTRACT	xv
INTRODUCTION GENERALE	1
JUSTIFICATION DE L'ETUDE	4
OBJECTIFS	6
OBJECTIF GENERAL.....	6
OBJECTIFS SPÉCIFIQUES	6
PREMIERE PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	7
I- CHAPITRE I : SITUATION DES L'EPIDEMIES DE MENINGITE A MENINGOCOQUE	8
I.1. Situation mondiale des sérogroupes responsables des épidémies de méningite	8
I.2. Système de surveillance de la méningite bactérienne au Burkina Faso	10
I.2.1. Surveillance de Routine.....	11
I.2.2 Surveillance renforcée.....	11
I.2.3 Surveillance cas par cas des méningites.....	12
II- CHAPITRE II : GENERALITES SUR <i>NEISSERIA MENINGITIDIS</i>	14
II.1. HISTORIQUE.....	14
II.2. EPIDEMIOLOGIE.....	15
II.3. Caractères bactériologiques.....	17
II.3.1. Morphologie	18
II.3.2-Culture.....	18

II.3.3. Caractères biochimiques	19
II.3.4. Caractères antigéniques	20
II.3.5. Immunité	22
II.3.6. Habitat	22
II.3.7. Facteurs de transmission et le risque.....	22
II.3.8. Physiopathologie	24
II.3.9. Conditions favorables aux épidémies.....	29
II.3.10. Les manifestations cliniques.....	29
II.3.11. Diagnostic bactériologique	30
II.3.12. Traitement.....	36
DEUXIEME PARTIE : TRAVAUX EFFECTUES.....	41
III- CHAPITRE III : MATERIEL ET MÉTHODES	42
III.1. CADRE D'ÉTUDE.....	42
III.1.1. Organisation et fonctionnement des structures de soins et des laboratoires dans le cadre de la surveillance des méningites.....	44
III.1. 2. Centres Cibles	45
III.2. TYPE ET PERIODE DE L'ETUDE	50
III.3. ÉCHANTILLONNAGE.....	51
III.3.1. Pour le portage méningocoque	51
III.3.2. Pour les cas de méningites cérébrospinales.....	53
III. 4. COLLECTE DES DONNEES	53
III.4 .1. Pour le portage pharyngé du méningocoque.....	53
III. 4.2 Pour les cas de méningite cérébrospinale.....	53
III. 5. ANALYSE AU LABORATOIRE.....	54
III.6. Analyse des données et les traitements statistiques	54
III.6.1. Analyse des données	54
III.6.2. Analyses statistiques	55
III.7. CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	55

TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET DISCUSSIONS	56
IV- CHAPITRE IV : RÉSULTATS ET DISCUSSIONS	57
IV.1. RESULTATS	57
IV.1.1. Résultats de la première étude	57
IV.1.2. Résultats de la deuxième étude	62
IV-1-3 Résultats de la troisième étude	70
IV.2. DISCUSSION GENERALE	74
IV.2.1. Discussion de la première étude:	75
IV.2.2. Discussion de la deuxième étude:	77
IV.2.3. Discussion de la troisième étude:	81
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	85
CONCLUSION GENERALE	86
PERSPECTIVES.....	87
BIBLIOGRAPHIE.....	88
WEBOGRAPHIE	101
LISTE DES ARTICLES DE LA PRESENTE THESE	102
AUTRES PUBLICATIONS RÉALISÉES.....	103

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Distribution des sérogroupes majeurs de <i>N. meningitidis</i> (d'après Harrison et al. 2009).	10
Figure 2: Ceinture africaine de la méningite montrant en rouge les pays hyper endémiques.	17
Figure 3: Morphologie de <i>Neisseria meningitidis</i>	18
Figure 4: Aspect des colonies de <i>N. meningitidis</i> sur la gélose chocolat.	19
Figure 5: Résultats des tests biochimiques.	20
Figure 6: Etapes de l'infection par <i>N. meningitidis</i> (d'après Virji, 2009).	28
Figure 7: Représentation schématique de certains constituants de la membrane externe de <i>N. meningitidis</i> permettant l'interaction avec la cellule hôte (d'après Virji, 2009).	28
Figure 8 : Les aspects macroscopiques du LCR.....	31
Figure 9: Diplocoques à Gram négatif	33
Figure 10: Identification des espèces du genre <i>Neisseria</i>	33
Figure 11: Détermination des zones climatiques en fonction des isohyètes	43
Figure 12 : Répartition géographique des trois districts sanitaires inclus dans l'étude	46
Figure 13: District sanitaire de Bogodogo.....	47
Figure 14 : District sanitaire de Kaya.....	48
Figure 15: District sanitaire de Dandé.....	49
Figure 16 : Répartition des sérogroupes de Nm dans les trois districts sanitaires avant la vaccination	65
Figure 17: Répartition des sérogroupes de Nm chez les personnes souffrantes de MCS dans les trois districts sanitaires avant la vaccination	66
Figure 18: Répartition du portage des sérogroupes de Nm dans les trois districts sanitaires après la vaccination	68
Figure 19: Répartition des sérogroupes de Nm chez les malades dans les trois districts sanitaires après la vaccination.....	69

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Les antibiotiques applicables à la chimioprophylaxie des méningococcies. (WHO/EMC/BAC/98.3).....	38
Tableau II : Caractéristiques de la population d'étude.....	58
Tableau III : Evolution de la prévalence du portage des <i>N. meningitidis</i> des sérogroupes X et Y à Kaya (Burkina Faso) en fonction rounds.....	59
Tableau IV : Facteurs de risque pour le portage de <i>N. meningitidis</i> séro groupe X.....	60
Tableau V : Facteurs de risque pour le portage de <i>N. meningitidis</i> séro groupe Y.....	61
Tableau VI: Taux de portage du méningocoque dans les trois districts sanitaires avant la vaccination.	64
Tableau VII : Taux de portage du méningocoque dans les trois districts sanitaires après la vaccination.	67
Tableau VIII : Répartition des cas de méningites, de décès et de la létalité selon l'année (N=88 057 ; source : Direction de la lutte contre la maladie).....	71
Tableau IX : Répartition des germes en fonction de l'année (N =5775).....	72
Tableau X : Répartition des germes en fonction des régions sanitaires du Burkina Faso de 2005 à 2014.....	73

SIGLES ET ABBREVIATIONS

BGN :	Bacilles à Gram Négatif
BNDT :	Base Nationale de Données Topographiques
DEP :	Direction des Etudes et de la Planification
MS :	Ministère de la Santé
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention
CMA :	Centre Médical avec une Antenne Chirurgicale
CHR :	Centre Hospitalier Régional
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CSPS :	Centre de Santé et de Promotion Sociale
DGP :	Diplocoques à Gram Positif
DGN :	Diplocoques à Gram Négatif
DLM :	Direction de la Lutte contre la Maladie
γGT :	Gamma Glutamyl Transférase
GPS:	Global Positioning System
Hib :	<i>Haemophilus influenzae</i> sérogroupe b
IGB:	Institut Géographique du Burkina
IIM :	Infections invasives à méningocoque
IL-1 :	Interleukin-1
LCR :	Liquide céphalorachidien
LPS :	Lipo-polysaccharide
MCP :	Membrane cofactor <i>protein</i> (CD46)
MCS:	Méningite cérébro-spinale
MVP :	Meningitis Vaccine Project
NIPH:	Norwegian Institute of Public Health
Nm:	<i>Neisseria Meningitidis</i>

NmA:	<i>Neisseria Meningitidis serogroupe A</i>
NmB:	<i>Neisseria Meningitidis serogroupe B</i>
NmC:	<i>Neisseria Meningitidis serogroupe C</i>
Nm X:	<i>Neisseria Meningitidis sérogroupe X</i>
NmY:	<i>Neisseria Meningitidis serogroupe Y</i>
NmW:	<i>Neisseria Meningitidis sérogroupe W</i>
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ONPG:	Ortho-nitrophenyl-β-galactoside
PCR :	Polymerase Chain Reaction
PEV :	Programme Elargi de Vaccination
Spn :	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
TI :	Trans-Isolate
TLOH :	Télégramme Lettre Officiel Hebdomadaire
TNFα:	Tumor Necrosis Factor alpha
VCN :	Vancomycine, Colistine, Nystatine.
ZCIT :	Zone de convergence inter-tropicale

RÉSUMÉ

Notre travail visait à évaluer l'impact du vaccin conjugué A, le MenAfriVac, sur les survenues des cas cliniques de MCS et du portage du NmA et éventuellement de ceux associés aux autres sérogroupes fréquents au Burkina Faso pour une amélioration de la stratégie de lutte contre la méningite à méningocoque.

Outre le méningocoque séro groupe A qui est l'agent épidémiogène habituel dans la ceinture africaine de la méningite cérébrospinale, d'autres sérogroupes de méningocoque sont responsables d'épidémies dans cette zone.

Ainsi la première étude a permis de déterminer la prévalence du portage asymptomatique des sérogroupes X et Y dans le district sanitaire de Kaya avant la vaccination de masse par le MenAfriVac. En effet, sur un total de 6.686 prélèvements pharyngés, 419 Nm (6,27%) ont été identifiés. Les sérogroupes Y et X étaient dominants avec des fréquences respectives de 3,19% et de 1,05%. Le portage global était plus élevé pendant la saison sèche que pendant la saison des pluies.

La seconde étude avait pour objectif de déterminer l'effet du vaccin conjugué A, MenAfriVac, sur le portage du *Neisseria meningitidis* (Nm) et sur la méningite cérébrospinale dans trois districts sanitaires (Bogodogo, Kaya, et Dandé) du Burkina Faso.

En effet, le Nm a été identifié dans 680 des 23 885 prélèvements de gorge avant la vaccination soit 2,84% et le NmY était le séro groupe dominant (1,87% des Nm). Au cours de la même période (2009 et 2010), 891 cas suspects de méningites ont été notifiés dans les trois districts sanitaires ; le NmX (3,70%) était le séro groupe le plus fréquemment identifié.

Après la vaccination, 1117 Nm (6,42%) ont été identifiés sur les 27 245 prélèvements pharyngés qui ont été réalisés et le NmX était le séro groupe dominant (4,42% des Nm isolés). De 2011 à 2013, 965 cas suspects de méningites ont été enregistrés dans les trois districts sanitaires de l'étude; 91 étaient liés au Nm (9,43%) et le séro groupe NmW était le plus fréquent (52 cas, soit 5,38%).

Pour mieux apprécier l'évolution des sérogroupes de méningocoque plusieurs années après l'introduction de MenAfriVac sur les MCS, la troisième étude a été initiée. Elle avait pour objectif d'analyser les données de la surveillance épidémiologique des méningites des dix (10) dernières années afin de dégager les profils des germes à risque pour un renforcement des stratégies de prévention. De nos résultats, il ressort que 88 057 cas suspects de méningites bactériennes aiguës, ont été enregistrés dont 9134 décès. Parmi les cas confirmés au laboratoire, 56,79% étaient des *Neisseria meningitidis* et NmW occupait la première position avec 58,84% suivi du NmA 23,11% et du NmX 18%.

La situation épidémiologique du Burkina Faso, hétérogène tant sur le plan géographique que sur le plan temporel accuse une modification importante : l'émergence de NmX et la réémergence de NmW. Ce constat suggère fortement qu'en plus du renforcement de la surveillance ; il est impératif de mettre au point un vaccin trivalent conjugué couvrant le NmA, le NmX et NmW.

Mots clés: *Neisseria meningitidis*, Sérogroupes A W et X, Méningite cérébrospinale, Portage du méningocoque, MenAfriVac.

ABSTRACT

Our work aimed to assess the impact of conjugate vaccine A, the MenAfriVac, on occurrence on clinical cases of cerebrospinal meningitidis as well as on NmA serogroups carriage and eventually, on cases and carriage associated with other common serogroups in Burkina Faso, in order to contribute to improving meningococcal meningitis prevention and control strategy.

Beside serogroup A meningococcus that is the usual epidemiogenic agent found in the African belt cerebrospinal meningitis, other serogroups of meningococcal are responsible for epidemics in this area.

So, the first study determined the prevalence of asymptomatic carriage of serogroups Y and X prior to mass vaccination with MenAfriVac. Indeed, out of a total of 6686 throat swabs, 419 Nm (6, 27%) were identified. Serogroups Y and X were dominant with respective frequencies of 3, 19% and 1, 05%. The overall carriage was higher during the dry season than during the rainy season.

The second study aimed to determine the effect of conjugate vaccine A, MenAfriVac, on asymptomatic carriers of *Neisseria meningitidis* (Nm) as well as on cerebrospinal meningitis in three health districts (Bogodogo, Kaya, and Dandé) of Burkina Faso.

Indeed, the Nm was identified in 680 out of the 23 885 throat swabs before vaccination equivalent to 2,84 % and the NmY was the dominant serogroup (1,87 % of Nm). During the same period (2009 and 2010), 891 suspected cases of meningitis have been reported in the three health districts; NmX (3,70 %) was the most frequently identified serogroup.

After vaccination, 1117 Nm (6, 42%) was identified on a total of 27 245 throat swabs that have been made; and NmX was the dominant serogroup (4, 42% of Nm isolated). From 2011 to 2013, 965 suspected cases of meningitis were reported in the three health districts where our study has been conducted; Were linked to 91 Nm (9,43%) and serogroup NmW was most common (52 cases, or 5,38%).

In order to better appreciate the evolution of meningococcal serogroups several years after the introduction of MenAfriVac, the third study has been initiated. It aimed to

analyze ten (10) years meningitis data of epidemiological surveillance in order to identify profiles of germs at risk for strengthening prevention strategies. From our results, it appeared that 88 057 suspected cases of acute bacterial meningitis have been recorded and 9134 deaths occurred. Of the laboratory confirmed cases, 56, 79% were *Neisseria meningitides* and NmW lead the first position with 58, 84%, followed by NmA (23, 11%) and NmX (18%).

The epidemiological situation of Burkina Faso; heterogeneous both geographically and temporally shows a significant change: the emergence and re-emergence of NmX NmW. This finding strongly suggests that in addition to strengthening surveillance , it is imperative to develop conjugated trivalent vaccine covering NmA the NmX and NmW .

Key words: *Neisseria meningitidis*, Serogroups A W and X, Meningococcal meningitis, Meningococcal carriage, MenAfriVac.

INTRODUCTION GENERALE

La méningite à méningocoques constitue un problème réel de santé publique, notamment en Afrique subsaharienne dans la zone appelée ceinture de la méningite de Lapeyssonnie. Cette zone s'étend du Sénégal à l'Ethiopie avec une population estimée à environ 500 millions d'habitants (Lapeyssonnie, 1963).

Dans les pays situés dans cette zone, on observe chaque année en saison sèche une recrudescence des cas de méningites donnant un fond endémique élevé (Greenwood et *al.*, 1999).

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le nombre de cas de méningites dans le monde au cours des 15 dernières années est estimé à plus de 700.000 avec un taux de létalité supérieur à 10% et une proportion considérable de séquelles atteignant parfois 20%. Ces méningites sont dues le plus souvent à des méningocoques des sérogroupes A, W et X.

Dans un rapport de la Direction de la lutte contre la maladie (DLM), sur la période de 2003 à 2009, le Burkina Faso a notifié 78.518 cas de méningites dont 8.568 (11%) cas de décès. Parmi ces décès, 5.569 (65%) étaient dus à *Neisseria meningitidis* du groupe A (NmA).

De 2010 à 2012, NmX a été responsable d'épidémies de méningite au Burkina Faso et en 2011 il représentait 59% des cas confirmés de méningite à méningocoque dans le pays (<http://www.searo.who.int/entity/emergencies/documents/who-meningitis>). Les taux de létalité de méningites liés à ce séro groupe étaient aussi élevés que ceux rapportés pour le NmA, et les enfants âgés de 1-9 ans constituaient le groupe le plus touché (Micoli et *al.*, 2013).

Les mécanismes conduisant à la propagation des infections liées aux méningocoques et aux épidémies de méningites à méningocoque restent inconnus. Les taux de portages asymptomatiques peuvent atteindre 15% en Afrique pendant les périodes

épidémiques (Osuorah et *al.*, 2015 ; Blakebrough et *al.*, 1982). Les conditions environnementales présentes dans la zone de la ceinture de la méningite de l'Afrique subsaharienne au cours de la saison sèche, en l'occurrence une température élevée , une très faible humidité, et l'harmatan (un vent poussiéreux et sec asséchant et fragilisant les muqueuses qui souffle du Sahara) et les co-infections respiratoires liées à la dégradation des défenses des muqueuses sont considérées comme des facteurs contribuant à l'amélioration de la sensibilité à la maladie méningococcique (Chippaux et *al.*, 2008). Plusieurs études ont prouvé l'importance de la dynamique du portage asymptomatique chez les individus et dans les communautés ainsi que l'effet de la saison sur la colonisation des méningocoques (Greenwood et *al.*, 1984 ; Leimkugel et *al.*, 2009 ; Marcus et *al.*, 2013).

Au cours des quatre dernières décennies, le contrôle des épidémies des méningites dans la ceinture africaine de la méningite était essentiellement axé sur la vaccination réactive avec un vaccin polysaccharidique lorsque l'incidence des cas dans une zone administrative donnée passait à un seuil d'incidence critique (Groupe de travail de l'OMS 1998). Ce vaccin polysaccharidique est efficace en période d'épidémie ; cependant il induit une protection de durée limitée, moins efficace chez les enfants de moins de deux ans, et a peu ou pas d'impact sur le portage asymptomatique (Greenwood et *al.*, 1984). Des vaccins conjugués ont été développés en liant les polysaccharides à une protéine – support ; ceux-ci sont susceptibles d'être plus efficaces dans la prévention des épidémies car ils induisent une mémoire immunologique et diminuent le portage pharyngé (Leimkugel et *al.*, 2009).

En prélude à l'introduction du vaccin conjugué A, le Burkina Faso a initié une étude de portage oro-pharyngé de méningocoques dans trois districts sanitaires (Bogodogo, Dandé et Kaya). Après la vaccination, d'autres études de portage ont été réalisées dans ces mêmes districts sanitaires.

En effet en Décembre 2010, le vaccin anti-méningococcique A, le MenAfriVac a été introduit au Burkina Faso à travers un programme de vaccination de masse pour réduire la survenue des cas et des épidémies liées au sérogroupe A qui est l'agent

épidémiogène habituel dans la ceinture africaine de la méningite cérébrospinale.

Au regard des résultats obtenus ailleurs dans le monde avec l'utilisation des vaccins conjugués anti-méningococciques, l'hypothèse de base a été que le MenAfriVac devrait impacter aussi sur le portage et la survenue des méningites dues au NmA au Burkina Faso.

JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Notre travail visait à évaluer l'impact du vaccin conjugué A, le MenAfriVac, sur les survenues de cas cliniques de MCS et du portage du NmA et éventuellement sur les survenues de méningite et portage associés aux autres sérogroupes fréquents au Burkina Faso.

L'hypothèse principale de notre étude était que la vaccination avec MenAfriVac a empêché les survenues de cas cliniques de MCS et du portage du NmA et éventuellement les survenues de méningite et portage associés aux autres sérogroupes fréquents au Burkina Faso.

Pour ces travaux de recherche, nous avons effectué trois études qui se déclinent comme suit :

Première étude : l'objectif de cette première étude était de suivre l'évolution de deux autres sérogroupes de méningocoques en l'occurrence X et Y en période pré vaccinale dans le district sanitaire de Kaya. En effet NmA fait partie des six sérogroupes les plus épidémiogènes rencontrés dans le monde (NmA, NmW, NmX, NmY, NmB, NmC) et est le séro groupe épidémiogène habituellement rencontré au Burkina Faso presque chaque année. Un vaccin conjugué MenAfriVac a été de ce fait développé pour ce séro groupe. Il nous a paru intéressant d'étudier le portage asymptomatique des sérogroupes NmX et NmY avant l'introduction du vaccin conjugué MenAfriVac et éventuellement évaluer leurs profils après la vaccination. Ces deux sérogroupes jusqu'à cette période n'avaient jamais causé d'épidémie au Burkina Faso. Notre première étude a porté sur l'évolution du portage des sérogroupes NmX et NmY avant la vaccination dans le district sanitaire de Kaya.

Deuxième étude : l'objectif de cette deuxième étude était d'évaluer l'effet du vaccin conjugué A, le MenAfriVac, sur les cas de MCS et sur le portage. En effet l'une des propriétés des vaccins conjugués, communément décrite dans la littérature est de pouvoir agir aussi bien sur les souches de portage que sur les souches invasives. La

deuxième étude visait à déterminer l'action de MenAfriVac sur ces deux types de souches du séro groupe A et aussi sur les souches des autres sérogroupe épidémiogènes notamment le NmX et le NmW.

Troisième étude : l'objectif de cette troisième étude était de suivre l'évolution des sérogroupe de méningocoque au cours des dix dernières années. En effet les épidémies de méningites à méningocoques évoluent généralement de façon cyclique. Habituellement les grandes épidémies se manifestent tous les 5 à 10 ans. C'est pour apprécier l'évolution des épidémies au cours des 10 dernières années et déterminer le profil épidémiologique des germes en cause dans les épidémies de méningites au cours de plusieurs années à l'issue de la vaccination de masse par le MenAfriVac que la troisième étude a été initiée.

OBJECTIFS

OBJECTIF GENERAL

Evaluer l'impact du vaccin conjugué MenAfriVac sur la survenue des cas de méningites cérébrospinales et le portage des méningocoques **potentiellement** épidémiogènes au Burkina Faso.

OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

1-Déterminer les taux de portage des méningocoques dans 3 districts sanitaires du Burkina Faso avant l'introduction du vaccin conjugué anti-méningococcique A, le MenAfriVac.

2-Identifier les méningocoques responsables de MCS dans ces 3 districts sanitaires avant l'introduction du vaccin conjugué anti-méningococcique A.

3-Déterminer les taux de portage des méningocoques dans 3 districts sanitaires du Burkina Faso après la vaccination avec le MenAfriVac.

4-Identifier les méningocoques responsables de MCS dans ces 3 districts sanitaires après la vaccination avec le MenAfriVac.

5-Déterminer l'impact de MenAfriVac sur les méningocoques de portages rhinopharyngés et sur les cas de méningites cérébrospinales dans les 3 districts sanitaires.

PREMIERE PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I- CHAPITRE I : SITUATION DES L'EPIDEMIES DE MENINGITE A MENINGOCOQUE

GENERALITES

La méningite à méningocoque, communément désignée sous le nom de méningite cérébrospinale, est due à un agent bactérien, *Neisseria meningitidis* bactérienne capable de provoquer des épidémies. Ces épidémies peuvent survenir dans n'importe quelle partie du monde. Cependant les plus grandes épidémies surviennent principalement dans la zone semi-aride de l'Afrique sub-saharienne, désignée sous le nom de “ceinture africaine de la méningite”.

En dehors des épidémies, la méningite à méningocoque sévit sous forme de cas sporadiques dans l'ensemble du monde, avec des variations saisonnières, et représente une part plus ou moins importante des méningites bactériennes endémiques. En situation non épidémique, seule l'étude au laboratoire du liquide céphalorachidien (LCR), prélevé par ponction lombaire, permet de distinguer avec certitude la méningite à méningocoque des autres méningites bactériennes.

I.1. Situation mondiale des sérogroupes responsables des épidémies de méningite

Le mot épidémie, quand il est utilisé dans le contexte de l'infection méningococcique, peut s'appliquer à différentes situations à travers le monde. Comparées aux épidémies explosives observées dans la ceinture africaine de la méningite, les épidémies européennes paraissent plutôt modérées, de même que celles survenues sur le continent américain : en effet, leur incidence la plus élevée observée sur ces deux continents est généralement inférieure au niveau endémique de certains pays africains. Ainsi, pour un pays donné, la situation épidémique peut être définie par un taux d'incidence inacceptable imposant des mesures d'urgence (WHO/EMC/BAC/98.3).

Le risque de méningococcie épidémique diffère d'un séro groupe à l'autre. Ce sont les sérogroupe A, B, C, W, X et Y qui provoquent des épidémies. Les autres sérogroupe E 29 (Z'), H, I, K, L et Z n'ont pas été associés, jusqu'à présent, à des épidémies.

Le méningocoque du séro groupe A a été historiquement la principale cause des épidémies de méningite à méningocoque, et il a été prédominant en Afrique, en Chine et en Russie (Figure1). Il a, cependant été rare en Amérique et en Europe de l'Ouest.

Le séro groupe B, généralement associé à des cas sporadiques, cependant il constitue la cause majeure d'épidémie de méningite en Europe, en Amérique, dans le Sud Est Asiatique et en Océanie (Figure1).

Le séro groupe C, cause majeure d'épidémie de méningite en Europe, en Amérique et en Océanie (Figure 1).

Le séro groupe Y est peu fréquent au niveau mondial. Il est souvent rencontré en Amérique du Nord (Figure 1).

Le séro groupe W est globalement peu fréquent au niveau mondial. Il a été responsable d'épidémies dans plusieurs pays (cas des pèlerinages à la Mecque). Il est capable d'entraîner de grandes épidémies, surtout en Afrique (Figure 1).

Le séro groupe X a été responsable des grandes épidémies en Afrique,

La Figure 1 illustre la distribution des sérogroupe majeurs de *N. meningitidis* dans le monde.



Figure 1: Distribution des sérogroupes majeurs de *N. meningitidis* (d'après Harrison et al. 2009).

La ceinture méningée est indiquée en gris sur la carte ainsi que les principaux sérogroupes (A, B, C, X, Y et W) recensés sur les différents continents.

I.2. Système de surveillance de la méningite bactérienne au Burkina Faso

Au Burkina Faso, la surveillance de la méningite a connu des évolutions au fil du temps. Cette dynamique dans les stratégies de surveillance traduit la dynamique de l'épidémiologie des méningites, des germes qui y sont associés et surtout le souci de prévenir les épidémies de méningites et d'apporter, une riposte adéquate afin de circonscrire le plus efficacement possible les foyers épidémiogènes.

Les stratégies essentielles de surveillance au Burkina Faso se présentent comme suit :
(Guide National pour la surveillance cas par cas des méningites bactériennes au Burkina Faso)

I.2.1. Surveillance de Routine

La surveillance de routine représente la première stratégie de surveillance des méningites bactériennes en vigueur au Burkina Faso. Elle consiste en la détection et la notification passive des cas suspects de méningites enregistrés dans les formations sanitaires. Les cas suspects sont détectés sur la base d'une définition standard de cas par les agents de santé. La notification des cas se fait en général de façon hebdomadaire des formations sanitaires périphériques vers les districts sanitaires, et des districts vers les régions sanitaires et le niveau central par le Télégramme Lettre Officiel Hebdomadaire (TLOH). Après compilation des données cumulées de la semaine écoulée et une analyse sommaire au niveau des districts, les données sont transmises vers l'échelon supérieur. La confirmation par le laboratoire est souhaitable, mais n'est pas une exigence dans ce type de surveillance. Les taux de promptitude et de complétude des districts sanitaires dans la transmission des données sont les deux indicateurs essentiels de la performance de ce type de surveillance.

I.2.2 Surveillance renforcée

Approche plus active que la précédente, la surveillance renforcée a été introduite au Burkina Faso en 2003, en plus de la surveillance de routine. Elle consiste à détecter activement les cas suspects de méningite et à confirmer par le laboratoire les germes en cause en vue de prendre à temps les mesures de santé publique appropriées lors d'une épidémie de méningite.

En plus de la définition standard de cas, ce système utilise des seuils hebdomadaires d'intervention notamment le seuil d'alerte et le seuil épidémique. Ces seuils correspondent à des taux d'incidence (ou taux d'attaque) hebdomadaires, calculés pour chaque district et pour une population de taille comprise entre 30 000 et 100 000 habitants. Mais si le district a une population de très grande taille, celui-ci est subdivisé en zones de surveillance. Le seuil d'alerte correspond à un taux d'attaque hebdomadaire de 5 cas pour 100 000 habitants. Le seuil épidémique correspond à un taux d'attaque hebdomadaire de 10 cas pour 100 000 habitants.

Quand un district ou une zone de surveillance atteint le seuil d'alerte, il faut procéder au prélèvement des LCR, à leurs acheminements pour la confirmation des germes par le laboratoire et les cas sont alors enregistrés sur une liste descriptive des cas. L'information est ensuite transmise à l'échelon supérieur (niveau régional ou central) et la surveillance est renforcée en vue d'agir à temps au cas où le district entrerait en épidémie.

I.2.3 Surveillance cas par cas des méningites

Avec l'introduction du nouveau vaccin conjugué A contre la méningite, le Burkina Faso a adopté la stratégie de la surveillance basée sur les cas de méningite.

Cette approche qui vient en complément des deux précédentes, met l'accent sur la confirmation bactériologique des cas aux laboratoires.

Elle consiste à détecter et à confirmer systématiquement par le laboratoire chaque cas suspect de méningite. Dans ce cas on n'attend pas l'atteinte du seuil d'alerte ou du seuil épidémique pour l'intervention. La confirmation par le laboratoire se fait cas par cas (chaque fois qu'un cas est détecté). Le but est d'établir le profil épidémiologique et bactériologique de chaque cas. Une fiche de notification individuelle recueillant les données minimales sur chaque cas est remplie. Une investigation de chaque cas confirmé de méningocoque A, de son entourage et de son environnement est systématiquement entreprise. Il est très important de savoir l'âge du cas confirmé et son statut vaccinal par rapport à la méningite à méningocoque A en vue d'évaluer l'efficacité et l'impact de ce vaccin.

La mise en place de la stratégie de surveillance cas par cas de la méningite est initialement recommandée pour les pays ayant conduit des campagnes de vaccination de masse avec le nouveau vaccin conjugué anti-méningococcique A (MenAfriVac). Elle est également recommandée aux pays qui ont déjà introduit le vaccin Hib ou Pneumocoque dans leur programme de vaccination systématique (PEV de routine). Normalement, après une campagne de vaccination de masse avec le MenAfriVac de

bonne qualité, le nombre de cas devrait être réduit de façon drastique et il ne devrait plus y avoir que peu de cas de méningites dus à ce sérogroupe A.

Dans un système de surveillance cas par cas, le laboratoire joue un rôle fondamental. Il doit être placé au premier plan, car il est responsable de la confirmation de tous les cas suspects. Le laboratoire contribue à faire la classification finale des cas de méningites. Il permet également d'aider le clinicien dans le diagnostic étiologique avec d'autres syndromes méningés fébriles et de proposer un traitement adapté au cas.

Les cas sont classés selon les définitions de cas de l'OMS :

- Un cas suspect de méningite est défini comme l'apparition brutale de fièvre (> 38.5 C rectale ou 38.0 C axillaire) et un des signes suivants: raideur de la nuque, altération de la conscience ou tout autre signe méningé ou, chez le nourrisson, une fontanelle bombée.
- Un cas probable de méningite bactérienne est un cas suspect chez qui la ponction lombaire ramène un LCR d'aspect louche, trouble, purulent ou xanthochromique ; ou la présence de diplocoques à Gram positif (DGP), de diplocoques à Gram négatif (DGN) ou de bacilles à Gram positif (BGP) à l'examen au Gram, ou si le compte de leucocytes est >10 cellules/mm³.
- Un cas confirmé de méningite est un cas suspect ou probable de méningite dans lequel *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae* de type b ou *Streptococcus pneumoniae* est détecté en culture ou par Polymerase Chain Reaction (PCR) dans le liquide céphalorachidien.

II- CHAPITRE II : GENERALITES SUR *NEISSERIA MENINGITIDIS*

II.1. HISTORIQUE

Depuis le XIXème siècle, l’Afrique est le continent le plus touché par les épidémies et les cas de méningites bactériennes (Greenwood, 1999). Les bactéries ont été apportées d’Europe, où la première épidémie de méningite a été déclarée à Genève en 1805, via les troupes françaises basées en Algérie (Chalmers et *al.*, 1916).

En 1887, Wiechselbaum, à Vienne découvre des diplocoques en grain de café à Gram négatif dans le LCR des sujets atteints de méningite purulente et découvre son pouvoir pathogène expérimental chez la souris. Depuis cette découverte, *N. meningitidis* a été identifié dans le monde entier comme cause de la méningite épidémique méningococcique encore appelée méningite cérébrospinale (Sejvar et *al.*, 2005).

La propagation de la maladie dans les pays sahéliens a pu se faire grâce aux pèlerins qui voyageaient du Sahel en direction de la péninsule arabique ou encore par les soldats, à travers les guerres entre colonies qui impliquaient des volontaires sahéliens combattant les forces Anglo-Egyptiennes au début du vingtième siècle (Greenwood, 2006).

Les premières épidémies de méningite méningococcique en Afrique Subsaharienne datent approximativement de 100 ans (Sejvar et *al.*, 2005). Des manifestations épidémiques massives ont été notées dans les pays de la ceinture méningitique à partir des années 1980, ces épidémies ont touché les pays tels que le Bénin, le Burkina Faso, la Gambie, le Ghana, le Mali, le Niger, le Nigéria, le Sénégal, le Tchad, le Togo, l’Ethiopie et le Soudan. Ce sont ces deux derniers pays qui, de 1987 à 1989, ont été les plus sévèrement affectés, avec plus de 30.000 cas rapportés au Soudan en 1988, année de l’incidence maximale, et plus de 40.000 cas rapportés en Ethiopie en 1989. La vague épidémique a déferlé ensuite sur l’Afrique occidentale, notamment au Niger (plus de 25.000 cas déclarés en 1995, plus de 16.000 en 1996), au Nord-Nigéria (plus de 105.000 cas déclarés en 1996), au Burkina Faso (plus de 40.000 cas déclarés en

1996, plus de 20.000 en 1997), et au Mali (plus de 7.000 cas déclarés en 1996, plus de 10.000 en 1997). C'est dans cette même période, vers la fin des années 1980 et au début des années 1990, que des épidémies ont atteint d'autres pays d'Afrique, en dehors des territoires traditionnellement affectés tels que : le Burundi, le Kenya, l'Ouganda, la République centrafricaine, la République-Unie de Tanzanie, le Rwanda, et la Zambie. S'il s'agit bien là de nouveaux aspects épidémiologiques de la méningite à méningocoque, ceux-ci pourraient résulter de changements climatiques, avec extension des zones arides. Il peut également s'agir de la mobilité accrue des populations, qu'il s'agisse de déplacements volontaires ou de mouvements de réfugiés provoqués par les guerres et autres catastrophes. Ces épidémies peuvent aussi refléter l'introduction d'une nouvelle souche de méningocoque dans une population réceptive (WHO/EMC/BAC/98.3).

II.2. EPIDEMIOLOGIE

On estime que *N. meningitidis* infecte 500 000 personnes annuellement à l'échelle mondiale et qu'au moins 10 % des cas se soldent par un décès (Brigham et al., 2009). L'incidence mondiale de la méningite à méningocoques endémique se chiffre entre 0,5 et 5 cas pour 100 000 habitants (Brigham et al., 2009). Les sérogroupes A, B, C, X, W et Y sont responsables de 90 % des cas de méningite à méningocoques à l'échelle mondiale. Le taux d'incidence le plus élevé est associé au séro groupe A, qui cause d'importantes épidémies dans la « ceinture de méningite » de l'Afrique subsaharienne.

Cette ceinture africaine de la méningite (Figure 2) définie par Lapeyssonnie, s'étend de l'Ethiopie, à l'Est au Sénégal, à l'Ouest et couvre principalement les régions recevant de faibles pluviométries, classiquement entre 300 mm et 1.100 mm de pluies annuelles. Dans cette zone, des cas sporadiques sont observés selon un cycle annuel saisonnier, alors que de grandes épidémies éclatent certaines années, de façon irrégulière. On y dénombre environ 1 000 cas pour 100 000 habitants et une mortalité d'environ 75 % chez les sujets qui ont moins de 15 ans lors des épidémies (Stephens et al. 2007). Les pays inclus dans la ceinture africaine de la méningite sont les suivants :

Bénin, Burkina Faso, Nord-Cameroun, Éthiopie, Gambie, Ghana, Mali, Niger, Nord-Nigéria, Sénégal, Soudan et Tchad. Dans ces pays, l'incidence de la méningite a été estimée, pour la période d'une vingtaine d'années comprise entre 1970 et 1992, à 800.000 cas environ (WHO/EMC/BAC/98.3). Ainsi, la dernière vague importante est survenue entre 1996 et 1997 et a touché plus de 220 000 personnes dans une dizaine de pays (<http://www.who.int/wer/2007/wer8210>).

De nombreuses épidémies sont survenues depuis 1985 hors des limites traditionnelles de la ceinture de la méningite (Varaine *et al.*, 1997 ; WHO 1997). Cette extension se manifeste à la fois aux marges de la ceinture de la méningite qui s'élargit progressivement en s'installant dans des zones jusqu'alors peu concernées (Diallo *et al.*, 2001) et à distance de cette marge, dans des pays éloignés de la ceinture de la méningite, comme le Rwanda ou la Tanzanie, qui ne connaissaient pas ce type d'épidémies auparavant. Les changements climatiques, notamment la désertification, pourraient expliquer l'extension de proximité. Les migrations humaines, tout particulièrement en saison sèche – saison de transmission maximale – seraient à l'origine de la dissémination à distance de la bactérie.

En dehors des épidémies, au moins 1,2 millions de cas de méningites bactériennes se produisent chaque année selon les estimations de l'OMS, dont 135000 mortels. Environ 500000 de ces cas et 50000 de ces décès sont imputables aux méningocoques. Vu le taux élevé de létalité de ces méningites bactériennes, le diagnostic, pour une prise en charge adéquate des cas s'impose donc en urgence (WHO/EMC/BAC/98.3).

L'incidence des méningites à méningocoque dans les pays industrialisés est située entre 2,5 et 10 pour 100 000 habitants alors qu'elle est dix fois plus élevée dans les pays en développement. Les deux tiers de ces méningites surviennent chez des enfants âgés de moins de 5 ans (Stephens *et al.*, 2007).

La Figure 2 illustre la ceinture africaine de la méningite montrant en rouge les pays hyper-endémiques.

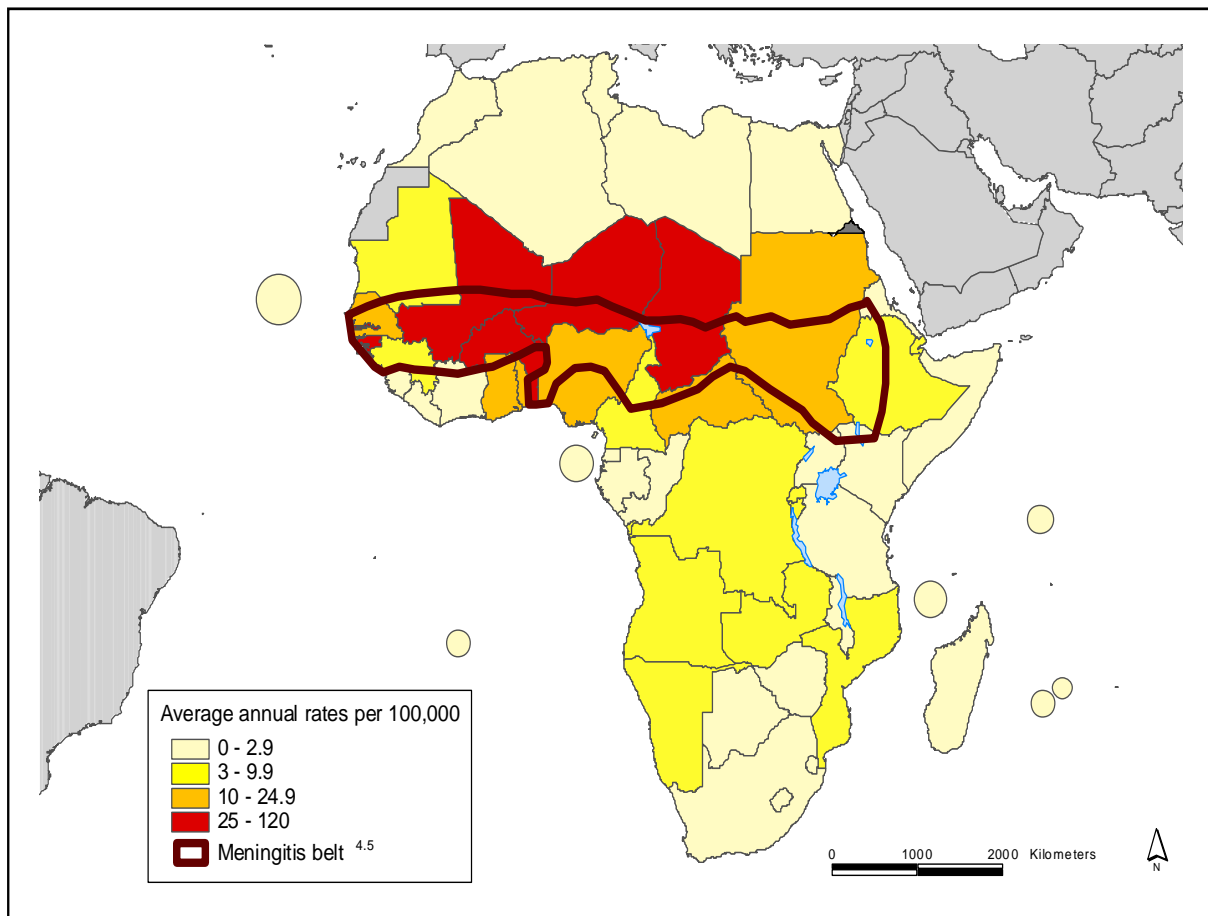


Figure 2: Ceinture africaine de la méningite montrant en rouge les pays hyper endémiques.

(<http://www.itg.be/itg/GeneralSite/MedServ/pg/images/kaart%20meningo%202011%20kleur%20def.jpg>) janvier 2015

II.3. Caractères bactériologiques

Cette espèce bactérienne dénommée méningocoque ou *Neisseria meningitidis* est l'agent de la méningite cérébrospinale.

C'est un coque à Gram négatif ; aérobic strict, asporulé, non mobile, encapsulé et non acido-résistant, qui a la forme de haricot microscopique (Ryan et *al.*, 2004 ; Ala'Aldeen et *al.*, 2006).

C'est un germe très fragile (froid, dessiccation) ainsi, il convient de transporter les prélèvements très rapidement au laboratoire.

II.3.1. Morphologie

N. meningitidis est un diplocoque à Gram négatif en grains de café. Des morphologies atypiques peuvent être observées en culture souvent des formes polymorphes, rondes surtout si les cultures sont âgées avec des amas mal colorés au Gram.

La Figure 3 ci-après illustre la morphologie de *Neisseria meningitidis*



Figure 3: Morphologie de *Neisseria meningitidis*

<http://www.microbes-edu.org/professionel/Neisseriades/neisseria.html> (septembre 2015)

II.3.2-Culture

Les méningocoques sont des germes exigeants. Leur croissance est favorisée par un environnement aérobic contenant 5 à 10% de CO₂, une température de 30°C à 38°C et un milieu enrichi contenant du sang principalement du sang cuit type gélose chocolat avec supplément poly vitaminique, mais ils peuvent être cultivés sur des milieux simples (Laura et *al.*, 2005).

Les méningocoques se développent lentement et craignent la concurrence microbienne. Pour favoriser leur développement et faciliter leur isolement et leur mise en évidence sur les prélèvements contaminés, on apportera aux milieux précédents un mélange d'inhibiteurs de croissance des bactéries indésirables comme la Vancomycine Colistine Nystatine ou Fungizone.

Des colonies de taille moyenne, 1 à 2 mm de diamètre, lisses, transparentes, bombées, luisantes, non pigmentées, non hémolytiques se forment sur une gélose au sang après une incubation de 24 heures à une température de 35 à 37 °C.

La Figure 4 montre l'aspect des colonies de *N. meningitidis* sur la gélose chocolat



Figure 4: Aspect des colonies de *N. meningitidis* sur la gélose chocolat.

<http://www.microbes-edu.org/professionel/Neisseriades/neisseria.html> (septembre 2015)

II.3.3. Caractères biochimiques

L'identification biochimique de cette espèce se fait sur des colonies de 24h après incubation à 37°C. En effet le méningocoque est un aérobie strict, oxydase positive, capable d'utiliser certains sucres tels le glucose, le maltose. Le méningocoque possède une gamma-glutamyl-transférase (GGT).

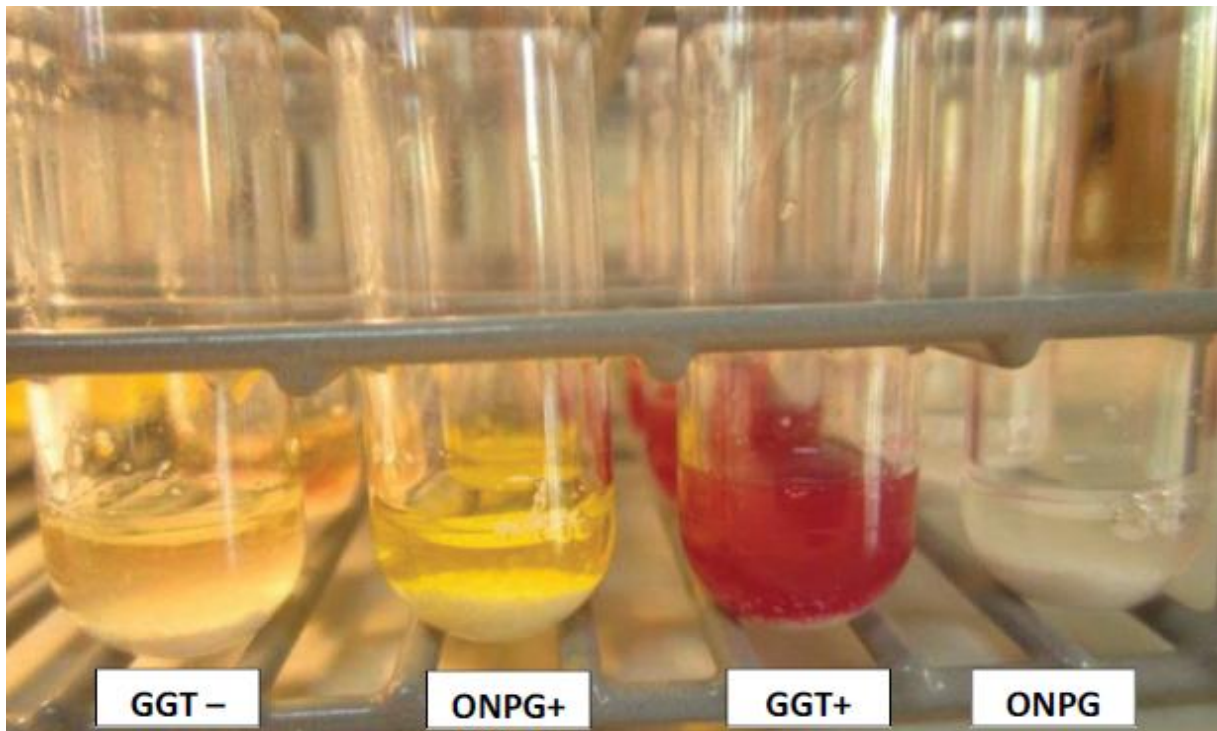


Figure 5: Résultats des tests biochimiques.

Echantillon1: GGT-/ONPG+ (*N. lactamica*). Echantillon2: GGT+/ONPG- (*N. meningitidis*).

II.3.4. Caractères antigéniques

Le méningocoque est une bactérie possédant :

-**une capsule** polysaccharidique qui permet de distinguer 12 sérogroupes A, B, C, X, Y, W, 29E (Z'), Z, H, I, K, L. Le polysaccharide capsulaire purifié est à la base du principe vaccinal. Le vaccin polysaccharide de type B n'est pas immunogène, car le polysaccharide capsulaire réagit de manière croisée avec les hydrates de carbone de l'hôte (présence d'un sucre identique au niveau du cerveau). Les polysaccharides A et C ne sont pas immunogènes avant 18 mois de vie (Laura et *al.*, 2005).

Les polysaccharides A et C ont été chacun conjugués à un peptide "porteur", permettant une vaccination contre les différents sérogroupes dès les premières semaines de vie.

La présence de ces polysaccharides capsulaires est très utile pour le diagnostic, les études épidémiologiques et la mise en place de mesures prophylactiques.

-Des Protéines de membrane externe (PME) : 5 classes de PME majeures sont individualisées sur la base de leur poids moléculaire.

PME de classe 1 : (Porine) à la base de classification en sous-types

PME de classe 2-3 : mutuellement exclusives (Porine) à la base d'une sérotypie

PME de classe 4 : rôle inconnu

PME de classe 5 : rôle dans l'adhésion et l'invasion aux cellules de l'hôte.

-Un lipopolysaccharide (LPS) : C'est l'endotoxine bactérienne. Il est différent de celui des entérobactéries. En effet, il ne comporte pas de chaîne latérale mais seulement un lipide A et un core oligosaccharidique qui peut être sialylé. Il joue un rôle important dans le choc septique. On distingue différents immunotypes : L1 à L8 retrouvés dans les sérogroupes B et C ; L9 à L11 retrouvés dans le séro groupe A

Ainsi une souche peut être définie par un séro groupe (capsule), sérotype (protéine de classe 2/3), sous-type (protéine de classe 1) et immuno-type (lipopoligosaccharide).

Exemple : *N. meningitidis* C ; 2a ; P1.2 : (Séro groupe C ; Sérotype 2a, sous type P1.2)

La survenue d'une épidémie est supposée être associée, du moins en partie, à l'introduction d'un nouveau clone dans une population sensible, ceci explique les remplacements successifs de clones (Manchanda, 2006). Un clone cellulaire est défini comme étant un ensemble de cellules identiques issues d'une même cellule originelle.

II.3.5. Immunité

Le portage des *N. meningitidis* permet le développement d'une immunité protectrice. Les adultes sont en général protégés et la maladie frappe les enfants et l'adulte jeune. Cette immunisation est de type spécifique de groupe. Avant l'âge de 6 mois, l'enfant est habituellement protégé par les anticorps maternels. Le nombre de sujets non protégés est maximal vers l'âge de 1 à 3 ans, ce qui explique le plus grand nombre de cas à cet âge (Manchanda, 2006 ; Jordens et *al.*, 2004).

Chez les sujets porteurs sains, 92% développent des anticorps contre la souche portée et 80% contre au moins une autre souche virulente par immunité croisée. Ces anticorps atteignent un taux assurant une protection environ 7 à 14 jours après l'acquisition de la souche (maximum 1 mois) (Avril, 2000).

II.3.6. Habitat

L'homme étant son l'hôte exclusif, les méningocoques sont isolés habituellement dans les prélèvements rhinopharyngés ; ils peuvent provoquer une rhinopharyngite bénigne ou un état de portage asymptomatique. L'individu peut rester porteur pendant plusieurs mois ou même des années. Dans une population normale, on trouve 5 à 10% de porteurs sains mais ce taux peut atteindre 50 à 75% dans certaines communautés denses (casernes, pensionnats)

II.3.7. Facteurs de transmission et le risque

II.3.7.1 Transmission de N. meningitidis

La muqueuse naso-oro-pharyngée de l'homme est le seul réservoir naturel de *N. meningitidis*. Les méningocoques sont transférés d'une personne à une autre par contact direct à travers des gouttelettes (gouttelettes de Pflügge). Pendant les périodes endémiques, 8 à 20% des adultes sont porteurs asymptomatiques, au niveau du nasopharynx de souches de *N. meningitidis* dont la plupart ne sont pas pathogènes

(Manchanda, 2006). Les souches de portage peuvent être encapsulés (groupables) ou non encapsulés (non groupables).

Le taux de portage des méningocoques est plus élevé dans les classes socio-économiques basses, les recrues militaires, les pèlerins, les élèves internes et les prisonniers (Manchanda, 2006 ; Djibo et *al.*, 2004 ; Burian et *al.*, 1974).

Plusieurs facteurs bactériens (facteurs de virulence) ainsi que ceux de l'hôte peuvent influencer le résultat de l'exposition à des souches de *N. meningitidis*.

II.3.7.2 Facteurs de l'hôte

N. meningitidis pénètre et colonise la muqueuse oro ou rhinopharyngée des personnes réceptives et accède à la circulation sanguine, entraînant la maladie. Chez le sujet normal, l'immunité humorale joue un rôle important dans la survenue de la maladie.

L'immunité naturelle peut se développer suite à la maladie invasive ou au portage rhinopharyngé du méningocoque, qui peut stimuler la production d'anticorps bactéricides contre la souche portée, voire induire une certaine protection croisée avec d'autres souches de méningocoque (Goldschneider et *al.*, 1969; Mueller et *al.*, 2011; Reller et *al.*, 1973). L'augmentation des taux d'anticorps avec l'âge pourrait ainsi s'expliquer par l'exposition répétée à des épisodes de portage (Trotter et *al.*, 2013). Le portage de micro-organismes non pathogènes, tels que *Neisseria lactamica*, qui induisent une immunité contre le méningocoque, pourraient aussi jouer un rôle dans le développement de l'immunité naturelle (Pollard et *al.*, 2001).

L'incidence des infections à méningocoque est plus élevée chez les enfants de 6 à 24 mois, au moment où les anticorps maternels ont disparu (Manchanda, 2006 ; Burian et *al.*, 1974). Le portage naso-pharyngé entraîne une stimulation du processus immunitaire avec production d'anticorps protecteurs.

Le déficit immunitaire confère une prédisposition à l'infection invasive à méningocoque. Les personnes avec des antécédents d'infections des voies respiratoires à *Mycoplasma pneumoniae* ou d'un virus (virus grippal A) ou ayant une maladie chronique sous-jacente comme une insuffisance hépatique, le lupus érythémateux

disséminé et le myélome multiple ont un risque accru de développer la méningite à méningocoques avec une évolution souvent très grave (Coulson et *al.*, 2007).

II.3.7.3. Facteurs bactériens

Les méningocoques sont des organismes généralement présents dans la flore commensale du rhinopharynx chez l'Homme. Seule une minorité des isolats du nasopharynx peut causer une maladie invasive.

La capsule des méningocoques leur offre une protection contre la dessiccation pendant la transmission. En outre les adhésines, tels que les pili communs et les mécanismes spécifiques à l'acquisition des éléments nutritifs, en particulier les mécanismes d'acquisition de fer de la lactoferrine humaine, de la transferrine et de l'hémoglobine, permettent de renforcer leur potentiel pathogène. D'autres éléments importants rentrant dans la virulence du méningocoque sont la libération des lipopolysaccharides (endotoxine), des protéines de membrane externe, des phospholipides et des polysaccharides capsulaires (Plant et *al.*, 2005).

L'expression de ces éléments de virulence est très variable entraînant des variations antigéniques. La bactérie peut utiliser ces mécanismes pour contourner l'immunité de l'hôte.

II.3.8. Physiopathologie

La méningococcémie et la méningite représentent les formes les plus sévères des infections invasives à méningocoque (IIM). La physiopathologie de cette infection comporte différentes étapes successives :

- colonisation et translocation de la muqueuse rhino-pharyngées vers le sang ;
- résistance aux défenses de l'organisme et multiplication dans le sang ;
- traversée de la barrière hémato-méningée et multiplication dans le LCR.

II.3.8.1-Colonisation de la muqueuse rhino-pharyngée

N. meningitidis se transmet par l'inhalation de gouttelettes de respiration provenant d'un sujet porteur. La bactérie établit alors un contact étroit avec les cellules épithéliales non ciliées de la muqueuse des voies respiratoires supérieures. Elle peut ensuite pénétrer dans les cellules épithéliales puis ressortir par la surface apicale de ces cellules et être transmise à un nouvel hôte (Figure 6).

L'adhésion des bactéries aux cellules épithéliales de la muqueuse rhinopharyngée puis aux cellules endothéliales vasculaires est la première étape qui va aboutir au passage sanguin pour provoquer une méningococcémie. Cette interaction induit des cascades de signalisations complexes, qui seraient responsables de l'invasion cellulaire puis du passage sanguin. L'adhésion du méningocoque est initialement médiée par les pili, des appendices filamenteuses qui s'étendent au-delà de la capsule polysaccharidique et interagissent avec la protéine de surface MCP/CD46 (Kallstrom et al., 1997). Cependant, le rôle du CD46 comme récepteur des pili reste controversé (Kirchner et al., 2005 ; Edwards et al., 2002). Ce contact initial aboutit à la formation de micro colonies à la surface des cellules infectées et déclenche une augmentation transitoire du Ca^{2+} cytosolique à partir du stock intracellulaire (Kallstrom et al., 1998), ainsi que la réorganisation spécifique du cytosquelette membranaire, responsable de l'internalisation intracellulaire de la bactérie (Kallstrom et al., ; Eugene et al., 2002). Après 8 à 16 heures d'infection, les bactéries s'étendent à la surface cellulaire, perdent leurs pili, et leur niveau de capsule baisse pour permettre un attachement plus intime avec la membrane cytoplasmique cellulaire (Pujol et al., 1999 ; Deghmane et al., 2002). Plusieurs structures de la membrane externe bactérienne sont impliquées dans cette adhésion intime.

L'interaction des protéines bactériennes Opa et Opc avec respectivement des membres de la famille des récepteurs cellulaires CEACAM/CD66 et des intégrines sont les plus documentées (Dehio et al., 1998 ; Virji et al., 1994). Deux processus majeurs modulent le passage de l'adhésion initiale vers l'adhésion intime.

-Le premier processus est la dispersion bactérienne à la surface cellulaire et la rétraction des pili grâce au phénomène de twitching motility, médié par la protéine PilT (Deghmane et *al.*, 2002 ; Dehio et *al.*, 1998).

-Le second correspond à une diminution de l'expression des pili et de la capsule par un mécanisme de régulation transcriptionnelle. Certains facteurs de virulence jouent un rôle important pour favoriser l'établissement des bactéries à la surface de la muqueuse et la survie intracellulaire, tels que l'IgA1 protéase, responsable du clivage spécifique de l'IgA1 humain et l'interférence avec la maturation du phagosome (Rudel et *al.*, 1996 ; Mulks et *al.*, 1978).

II.3.8.2-Phase septicémique

Les études expérimentales et la comparaison des prélèvements chez les malades ont montré que toute forme d'IIM est précédée d'une bactériémie (Amoss et *al.*, 1919 ; De Voe et *al.*, 1982), ce qui suggère l'absence de passage direct du méningocoque de la muqueuse rhinopharyngée vers les espaces méningés.

Le portage asymptomatique est fréquent chez l'adulte sain: les bactéries traversant la barrière épithéliale sont éliminées par les défenses de l'hôte. *N.meningitidis* peut traverser la barrière épithéliale par transcytose. Chez les individus sensibles, les bactéries une fois dans la circulation sanguine, peuvent survivre, se multiplier rapidement (septicémie) et diffuser à différents organes dont le cerveau : le passage de la bactérie à travers l'endothélium vasculaire cérébral est possible et cela entraîne une infection des méninges et du liquide céphalorachidien (Vandeputte-Rutten et *al.*, 2003). Le Tumor Necrosis Factor (TNF) des macrophages ainsi que le lipopolysaccharide (LPS) de la membrane externe de la paroi de la bactérie peuvent causer des dommages toxiques pour les cellules épithéliales non ciliées de la muqueuse (Edwards et *al.*, 2004).

II.3.8.3-Atteinte des espaces méningés

La bactériémie à méningocoque peut conduire à l'ensemencement des espaces méningés dans plus de 30% des cas. La barrière hémato-méningée est composée de deux structures distinctes. La première structure constituée par l'endothélium des capillaires méningés est caractérisée par l'existence de jonctions serrées entre les cellules endothéliales, pauvres en vésicules de pinocytose qui témoignent de la faible activité en transcytose de ces cellules. La deuxième structure est représentée par les plexus choroïdes, lieu de synthèse du LCR, située au niveau des ventricules. Elle est formée de cellules épithéliales à jonctions serrées reposant sur une membrane basale et accompagnée de cellules endothéliales (Merz et *al.*, 1996). Le passage préférentiel pour le méningocoque par l'une ou l'autre de ces deux structures n'a pas encore été établi. L'activation vasculaire est à l'origine du recrutement des polymorphonucléaires neutrophiles (PN), dont le passage à travers l'endothélium est facilité par l'induction de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1, IL-6 et IL-8) et d'autres médiateurs (Nassif, 1999 ; Ramilo et *al.*, 1990). L'action synergique de l'IL-1 et du TNF- α conduit à l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-méningée, facilitant le passage des bactéries et la production d'un œdème méningé, le largage des métalloprotéases et l'induction de la mort cellulaire par apoptose (Ramilo et *al.*, 1990 ; Nassif et *al.*, 1999). Une fois dans le LCR, les moyens de défense sont limités et le méningocoque va pouvoir se développer sans rencontrer d'obstacles majeurs. L'altération de cette barrière entraîne un œdème cérébral, une hypertension intracrânienne et une vascularite avec thrombose persistante, même après la stérilisation du LCR (Rivard et *al.*, 1995; Alonso et *al.*, 2003).

La figure 6 représente les étapes de l'infection par *N. meningitidis*

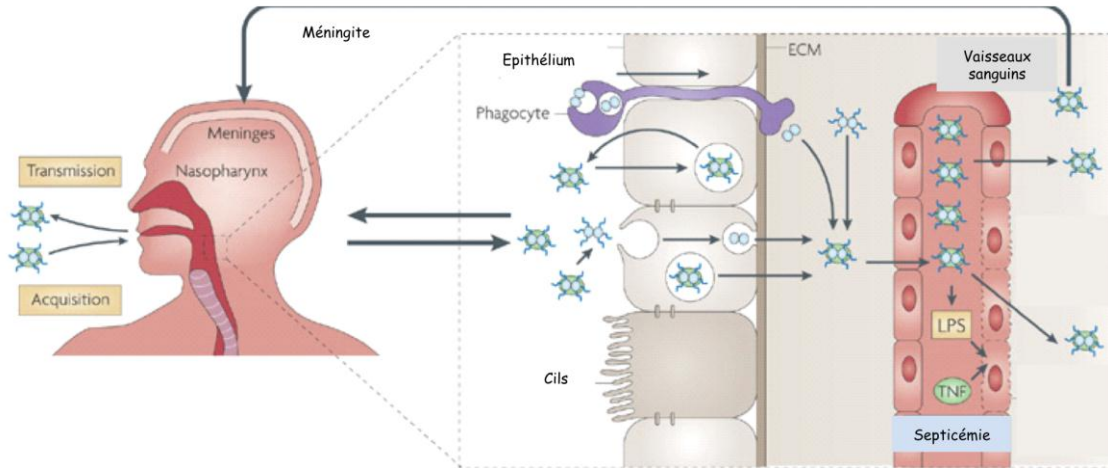


Figure 6: Etapes de l'infection par *N. meningitidis* (d'après Virji, 2009).

ECM: matrice extracellulaire, TNF: «Tumor Necrosis Factor», LPS: lipopolysaccharide.

La figure 7 ci-après est une représentation schématique de certains constituants de la membrane externe de *N. meningitidis* permettant l'interaction avec la cellule hôte

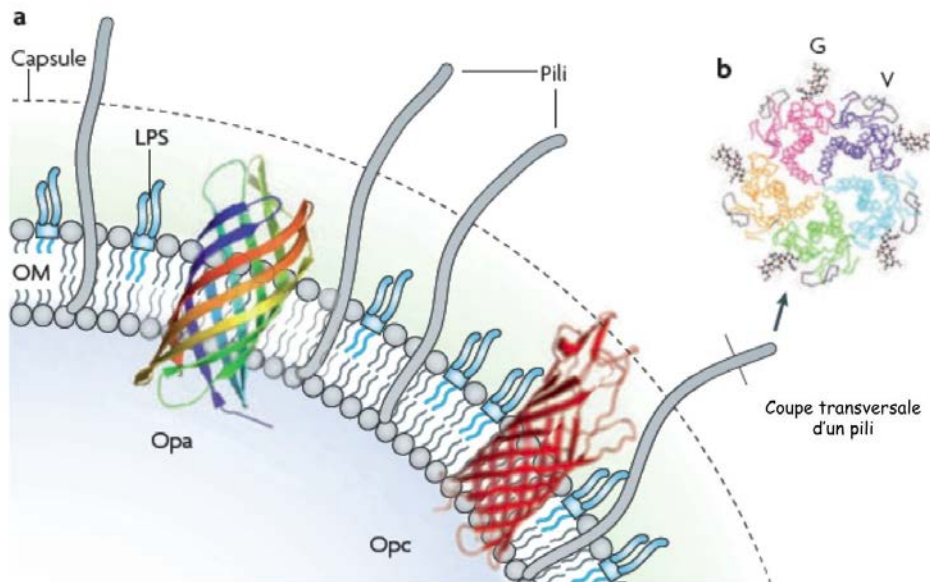


Figure 7: Représentation schématique de certains constituants de la membrane externe de *N. meningitidis* permettant l'interaction avec la cellule hôte (d'après Virji, 2009).

a. Les pili traversent la capsule. Les adhésines de la membrane externe (OM) Opa et Opc, et les LPS interagissent avec les récepteurs des cellules hôtes.

b. Coupe transversale d'un pilus montrant les domaines variables (V) et les glycanes (G) situés autour des domaines constants enfouis dans la fibre.

II.3.9. Conditions favorables aux épidémies

Les facteurs de risque de la maladie invasive et des épidémies ne sont pas complètement élucidés. Une combinaison de conditions favorables (relevant de l'environnement, de l'hôte et du micro-organisme) est probablement nécessaire pour que survienne une épidémie. Parmi celles-ci, mentionnons: la réceptivité immunologique de la population (peut-être due à la perte de l'immunité de groupe vis-à-vis de la souche prévalente), des conditions climatiques spéciales (saison sèche, tempête de sable), un bas niveau socioéconomique, et la transmission d'une souche virulente. Les infections respiratoires aiguës peuvent aussi contribuer au développement des épidémies de méningococcies.

II.3.10. Les manifestations cliniques

La méningite aiguë purulente est la forme habituelle de l'infection méningococcique. Comme le diagnostic de méningite est essentiellement basé sur l'examen du liquide céphalorachidien (LCR), une ponction lombaire est indiquée aussitôt que le diagnostic de méningite est pris en considération. La septicémie à méningocoque, parfois fulminante, peut survenir isolément, ou en association avec la méningite.

- La forme méningitique : Les trois signes caractéristiques de la méningite (le trépied méningitique) sont composés de céphalées, de vomissements et d'une raideur méningée (signe de Kernig), associés à une fièvre, une photophobie et des arthralgies. Ces signes peuvent être masqués par un traitement antibiotique intempestif, insuffisant (méningite décapitée) rendant le diagnostic difficile.
- Le tableau est différent chez le nourrisson : Il est caractérisé par l'hypotonie, des troubles du comportement, des convulsions et hyperthermie.

Sans traitement, la maladie est mortelle, mais une antibiothérapie précoce et bien conduite amène une guérison sans séquelle, dans la majorité de cas.

- Le purpura fulminant de Henoch avec collapsus est une forme foudroyante proche des formes septicémiques suraiguës.
- La forme septicémique : La méningite n'est pas observée ou c'est un élément secondaire du tableau. Les signes cliniques associent une température à 40°C, un état général altéré avec cyanose, un purpura, des arthralgies. L'évolution est fait de choc et de décès rapide ; parfois en quelques heures (purpura fulminants). Le taux de létalité global est de 10%, accru en cas de purpura. La létalité est maximale chez les nourrissons et chez les adultes de plus de 25ans.

II.3.11. Diagnostic bactériologique

II.3.11.1. Prélèvement

Chez le sujet sain, les méningocoques sont recherchés dans des écouvillonnages oro-pharyngés.

Chez le malade les méningocoques sont recherchés dans les spécimens suivants :

- le liquide céphalorachidien (LCR) à partir d'une ponction lombaire pratiquée avec une asepsie rigoureuse. Un volume de 3ml est souhaitable pour l'examen bactériologique ;
- une hémoculture, après désinfection soigneuse de la peau ;
- éventuellement : des prélèvements au niveau des lésions purpuriques, ponction de liquide articulaire, aspiration transtrachéale pour le diagnostic de pneumonie à méningocoque.

Chez le malade suspect d'infection à méningocoque, le diagnostic peut être orienté cliniquement (purpura), mais il ne sera affirmé que par la bactériologie.

Le prélèvement de gorge bien que ne permettant pas un diagnostic de certitude, peut être intéressant pour l'isolement du méningocoque en cas de traitement préalable.

En raison de la fragilité de la bactérie, les prélèvements doivent être transportés sans délai et à l'abri du froid au laboratoire où ils doivent être examinés dans un délai maximum de trois heures de temps.

Au cas où le LCR ne peut pas être analysé avant ce délai ; une partie doit être inoculée de façon aseptique dans un milieu biphasique (Trans Isolate : TI) pour améliorer la récupération de l'agent pathogène.

II.3.11.2. Examen du LCR

Aspect macroscopique

Le LCR normal est clair « eau de roche » ; cependant en cas de MCS, il est généralement trouble ce qui est dû à l'hypercytose ; il peut rester clair si la ponction lombaire a été faite précocement avant la survenue d'une réaction cellulaire importante. Il peut être purulent, hématisé, ou xanthochromique.

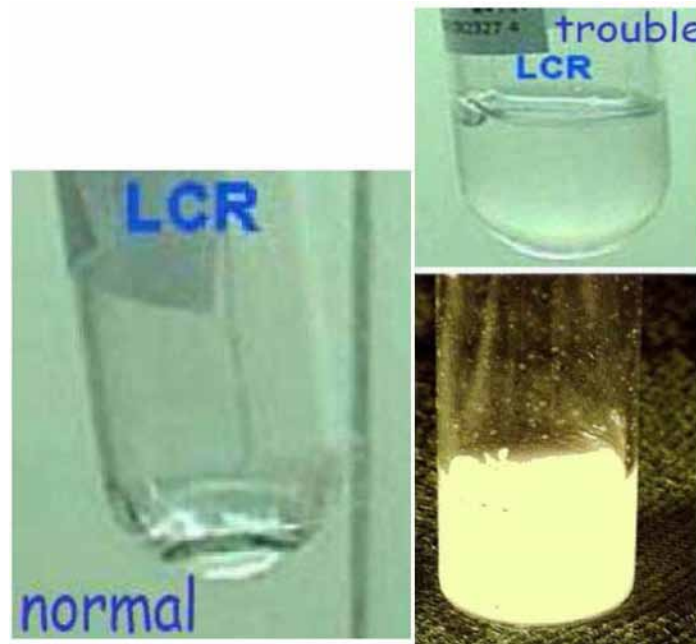


Figure 8 : Les aspects macroscopiques du LCR

Télé médecine CHU Fann 14 mai 2012 bmdiopmi@yahoo.fr (juin 2014)

Cytologie

La méningite à méningocoque encore appelée méningite cérébro spinale se caractérise par la présence de plusieurs centaines d'éléments cellulaires par mm³, à prédominance polynucléaires. Cette réaction cellulaire s'accompagne d'une hyperprotéinorachie et d'une hypoglycorrachie.

Examen direct

L'examen du culot de centrifugation (15 minutes à 2500 tours), après coloration au Gram montre des diplocoques à Gram négatif à l'intérieur et à l'extérieur des polynucléaires. Les bactéries peuvent présenter des variations de taille considérable et ont tendance à résister à la décoloration. Les souches capsulées peuvent avoir un halo rose autour des cellules.

L'examen de la lame doit être soigneux car les germes peuvent être en petit nombre. La quantification de cellules et de bactéries doit être considérée comme une valeur pronostique.

Culture

Elle doit être faite sur des boîtes réchauffées à 37°C,ensemencées abondamment (plusieurs gouttes de LCR).

Les milieux de choix sont la gélose au sang, la gélose chocolat, ou un milieu transparent enrichi de facteurs de croissance, rendu sélectifs par l'addition de certains antimicrobiens : Vancomycine, Colistine, Fungizone (VCN). Les boîtes doivent être incubées à 37° C dans une atmosphère de 5 à 10% de CO₂. L'incubation doit être prolongée jusqu'à trois (3) jours, les colonies suspectes apparaissent généralement en 24-48 heures.

Les colonies présumées de *N. meningitidis* sont de couleur grise, d'environ 1 mm de diamètre, convexe, avec des bords lisses et humides et une surface brillante. L'hémoculture doit être réalisée systématiquement.



Figure 9: Diplocoques à Gram négatif

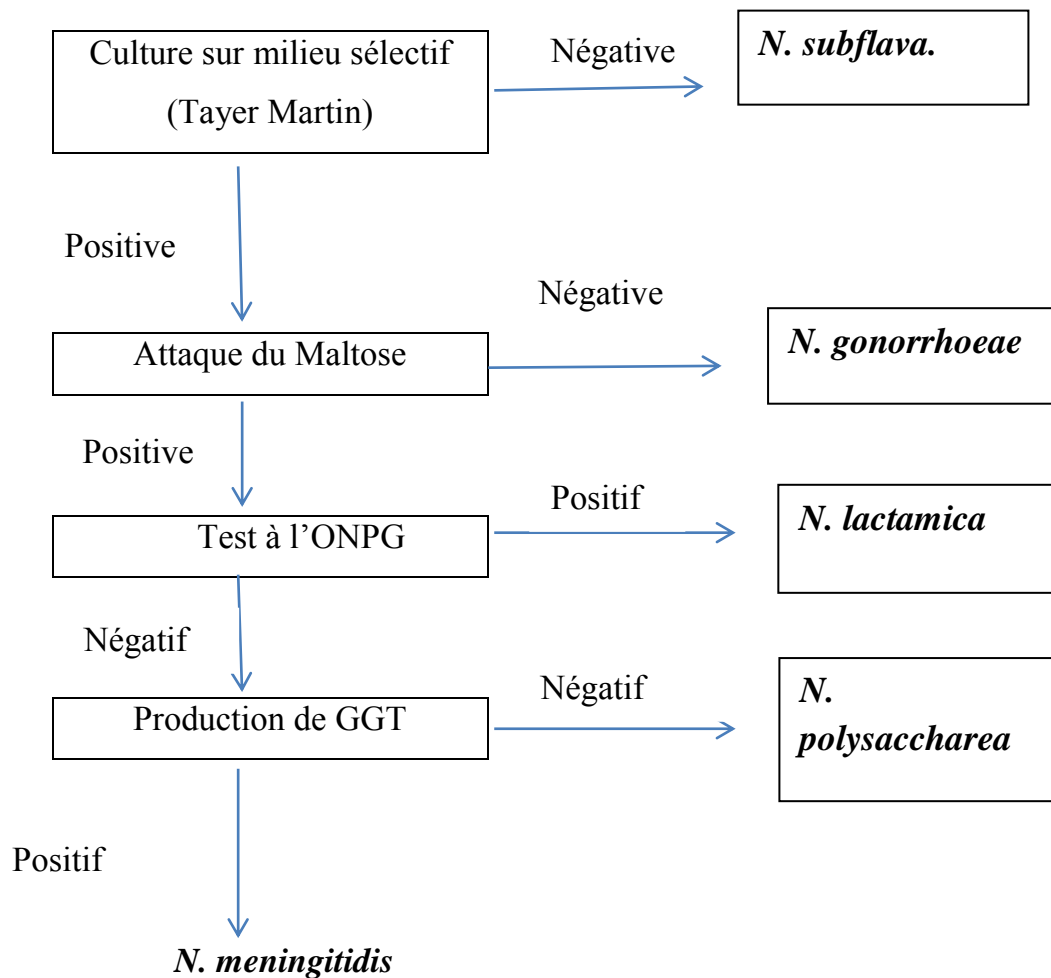


Figure 10: Identification des espèces du genre *Neisseria*

L'identification peut se faire grâce à la galerie API NH

Recherche d'antigènes solubles

Le test de détection directe du polysaccharide capsulaire du méningocoque dans le LCR, le sérum ou l'urine peut être fait en utilisant des kits disponibles dans le commerce. Il repose sur l'agglutination des particules du latex revêtues d'anticorps pour la détection de l'antigène capsulaire des sérogroupes A, B, C, Y et W.

Si la réalisation du test n'est pas possible dans l'immédiat, l'échantillon peut être réfrigéré entre 2°C et 8°C jusqu'à plusieurs heures, ou congelés à -20° C pendant de longues périodes. Cette méthode est rapide et peut fournir un diagnostic spécifique de séro groupe, mais des résultats faussement négatifs sont fréquents, en particulier dans les cas de séro groupe B. Les tests avec l'urine ou le sérum sont moins fiables pour le diagnostic des infections à méningocoque.

Identifications de séro groupe par amplification génique

C'est une technique de diagnostic direct sur produit pathologique permettant d'établir l'étiologie lorsque la culture a échoué.

La caractérisation de *N. meningitidis* directement à partir des prélèvements biologiques (sang, liquide céphalo-rachidien, etc.) permet son identification par l'amplification du gène de régulation *crgA*, puis la détermination du séro groupe de la souche incriminée, par l'amplification des gènes de la capsule (sérogroupes A, B, C, Y et W) (Alonso et *al.*, 2003).

Le diagnostic moléculaire par la technique PCR offre les avantages pour la détection du séro groupe spécifique de *N. meningitidis* car n'exige pas la bactérie vivante pour que le résultat soit positif d'où une pratique intéressante pendant, l'antibiothérapie (Bennett et *al.*, 2004).

La PCR a une sensibilité de 97% par rapport à la culture qui a une sensibilité de 55% la spécificité de la PCR est de 99,6% (Manchanda et *al.*, 2006).

Sérotypage

Le typage moléculaire des souches permet d'exprimer les phénotypes analogues et également de déterminer le clone ou le complexe clonal responsable d'une épidémie ou d'une vague hyperendémique (Bennett et *al.* 2004). Ces techniques, incluant la “

multilocus enzyme electrophoresis ” (MLEE), le “ multilocus DNA fingerprinting ” (MLDF), le “ multilocus sequence typing ” (MLST) permettent de définir la Séquence Type (ST) de chaque souche. En tenant compte des données épidémiologiques, les souches proches sont regroupées autour d’une ST centrale pour donner des complexes clonaux (ST complex). L’électrophorèse en champs pulsé (PFGE), permet d’établir des filiations génétiques au sein de complexes clonaux et d’effectuer des comparaisons avec des isolats au niveau national et international (Alonso et *al.*, 2003). Aussi il permet d’affiner les données épidémiologiques en séparant des souches qui auraient le même ST définissant ainsi des sous clones (Yazdankhah et *al.*, 2004).

Sensibilité aux antibiotiques

La surveillance de la sensibilité des méningocoques aux antibiotiques pose des problèmes techniques du fait des délais de croissance et l’utilisation de milieux enrichis.

Neisseria meningitidis a toujours été considéré comme étant extrêmement sensible à la pénicilline G. Toutefois, la situation semble évoluer. Une souche productrice de β lactamase par transfert d’un plasmide de *N. gonorrhoeae* a été signalée initialement en 1982 et depuis ce temps deux autres souches identiques ont été identifiées. De 1985 à nos jours plusieurs isolats présentant une relative résistance à la pénicilline (Avril, 2000).

Le mécanisme de résistance semble lier à une réduction de l’affinité pour la protéine de liaison à la pénicilline (PBP3). L’altération de l’affinité serait due à des événements de recombinaison remplaçant des régions du gène pen A par des régions homologues venant d’autres espèces commensales du genre *Neisseria*.

Les céphalosporines à spectre large, telles que le céfotaxime, sont actifs à la fois sur les souches *N. Meningitidis* pénicillino sensibles et pénicillino résistantes.

Les souches de méningocoques sont fréquemment résistantes aux sulfamides plus particulièrement celles appartenant au groupe A (100%) à un degré moindre les

groupes B et C par contre, elles restent classiquement sensibles à la spiramycine, la rifampicine et au chloramphénicol.

II.3.12. Traitement

II.3.12.1. Traitement curatif

Principes

- Les méningococcies, qu'il s'agisse de méningite ou de septicémie, sont potentiellement fatales, et doivent toujours être considérées comme des urgences médicales.

- L'admission à l'hôpital ou dans un centre de santé est nécessaire au diagnostic (basé sur la ponction lombaire et l'examen du LCR) et au traitement.

Le traitement antibiotique est essentiel ; il doit être combiné à un traitement symptomatique.

- La contagiosité étant modérée et disparaissant rapidement sous traitement antibiotique, l'isolement des malades n'est pas nécessaire.

Traitement antibiotique

La mise en route du traitement antibiotique doit être instituée aussi rapidement que possible.

La ponction lombaire doit être effectuée autant que possible avant la mise en route des antibiotiques, qui doivent être administrés aussitôt après celle-ci, sans attendre les résultats du laboratoire. Le traitement antibiotique d'un cas suspect de méningococcie ne doit pas être différé quand la ponction lombaire ne peut être faite d'emblée. Si la ponction lombaire recueille un LCR sanglant il faut mettre en route immédiatement l'antibiothérapie. C'est aussi le cas si le LCR paraît clair mais si la symptomatologie est évocatrice d'une septicémie à méningocoque : la survie du malade sans séquelles peut dépendre alors de l'administration immédiate des antibiotiques.

Par rapport au choix des antibiotiques, de nombreux antibiotiques sont actifs in vitro sur le méningocoque, mais le choix se limite à ceux qui pénètrent suffisamment dans le LCR et que l'on est en mesure de se procurer. La pénicilline ou l'ampicilline parentérale sont les antibiotiques de choix. Le chloramphénicol est une bonne

alternative, peu onéreuse. Les céphalosporines de 3ème génération, céftriaxone et céfotaxime, sont d'excellentes alternatives, mais beaucoup plus coûteuses. Cependant la céftriaxone peut n'être administrée qu'une fois par jour, pour un traitement très court; cet avantage doit être pris en compte quand on compare le coût total du traitement par cet antibiotique avec celui d'un programme de 5 jours d'ampicilline. Quant au cotrimoxazole oral (triméthoprime sulfaméthoxazole) il est bon marché et il pénètre bien dans le LCR, mais la fréquence des souches résistantes aux sulfamides est telle que les antibiotiques sulfamidés ne sont plus recommandés, sauf après contrôle de leur éventuelle activité par antibiogramme.

Au Burkina le traitement se fait avec l'ampicilline ou la ceftriaxone en intra veineuse lente à raison de 100 mg /jour plus de l'hémisuccinate d'hydrocortisone plus un antipyrétique.

II.3.12.2. Traitement prophylactique

Chimioprophylaxie

Le principal moyen de prévention de la méningococcie sporadique est la chimioprophylaxie antimicrobienne des personnes en contacts étroits avec des sujets infectés. Elle doit être administrée dès que possible (24 heures après l'identification du cas).

La rifampicine, la ciprofloxacine, la spiramycine, l'ofloxacine, la minocycline, céfixime, la sulfadiazine et la ceftriaxone sont tous efficaces à 90-95% pour réduire le portage rhinopharyngé de *N. meningitidis*.

Les circonstances particulières dans lesquelles la chimioprophylaxie est justifiée :

En situation endémique, la chimioprophylaxie doit être restreinte aux contacts proches des malades, ainsi définis :

- ✚ personnes de l'entourage du malade vivant sous le même toit que celui-ci ;
- ✚ sujets contacts vivant en institution, qui ont dormi dans le même local que le malade (pensionnaires partageant le même dortoir, militaires partageant la même chambre) ;
- ✚ enfants et personnel de crèches et de jardins d'enfants ayant séjourné dans la même pièce que le patient ;

- ✚ personnes qui ont été en contact avec les sécrétions orales du patient, en l'embrassant ou en partageant sa nourriture ou ses boissons.

La chimioprophylaxie de masse n'est pas recommandée dans la prévention et le contrôle des épidémies.

Tableau I: Les antibiotiques applicables à la chimioprophylaxie des méningococcies. (WHO/EMC/BAC/98.3)

Nom générique	Dose adultes	Dose enfants	Voie d'adm.	Durée
Rifampicine	600 mg/12h	10mg/kg/12h	Orale	2 jours
Spiramycine	1 mg/12h	25mg/kg/12h	Orale	5 jours
Ciprofloxacine	500 mg	-	Orale	Dose unique
Céftriaxone	250mg	-	IM	Dose unique

- **La vaccination**

La maladie invasive survient très souvent chez les patients dépourvus d'anticorps spécifiques bactéricides ou opsonisants et, par conséquent elle peut être évitée par induction de ces anticorps par la vaccination. A l'heure actuelle deux types de vaccins utilisés contre le méningocoque sont autorisés :

- Le vaccin polysaccharidique contre le méningocoque : monovalent; bivalent ; trivalent et quadrivalent.

Le vaccin polysaccharidique quadrivalent confère une protection contre les séro groupes A, C, Y et W contient quatre Ag (A/C/Y/W), le trivalent confère une protection contre les séro groupes A, Y et W ou A, C et Y, contient trois Ag (A/C/Y ou A/Y/W), le bivalent contre les sérogroupes A et C, contient deux Ag (A/C) et le monovalent contre le séro groupe A, C, Y, W, contient un Ag A ou C ou Y ou W) .

Ces vaccins sont disponibles dans le monde entier. Chaque dose contient 50 mg de polysaccharides capsulaires purifiés.

Il peut être administré en même temps que d'autres vaccins, mais à un site anatomique différent. Les réponses en anticorps pour chacun des quatre polysaccharides contenus dans le vaccin quadrivalent sont spécifiques au sérotype et indépendantes. Les taux d'anticorps protecteurs sont habituellement obtenus dans les 7-10 jours après la vaccination.

Le vaccin polysaccharidique quadrivalent a montré une immunogénicité et son efficacité pour :

- les individus à risque (voyageurs, soldats, individus déficients en complément) ;
- contrôler les épidémies et les foyers en vaccinant préférentiellement le groupe cible de 2-30 ans.

La vaccination est bien tolérée ; elle est efficace pendant 2-3 ans. Toute fois chez l'enfant de moins de 2 ans les polysaccharides n'induisent pas toujours de réponse immunitaire. Par ailleurs, on ne dispose pas de vaccin contre le sérotype B car d'une part, ce polysaccharide est peu immunogène, et d'autre part, il existe des réactions croisées entre le polysaccharide B et la N- CAM (Neutral-cell-adhesion-molecule) ce qui pourrait provoquer des effets indésirables.

➤ Le vaccin polysaccharidique conjugué

Le vaccin conjugué contre le méningocoque induit des lymphocytes T dépendant des réponses, ce qui entraîne une réponse immunitaire améliorée chez les nourrissons. Ce vaccin procure une immunité à long terme, lorsqu'il est administré plusieurs fois dans l'enfance il peut induire une immunité collective grâce à la protection de portage nasopharyngé.

Le vaccin conjugué est obtenu à partir de polysaccharides capsulaires purifiés qui sont ensuite conjugués à des protéines porteuses de bactéries inactivées (anatoxine tétanique ou diphtérique) qui au contact du lymphocyte B produit :

- un premier signal lié à la reconnaissance du polysaccharide par l'Ag de membrane ;

- un deuxième signal lié à la présentation par le lymphocyte CD4 de peptides de la protéine conjuguée à des lymphocytes B spécifiques, permettant ainsi le développement de lymphocyte mémoire.

Ce vaccin conjugué entraîne une diminution du taux de portage naso-pharyngé et par conséquent, une réduction de la transmission bactérienne.

➤ **Le Projet Vaccins contre la Méningite (Meningitis Vaccine Project) :**

A la suite de la grosse épidémie de méningite en 1995-96, l'OMS a formulé un Projet (Meningitis Vaccine Project-MVP) en partenariat avec PATH et grâce à une subvention de la Fondation Bill & Melinda Gates en vue « d'éliminer les épidémies de méningite comme problème de santé publique en Afrique subsaharienne par la fabrication, la conduite d'essais cliniques, l'homologation et l'introduction à large échelle d'un nouveau vaccin conjugué anti-méningococcique A (MenAfriVac)».

Sur des arguments épidémiologique, logistique et économique, MVP a entrepris la fabrication et le développement d'un vaccin conjugué monovalent contre le méningocoque A pour l'Afrique, et à un coût abordable (\$0.40 la dose). Ce vaccin MenAfriVac était destiné aux personnes de 1-29 ans en campagnes de vaccination de masse et doit contribuer à contrôler les épidémies de méningite dues au séro-groupe A.

Notre étude rentre dans le cadre de l'évolution des sérogroupes de méningocoque en portage rhinopharyngé et de MCS après la vaccination de masse par le vaccin MenAfriVac au Burkina Faso.

DEUXIEME PARTIE : TRAVAUX EFFECTUES

III- CHAPITRE III : MATERIEL ET MÉTHODES

III.1. CADRE D'ÉTUDE

Le Burkina Faso est un pays sahélien enclavé. Il est situé en Afrique occidentale, dans la boucle du Niger. Limité au Nord et à l'Ouest par le Mali, au Sud par la Côte d'Ivoire, le Ghana, le Togo, le Bénin et à l'Est par le Niger. Le Burkina Faso a une population estimée à 18 450 494 habitants et a pour capitale Ouagadougou (INSD, 2015).

Le Burkina Faso est l'un des pays les plus touchés par les épidémies des méningites en Afrique sahélienne de par sa position géographique.

Pays d'Afrique de l'Ouest, il est situé entre 9°20' et 15° de latitude Nord et les longitudes 2°30' Est et 5°30' Ouest, soit environ 820 km d'Est en Ouest et 480 km du Nord au Sud avec une superficie de 272 967 km² (IGB et BNDT 2002 : (<http://www.ird.fr/informatique-scientifique/documents/fasomab>)).

Il est parmi les pays les plus peuplés d'Afrique Occidentale et sa population est majoritairement jeunes (47,5%) ; plus de 30% de la population a moins de 10 ans, et 47% a moins de 15 ans (INSD, Burkina Faso 2006), tranches d'âge pour lesquelles les enfants sont particulièrement affectés par les méningites (Teyssou et Muros-Le-Rouzic, 2007). L'espérance de vie à la naissance dans le pays est estimée à 56,7± ans (INSD, 2009).

La dynamique de la population est importante, notamment grâce à l'urbanisation avec 80% des habitants vivant de l'agriculture et de l'élevage en milieu rural ou de commerce à travers les marchés locaux. Il y a également des pèlerinages engendrés par l'islam qui est une religion prédominante et en expansion continue : en effet, plus de 60 % de la population est musulmane. Cette dynamique des populations joue un rôle important dans l'étude des méningites, car les échanges entre populations et la

promiscuité pourraient avoir une influence sur la propagation géographique des méningites (MBaye et *al.*, 2004).

Le Burkina Faso est caractérisé par un cycle saisonnier marqué, avec alternance d'une saison des pluies de juin à septembre et d'une saison sèche allant d'octobre à mai (quantité de pluie inférieure à 1 mm/jour) (Nicholson et *al.*, 2000). Cette alternance de saisons est due aux déplacements de la zone de convergence inter-tropicale (ZCIT) qui se rapproche de l'Equateur durant la saison sèche puis s'en éloigne durant la saison des pluies. Malgré sa taille modeste, le Burkina Faso comporte trois principales zones climatiques déterminées principalement par leurs niveaux annuels de précipitations. Ainsi, du Nord à l'extrême sud-ouest le cumul annuel de pluies varie du simple au quadruple : 300 mm à 1300 mm (Figure 11).

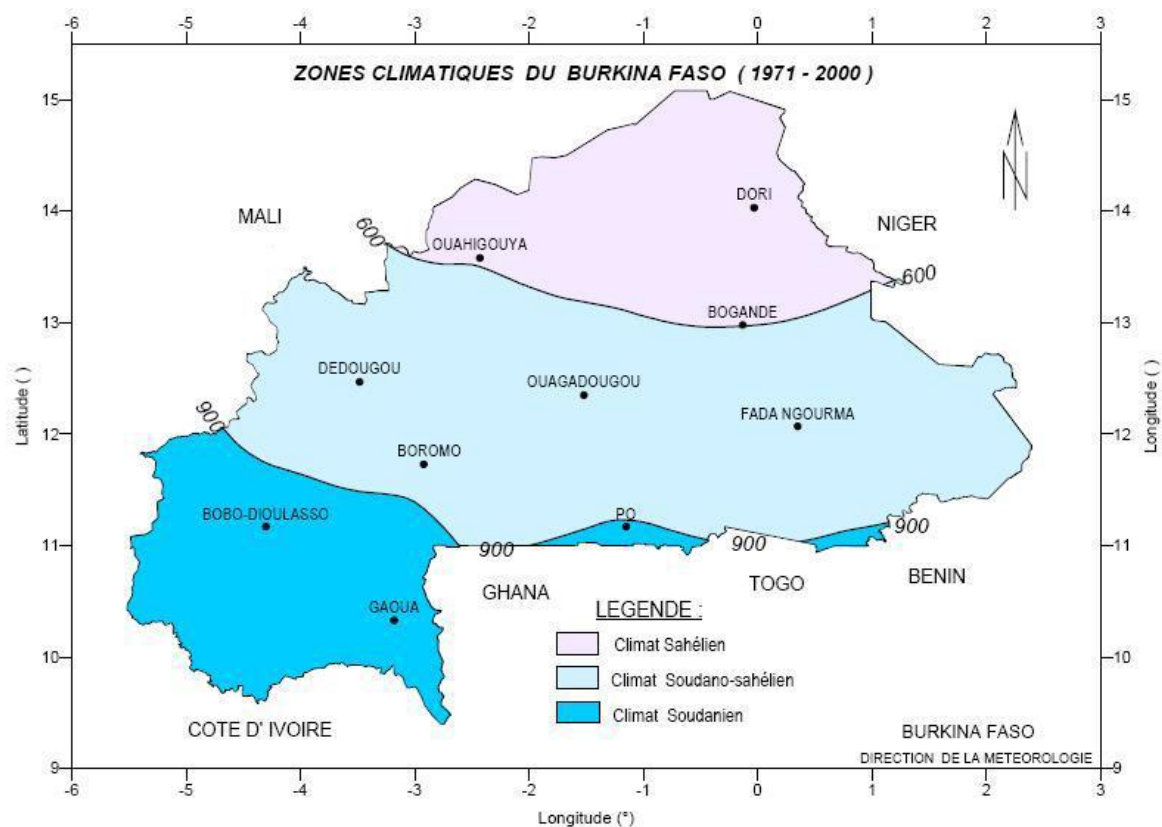


Figure 11: Détermination des zones climatiques en fonction des isohyètes

(Source : Direction de la Météorologie du Burkina Faso 2001: <http://www.meteoburkina.bf/historique.html>).
Janvier 2015

III.1.1. Organisation et fonctionnement des structures de soins et des laboratoires dans le cadre de la surveillance des méningites

Au Burkina Faso, les structures publiques de soins sont organisées de façon pyramidale en trois niveaux qui assurent des soins primaires, secondaires et tertiaires.

- Le premier niveau est représenté par le district sanitaire et comprend deux échelons :

Le premier échelon de soins est le Centre de Santé et de Promotion Sociale (CSPS) qui est la structure sanitaire de base du système de santé ; il y en avait 1 698 en 2015;

Le deuxième échelon de soins du district est le Centre Médical avec une Antenne Chirurgicale (CMA) ; chaque CMA dispose d'un laboratoire dont le paquet minimum d'activités est connu ; il sert de référence pour les formations sanitaires de premier échelon du district, les CSPS. Il y en avait 47 en 2015 ;

- Le deuxième niveau est représenté par le Centre Hospitalier Régional (CHR) qui dispose également d'un laboratoire et sert de référence et de recours aux CMA. Les CHR sont au nombre de 9 en 2015;

- Le troisième niveau est constitué par les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU).

Il est le niveau de référence le plus élevé pour les soins spécialisés. En 2015, il y avait 4 CHU. Il existe à ce niveau 5 laboratoires qui participent à la surveillance des méningites. En plus des laboratoires des 3 CHU qui sont les laboratoires de bactériologie du CHU Yalgado Ouédraogo (Ouagadougou), du CHU Souro Sanou (Bobo-Dioulasso) et du CHU Charles De Gaulle (Ouagadougou) il y a les laboratoires de Bactériologie Virologie du Centre Muraz (Bobo-Dioulasso) et du Laboratoire National de Santé Publique (Ouagadougou). Le laboratoire de Bactériologie Virologie du CHU Charles De Gaulle est le laboratoire Nationale de Référence des méningites bactériennes. Les laboratoires périphériques (CMA et CHR acheminent les LCR de

leurs formations sanitaires à un des laboratoires de ce niveau supérieur selon une répartition nationale pour la confirmation du cas suspect. En outre, le Burkina Faso compte un nombre important de structures privées (320 en 2009) qui participent également à la surveillance des méningites.

III.1. 2. Centres Cibles

L'étude s'est déroulée dans trois (3) districts sanitaires du Burkina Faso. Dans chaque district, des villages ou secteurs ont été choisis de façon aléatoire. Il s'agit des districts suivants :

- Le district urbain de Bogodogo, situé dans la capitale du Burkina Faso ; les prélèvements oropharyngés et les LCR collectés dans ce district ont été analysés au laboratoire de l'hôpital pédiatrique Charles De Gaulle.
- Le district de Kaya, situé au Nord-Est du Burkina Faso qui est un district rural. L'analyse des prélèvements issus de ce district sont du ressort du laboratoire du Centre Hospitalier Régional (CHR) et du laboratoire de bactériologie du CHU Yalgado Ouédraogo.
- Le district de Dandé, également district rural est situé dans la partie Ouest du pays ; le laboratoire de Bactériologie du CHU Souro Sanou à Bobo-Dioulasso a servi de cadre pour les analyses bactériologiques provenant de ce district.

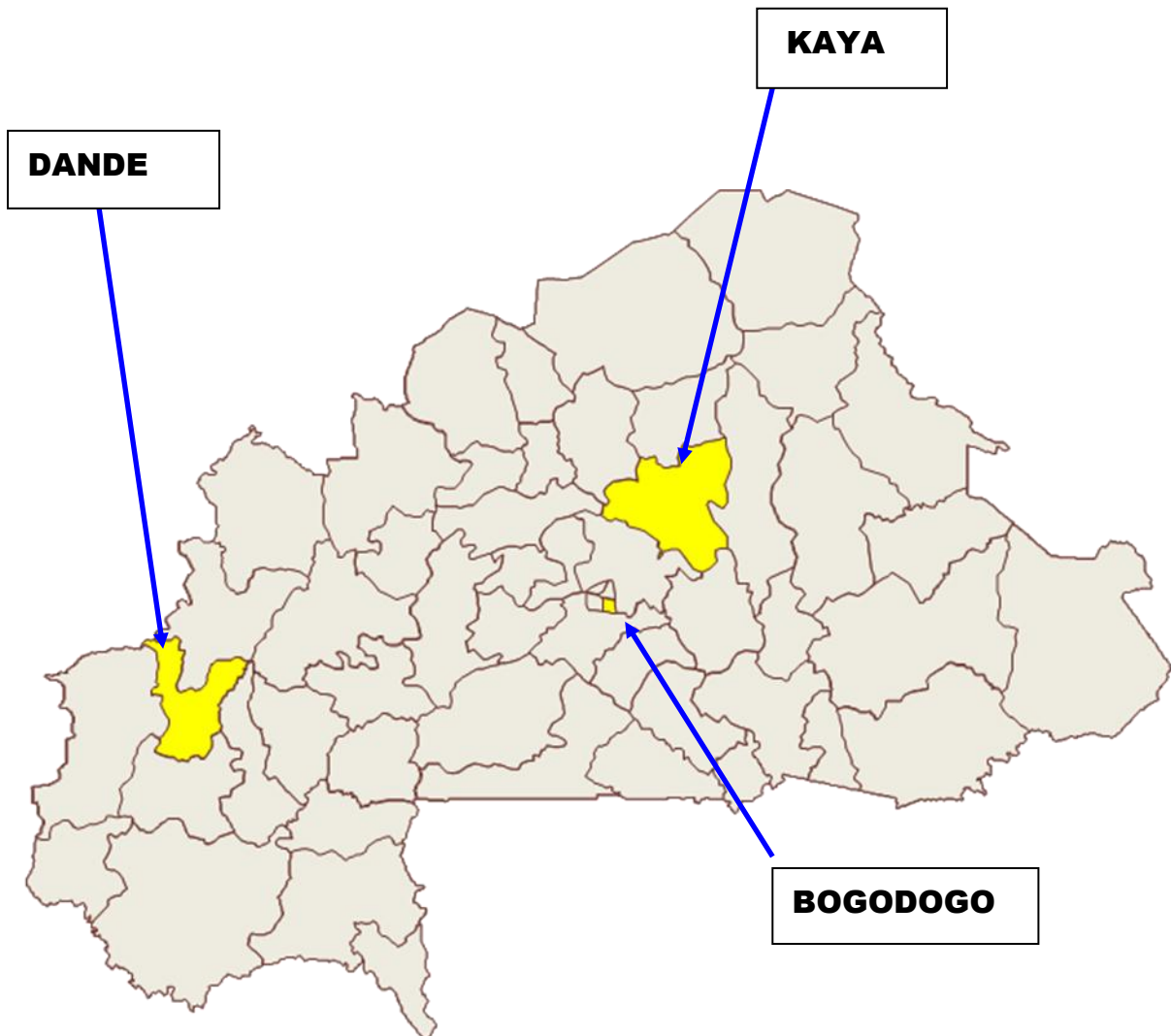


Figure 12 : Répartition géographique des trois districts sanitaires inclus dans l'étude

(Carte source, The World Factbook, Central Intelligence Agency web page)

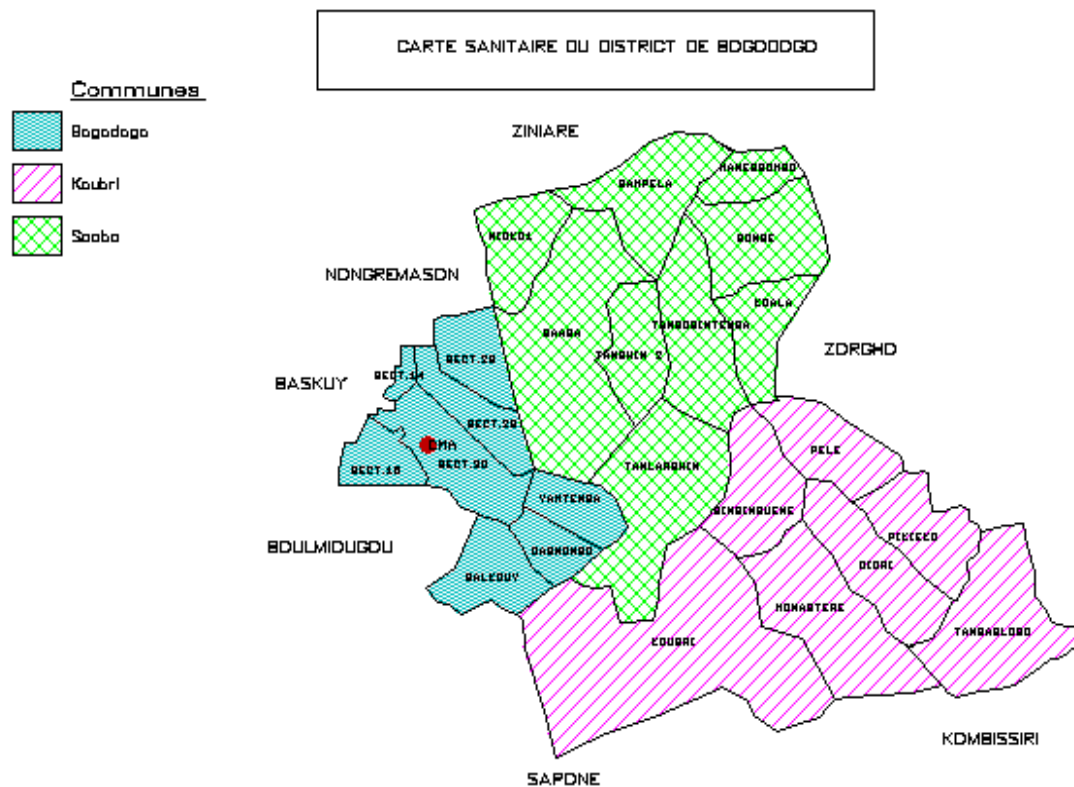


Figure 13: District sanitaire de Bogodogo

(Source : Direction régionale de la santé du Centre ; Ministère de la Santé)

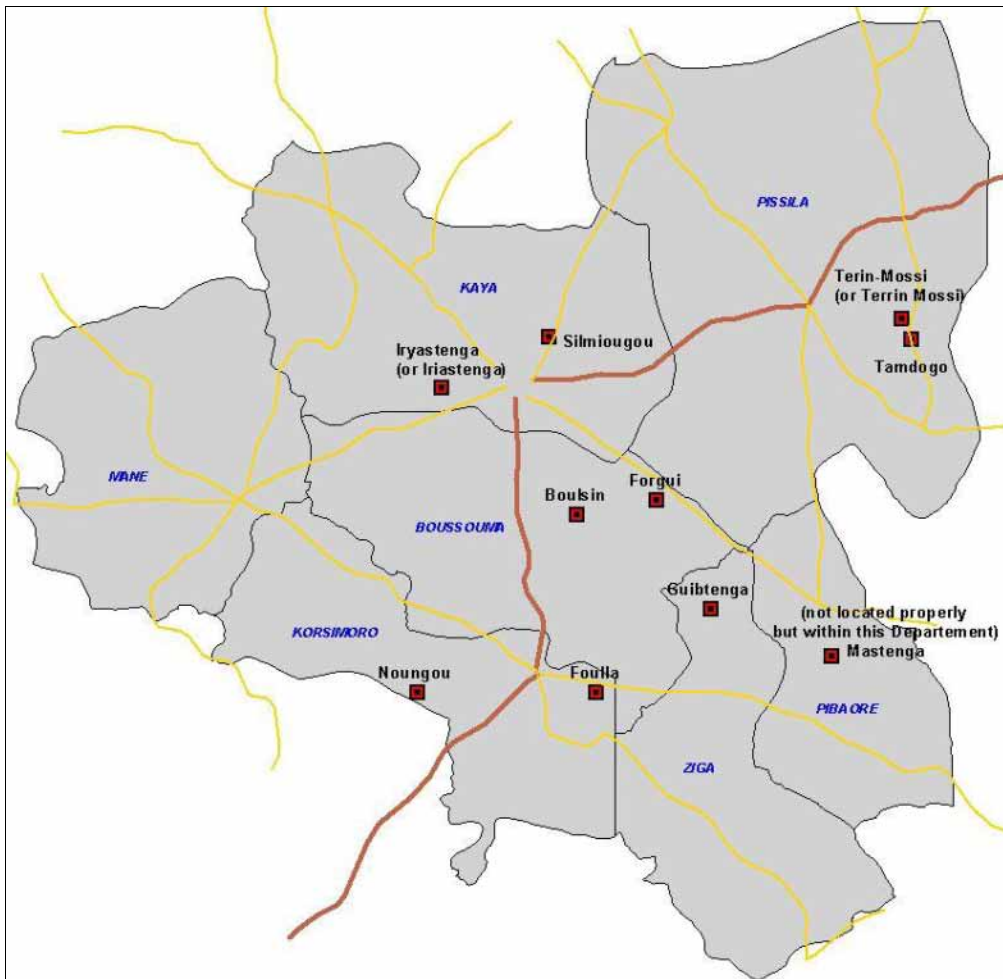


Figure 14 : District sanitaire de Kaya

(Source : Direction régionale de la santé du Centre Nord; Ministère de la Santé)

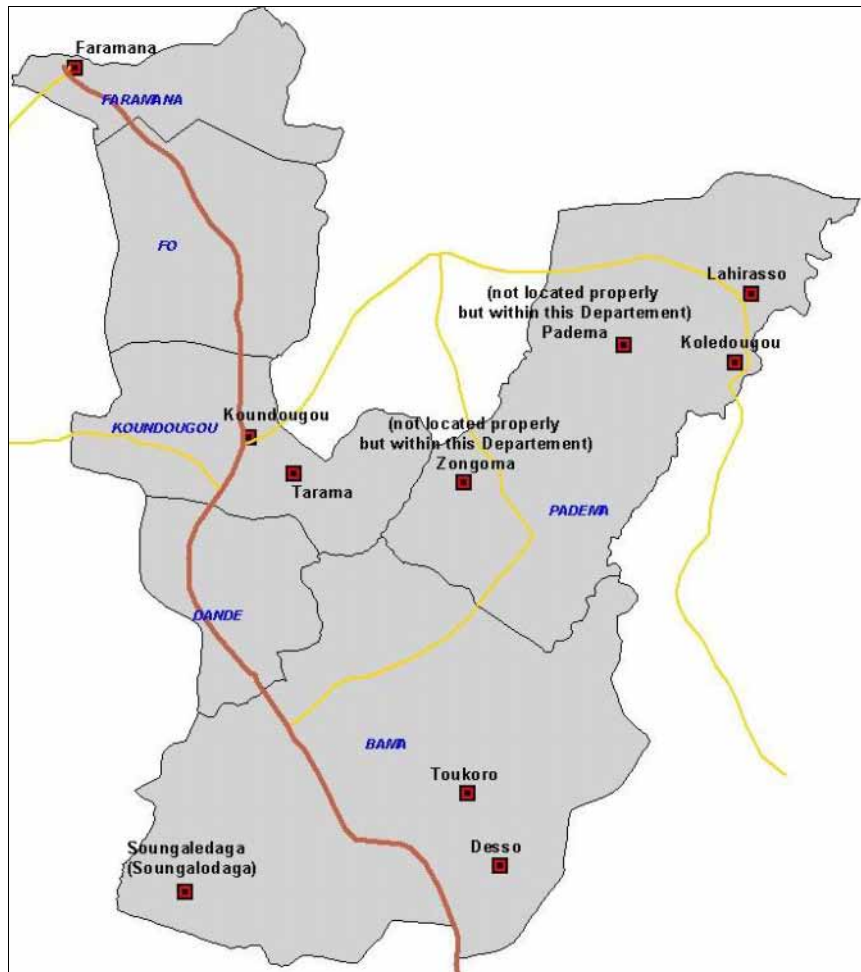


Figure 15: District sanitaire de Dandé

(Source : Direction régionale de la santé des Haut-Bassins ; Ministère de la Santé)

III.2. TYPE ET PERIODE DE L'ETUDE

Il s'est agi d'une étude descriptive, prospective de type transversal à visée analytique avec des passages séparés chacun de trois mois avant et après la campagne de vaccination. Elle s'est déroulée respectivement de Janvier 2009 à Octobre 2010 et de Février 2011 à Octobre 2011 pour la collecte des données du portage asymptomatique de *Neisseria meningitidis*.

Cependant, les données concernant les cas de méningites cérébrospinales ont été collectées tout le long de l'année de 2009 à 2013 dans les trois districts sanitaires pour la deuxième étude et de 2005 à 2014 dans l'ensemble des treize (13) régions sanitaires pour la troisième étude.

Cinq passages ou « round » ont été réalisés consécutivement, à trois mois d'intervalle pour la collecte des données sur le portage asymptomatique de *Neisseria meningitidis* avant les campagnes de vaccination. Les dates des différents passages ou round avant la vaccination sont les suivantes :

- round1: 26/01/2009
- round2: 27/04/2009
- round3: 27/07/2009
- round4: 26/10/2009
- round5: 13/10/2010

Pour la collecte des données sur le portage asymptomatique du *Neisseria meningitidis* après la campagne de vaccination, quatre passages, séparées respectivement de 3 mois ont été réalisés. Les dates des différents passages ou rounds après la vaccination sont les suivantes :

- round6: 23/02/2011
- round7: 02/05/2011
- round8: 01/08/2011
- round9: 24/10/2011

III.3. ÉCHANTILLONNAGE

Deux types d'échantillonnage ont été faits : un pour le portage et un pour les cas de MCS

III.3.1. Pour le portage méningocoque

III.3.1.1-Critères d'inclusion

- Avoir un âge compris entre 1 et 29 ans ;
- Ne pas présenter une maladie chronique sévère (malade alité au moins trois semaines), ou des signes évidents de malnutrition (cachexie, œdème) ;
- Etre un résident des districts de Bogodogo, Dandé et Kaya (avoir résidé dans le district depuis au moins 12 mois) ;
- Fournir un consentement éclairé pour les personnes ayant plus de 18 ans ; pour les mineurs, le consentement éclairé a été fourni par un parent ou un tuteur.

III.3.1.2-Critère de non inclusion

Les personnes qui ne remplissent pas les critères d'inclusion.

III.3.1.3-Taille de l'échantillon

Le nombre de personnes nécessaires pour l'étude était relativement élevé, compte tenu du taux de portage des méningocoques A très bas pendant les périodes inter – épidémiques, comme l'ont démontré des études récentes (Mueller et al. 2007 ; Caugant et al. 2009). Ainsi l'étude doit avoir un nombre d'échantillons suffisamment élevé pour permettre la démonstration d'une réduction du taux de portage de 50% après vaccination, avec une puissance statistique d'au moins 80% et un $\alpha = 0.05$, dans une analyse statistique de Chi-deux. En considérant un taux de portage de 1% avant vaccination, la participation d'environ 4500 personnes est suffisante à chaque campagne d'échantillonnage soit 1500 personnes par district. Si les résultats après deux campagnes d'échantillonnage montrent que le taux de portage est bien inférieur à 1%, le nombre de personnes à inclure devra être augmenté jusqu'au nombre maximum

possible, tenant compte des contraintes pratiques, afin d'atteindre la puissance statistique.

$$n = \frac{2(\bar{p})(1-\bar{p})(Z_{\beta} + Z_{\alpha/2})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

III.3.1.4-Méthode d'échantillonnage

Les participants à l'étude ont été sélectionnés comme suit : le choix a été porté sur les districts de Bogodogo, Dandé et Kaya à cause de leurs positions géographiques dans le pays (Centre, Ouest et Nord-Est) et également à cause de leur niveau de développement (urbain et rural) et le plateau technique de leurs laboratoires. Le district de Bogodogo à Ouagadougou dispose dans son aire sanitaire du Centre Hospitalier Universitaire Pédiatrique Charles De Gaule dont le laboratoire est la référence nationale pour la méningite. Quant aux deux autres districts sanitaires, signalons que Kaya dispose d'un niveau minimum d'infrastructures et d'équipements de laboratoire, Dandé est à une cinquantaine de kilomètre de Bobo-Dioulasso qui dispose d'un Centre hospitalier universitaire équipé d'un laboratoire de référence de niveau national.

La population d'étude représentée par des personnes âgées de 1 à 29 ans a été obtenue grâce à un échantillonnage en grappes à plusieurs niveaux. Ainsi, dans chaque district rural (Dandé et Kaya), huit villages ont été sélectionnés de manière aléatoire.

Dans chaque village des concessions ont été sélectionnées (42 par village) par échantillonnage aléatoire simple. Les concessions retenues dans les villages ont été cartographiées avec Global Positioning System (GPS) avant le début de l'étude. Dans chaque concession sélectionnée, toutes les personnes de la tranche d'âge cible vivant dans la concession ont été invitées à participer à l'étude.

Dans le district urbain (Bogodogo), tous les blocs résidentiels ont été identifiés à l'aide de la carte géographique du district. Seize blocs par campagne ont été choisis par échantillonnage aléatoire simple et cartographiés avec des coordonnées GPS. Au cours de chaque campagne, tous les ménages dans les blocs sélectionnés ont été visités.

III.3.2. Pour les cas de méningites cérébrospinales

L'ensemble des cas de méningites cérébrospinales enregistrés dans les bases de données du Ministère de la santé (système national de surveillance épidémiologique) au cours de la période de l'étude ont constitué l'échantillon des cas de méningites cérébrospinales.

Les cas de méningites cérébrospinales ont été retenus conformément à la définition des cas de l'OMS des méningites bactériennes aiguës dans les trois districts sanitaires (Bogodogo, Dandé et Kaya) pour la seconde étude et dans l'ensemble des 13 régions du Burkina Faso pour la troisième étude.

III. 4. COLLECTE DES DONNEES

III.4 .1. Pour le portage pharyngé du méningocoque

Les populations des sites concernés ont été informées du projet par les agents de santé locaux et des dirigeants communautaires. Chaque ménage, sélectionné au hasard a été visité par le personnel de l'étude puis, un questionnaire a été administré à chacune des cibles membres de la famille après avoir obtenu son consentement de façon écrite et individuelle. Pour les enfants de moins de 18 ans, le consentement d'un parent ou d'un tuteur a été demandé.

Les échantillons oropharyngés ont été obtenus par des écouvillonnages de la paroi postérieure de l'oro-pharynx, derrière la luette avec un coton-tige stérile. Ces prélèvements ont été réalisés par des techniciens préalablement formés.

Chaque participant a reçu un bracelet en papier avec un code à barres correspondant à son numéro d'identification unique lié au questionnaire.

III. 4.2 Pour les cas de méningite cérébrospinale

La collecte des données a été effectuée grâce à une fiche d'exploitation documentaire portant sur chaque cas. Les registres cliniques, les fiches de notification des cas, les listes descriptives des cas, les documents de prélèvement et les registres d'analyses des LCR par le laboratoire ont constitué les outils primaires de collecte des données.

III. 5. ANALYSE AU LABORATOIRE

Les boîtes ensemencées ont été incubées à 37°C sous générateurs de CO₂ pendant 72 heures. Après 24 heures, les colonies suspectes ont été repiquées sur la gélose au sang frais selon les directives de la procédure opérationnelle standard et incubées à 37°C sous CO₂. Les colonies non suspectes ont été ré-incubées à 37°C sous CO₂ pendant 48 heures avant d'être éliminées.

N. meningitidis étant oxydases positives, un test à l'oxydase a été réalisé sur les colonies suspectes qui ont poussé sur la gélose au sang frais. Une coloration de Gram a été faite sur un frottis réalisé à partir de ces colonies suspectes pour la recherche de diplocoques à Gram négatif. Puis les colonies suspectes constituées de diplocoques à Gram négatif ont fait l'objet d'un test à l'ONPG et de γ GT. Les souches ONPG-négatives γ GT-positifs ont été définies comme des méningocoques.

Les sérogroupage des souches de méningocoques ont été réalisés à l'aide d'antisérums spécifiques. Les souches de méningocoques ainsi identifiées ont été conservées dans du milieu de Greaves à -70°C avant d'être envoyées au Centre collaborateur OMS au NIPH en Norvège, pour confirmation et autres analyses spécifiques (sérotypage et génotypage).

III.6. Analyse des données et les traitements statistiques

III.6.1. Analyse des données

Une base de données sur Excel 2007 a été établie à partir de toutes nos données. Cette base de données a été ensuite portée sur le logiciel d'analyse de données Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 12.0 pour l'analyse. Les données ont été apurées par un examen manuel. Les cinq rounds avant et les quatre rounds après la vaccination ont été fusionnés en vue de permettre la comparaison des taux de portage.

III.6.2. Analyses statistiques

Une description des données a d'abord, été faite. Les tableaux de fréquences des variables d'intérêt ont été établis pour chaque round et pour les cas maladies. Ensuite, nous avons étudié la comparabilité des échantillons des rounds sur les caractères tels que le sexe et l'âge. Pour ce faire, le test statistique du chi-deux de Pearson a été utilisé. Dans les cas où les hypothèses du chi-deux n'étaient pas vérifiées, c'est le chi-deux corrigé de Yates qui a été utilisé. Ce test a également servi pour la comparaison des taux de portages de X et Y et pour l'étude des facteurs de risques de portage de X et Y.

III.7. CONSIDERATIONS ETHIQUES

L'étude a reçu l'approbation du comité d'éthique pour la Recherche en Santé au Burkina Faso, du Comité Régional Norvégien de Recherche sur l'éthique médicale Sud de la Norvège et de la Commission de Révision Interne au Centers for Disease Control and Prevention (CDC) à Atlanta, USA.

Les participants ont été informés des objectifs de l'étude et des méthodes d'échantillonnage. Tous les participants à l'étude, ou les parents ou tuteurs pour les mineurs ont fourni leurs consentements éclairés par écrit.

L'étude a respecté les règles concernant la recherche biomédicale sur l'Homme.

La technique de prélèvement oro-pharyngé est non-invasive, non douloureuse et ne présente aucun risque pour les participants. La confidentialité des données a été assurée.

Les résultats de l'étude serviront au Ministère de la Santé du Burkina Faso comme base de données supplémentaires à la surveillance renforcée pour suivre l'évolution et l'étiologie de la méningite dans le pays.

TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET DISCUSSIONS

IV- CHAPITRE IV : RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

IV.1. RESULTATS

IV.1.1. Résultats de la première étude: Evolution des méningocoques sérogroupes X et Y avant l'introduction du vaccin conjugué séro groupe A MenAfriVac, au Burkina Faso

Article: Ky Ba A, Sanou I, Kristiansen PA, Sangaré L, Ouédraogo R, Ouattara K, Kienou M, Tiendrebeogo S, Tranchot J. Evolution of meningococcal carriage in serogroups X and Y before introduction of MenAfriVac in the health district of Kaya, Burkina Faso. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 2–6

IV.1.1.1. Problématique de la première étude

Le Burkina Faso étant un pays de la ceinture meningitidique, il connaît des épidémies de plus en plus fréquentes de méningite. La prise en charge des cas de méningites bactériennes est axée sur le traitement précoce et la vaccination réactive des masses par le vaccin polysaccharidique bivalent (AC) ou trivalent (ACY) ou tétravalent (ACYW).

Ce vaccin polysaccharidique dont l'efficacité est prouvée a une protection immunitaire de courte durée et l'immunité conférée chez les enfants de moins de deux ans est considérée comme sub optimale. Des vaccins conjugués ont été développés en liant les polysaccharides à une protéine – support. Ce type de vaccin induit une réponse immunitaire plus forte chez les enfants de moins de 2 ans et une protection plus longue que les vaccins polysaccharidiques. Le MenAfriVac est un vaccin conjugué dirigé contre le séro groupe A qui est l'agent épidémiogène habituel. Cependant l'impact de ce vaccin sur les méningocoques des autres séro groupes reste imprévisible.

Le but de cette étude était de suivre l'évolution de deux autres sérogroupes de méningocoques en l'occurrence X et Y en période pré vaccinale dans le district sanitaire de Kaya à travers une étude de portage oro-pharyngé de méningocoques.

Ce travail vise à évaluer le taux de portage des méningocoques dans le district sanitaire de Kaya en prévision à l'introduction d'un nouveau vaccin anti méningococcique A au Burkina Faso.

Cette étude visait à : i) déterminer le taux de portage des séro groupe X et Y au cours des quatre (4) rounds dans huit (8) villages du district sanitaire de Kaya ; ii) comparer les taux de portage des séro groupes X et Y ; iii) déterminer les facteurs de risque du portage pharyngé des séro groupes X et Y.

IV.1.1.2. Principaux résultats

Pour cette partie, 6.686 personnes ont bénéficié d'un écouvillonnage oro-pharyngé. Le tableau II montre les caractéristiques de la population d'étude

Tableau II : Caractéristiques de la population d'étude.

Caractéristiques	Nombre	Pourcentage (%)
Age (année)		
1-4	1667	24.27
5-9	2123	30.90
10-14	1544	22.47
15 et plus	1536	22.36
Total	6870	100
Elève/Étudiant		
Oui	1403	31.56
Non	3042	68.44
Total	4445	100
Vaccination		
Oui	4719	69.49
Non	2072	30.51
Total	6791	100
Médicament		
Oui	2539	36.96
Non	4330	63.04
Total	6869	100

D'une manière générale, le taux de portage du méningocoque à Kaya était 6,27% avec une prévalence plus élevée pendant la saison sèche (égale à 6,03% au premier round 1 et à 8,83% au deuxième 2) par rapport à la saison des pluies (5,43% au round 3 et 4,71% au round 4).

Globalement, le taux de portage de Nm Y était trois fois supérieur à celle de Nm X. La prévalence du portage variait selon les rounds ; elle variait de 0,30% à 1,99% pour le NmX et de 2,44% à 4,62% pour le Nm Y (tableau II).

Le portage des autres sérogroupes était plus faible : 0,92% (de 0,61 à 1,35%) pour le NmA, 0,53% (de 0,35 à 0,84%) pour les NmW et 0,58% (de 0,30- 0,90%) pour les Nm non-sérogroupeables.

Le tableau III montre l'évolution de la prévalence du portage des *Neisseria meningitidis* sérogroupes X et Y à Kaya (Burkina Faso) en fonction des rounds.

Tableau III : Evolution de la prévalence du portage des *N. meningitidis* des sérogroupes X et Y à Kaya (Burkina Faso) en fonction rounds.

Round	Nombre de Participants	Porteurs de Nm X (%)	Porteurs de Nm Y (%)
1	1658	5 (0.30%)	49 (2.96%)
2	1710	34 (1.99%)	79 (4.62%)
3	1639	20 (1.22%)	40 (2.44%)
4	1679	11 (0.66%)	45 (2.68%)
Total	6686	70 (1.05%)	213 (3.19%)

Le seul facteur de risque associé au portage de NmX était le statut de vaccination (tableau IV).

La prévalence du portage de NmX était plus élevée parmi les participants qui ont déclaré avoir reçu un vaccin polysaccharidique contre le méningocoque dans les 5 dernières années par rapport à la population non-vaccinées (P = 0,046).

Aucune association avec le sexe, les médicaments ou le niveau d'éducation n'a été trouvée. Cependant, le taux de portage de Nm Y avait un lien avec l'âge contrairement à Nm X (tableaux V). Les tableaux IV et V montrent respectivement les facteurs de risque pour le portage du sérotype X de *N. meningitidis* et pour le portage du sérotype Y de *N. meningitidis*

Tableau IV : Facteurs de risque pour le portage de *N. meningitidis* sérotype X.

Variables	Nombres	positive %	OR(IC.95)	Valeur de P
Sexe				
Féminin	3730	0.97	1	
Masculin	2956	1.15	1.19 [0.78–1.83]	0.359
Age				
1-4	1630	1.04	1	
5-9	2088	1.15	0.74 [0.56–2.16]	0.739
10-14	1504	1.06	0.93 [0.60–1.73]	0.931
15 et plus	1464	0.89	0.63 [0.39–1.84]	0.634
Médicaments				
Oui	2452	1.20	1	
Non	4234	0.77	1.56 [0.81–3.03]	0.156
Elève/Étudiant				
Oui	1358	0.81	1	0.52
Non	2984	1.11	1.37 [0.34–5.53]	0.611
Vaccination				
Oui	2032	0.64	1	
Non	4579	1.24	1.96 [1.01–3.78]	0.046

Tableau V : Facteurs de risque pour le portage de *N. meningitidis* séro groupe Y.

Variabes	Nombre	Positive %	OR[IC 95%]	Valeur de P
Sexe				
Féminin	3730	2.92	1	
Masculin	2956	3.52	1.21 [0.98–1.50]	0.070
Age				
1–4	1630	1.78	1	
5–9	2088	3.64	2.09 [1.39–3.14]	0.004
10–14	1504	3.79	2.17 [1.03–4.59]	0.043
15 et plus	1464	3.48	1.99 [1.26–3.13]	0.009
Medicaments				
Oui	2452	2.94	1	
Non	4234	3.33	1.14 [0.78–1.67]	0.445
Elève /Etudiant				
Oui	1358	3.17	1	
Non	2984	3.95	1.26 [0.92–1.73]	0.128
Vaccination				
Non	2032	3.10	1	
Oui	4579	3.25	1.05 [0.74–1.49]	0.747

IV.1.1.3. Conclusion partielle :

Les sérogroupes X et Y de *N. meningitidis* ont circulé parmi les porteurs sains dans le district sanitaire de Kaya pendant environ 1 an avant l'introduction du vaccin conjugué contre le séro groupe A. Le round 2, conduit d'Avril à Mai 2009 a montré un taux de portage élevé des deux sérogroupes. Bien que certains pays limitrophes du Burkina tels le Niger le Ghana aient connu récemment la circulation et la bouffée épidémique de méningocoques X, épidémie dont la résolution a été faite spontanément, la présence remarquable du X et Y constitue une alerte pour une surveillance du potentiel épidémique de ces nouveaux sérogroupes qui pourraient remplacer ou venir s'ajouter au séro groupe A. Ceci souligne la nécessité de renforcer la surveillance et le diagnostic par le laboratoire afin de détecter les sérogroupes épidémiogènes (A, B, C, W, X, Y) de méningocoques.

Cette étude permettra l'évaluation du rôle de la vaccination sur le portage des méningocoques.

IV.1.2. Résultats de la deuxième étude : L'effet du vaccin conjugué séro groupe A MenAfriVac sur le portage méningococcique et les méningites à méningocoque

Article: Ky-Ba,A., Tranchot, J., Sanou, I., Christiansen, P., Ouedraogo, A. S., Ouattara, K., Kienou, M., Tamboura, M., Kambiré, D., Ouédraogo-Traoré, R., Sangaré, L. Meningococcal carriage and cerebrospinal meningitis after MenAfriVac mass immunization in Burkina Faso. *AFR. J. CLN. EXPER. MICROBIOL.* 2016 ; 17 : 1- 9

IV.1.2.1. Problématique de la deuxième étude

Le Burkina Faso, à l'instar des autres pays situés dans la ceinture de la méningite, observe chaque année en saison sèche, une recrudescence des cas de méningite donnant un fond endémique élevé. Plusieurs études ont prouvé l'importance de la dynamique du portage asymptomatique chez les individus et dans les communautés ainsi que l'effet de la saison sur la colonisation des méningocoques dans la survenue des méningites.

En prélude à l'introduction du vaccin conjugué A, le Burkina Faso a initié une étude de portage rhinopharyngé de méningocoques dans trois districts sanitaires (Bogodogo, Dandé et Kaya). Après la vaccination, d'autres études de portage ont été réalisées afin d'évaluer l'impact de ce vaccin sur le séro groupe A et sur les autres sérogroupe de *Neisseria meningitidis* en l'occurrence le X et le W.

En Décembre 2010, le vaccin anti-méningococcique A, le MenAfriVac a été introduit au Burkina Faso à travers un programme de vaccination de masse pour réduire la survenue des cas et des épidémies liées au séro groupe A qui est l'agent épidémiogène habituel dans la ceinture africaine de la méningite cérébrospinale.

Les résultats obtenus ailleurs dans le monde avec l'utilisation des vaccins conjugués anti-méningococciques, le MenAfriVac impacterait sur le portage et la survenue des méningites dues au NmA. Le but de cette étude était d'évaluer l'impact du vaccin conjugué A, le MenAfriVac, sur la survenue de cas cliniques de MCS et sur le portage

du NmA et éventuellement le portage des autres sérogroupes fréquents au Burkina Faso.

Cette deuxième étude a, de ce fait été conduite afin de i) déterminer les taux de portage des méningocoques dans 3 districts sanitaires du Burkina Faso avant l'introduction du vaccin conjugué anti-méningococcique A, le MenAfriVac ; ii) identifier les méningocoques responsables de MCS dans ces 3 districts sanitaires avant l'introduction du vaccin conjugué anti-méningococcique A ; iii) déterminer les taux de portage des méningocoques dans 3 districts sanitaires du Burkina Faso après la vaccination avec le MenAfriVac ; iv) identifier les méningocoques responsables de MCS dans ces 3 districts sanitaires après la vaccination avec le MenAfriVac.; v) déterminer l'impact de MenAfriVac sur les méningocoques retrouvés dans les cas de portages rhinopharyngés et ceux responsables des cas de méningites cérébrospinales dans les 3 districts sanitaires.

IV.1.2.2. Principaux résultats

L'étude s'est déroulée de Janvier 2009 à Novembre 2011, période au cours de laquelle le taux de portage global de Nm avant la vaccination était de 2,84% (680/23885) (Tableau VI). Dans le district sanitaire de Bogodogo, le taux global du portage était de 1,08% (93/8596) ; ceux de Dandé et de Kaya étaient respectivement de 3,14% (270/8582), et de 4,72% (317/6707)

Le district sanitaire de Kaya a bénéficié de la vaccination par le vaccin MenAfriVac avant les autres districts du Burkina Faso. Ainsi quatre (4) rounds ont été réalisés à Kaya contre cinq (5) dans les deux autres sites de l'étude avant la vaccination.

Tableau VI: Taux de portage du méningocoque dans les trois districts sanitaires avant la vaccination.

Sites	Rounds	Nombre de participants	Sérogroupe A	Sérogroupe X	Sérogroupe Y	Sérogroupe W
Bogodogo	R1	1710	2	0	4	0
	R2	1716	4	1	15	1
	R3	1717	3	0	6	3
	R4	1720	1	4	12	4
	R5	1733	0	23	7	3
	Total 1	8596	10	28	44	11
Dandé	R1	1663	4	0	47	6
	R2	1709	5	2	55	3
	R3	1763	2	0	37	1
	R4	1742	2	0	42	2
	R5	1705	3	21	33	5
	Total 2	8582	16	23	214	17
Kaya	R1	1663	19	1	40	8
	R2	1714	18	29	70	7
	R3	1643	7	18	38	1
	R4	1687	12	5	41	3
	Total 3	6707	56	53	189	19

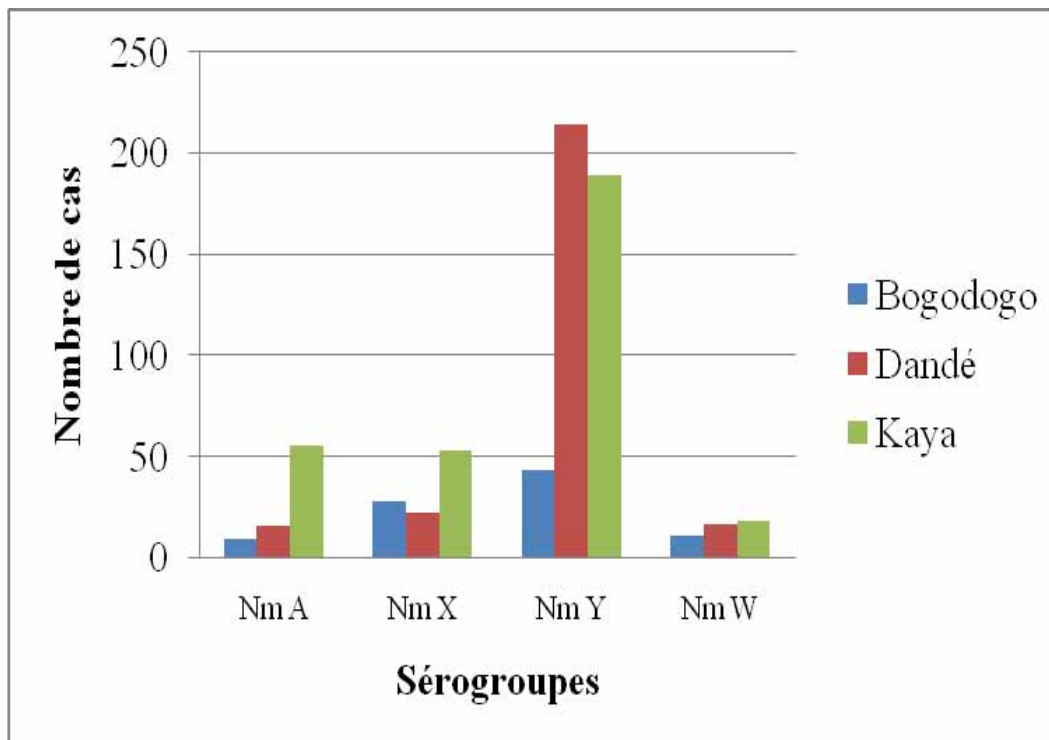


Figure 16 : Répartition des sérogroupe de Nm dans les trois districts sanitaires avant la vaccination

Parmi les souches isolées avant la vaccination, le nombre de NmY est 4 fois (65,7%) plus important que celui de NmX (15,3%) et 5 fois plus important que celui de NmA (12,1%) et de 9 fois plus important que celui de NmW (6,9%) ; (figure17).

De 2009 à 2010 (avant la campagne de vaccination), 891 cas suspects de méningites ont été notifiés dans les trois districts sanitaires parmi lesquels 97 (10,88%) ont été confirmés en laboratoire. Parmi les cas confirmés, 42 (43,2%) étaient dus à *Neisseria meningitidis*, 51 étaient dus à (52,57%) *Streptococcus pneumoniae* et 4 (4,12%) étaient dus à *Haemophilus influenzae*. La Figure 17 montre la répartition des *Neisseria meningitidis*.

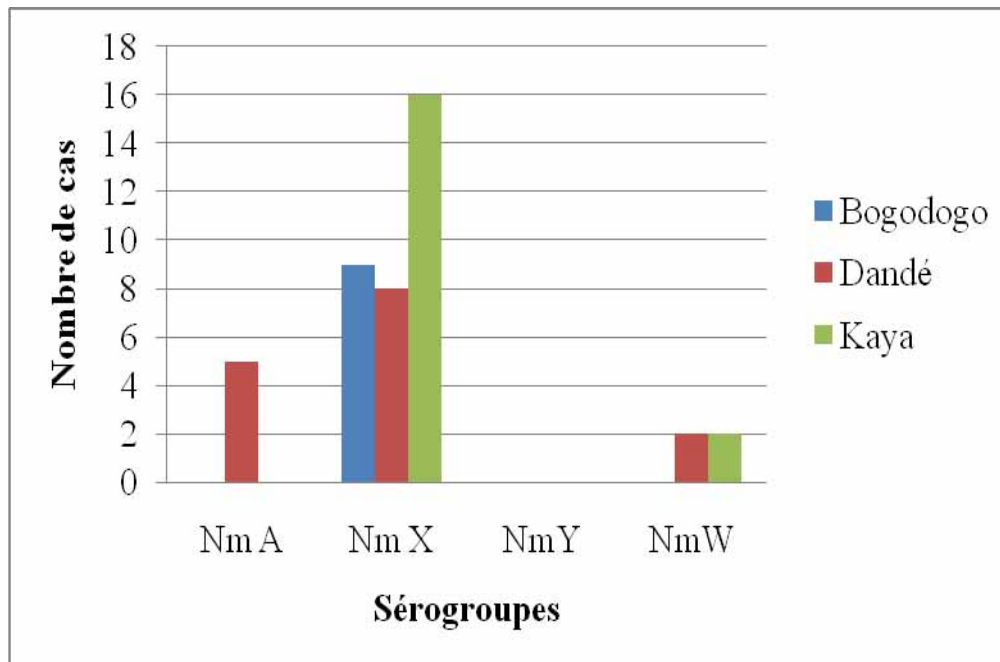


Figure 17: Répartition des sérogroupe de Nm chez les personnes souffrantes de MCS dans les trois districts sanitaires avant la vaccination

Le taux de portage global de Nm après la vaccination était de 6,42% (1749/27245) (tableau VII). Ainsi, dans le district sanitaire de Bogodogo, le taux de portage global était de 1,10% (95/8568), celui des districts sanitaires de Dandé et de Kaya était respectivement de 6,2% (533/8561) et de 11,08% (1121/10 116).

Le tableau VII montre les taux de portage du méningocoque dans les trois districts sanitaires après la vaccination.

Tableau VII : Taux de portage du méningocoque dans les trois districts sanitaires après la vaccination.

Sites	Rounds	Nombre de participants	Sérogroupe	Sérogroupe	Sérogroupe	Sérogroupe
			A	X	Y	W
Bogodogo	R6	1750	0	11	1	1
	R7	1713	0	9	0	14
	R8	1736	0	9	5	7
	R19	1724	0	4	2	3
	R10	1645	1	3	0	25
	Total1	8568	1	36	8	50
Dandé	R6	1748	0	20	50	6
	R7	1728	0	12	30	11
	R8	1725	0	10	31	31
	R19	1704	0	4	24	14
	R10	1656	0	6	2	282
	Total2	8561	0	52	137	344
Kaya	R5	1706	0	365	12	2
	R6	1697	0	244	17	0
	R7	1678	0	214	8	0
	R8	1668	0	106	5	7
	R9	1683	0	86	6	2
	R10	1684	0	14	5	28
	Total3	10116	0	1029	53	39

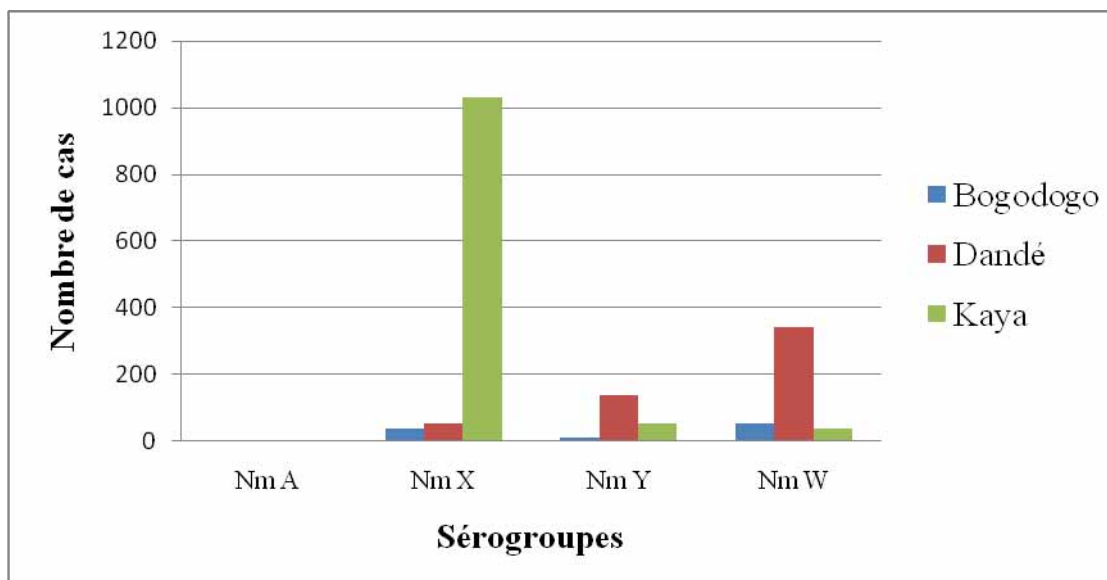


Figure 18: Répartition du portage des sérogroupe de Nm dans les trois districts sanitaires après la vaccination

Parmi les souches de portage isolées après la vaccination, le nombre NmX (63,9%) était 3 fois plus important que celui de NmW (24,8%) et 5 fois plus élevé que celui de NmY (11,3%). Cependant, le NmA ne représentait que (0,1%).

Au cours de la période de 2011 à 2013, 965 cas suspects de méningites ont été enregistrés dans les trois districts sanitaires parmi lesquels 179 cas (18,54%) ont été confirmés au laboratoire. Parmi les cas confirmés, 91 (50,83%) étaient des *Neisseria meningitidis*, 86 (48,04%) des *Streptococcus pneumoniae* et 5 (2,79%) des *Haemophilus influenzae*. La répartition des *Neisseria meningitidis* en fonction des sites est représentée par la figure 19.

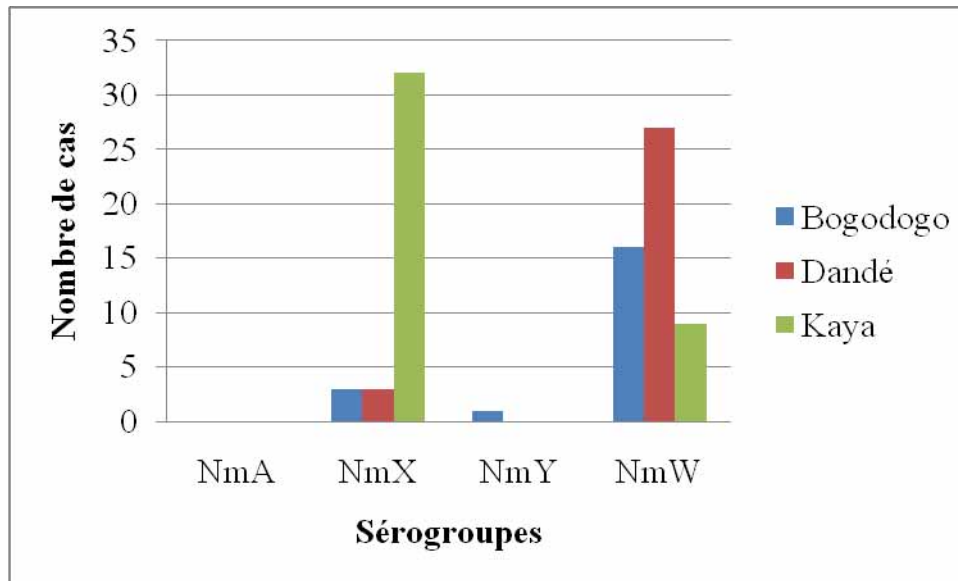


Figure 19: Répartition des sérogroupes de Nm chez les malades dans les trois districts sanitaires après la vaccination

IV.1.2.3. Conclusion partielle :

Cette étude a permis de constater la disparition du portage de NmA ainsi que la méningite à méningocoque sérogruppe A depuis l'introduction au Burkina Faso du vaccin conjugué anti méningococcique A MenAfriVac en décembre 2010. Malgré l'introduction de ce vaccin, le Burkina Faso reste vulnérable à des flambées liées au sérogruppe X, pour lequel aucun vaccin n'est disponible pour le moment et au sérogruppe W ; notre étude a, en effet mis en évidence une augmentation de la prévalence de ces deux sérogroupes autant chez les porteurs asymptomatiques que chez les malades à la suite de la vaccination au niveau des trois districts sanitaires.

IV-1-3 Résultats de la troisième étude : L'évolution des sérogroupes de méningocoque au cours des dix dernières années

Article : Ky-Ba, A., Sanou, M., Tranchot, J., Christiasen, P., Ouedraogo, A-S., Sanou, I., Medah, I., Koussoubé, D., Ouédraogo, R., Sangaré L. Dynamics of germs responsible for acute bacterial meningitis In Burkina Faso In The Last Ten Years (2005-2014) *AFR. J. CLN. EXPER. MICROBIOL.* 2016 ; 17: 10- 17

Cette étude a été faite à partir des données des dix dernières années sur la méningite. Elle a été faite avec le concours de la Direction de la lutte contre la maladie (DLM) qui est la Direction centrale du Ministère de la santé du Burkina Faso en charge de la surveillance épidémiologique, de la prévention et de la gestion des cas et épidémies des maladies infectieuses dont la méningite

IV.1.3.1. Problématique de la troisième étude

La méningite bactérienne aiguë est une maladie grave ; pouvant entraîner la mort en quelques heures ou laisser des séquelles neurologiques importantes (WHO, 1995 ; Holst et *al.*, 2013). Les méningocoques sont responsables de grandes épidémies, habituellement tous les 5-10 ans occasionnant de nombreux cas de décès dans la population (Chippaux, 2008). Plus de la moitié des cas de méningite à *Neisseria meningitidis* dans le monde se produisent dans les pays de l'Afrique au Sud du Sahara (Lapeyssonnie, 1963) ; ils représentent la 4ème cause de mortalité chez les enfants de moins de 15 ans, après le paludisme, les maladies diarrhéiques et les maladies respiratoires (Chippaux, 2008). Ainsi, selon les rapports de la Direction de la Lutte contre la Maladie (DLM), le Burkina Faso a enregistré de 2006 à 2007 un taux de létalité de 8% pour les méningites (<http://www.sante.gov.bf/SiteSante/index.jsp>).

Les stratégies de prévention et de riposte étant généralement basées sur la surveillance épidémiologique, la prise en charge adéquate des cas et la vaccination de masse. Pour mieux s'organiser afin de pouvoir réduire les conséquences associées à la survenue des épidémies dans le contexte du Burkina une troisième étude a donc été conduite dans le but de : i) déterminer le nombre de cas de méningites bactériennes aiguës enregistrés au Burkina Faso au cours de ces 10 dernières années, ii) déterminer le profil des

germes à risque pour le Burkina iii) dégager des propositions dans le sens d'un renforcement des stratégies de prévention.

IV.1.3.2. Principaux résultats

L'analyse des données de 2005 à 2014 de la surveillance des méningites du Burkina Faso a permis d'enregistrer 88 057 cas suspects de méningites bactériennes aiguës avec 9134 décès soit un taux de létalité de 10.37%. Parmi ces cas suspects, 5 775 cas, soit 6.55% ont été confirmés au laboratoire.

Le tableau VIII montre la répartition des cas de méningites et de décès (létalité) en fonction de l'année (N=88 057).

Tableau VIII : Répartition des cas de méningites, de décès et de la létalité selon l'année (N=88 057 ; source : Direction de la lutte contre la maladie)

Année	Cas suspects (N)	Décès (N)	Létalité (%)
2005	3623	751	20.72
2006	19162	1677	8.75
2007	25695	1865	7.25
2008	10345	1068	10.32
2009	4878	693	14.20
2010	6837	989	14.46
2011	3878	588	15.16
2012	7022	739	10.52
2013	2984	367	12.29
2014	3633	397	10.92
Total	88 057	9 134	10.37

Le taux de létalité en 2010 était presque le double de ceux observés en 2006 et en 2007

Prévalence des germes identifiés de 2005 à 2014

Sur les cas confirmés, 56.79% (3280/5775) étaient des *N. meningitidis* dont 23.11% (758/3280) de NmA, 58.84% (1930/3280) de NmW et 18% (591/3280) de NmX. *S. pneumoniae* et *H. influenzae* représentaient respectivement 41.09% (2373/5775) et 2.13% (123/5775) des cas confirmés au laboratoire. Le tableau IX montre la répartition des germes en fonction de l'année (N =5775)

Tableau IX : Répartition des germes en fonction de l'année (N =5775)

Année	NmA (%)	NmW (%)	NmX (%)	Sp (%)	Hib (%)	Total
2005	41 (68.33)	0	0	17 (28.33)	2 (3.33)	60
2006	244 (89.37)	3 (1.09)	0	20 (7.32)	6 (2.19)	273
2007	253 (89.71)	4 (1.58)	0	23 (8.15)	2 (0.70)	282
2008	156 (89.14)	0	0	19 (10.85)	0	175
2009	40 (27.21)	4 (2.72)	0	100 (68.02)	3 (2.04)	147
2010	20 (7.46)	2 (0.74)	207 (77.23)	36 (13.43)	3 (1.11)	268
2011	4 (0.35)	111 (9.96)	158 (14.18)	798 (71.63)	43 (3.86)	1114
2012	0	1357 (64.95)	201 (9.62)	502 (24.03)	29 (1.38)	2089
2013	0	236 (37.76)	23 (3.68)	351 (56.16)	15 (2.40)	625
2014	0	213 (28.70)	2 (0.27)	507 (68.32)	20 (2.69)	742
Total	758 (13.12)	1930(33.42)	591 (10.23)	2373 (41.09)	123 (2.13)	5 775

Tableau X : Répartition des germes en fonction des régions sanitaires du Burkina Faso de 2005 à 2014.

Région sanitaire	NmA	NmW	NmX	Spn	Hib	Total
Boucle du Mouhoun	57	254	55	271	8	645
Cascades	9	140	20	98	3	270
Centre	149	24	16	93	8	290
Centre-Est	10	262	70	272	18	632
Centre-Nord	75	77	29	168	11	360
Centre-Ouest	80	148	25	236	13	502
Centre-Sud	47	140	63	124	5	379
Est	16	154	24	214	17	425
Hauts-Bassins	61	353	81	311	3	809
Nord	88	204	149	231	13	685
Plateau Central	94	75	43	220	11	443
Sahel	9	60	4	70	12	155
Sud-Ouest	63	39	12	65	1	180
TOTAL	758	1930	591	2373	123	5 775

IV.1.3.3. Conclusion partielle

Les méningites bactériennes continuent de causer une forte mortalité au sein de la population du Burkina Faso bien qu'aucun cas de NmA n'a été détecté depuis 2011, ce qui pourrait témoigner de l'efficacité de MenAfriVac contre ce sérotype. Cependant l'émergence du NmX en 2010 et la réémergence du NmW depuis 2012 restent une préoccupation majeure dans la lutte contre les méningites à méningocoques. En outre l'étude a permis de dégager la part aussi importante du *S. pneumoniae* (41.09%) dans cette forte mortalité des méningites bactériennes au Burkina Faso. Si aucun vaccin contre le NmX n'a été mis au point jusqu'à ce jour, il existe dans le programme de vaccination des enfants depuis 2013 un vaccin conjugué contre le pneumocoque qui prend en compte la plupart des sérotypes de Spn rencontrés au Burkina Faso. De même, des vaccins polysaccharidiques contre le NmW existent

mais d'accès difficile pour les pays en développement comme le Burkina Faso. La situation épidémiologique du Burkina Faso, hétérogène tant sur le plan géographique que sur le plan temporel accuse une modification importante : l'émergence de NmX, la réémergence de NmW, et la forte prévalence de *S. pneumoniae*. Ce constat suggère fortement qu'en plus du renforcement de la surveillance qui est indispensable pour suivre ces changements et dépister les tous les sérogroupes de Nm responsables d'épidémies ; il est impératif de mettre au point et de rendre accessible aux populations un vaccin trivalent conjugué couvrant le NmA, le NmX et NmW. Un tel vaccin serait particulièrement utile pour la prévention de la méningite à méningocoque dans la ceinture africaine de la méningite et pourrait protéger contre plus de 90% des cas invasifs de méningites à méningocoque. Le défi majeur après sa mise au point serait de l'intégrer de façon systématique dans le programme national de vaccination.

IV.2. DISCUSSION GENERALE

Notre étude a porté sur : i) l'évolution des sérogroupes X et Y des méningocoques dans le district sanitaire de Kaya avant la vaccination par le MenAfriVac ; ii) les méningites cérébrospinales et le portage du méningocoque avant et après la vaccination au Burkina Faso ; iii) la dynamique des germes responsables des méningites bactériennes aiguës au Burkina Faso au cours des dix dernières années.

Nous avons trouvé que depuis 2010, année au cours de laquelle le MenAfriVac a été introduit au Burkina Faso, le Nm A a presque totalement disparu chez les porteurs asymptomatiques et les personnes souffrantes de méningites cérébrospinales ; cependant on a observé une émergence d'un nouveau séro groupe , le Nm X et la réémergence du Nm W

IV.2.1. Discussion de la première étude: Evolution of meningococcal carriage in serogroups X and Y before introduction of MenAfriVac in the health district of Kaya, Burkina Faso

Article: Ky Ba A, Sanou I, Kristiansen PA, Sangaré L, Ouédraogo R, Ouattara K, Kienou M, Tiendrebeogo S, Tranchot J. Evolution of meningococcal carriage in serogroups X and Y before introduction of MenAfriVac in the health district of Kaya, Burkina Faso. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 2–6

Cette étude qui a été menée sur une période d'environ un an a conclu que le taux de portage global de NmY était trois fois supérieur à celui de NmX.

L'étude a permis d'observer également, que les tranches d'âge de 5-9 ans et 10-14 ans d'âge représentaient respectivement 31,2% et 22,5% des participants, ceci pourrait s'expliquer par une large participation de ces groupes d'âge dans un milieu rural comme Kaya où en dehors de l'école, ces enfants sont à la maison sans aucune occupation particulière ; aussi ils ont été coopérants pendant le prélèvement par écouvillonnage oro-pharyngé qui n'est pas un acte aisé à un âge inférieur à 5 ans.

Dans cette étude, nous avons remarqué une augmentation du portage du sérotype X de 0,30% en Janvier-Février 2009 (round 1) à 1,99% en Avril-Mai 2009 (round 2). Cette période, qui correspond à la saison sèche, est la période pendant laquelle les pics de méningococcie sont généralement enregistrés (Stephens *et al.*, 2007).

Le portage de NmX a diminué, mais est resté tout de même élevé, pendant les mois d'Août à Septembre 2009 (round 3), correspondant à la saison des pluies, période pendant laquelle la fréquence de la méningite à méningocoque est généralement faible. L'augmentation du taux de portage et des cas de méningite à méningocoques peut être directement liée au climat, mais aussi indirectement liée à la promiscuité au sein des communautés (Stephens *et al.*, 2007; Sidikou *et al.*, 2003).

L'augmentation du portage de Nm X dans le district sanitaire de Kaya pourrait s'expliquer par la proximité de ce district avec le Niger, qui a connu une flambée de méningite à NmX en 2006 (Boisier *et al.*, 2007).

L'état de vaccination en tant que facteur de risque pour le portage de NmX pourrait être contestable car basé des déclarations des personnes interrogées, les cartes de vaccination n'ayant pas été exigées.

En outre, les vaccins polysaccharides ont déjà montré un impact discutable sur le portage pharyngé des méningocoques, et le sérotype X n'a encore été inclus dans aucun vaccin autorisé. Au Burkina Faso, les vaccins polysaccharides ne sont utilisés que pour la vaccination de masse en cas d'épidémie et selon le Ministère de la Santé, la vaccination de masse avait été menée dans le district de Kaya dans les 5 dernières années.

Bien que les personnes vaccinées ne soient pas en mesure de développer une immunité contre le NmX, le fond d'immunité présent chez ces deux groupes de personnes (vaccinées et non vaccinées) serait le même si nous ne pouvons pas défendre que la non vaccination est un facteur de risque pour le portage de NmX.

Le seul facteur de risque associé à la prévalence du portage NmY était l'âge; nous avons trouvé un lien entre les groupes d'âge et le portage de NmY : la prévalence du portage était la plus élevée dans le groupe de 10-14 ans d'âge suivie de la tranche d'âge de 5-9 ans. Les résultats de notre étude sont comparables à ceux des études réalisées au Canada en 2003 (Tsang et *al.*, 2007), au Mali en 1970 qui ont trouvé un lien statistique entre la prévalence du méningocoque sérotype A et le groupe des 5-9 ans d'âge (Burian et *al.*, 1974). En outre, les résultats d'une étude menée en Colombie entre 1994 et 2006 ont montré que plus de 50% des cas de méningocoque sérotype Y étaient des jeunes de moins de 20 ans (Agudelo et *al.*, 2008).

Dans notre étude, la prise de médicaments n'a pas affecté le portage du méningocoque X ou Y. Les regroupements des gens dans les écoles, les marchés, et les lieux publics favorisent généralement la transmission aérienne du méningocoque, cependant, les facteurs ci-dessus cités n'étaient pas associés à un portage du méningocoque X ou Y.

IV.2.2. Discussion de la deuxième étude:

Meningococcal carriage and cerebrospinal meningitis after MenAfriVac mass immunization in Burkina Faso.

Article: Ky-Ba,A., Tranchot, J., Sanou, I., Christiansen, P., Ouedraogo, A. S., Ouattara, K., Kienou, M., Tamboura, M., Kambiré, D., Ouédraogo-Traoré, R., Sangaré, L. Meningococcal carriage and cerebrospinal meningitis after MenAfriVac mass immunization in Burkina Faso. *AFR. J. CLN. EXPER. MICROBIOL.* 2016; 17: 1- 9

La méningite céphalo-spinale est un problème majeur de santé publique dans les pays de la ceinture méningitidique comme le Burkina Faso. Afin de réduire l'impact négatif de cette maladie, une campagne de vaccination a été menée aussi bien au Burkina Faso que dans de nombreux pays africains qui connaissent des épidémies de cette maladie.

Il faut noter que le NmA est le serogroupe contre lequel le vaccin MenAfriVac a été développé. Le portage asymptomatique de ce sérotype était, avant la vaccination de 0,11% dans le district de Bogodogo, 0,18% dans le district de Dandé, 0,83% dans le district de Kaya. Après la vaccination un seul cas de portage de NmA venant du district de Bogodogo a été observé ; ce cas n'avait pas bénéficié du vaccin MenAfriVac.

Cette étude a montré la disparition presque totale du portage de NmA dans les trois sites. Cette situation témoigne l'action effective du vaccin conjugué MenAfriVac sur les cas de portage de NmA (Kristiansen et *al.*, 2013 ; Ouangraoua et *al.*, 2014 ; Safadi et *al.*, 2010 ; Meyer et *al.*, 2012 ; Daugla et *al.*, 2014). Une étude réalisée au Brésil en 2010 a montré que le vaccin conjugué avait la propriété d'agir sur la colonisation rhino-pharyngée par les méningocoques (<http://www.who.int/wer/2007/wer8210>). Notre constat est également similaire aux résultats de l'étude réalisée au Tchad de 2009 à 2012 (Daugla et *al.*, 2014) qui a montré également que le vaccin MenAfriVac a entraîné une réduction de la colonisation rhino pharyngée par NmA.

Avant la vaccination de 2009 à 2010 par le MenAfriVac les analyses du liquide céphalorachidien (LCR) des malades présentant une méningite cérébrospinale ont montré la présence du NmA uniquement dans le district de Dandé (5,15% des cas confirmés au laboratoire). Malgré la présence du portage asymptomatique du NmA dans les districts de Bogodogo (0,11%) et Kaya (0,83%), nous n'avons pas isolé de NmA dans les LCR des malades provenant de ces deux districts sanitaires avant la vaccination. Cette situation pourrait s'expliquer par l'action de la vaccination réactive de masse (vaccin polysaccharidique A/C et A/W/Y/C) en faveur de la population de Kaya en 2007 et 2008 et de Bogodogo en 2008 (Djingarey et *al.*, 2008). La présence de NmA uniquement dans le liquide céphalorachidien (LCR) des malades présentant une méningite cérébrospinale dans le district de Dandé pourrait s'expliquer par le fait que ce district n'avait pas bénéficié, au moment de notre étude de vaccination réactive de masse. Ce vaccin polysaccharidique procure une immunité contre le ou les sérogroupes qu'il contient mais cette immunité est de courte durée (deux à trois ans) et est moins actif chez les enfants de moins de deux ans (<http://www.who.int/wer/2007/wer8210>).

Après la vaccination nous avons constaté une absence de NmA dans le LCR des malades des trois districts sanitaires. Cette disparition du NmA serait associée à l'action du vaccin conjugué MenAfriVac sur ce séro groupe. Ce constat est similaire aux conclusions de plusieurs études (Lamelas et *al.*, 2014 ; Caugant et *al.*, 2012).

Notons qu' au niveau des districts de Bogodogo et Kaya, après la vaccination l'étude a permis de constater une augmentation du taux de portage de NmX. Ces prévalences sont passées respectivement de 0.32% à 0.42% et de 0.79% à 10.17%.

A l'opposé, pour les cas de méningites, la prévalence du NmX était plus élevée après la vaccination chez les malades du district de Kaya présentant une méningite cérébrospinale contrairement à celle chez les malades de Bogodogo. Ainsi le nombre de NmX chez les malades de Kaya a doublé après la vaccination : de 16 cas à 32 cas.

La prévalence particulièrement élevée de NmX chez les porteurs asymptomatiques dans ces deux districts et chez les malades du district sanitaire de Kaya après la vaccination pourrait être liée à la proximité de ces deux villes du Niger où des épidémies dues à ce sérotype avaient été constatées depuis 2006 (Boisier et *al.*, 2007 ; Djibo et *al.*, 2003 ; Xie et *al.*, 2013).

Par ailleurs après la vaccination le taux de portage du NmW dans le district sanitaire de Dandé était 20 fois plus important que celui constaté avant l'introduction du vaccin (0.20% à 4.01%). Il en est de même pour la population de personnes malades de méningites dans ce district chez qui la prévalence de NmW enregistrée après la vaccination était 9 fois supérieure à celle constatée en période pré vaccinale.

Cette présence très importante du NmW au sein de la population de Dandé après la vaccination serait liée à la proximité de cette ville avec le Mali où des cas de NmW ont été signalés chez les malades en 2007 et 2009 (Caugant et *al.*, 2012; Guindo et *al.*, 2011).

Cette augmentation post vaccinale de NmW était également perceptible dans le district sanitaire de Bogodogo chez les porteurs asymptomatique: le taux est passé de 0,12% à 0,58%. Ce sérotype qui n'avait pas été observé chez les malades de ce district avant la vaccination a connu une émergence après la vaccination (16 cas soit 17,58%). En effet la capitale du Burkina Faso (Ouagadougou) où se trouve le district de Bogodogo est un carrefour qui reçoit en permanence les populations de l'intérieur du pays pour des raisons multiformes. La présence importante du NmW dans cette ville pourrait s'expliquer par ce mouvement de la population notamment celle en provenance de l'Ouest du pays qui est frontalier du Mali.

En effet des études effectuées par Paul et collaborateurs ont montré que ce NmW observé au Burkina Faso après la vaccination appartient au clone NmW ST-11 qui a été vu pour la dernière fois dans le pays en 2006 (Kristiansen et *al.*, 2011), réapparu après la vaccination de masse à l'échelle nationale par le MenAfriVac. Ce clone a été identifié chez les porteurs de souches NmW non invasifs comme chez les malades (Kristiansen et *al.*, 2013 ; Caugant et *al.*, 2012 ; Mueller et *al.*, 2011). La capacité de NmW de causer jusqu'à présent de grandes épidémies est associée à ce clone hypervirulent ST-11 (Caugant et *al.*, 2012 ; Lavezzo et *al.*, 2013 ; Hossain et *al.*,

2013 ; Yamamoto et *al.*, 2013). Il nous a été donné de constater la persistance de ce sérotype NmW en 2013 chez les malades dans les districts de Bogodogo et de Dandé. Cet état de fait pourrait laisser comprendre qu'il y a eu réémergence d'une souche hypervirulente de Nm W après la vaccination de masse par le MenAfriVac qui a entraîné la disparition des souches de NmA de portage et celles provenant des malades dans les trois districts sanitaires de Burkina Faso. En tout état de cause, ce constat met en exergue le fait que le MenAfriVac n'aurait pas (ou aurait très peu) d'effet protecteur contre le NmW.

D'une manière générale, nous pourrions être amenés à dire que l'émergence inhabituelle des NmX et NmW serait associée à l'absence presque totale du NmA après la vaccination. Cette situation est d'autant plus perceptible que nous avons observé une augmentation de la prévalence globale des méningocoques après la vaccination par le vaccin conjugué MenAfriVac dans les sites de notre étude chez les porteurs asymptomatiques (taux passé de 2,84% à 6,42%) et chez les malades souffrants de méningites (taux passé de 43,2% à 50,83%).

Cette augmentation a concerné également les taux de portage globaux de méningocoques des différents sites. En effet, au district de Bogodogo il est passé de 1,08% à 1,10%, tandis qu'à Dandé et à Kaya ces taux sont passés respectivement de 3,14% à 6,2% et de 4,72% à 11,08%. Cette augmentation du portage asymptomatique des méningocoques serait liée à l'émergence d'autres sérotypes après la vaccination de masse.

Contrairement à ces deux sérotypes, nous avons noté une baisse significative du taux de portage du NmY dans les trois districts après la vaccination. Cette prévalence a chuté à Bogodogo de 0.51% à 0.09%, à Dandé et à Kaya elles ont baissé respectivement : de 2.49% à 1.60% et de 2.81% à 0.52%. Cette réduction pourrait être associée à l'effet de l'immunité de groupe notamment l'immunité contre le NmA.

L'analyse de LCR des malades des trois districts après la vaccination a révélé un seul cas de NmY provenant du district sanitaire de Bogodogo malgré la prévalence du portage très élevé de ce sérotype dans l'ensemble des districts sanitaires. En effet, la

méningite à méningocoque séro groupe Y semble ne pas être associée à des épidémies ; elle survient de façon sporadique (Törös et *al.*, 2014).

IV.2.3. Discussion de la troisième étude: Dynamics of germs responsible for acute bacterial meningitis in Burkina Faso in the last ten years

Article : Ky-Ba, A., Sanou, M., Tranchot, J., Christiasen, P., Ouedraogo, A-S., Sanou, I., Medah, I., Koussoubé, D., Ouédraogo, R., Sangaré L., Dynamics of germs responsible for acute bacterial meningitis in Burkina Faso in the last ten years. *AFR. J. CLN. EXPER. MICROBIOL.* 2016 ; 17: 10- 17

Parmi les cas suspects, la méningite bactérienne été confirmée en laboratoire pour 5775 patients, soit environ chez un (1) patient sur 15. Une des limites de notre étude serait liée à la faible confirmation des cas en laboratoire ; moins de 7% de cas ont été confirmés par le laboratoire. Plusieurs études font état de l'utilisation insuffisante du laboratoire dans la surveillance de la méningite dans les pays de la ceinture méningitidique (Caugant et *al.*, 2012 ; <http://www.who.int/wer/2007/wer8210>).

L'une des explications à cette situation pourrait être du au système de surveillance mis en place au Burkina Faso avant l'introduction du vaccin conjugué anti méningococcique séro groupe A MenAfriVac qui était celui de la surveillance renforcée. Depuis la vaccination de masse avec le MenAfriVac, le pays a opté pour la surveillance 'cas par cas', qui rend obligatoire l'analyse au laboratoire de tout LCR prélevé d'un sujet suspect; avec l'utilisation en 2010 de la PCR en temps réel pour augmenter la capacité des laboratoires pour la détection des *N. meningitidis*.

Dans la période de 2005 à 2014, 88 057 cas suspects de méningites ont été enregistrés dans les 13 régions sanitaires du Burkina Faso. Les périodes 2013 et 2014 ont connu une relative accalmie avec moins de cas (6 617) contrairement aux périodes de 2007 et de 2006 où le nombre de cas notifiés a été 6 fois plus élevé (44 857).

L'analyse des données de surveillance épidémiologique de la période de 2005 à 2014 a montré que *Neisseria meningitidis* occupe la première place des germes responsables de méningites aiguës au Burkina Faso, soit environ 57% des cas confirmés au laboratoire. Ainsi ce constat confirme ce que Léon Lapeyssonnie a décrit depuis 1963 concernant les germes responsables des méningites bactériennes aiguës dans les pays de la ceinture méningitidique dans laquelle le Burkina Faso se trouve entièrement inclus (Lapeyssonnie, 1968).

NmA a été le sérotype dominant jusqu'en 2008 avec son pic observé en 2007 année au cours de laquelle on a enregistré environ 90% (253/282) de NmA parmi les cas confirmés. En plus du Burkina Faso, d'autres pays de la ceinture ont été durement touchés par le NmA en 2007 notamment le Soudan et l'Ouganda qui ont notifié du 1er janvier au 16 mars 2007 respectivement 7149 et 3297 cas qui étaient principalement des NmA (<http://www.who.int/wer/2007/wer8210>).

Sur l'ensemble des NmA isolés au cours de ces 10 dernières années, la région sanitaire du Centre qui abrite la capitale du Burkina Faso est celle qui a enregistré la prévalence la plus élevée de ce sérotype avec environ 20% (149/758) de NmA. Cette observation pourrait s'expliquer par le fait que cette région constitue le centre de convergence des populations aussi bien locales qu'extérieures pour exercer des activités économiques.

Notons que le pays a connu de 2010 à 2012 de façon brutale l'émergence d'un sérotype, le NmX qui était jusqu'à cette date absente du pays où on a enregistré 566 cas de NmX avec 207 cas en 2010 et 201 cas en 2012. Ce sérotype avait été signalé dans d'autres pays de la ceinture méningitidique depuis 2006 notamment au Niger, au Togo, au Ghana et au Kenya (Boisier *et al.*, 2006 ; Mutonga *et al.*, 2009 ; http://www.meningvax.org/files/BulletinMeningite2011_S44_47; Djibo *et al.*, 2003 ; Delrieu *et al.*, 2011).

En dehors du Kenya, le Niger, le Togo et le Ghana sont des pays limitrophes du Burkina à l'Est et au Sud; le mouvement des populations entre les différents pays serait à l'origine de la propagation de ce sérotype à l'intérieur du pays d'autant plus que presque toutes les régions sanitaires ont été touchées. Contrairement aux autres sérotypes épidémiogènes, aucun vaccin n'est disponible à ce jour contre le NmX ;

en effet depuis décembre 2010, le Burkina Faso, comme d'autres pays de la ceinture méningitidique a introduit un vaccin conjugué contre le séro groupe A, le MenAfriVac à l'échelle nationale. Depuis 2011 nous avons observé la disparition presque totale du NmA, date à laquelle on n'a enregistré que 0.35% de NmA (4/1114) et aucun cas n'a été signalé depuis cette date. Plusieurs études ont montré l'impact de ce vaccin non seulement sur les méningites cérébrospinales mais également sur le portage asymptomatique de NmA (Ryan et *al.*, 2012 ; Ouangraoua et *al.*, 2014 ; Daugla et *al.*, 2014).

En outre, l'étude a permis d'observer la réémergence du NmW après la vaccination. A partir de 2011, une augmentation progressive du nombre cas lié à ce séro groupe a été observée avec un pic en 2012 : environ 65% (1357/2089) des germes confirmés au cours de cette année (2012). Le nombre de cas a connu une baisse en 2013 et en 2014 mais est resté tout de même élevé ; il était respectivement de 236 et de 213 cas. Sur l'ensemble des régions affectées, les régions des Haut-Bassins, du Centre Est et de la Boucle du Mouhoun ont été les plus touchées avec respectivement 18.29% (353/1930), 13.57% (262/1930) et 13.16% (254/1930) des NmW de 2005 à 2014. Outre le Burkina Faso, des pays comme le Bénin, le Mali, le Nigéria, la Gambie, la Guinée et le Soudan ont connu des épidémies dues au NmW après la vaccination par le MenAfriVac (Hossain et *al.*, 2013 ; Guindo et *al.*, 2015 ; Osuorah et *al.*, 2015 ; <http://www.who.int/wer> 2014).

La proximité de ces régions sanitaires avec les pays frontaliers du Burkina notamment les régions des Haut-Bassins et la Boucle du Mouhoun, contiguës au Mali de même que la région du Centre- Est, proche du Bénin ; pourrait expliquer leur forte exposition au NmW. Ce séro groupe avait été isolé pour la première fois au Burkina Faso en 2002 – 2003 occasionnant une morbidité et une mortalité très élevée (Nathan et *al.*, 2007 ; Raghunathan et *al.*, 2006).

Notre étude a permis de constater une létalité très élevée en 2012 où environ 65% des isolats étaient des NmW. En effet, en 2012 nous avons enregistré 7022 cas avec 739 décès soit un taux de létalité de 10.52% ; de même, en 2010 nous avons observé 6837 cas de méningites avec 989 décès soit une létalité de 14.46% et le NmX a été identifié

dans 77.23% (207/268) des isolats. D'une manière générale nous avons constaté que la létalité attribuable aux NmW et NmX est superposable voire supérieure à celle due au NmA ; ce constat a été relevé par d'autres auteurs (Osuorah et al., 2015 ; Greenwood, 2007 ; Leimkugel et al., 2007).

A côté du *Neisseria Meningitidis*, l'étude a permis de montrer la part non négligeable de *Streptococcus pneumoniae* : 41,09% dans la survenue des méningites bactériennes des dix dernières années au Burkina Faso. Ce germe reconnu pour sa forte létalité (Traore et al., 2009 ; <http://www.who.int/wer> 2007) est observé depuis 2009, cependant il a connu une nette recrudescence après la vaccination par le MenAfriVac. Ainsi en 2011, il a représenté presque 72% (798/1114) des isolats de l'année ; pour la même année, nous avons pu enregistrer 3878 cas de méningites avec 588 décès soit un taux de létalité de 15.16%. Depuis 2011, il a été enregistré une réduction des cas mais le nombre de cas est demeuré toujours élevé chaque année de 2012 à 2014 : il était respectivement de 502 cas en 2012, 351 en 2013, et de 507 cas en 2014.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

CONCLUSION GENERALE

L'étude sur le portage asymptomatique de *N. meningitidis* menée au Burkina Faso avant l'introduction du vaccin conjugué MenAfriVac a permis de montrer la présence remarquable des méningocoques, sérogroupe X et Y dans les trois districts sanitaires de notre étude et particulièrement à Kaya. La plupart des malades ont fait une méningite à méningocoque sérogroupe X pendant cette période. Si une faible prévalence de NmA (porteurs asymptomatiques et malades souffrant de méningite cérébrospinale) a été constatée au cours de la période pré vaccinale, notre étude a cependant permis d'observer une disparition presque totale de ce sérogroupe après la vaccination par le vaccin conjugué contre le sérogroupe A, MenAfriVac au Burkina Faso chez les porteurs comme chez les malades présentant une méningite. En somme notre étude qui avait pour objectif d'évaluer l'impact du vaccin MenAfriVac a permis de mettre en évidence une disparition du sérogroupe A, une augmentation du sérogroupe X et une réémergence du sérogroupe W chez les porteurs asymptomatiques du méningocoque et chez les malades présentant une méningite cérébrospinale après la vaccination.

Cette augmentation du sérogroupe NmX et la ré-émergence du sérogroupe NmW après la vaccination interpellent tous les acteurs pour un renforcement des stratégies de lutte contre la méningite à méningocoque notamment un renforcement de la surveillance pour suivre ces changements et une mise au point d'un vaccin trivalent conjugué couvrant le NmA, le NmX et NmW accessible aux populations.

PERSPECTIVES

Comme perspectives pour ce travail de recherche, nous nous proposons de :

- Faire des études de corrélation entre les porteurs asymptomatiques de méningocoques et les personnes présentant une méningite cérébrospinale à travers une étude longitudinale dans les trois sites de notre étude.
- Réaliser le génotypage et l'identification des sous-types des différents sérogroupes des méningocoques isolés chez les malades et chez les porteurs asymptomatiques dans les trois sites de notre étude.

BIBLIOGRAPHIE

Achtman M., Wall RA., Bopp M., Achtman M., Wall RA., Bopp M., Kusecek B., Morelli G., Saken E., Hassan-King M., 1991. Variation in class 5 protein expression by serogroup A meningococci during a meningitis epidemic. *J Infect Dis.* 164: 375-382.

Agudelo C.I., Sanabria O.M., Ovalle M.V., 2008. Serogroup Y Meningococcal Disease, Colombia. *Emerg Infect Dis.* 14: 990–991.

Ala'Aldeen D.A.A., Turner D.P.J., 2006. *Neisseria meningitidis*. In S. H. Gillespie, & P. M. Hawkey (Eds.), England: John Wiley & Sons Ltd. *Principles and practice of clinical bacteriology*, 2: 205-220.

Amoss H.L., Ebersson F., 1919. Experiments on the Mode of Infection in Epidemic Meningitis. *J Exp Med*, 29: 605-618.

Avril J-L., Dabernat H., Denis F., Monteil H., 2000. Bactériologie Clinique. *Paris: ellipses*, 3: Page 602.

Bennett D.E., Mulhall R.M., and Cafferkey M.T., 2004. PCR-Based Assay for Detection of *Neisseria meningitidis* Capsular Serogroups 29E, X, and Z. *Journal Of Clinical Microbiology.* 42: 1764–1765.

Blakebrough I.S., Greenwood B.M., Whittle H.C., Bradley A.K., Gilles H.M., 1982. The epidemiology of infections due to *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in a northern Nigerian community. *J. Infect. Dis.* 146: 626–637.

Boisier P., Nicolas P., Djibo S., Taha M.K., Jeanne I., Maïnassara H.B., Tenebray B., Kairo K.K., Giorgini D., Chanteau S., 2007. Meningococcal meningitis: Unprecedented incidence of serogroup X-related cases in 2006 in Niger. *Clin. Infect. Dis.* 44: 657–663.

Brigham K.S., Sandora T.J., 2009. *Neisseria meningitidis*: Epidemiology, treatment and prevention in adolescents. *Current Opinion in Pediatrics.* 21: 437-443.

Burian V., Fofana Y., Sow O., 1974. Etude des *Neisseria meningitidis* isolés en République du Mali en 1970. *Bull. Organ. Mond. Santé.* 51: 495 - 500.

Caugant D.A., Kristiansen P.A., Wang X., Mayer L.W., Taha M.K., Ouedraogo R., Kandolo D., Bougoudogo F., Sow S., Bonte L., 2012. Molecular characterization of invasive meningococcal isolates from countries in the African meningitis belt before introduction of a serogroup A conjugate vaccine. *PLoS One.* 7: 1–9.

Caugant D.A., Maiden M.C.J., 2009. Meningococcal carriage and disease—Population biology and evolution. *Vaccine.* 27: 64–70.

Chacon-Cruz E., Espinosa-De Los Monteros L.E., Navarro-Alvarez S., Aranda-Lozano J.L., Volker-Soberanes M.L., Rivas-Landeros R.M., Alvelais-Arzamendi A.A. and Vazquez J.A., 2014. An outbreak of serogroup C (ST-11) meningococcal disease in Tijuana, Mexico. *Ther. Adv. Vaccines.* 2: 71–76.

Chalmers A., O’Farrell W., 1916. Preliminary remarks upon epidemic cerebrospinal meningitis as seen in the Anglo-Egyptian Sudan. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 29: 101-129.

Chippaux J.-P., 2008. Control of meningococcal meningitis outbreaks in sub-Saharan Africa. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2: 335–345.

Coulson G.B., Godtberg A., du Plessis M., Smith A.M., de Gouveia L. and Klugman K.P., 2007. Meningococcal Disease in South Africa, 1999–2002. *Emerging Infectious Diseases.* 13: 273 – 281.

Daugla D.M., Gami J.P., Gamougam K., Naibei N., Mbainadji L., Narbé M., Toralta J., Kodbesse B., Ngadoua C., Coldiron M.E., Fermon F., Page A-L., Djingarey M.H., Hugonnet S., Harrison O.B., Rebbetts L.S., Tekletsion Y., Watkins E.R., Hill D., Caugant D.A., Chandramohan D., Hassan-King M., Manigart O., Nascimento M., Woukeu A., Trotter C., Stuart J.M., Maiden M.C., Greenwood B.M., 2014. Effect of

a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. *Lancet*. 383: 40–47.

Decosas J., Koama J.B., 2002. Chronicle of an outbreak foretold: Meningococcal meningitis W135 in Burkina Faso. *Lancet Infect. Dis.* 12: 763–765.

Deghmane A.E., Giorgini D., Larribe M., Alonso J.M., Taha M.K., 2002. Down-regulation of pili and capsule of *Neisseria meningitidis* upon contact with epithelial cells is mediated by CrgA regulatory protein. *Mol Microbiol.* . 43: 1555-1564.

Dehio C., Gray-Owen S.D., Meyer T.F., 1998. The role of neisserial Opa proteins in interactions with host cells. *Trends Microbiol.* 6: 489-495.

Delrieu I., Yaro S., Tamekloe Tsidi A.S., Njanpop-Lafourcade B.-M., Tall H., Jaillard P., Ouedraogo M.S., Badziklou K., Sanou O., Drabo A., 2011. Gessner BD, Kambou J L, Mueller JE: Emergence of Epidemic *Neisseria meningitidis* Serogroup X Meningitis in Togo and Burkina Faso. *PLoS ONE*. 6: 1-8.

DeVoe I.W., 1982. The meningococcus and mechanisms of pathogenicity. *Microbiol Rev.* 46: 162-190.

Diallo A., Etard J.F., Chippaux J.-P., 2001. Buerst of *Neisseria meningitidis* A outbreak after a 15 years free period. *Am J Trop Med Hyg.* 65: S295.

Djibo S., Nicolas P., Alonso J.M., Djibo A., Couret D., Riou J.Y., Chippaux J.-P., 2003. Outbreaks of serogroup X meningococcal meningitis in Niger 1995–2000. *Trop. Med. Int. Health.* 8: 1118–1123.

Djibo S., Nicolas P., Campagne G., Chippaux J.-P., 2004. Portage rhino-pharyngé de méningocoque X dans une école primaire de Niamey (Niger). *Médecine Tropicale*, 64: 363-366.

Djingarey M., Noazin S., Préziosi M.P., 2008. A 20-year retrospective analysis of epidemic meningitis surveillance data in Burkina Faso, Mali, and Niger. *Proceedings of*

the 16th International Pathogenic Neisseria Conference; 7 Rotterdam, the Netherlands. 7–12 Sep 1966.

Edwards J.L., Apicella M.A., 2004. The molecular mechanisms used by *Neisseria gonorrhoeae* to initiate infection differ between men and women. *Clin Microbiol Rev.* 17: 965-981.

Edwards J.L., Brown E.J., Uk-Nham S., Cannon J.G., Blake M.S., Apicella M.A., 2002. A co-operative interaction between *Neisseria gonorrhoeae* and complement receptor 3 mediates infection of primary cervical epithelial cells. *Cell Microbiol.* 4: 571-584.

Eugene E., Hoffmann I., Pujol C., Couraud P.O., Bourdoulous S., Nassif X., 2002. Microvilli-like structures are associated with the internalization of virulent capsulated *Neisseria meningitidis* into vascular endothelial cells. *J Cell Sci.* 115: 1231-1241.

Feliciano R., Swedler W., Varga J., 1999. Infection with uncommon subgroup Y *Neisseria meningitidis* in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 17: 737-740.

Goldschneider I., Gotschlich, E.C., Artenstein M.S., 1969. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *J. Exp. Med.* 129: 1327–1348.

Greenwood B., 2007. The changing face of meningococcal disease in West Africa. *Epidemiol Infect.* 135: 703–705.

Greenwood B., Manson L., 1999. Meningococcal meningitis in Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 93: 341–353.

Greenwood B., 2006. 100 years of epidemic meningitis in West Africa – Has anything changed? *Tropical Medicine and International Health.* 11: 773-780.

Greenwood B., 1999. Meningococcal meningitis in Africa. *Transactions of the Tropical Medicine and Hygiene.* 93: 341-353.

Greenwood B.M., Blakebrough I.S., Bradley A.K., Wali S., 1984. Whittle H.C., Meningococcal disease and season in sub-Saharan Africa. *Lancet*. 1: 1339–1342.

Guindo I., Coulibaly A., Dao S., Traoré S., Diarra S., Bougoudogo F., 2011. Clones des souches de *Neisseria meningitidis* au Mali (in French). *Med Mal Infect*. 41: 7–13.

Hernando P.-R., Wilfrido C.-R., Inés D.-M., Ángel G.-C., Dagna C., Nelson A.-G., 2014. Estimating costs associated with a community outbreak of meningococcal disease in a Colombian Caribbean city. *J. Health Popul. Nutr*. 32: 539–548.

Holst J., Oster P., Arnold R., Tatley M.V., Næss L.M., Aaberge I.S., Galloway Y., McNicholas A., O’Hallahan J., Rosenqvist E., Black S., 2013. Vaccines against meningococcal serogroup B disease containing outer membrane vesicles (OMV): lessons from past programs and implications for the future. *Hum. Vaccin. Immunother*. 9: 1241–1253.

Hossain M.J., Roca A., Mackenzie G.A., Jasseh M., Hossain M.I., Shah M., Manjang A., Osuorah D.C., Ndiaye M., Bilquees S.M., Ikumapayi U.N., Jeng B., Njie B., Cham M., Kampmann B., Corrah T., Howie S., D’Alessandro U., 2013. Serogroup W135 meningococcal disease, the Gambia, 2012. *Emerg. Infect. Dis*. 19: 1507–1510.

Jordens J.Z., Williams N.J., Jones G.R., Christodoulides M. and Heckls J.E., 2004. Development of Immunity to Serogroup B Meningococci during Carriage of *Neisseria meningitidis* in a Cohort of University Students. *Infection And Immunity*. 72: 6503–6510.

Kallstrom H., Islam M.S., Berggren P.O., Jonsson A.B., 1998. Cell signaling by the type IV pili of pathogenic *Neisseria*. *J Biol Chem*. 273: 21777-21782.

Kallstrom H., Liszewski M.K., Atkinson J.P., Jonsson A.B., 1997. Membrane cofactor protein (MCP or CD46) is a cellular pilus receptor for pathogenic *Neisseria*. *Mol Microbiol*. 25: 639-647.

Kirchner M., Heuer D., Meyer T.F., 2005. CD46-independent binding of neisserial type IV pili and the major pilus adhesin, PilC, to human epithelial cells. *Infect Immun.* 73: 3072-3082.

Kristiansen P.A., Ky Ba A., Ouédraogo A.-S., Sanou I., Ouédraogo R., Sangaré L., Diomandé F., Kandolo D., Saga I.M., Misegades L., Clark T.A., Préziosi M.-P., Caugant D.A., 2014. Persistent low carriage of serogroup A *Neisseria meningitidis* two years after mass vaccination with the meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac. *BMC Infectious Diseases.* 14: 1-22.

Kristiansen P.A., Diomandé F., Ky Ba A., Sanou I., Ouédraogo A.-S., Ouédraogo R., Sangaré L., Kandolo D., Aké F., Saga I.M., Clark T.A., Lara M., Thomas J.D., Tiendrebeogo S., Hassan-King M., Djingarey M., Messonnier N., Préziosi M.-P., LaForce F.M., Caugant D.A., 2013. Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin. Infect. Dis.* 56: 354–363.

Kristiansen P.A., Diomande F., Wei S.C., Ouedraogo R., Sangare L., Sanou I., Kandolo D., Kabore P., Clark TA., Ouedraogo A.S., Ki Ba A., Ouedraogo C.D., Hassan-King M., Thomas J.D., Hatcher C., Djingarey M., Messonnier N., Preziosi M.-P., LaForce M., Caugant D.A., 2011. Baseline meningococcal carriage in Burkina Faso before the introduction of a meningococcal serogroup A conjugate vaccine. *Clin. Vaccine Immunol.* 18: 435–443.

Kristiansen P.A., Ky Ba A., Sanou I., Ouédraogo A.-S., Ouédraogo R., Sangaré L., Diomandé F., Kandolo D., Thomas J.D., Clark T.A., LaForce M., Caugant D.A., 2013. Phenotypic and genotypic characterization of meningococcal carriage and disease isolates in Burkina Faso after mass vaccination with a serogroup a conjugate vaccine. *BMC Infect. Dis.* 13: 2–10.

Ky Ba A., Sanou I., Kristiansen P.A., Sangaré L., Ouédraogo R., Ouattara K., Kienou M., Tiendrebeogo S., Tranchot J., 2014. Evolution of meningococcal carriage in serogroups X and Y before introduction of MenAfriVac in the health district of Kaya, Burkina Faso. *BMC Infect. Dis.* 14: 2–6.

LaForce M.F., Ravenscroft N., Djingarey M., Viviani S., 2009. Epidemic meningitis due to Group A *Neisseria meningitidis* in the African meningitis belt: A persistent problem with an imminent solution. *Vaccine*. 27: 13–19.

Lamelas A., Harris S.R., Röltgen K., Dangy J.-P., Hauser J., Kingsley R.A., Connor T.R., Sie A., Hodgson A., Dougan G., Parkhill J., Bentley S.D., Pluschkea G., 2014. Emergence of a new epidemic *Neisseria meningitidis* serogroup A clone in the African meningitis belt: High-resolution picture of genomic changes that mediate immune evasion. *mbio.asm.org*. 5: 1-11.

Lapeyssonnie L., 1968. Comparative epidemiologic study of meningococcal cerebrospinal meningitis in temperate regions and in the meningitis belt in Africa. Attempt at synthesis. *Med Trop*. 28:709-720.

Lapeyssonnie L., 1963. La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bull. World Health Organ*. 28 (suppl): 3–114. (in French)

Lavezzo E., Toppo S., Franchin E., Di Camillo B., Finotello F., Falda M., Manganeli R., Palù G. and Barzon L., 2013. Genomic comparative analysis and gene function prediction in infectious diseases: application to the investigation of a meningitis outbreak. *BMC Infect. Dis*. 13: 1–8.

Leimkugel J., Hodgson A., Forgor A.A., Pflüger V., Dangy J.-P., Smith T., Achtman M., Gagneux S., Pluschke G., 2007. Clonal waves of *Neisseria* colonisation and disease in the African meningitis belt: Eight- year longitudinal study in northern Ghana. *PLoS Med*. 4: 535-544.

Leimkugel J., Racloz V., Jacintho da Silva L., Pluschke G., 2009. Global review of meningococcal disease. A shifting etiology. *J. Bacteriol. Res*. 1: 6–18.

Manchanda V., Gupta S., Bhalla P., 2006. Meningococcal disease: History, Epidemiology, Manifestations, Diagnosis, Antimicrobial susceptibility and Prevention. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 24: 7 – 19.

Marcus U., Vogel U., Schubert A., Claus H., Baetzing-Feigenbaum J., Hellenbrand W., Wichmann O., 2013. A cluster of invasive meningococcal disease in young men who have sex with men in Berlin, October 2012 to May 2013. *Euro. Surveill.* 18: 1–3.

Martiny N., Chiapello I., 2013. Assessments for the impact of mineral dust on the meningitis incidence in West Africa. *Atmospheric Environment.* 70: 245-253.

MBaye I., Handschumacher P., Chippaux J.-P., Diallo A., Ndione J.-A., Paul P., 2004. « The influence of climate on meningococcal meningitis epidemics in Niakhar (Senegal) from 1998 to 2000 : Looking for operational public health indicators ». *Environnement, Risques et Santé.* 3:219-226.

Merz A.J., Rifken D.B., Arvidson C.G., So M., 1996. Traversal of a polarized epithelium by pathogenic *Neisseriae*: facilitation by type IV pili and maintenance of epithelial barrier function. *Mol Med.* 2: 745-754.

Meyer S.A., Médah I., Yélbeogo D., Kambou J.L., Wannemuehler K., Goodson J.L., Flannery B., Cohn, Novak R.T., Clark T., Messonnier N.E., 2012. Serogroup A meningococcal conjugate vaccine coverage after the first national mass immunization campaign—Burkina Faso 2011. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 61: 1017–1031.

Micoli F., Romano M.R., Tontini M., Cappelletta E., Gavinia M., Proietti D., Rondinia S., Swennen E., Santini L., Filippini S., Balocchi C., Adamo R., Pluschke G., Gunnstein N., Pollard A., Saula A., Rappuoli R., MacLennana C.A., Berti F., Costantino P., 2013. Development of a glycoconjugate vaccine to prevent meningitis in Africa caused by meningococcal serogroup X. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 110: 19077–19082.

Molesworth A.M., Cuevas L.E., Connor S.J., Morse A.P., Thomson M.C., 2003. Environmental risk and meningitis epidemics in Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 9: 1287–1293.

Mueller J.E., Yaro S., Njanpop-Lafourcade B.-M., Drabo A., Idohou R.S., Kroman S.S., Sanou O., Diagbouga S., Traoré Y., Sangaré L., Borrow R., Gessner B.D., 2011.

Study of a localized meningococcal meningitis epidemic in Burkina Faso: Incidence, carriage, and immunity. *J. Infect. Dis.* 204: 1787–1795.

Mueller J.E., Sangaré L., Njanpop-Lafourcade B.-M., Tarnagda Z., Traoré Y., Yaro S., Borrow R., Gessner B.D. and Nicolas P., 2007. Molecular Characteristics and Epidemiology of Meningococcal Carriage, Burkina Faso, 2003. *Emerging Infectious Diseases.* 13: 847 - 854.

Mulks M.H., Plaut A.G., 1978. IgA protease production as a characteristic distinguishing pathogenic from harmless *Neisseriaceae*. *N Engl J Med.* 299: 973-976.

Mutonga D.M., Pimentel G., Muindi J., Nzioka C., Mutiso J., Klena J.D., Morcos M., Ogaro T., Materu S., Tetteh C., Messonnier N.E., Breiman R.F., Feikin D.R., 2009. Epidemiology and risk factors for serogroup X meningococcal meningitis during an outbreak in western Kenya, 2005–2006. *J. Trop. Med. Hyg.* 80: 619–624.

Nassif X., 1999. Interaction mechanisms of encapsulated meningococci with eucaryotic cells: what does this tell us about the crossing of the blood-brain barrier by *Neisseria meningitidis*? *Curr Opin Microbiol.* 2: 71-77.

Nassif X., 1999. Interactions between encapsulated *Neisseria meningitidis* and host cells. *Int Microbiol.* 2: 133-136.

Nathan N., Rose A.M.C., Legros D., Tiendrebeogo S.R.M., Bachy C., Bjørnløw E., Firmenich P., Guerin P.J., Caugant D.A., 2007. Meningitis serogroup W135 outbreak, Burkina Faso, 2002. *Emerg Infect Dis.* 13:920–923.

Osuorah D., Shah B., Manjang A., Secka E., Ekwochi U., Ebenebe J., 2015. Outbreak of serotype W135 *Neisseria meningitidis* in central river region of the Gambia between February and June 2012: A hospital-based review of Paediatric cases. *Nigerian Journal of Clinical Practice.* 18: 41–47.

Ouangraoua S., Schlumberger M., Yaro S., Ouédraogo A.S., Sanou S., Drabo A., Yaméogo T.M., Ouedraogo R., 2014. Impact d'un vaccin conjugué

antiméningococcique « A » sur les méningites bactériennes notifiées à l'Ouest du Burkina Faso (2009–2012). *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 107: 27–30. (in French)

Plant L., Sundkvist J., Zughailer S., Loökvist L., Stephens D.S. and Jonsson A.-B., 2005. Lipooligosaccharide Structure Contributes to Multiple Steps in the Virulence of *Neisseria meningitidis*. *Infection And Immunity.* 74: 1360–1367.

Pollard A.J., Frasc C., 2001. Development of natural immunity to *Neisseria meningitidis*. *Vaccine.* 19: 1327–1346.

Pujol C., Eugene E., Marceau M., Nassif X., 1999. The meningococcal PilT protein is required for induction of intimate attachment to epithelial cells following pilus-mediated adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 96: 4017-4022.

Raghunathan P.L., Jones J.D., Tiendrebeogo S.R.M., Sanou I., Sangaré L., Kouanda S., Dabal M., Lingani C., Elie C.M., Johnson S., Ari M., Martinez J., Chatt J., Sidibe K., Meyer L.W., Konde M.K., Djingarey M.H., Popovic T., Plikaytis B.D., Carlone G.M., Rosenstein N., Sorriano-gabarro M., 2006. Predictors of Immunity after a Major Serogroup W135 Meningococcal Disease Epidemic, Burkina Faso, 2002. *J Infect Dis.* 193: 607–616.

Ramilo O., Saez-Llorens X., Mertsola J., et al., 1990. Tumor necrosis factor alpha/cachectin and interleukin 1 beta initiate meningeal inflammation. *J Exp Med.* 172: 497-507.

Reller L.B., MacGregor R.R., Beaty H.N., 1973. Bactericidal Antibody after Colonization with *Neisseria meningitidis*. *J. Infect. Dis.* 127: 56–62.

Rivard G.E., David M., Farrell C., Schwarz H.P., 1995. Treatment of purpura fulminans in meningococemia with protein C concentrate. *J Pediatr.* 126: 646-652.

Rudel T., Schmid A., Benz R., Kolb H.A., Lang F., Meyer T.F., 1996. Modulation of *Neisseria* porin (PorB) by cytosolic ATP/GTP of target cells: parallels between pathogen accommodation and mitochondrial endosymbiosis. *Cell.* 85: 391-402.

Ryan K.J., Ray C.G., 2004. eds. *Neisseria* United States: McGraw Hill. *Sherris Medical Microbiology. An Introduction to Infectious Diseases.* 4: 327-341

Ryan T.N., Kambou J.L., Diomandé F.K., Tarbangdo T.F., Ouédraogo-Traoré R., Sangaré L., Lingani C., Martin S.W., Hatcher C., Mayer W.L., LaForce F.M., Avokey F., Djingarey M.H., Messonnier N.E., Tiendrébéogo S.R., Clark T.A., 2012. Serogroup A meningococcal conjugate vaccination in Burkina Faso: analysis of national surveillance data. *Lancet Infect. Dis.* 12: 757–764.

Safadi M.A.P., Carvalhanas T.R.M.P., Paula de Lemos A., Gorla M.C.O., Salgado M., Fukasawa L.O., Gonçalves M.G., Higa F., Brandileone M.C.C., Sacchi C.T., Ribeiro Ana F., Sato H.K., Bricks L.F., Cassio de Moraes J., 2014. Carriage rate and effects of vaccination after outbreaks of serogroup C meningococcal disease, Brazil, 2010. *Emerg. Infect. Dis.* 20: 806–811.

Sevjar J.J., Johnson D., Popovic T., Miller M.J., Downes F., Somsel P., Weyent R., Stephens, D.S., Perkins B.A. and Rosenstein N.E., 2005. Assessing the risk of laboratory-acquired meningococcal disease. *Journal of Clinical Microbiology.* 43: 4811-4813.

Sidikou F., Djibo S., Taha M.K., Alonso J.M., Djibo A., Kairo K.K., Chanteau S., Boisier P., 2003. Polymerase chain reaction assay and bacterial meningitis surveillance in remote areas, Niger. *Emerg Infect Dis.* 9: 1486–1488.

Stephens D.S., Greenwood B., Brandtzaeg P., 2007. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet.* 369: 2196-2210.

Teyssou R., Muros-Le Rouzic E., 2007. Meningitis epidemics in Africa: a brief overview. *US National Library of Medicine Institutes for Health.* 3: 3-7.

Törös B., Thulin Hedberg S., Jacobsson S., Fredlund H., Olcén P., Mölling P., 2014. Surveillance of invasive *Neisseria meningitidis* with a serogroup Y update, Sweden 2010 to 2012. *Euro. Surveill.* 19: 1–9.

Traore Y., Tameklo T.A., Njanpop-Lafourcade B.-M., Lourd M., Yaro S., Niamba D., Drabo A., Mueller J.E., Koeck J.L., Gessner B.D., 2009. Incidence, Seasonality, Age Distribution, and Mortality of Pneumococcal Meningitis in Burkina Faso and Togo. *Clinical Infectious Diseases*. 48: 181-189.

Trotter C.L., Greenwood B.M., 2007. Meningococcal carriage in the African meningitis belt. *Lancet Infect. Dis.* 7: 797–803.

Trotter C.L., Yaro S., Njanpop-Lafourcade B.-M, Drabo A., Kroman S.S., Idohou R.S., Sanou O., Bowen L., Findlow H., Diabougba S., Gessner B.D., Borrow R., Mueller J.E., 2013. Seroprevalence of Bactericidal, Specific IgG Antibodies and Incidence of Meningitis Due to Group A *Neisseria meningitidis* by Age in Burkina Faso 2008. *PLoS ONE*. 8: 1-8.

Tsang R.S.W., Henderson A.M., Cameron M.L., Tyler S.D., Tyson S., Law D.K.S., Stoltz J., Zollinger W.D., 2007. Genetic and antigenic analysis of invasive serogroup Y *Neisseria meningitidis* isolates collected from 1999 to 2003 in Canada. *J Clin Microbiol.* 45:1753–1758.

Vandeputte-Rutten L., Bos M.P., Tommassen J., Gros P., 2003. Crystal structure of Neisserial surface protein A (NspA), a conserved outer membrane protein with vaccine potential. *J Biol Chem.* 278: 24825-24830.

Varaine F., Caugant D.A., Riou J.Y., Kondé M.K., Soga G., Nshimirimana D., Muhirwa G., Ott D., Høiby E.A., Fermon F., Moren A., 1997. Meningitidis outbreaks and vaccination strategy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 91: 3-7.

Virji M., Makepeace K., Moxon E.R., 1994. Distinct mechanisms of interactions of Opc-expressing meningococci at apical and basolateral surfaces of human endothelial cells; the role of integrins in apical interactions. *Mol Microbiol.* 14: 173-184.

WHO., 1995. Lutte contre les épidémies de méningite à méningocoque. Guide pratique de l'OMS. Fondation Marcel Mérieux Ed, Lyon, France. 72 p.

Xie O., Pollarda A.J., Mueller J.E., Norheima G., 2013. Emergence of serogroup X meningococcal disease in Africa: Need for a vaccine. *Vaccine*. 31: 2852–2861

Yamamoto K., Yasuyuki K., Takuma S., Mugen U., Takeshita N., Kanagawa S., Kunimatsu J., Yuiichi T., Toshikazu K., Rumi O., Takahashi H., Norio O., 2013. Meningococemia due to the 2000 Hajj-associated outbreak strain (Serogroup w-135 st-11) with immune reactive complications. *Jpn. J. Infect. Dis.* 66: 443–445.

Yazdankhah S.P., Kriz P., Tzanakaki G., Kremastinou J., Kalmusova J., Alvestad T., Musilek M., Jolley K.A., Wilson D.J., McCarthy N.D., Caugant D.A. and Maiden Martin C.J., 2004. Distribution of Serogroups and Genotypes among Disease-Associated and Carried Isolates of *Neisseria meningitidis* from the Czech Republic, Greece, and Norway. *Journal Of Clinical Microbiology*. 42: 5146–5153.

WEBOGRAPHIE

Available at http://www.meningvax.org/files/BulletinMeningite2011_S44_47.pdf. (juin 2014)

<http://www.ird.fr/informatique-scientifique/documents/fasomab>. (octobre 2014)

Institut de Veille Sanitaire. Département International et tropical. Méningite à méningocoque Afrique sub-saharienne Available from URL: <http://www.who.int/wer/2007/wer8210.pdf> (accessed 22 mars 2007.....) (in French). (juin 2014)

Ministère de la santé Burkinabé <http://www.sante.gov.bf/SiteSante/index.jsp> (juin 2014)

Organisation Mondiale de la Santé : Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2007. <http://www.who.int/wer>. 10 : 77–88. (octobre 2015)

World Health Organization: Control of epidemic meningococcal disease. In: Practical Guidelines. 2nd ed. World Health Organization, Geneva 1998. Available from: <http://www.who.int/emc>. (accessed 17 Nov 2012) octobre 2015.

World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines, 2nd edn.: Available at: http://www.searo.who.int/entity/emergencies/documents/who-meningitis_guidelines.pdf. Accessed 31 July 2013. (juin 2014)

World Health Organization. Weekly epidemiological record <http://www.who.int/wer> 2014; 20: 205–220. (octobre 2015)

World Health Organization. 2007. Weekly epidemiological record <http://www.who.int/wer> 82: 93–104. (octobre 2014)

World Health Organization, <http://www.searo.who.int/entity/emergencies/documents/who-meningitis> (juillet 2013)

LISTE DES ARTICLES DE LA PRESENTE THESE

ARTICLE I:

Evolution of meningococcal carriage in serogroups X and Y before introduction of MenAfriVac in the health district of Kaya, Burkina Faso

Ky Ba A, Sanou I, Kristiansen PA, Sangaré L, Ouédraogo R, Ouattara K, Kienou M, Tiendrebeogo S, Tranchot J. 2014. Evolution of meningococcal carriage in serogroups X and Y before introduction of MenAfriVac in the health district of Kaya, Burkina Faso. *BMC Infect. Dis.* 14: 2–6.

ARTICLE II

Article: Ky-Ba,A., Tranchot, J., Sanou, I., Christiansen, P., Ouedraogo, A. S., Ouattara, K., Kienou, M., Tamboura, M., Kambiré, D., Ouédraogo-Traoré, R., Sangaré, L. 2016. Meningococcal carriage and cerebrospinal meningitis after MenAfriVac mass immunization in Burkina Faso. *AFR. J. CLN. EXPER. MICROBIOL.* 17: 1- 9

ARTICLE III

Article : Ky-Ba, A., Sanou, M., Tranchot, J., Christiasen, P., Ouedraogo, A-S., Sanou, I., Medah, I., Koussoubé, D., Ouédraogo, R., Sangaré L., 2016. Dynamique des germes responsables des méningites bactériennes aiguës au Burkina Faso dans les dix dernières années (2005-2014) *AFR. J. CLN. EXPER. MICROBIOL.* 17: 10- 17

AUTRES PUBLICATIONS RÉALISÉES

ARTICLE I

Paul A Kristiansen, **Absatou Ky Ba**, Abdoul-Salam Ouédraogo, Idrissa Sanou, Rasmata Ouédraogo, Lassana Sangaré, Fabien Diomandé, Denis Kandolo, Inger Marie Saga, Lara Misegades, Thomas A Clark, Marie-Pierre Préziosi and Dominique A Caugant. Persistent low carriage of serogroup A *Neisseria meningitidis* two years after mass vaccination with the meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac. *BMC Infectious Diseases*. 2014, 14:663; 1-11

ARTICLE II

Paul A Kristiansen, **Absatou Ky Ba**, Idrissa Sanou, Abdoul-Salam Ouédraogo, Rasmata Ouédraogo, Lassana Sangaré, Fabien Diomandé, Denis Kandolo, Jennifer Dolan Thomas, Thomas A Clark, Marc LaForce and Dominique A Caugant. Phenotypic and genotypic characterization of meningococcal carriage and disease isolates in Burkina Faso after mass vaccination with a serogroup a conjugate vaccine. *BMC Infectious Diseases*. 2013, 13:363; 1-10

ARTICLE III

Kristiansen PA, Diomandé F, **Ba Ky A**, Sanou I, Ouédraogo AS, Ouédraogo R, Sangaré L, Kandolo D, Aké F, Saga IM, Clark TA, Misegades L, Dolan J, Tiendrebeogo S, Hassan-King M, Djingarey M, Messonnier N, Préziosi MP, LaForce M and Caugant DA. Impact of the new serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin Infect Dis*. 2013; 56:354-63

ARTICLE IV

Kristiansen PA, Ouédraogo AS, Sanou I, **Absatou BK**, Ouédraogo CD, Sangaré L, Ouédraogo R, Kandolo D, Diomandé F, Kaboré P, Hassan-King M, Thomas JD, Hatcher CP, Andreasson I, Clark TA, Préziosi MP, LaForce M and Caugant DA. Laboratory quality control in a multicentre meningococcal carriage study in Burkina Faso. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2012; 106:289-297.

ARTICLE V

Kristiansen PA, Diomandé F, Ouédraogo R, Sanou I, Sangaré L, Ouédraogo AS, **Ba AK**, Kandolo D, Dolan Thomas J, Clark TA, Préziosi M-P, LaForce FM and Caugant

DA. Carriage of *Neisseria lactamica* in 1- to 29-year-old people in Burkina Faso: Epidemiology and molecular characterization. *J Clin Microbiol.* 2012; 50:4020-27.

ARTICLE VI

Kristiansen PA, Diomandé F, Wei SC, Ouédraogo R, Sangaré L, Sanou I, Kandolo D, Kaboré P, Clark TA, Ouédraogo AS, **KY- BA A**, Ouédraogo CD, Hassan-King M, Thomas JD, Hatcher C, Djingarey M, Messonnier N, Préziosi MP, LaForce M, Caugant DA. Baseline meningococcal carriage in Burkina Faso before the introduction of a meningococcal serogroup A conjugate vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18:435-43.

ARTICLE VII

Sanou, I., Kabore A., Tapsoba, E., Bicaba, I., **Ba, A.**, & Zango, B. Nosocomial urinary infections at the urogoly unit of the National University Hospital (Yalgado Ouedraogo), Ouagadougou: feb.-sept. 2012. *AFR. J. CLN. EXPER. MICROBIOL.* 16(1): 1-6

Meningitis Weekly Bulletin, <http://www.who.int/csr/disease/meningococcal>). Moreover, Burkina Faso was the first country to experience a major serogroup W outbreak in 2002 [7-9], with 13,000 reported cases, of whom 1,400 died (www.who.int/csr/disease/meningococcal/w135). However, 6960 cases with 63% of serogroup W were reported in 2012.

N. meningitidis colonizes 8%–25% of healthy individuals, this carriage rate in the oropharynx can be 5%–10% in non-epidemic periods [10-12]. In 1998, a carriage study examining nasopharyngeal specimens from 1,818 high school students from hypersporadic counties in the metropolitan area of Atlanta, GA, found the rate of carriage to be 7.7%. Of these, 48% were serogroup Y [13]. However, in 2006–2007, a similar carriage study in high school students found a much lower proportion of serogroup Y carriage [13]. Serogroup X (ST-181) has caused localized outbreaks in certain African countries, including Kenya, Niger, and Ghana but is rarely seen as a cause of disease outside of Africa [14,15]. A study conducted by Kristiansen et al. in Burkina Faso before the introduction of serogroup A meningococcal conjugate vaccine showed a carriage rate of serogroup Y (2.28%) and that of serogroup X (0.44%) [16]. According to Ministry of Health reports in 2011 and 2012, 11,009 cases of meningitis were notified with 1,388 deaths. No case of *Neisseria meningitidis* serogroup A was observed.

Until 2010 the fight against meningitis was based primarily on halting ongoing epidemics through reactive vaccination with bivalent (AC), trivalent (ACY) and tetravalent (ACYW) polysaccharide vaccines [17].

These vaccines containing capsular polysaccharides have proved safe and effective. However, the immune protection is short and immunity in children is considered sub-optimal. Conjugated vaccines, which bind the polysaccharides to a protein support, induce a stronger immune response in children less than 2 years of age and give a longer protection than polysaccharide vaccines [6,17,18]. According to the WHO Regional Office for Africa based in Burkina Faso, 153.5 million people were immunized with the serogroup A meningococcal conjugate vaccine MenAfriVac from 2010 to 2013 in 12 countries (Burkina Faso, Mali, Niger, Nigeria, Cameroon, Chad, Sudan, Ethiopia, Benin, Ghana, Senegal, Gambia). According to the same source, 100 million people should receive the vaccine between 2014 and 2016.

Burkina Faso was the first country to vaccinate the whole population between 1 and 29 years of age with the serogroup A meningococcal conjugate vaccine MenAfriVac [19,20].

A study of meningococcal carriage was conducted from 2009 to 2011 before and after the introduction of the conjugate vaccine, which showed that serogroup A carriage was eliminated for up to 1 year after mass vaccination, among both vaccinated and non-vaccinated populations

[19]. The results published from this study has not yet included sub-analysis of evolution and risk factors for carriage.

The aim of our study was to examine the evolution and risk factors of X and Y meningococcal carriage in the period before vaccination in the health district of Kaya, which is one of the three study sites of the carriage study conducted in Burkina Faso [16]. This site was studied in particular because of higher carriage prevalence of serogroups X and Y compared with the other two study sites, and because these serogroups had not caused any outbreak in the past in Burkina Faso.

Methods

Ethics

The study received approval from the Ethics Committee for Health Research in Burkina Faso, the Norwegian Regional Committee for Medical Research Ethics, Southern Norway and the internal Review Board at the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in Atlanta, GA, USA. Informed consent was obtained from all study participants.

The study site

This is a repeated cross-sectional study with four sampling rounds of 1 month each, which took place from 26 January 2009 to 06 December 2009 in the health district of Kaya, Burkina Faso. The health district of Kaya is located in the northeast of Burkina Faso and the capital of the province is about 100 km from Ouagadougou, the capital of the country. Within the district, eight villages were selected by probability proportional to size. They included: Tamdogo, Terrin Mossi, Forgui, Boulsin, Mastenga, Iryastenga, Foulla and Nougou. In each round, at least 1,500 people meeting the criteria for participation in the study were enrolled.

Sampling method

In each of the selected villages, all compounds were mapped with the use of a global positioning system (GPS) before the study started. For each round and in each village, 30 compounds were randomly selected using the GPS coordinates.

Inclusion of participants and administration of questionnaires

The village population was informed about the project through local health workers and community leaders. Each randomly selected compound was visited by study personnel and the purpose of the study was explained. A first questionnaire with general questions about the compound was administered to the head of the compound after his written consent was obtained. The first questionnaire included the following information: number of people living in the household; number of rooms in the household; whether toilets and bathrooms were present; how many people usually slept

in the same room; how many people usually slept on the same surface (e.g., bed, mattress); how many people in the household had been affected by meningitis in the last 5 years; and type of fuel used. Then, a second questionnaire was administered for each of the 1- to 29-year-old members of the household, who presented no signs of chronic illness or obvious malnutrition, and lived at the household. Individual written consent or, in the case of children below 18 years of age, the consent of their parent or guardian was first obtained. Each participant was given a paper wristband with a barcode corresponding to a unique identifier number linked to the questionnaire. The second questionnaire queried the following: sex; age; whether respondents had been vaccinated against meningitis in the last 5 years; whether medications had been taken during the last 30 days; whether respondents had been in a place where they talked with several people outside work or school in the past month (e.g., wedding, funeral, market); whether they had made a pilgrimage to the Hajj; occupation (for those 12 years old or older); attendance at school and type of school (for 5- to 19-year-old respondents); and tobacco use (for those 10 years old or older). For children below 18 years the answers were completed by their parent or guardian if necessary.

Sample collection and analysis

Oropharyngeal samples were obtained by sweeping the posterior pharyngeal wall behind the uvula and one tonsil with a sterile cotton swab (Copan, Italy) as previously described [16]. The swab was immediately plated onto modified Thayer-Martin VCNT agar, containing 3 mg/liter vancomycin, 7.5 mg/liter colistin, 12.5 U/liter nystatin, 5 mg/liter trimethoprim lactate, and Vitox supplement (produced by the WHO Multi-Disease Surveillance Centre, Burkina Faso). In the field, inoculated plates were rapidly incubated in humidified, CO₂-rich air using 7.0-liter jars (Remel, GA) with a CO₂-generating system (CO₂ GEN; Oxoid, UK). Personal digital assistants were used to register the barcode on the participant's wristband as well as the barcode label used on the inoculated plate. This created a link between the person identifier number and the laboratory specimen number. The jars with the plates were incubated at 37°C in the laboratory within 6 h after sampling. Between 100 and 110 samples were collected daily, 4 days per week, during the 4 weeks of each campaign [16].

Laboratory analysis

The inoculated agar plates were incubated at 37°C with CO₂ generators for 24 to 48 hours. Colonies suspected to be *Nm* were subcultured on blood agar and incubated at 37°C under CO₂. Suspect colonies on fresh blood agar were tested for oxidase activity, Gram staining, β-galactosidase (ONPG) activity and γ-glutamyltransferase (GGT) activity as described [16]. The serogroup was determined by slide

agglutination with capsule-specific antiserum (Remel, GA). Purified isolates were inoculated into two cryovials containing 0.5–1 ml Greaves solution [21] and stored at –70°C. After each round, one of the vials was sent to the Norwegian Institute of Public Health (NIPH), Oslo, Norway, on dry ice for confirmation and further analyses. The final laboratory results are based on results from NIPH.

Statistical analysis

Descriptive analysis of the data was performed; frequency tables for the variables of interest were made for each round. Then, we studied the factors associated with carriage of *NmY* and *NmX* using logistic regression with survey methods accounting for the cluster sampling design in STATA v.12.

Results

Description of the sample

A total of 6,686 people, of whom 3,730 (55.8%) were females, were included in the study during the 4 rounds. More than half of the participants (55.6%) were less than 10 years old. Of the 5- to 19-year-old participants, 31.28% attended school. Approximately 70% of respondents had been vaccinated with meningococcal polysaccharide vaccine. The characteristics of the sample are given in Table 1.

Table 1 Characteristics of the sample

Characteristics	Number	Percentage (%)
Age (years)		
1–4	1630	24.38
5–9	2088	31.23
10–14	1504	22.49
15 and older	1464	21.90
Total	6686	100
Schooling		
Yes	1358	31.28
No	2984	68.72
Total	4342	100
Vaccination		
Yes	4579	68.49
No	2032	30.39
Don't know	75	1.12
Total	6686	100
Medication		
Yes	2452	36.67
No	4234	63.33
Total	6686	100

Meningococcal carriage prevalence

Overall meningococcal carriage in Kaya was 6.27% with a higher prevalence in the dry season (6.03% in round 1 and 8.83% in round 2) compared with the rainy season (5.43% in round 3 and 4.71% in round 4) (odds ratio (OR) dry season: rainy season, 1.51; 95% confidence interval (CI), 1.06–2.16). Overall, carriage of Nm Y was three times higher than that of Nm X. Carriage prevalence varied by round from 0.30% to 1.99% for NmX and from 2.44% to 4.62% for NmY (Table 2). Carriage of other serogroups was lower; 0.92% (range, 0.61–1.35%) for NmA, 0.53% (range, 0.35–0.84%) for NmW and 0.58% (range, 0.30–0.90%) for non-serogroupable Nm.

Risk factors for carriage

The only risk factor associated with NmX carriage was vaccination status (Table 3). Participants who reported having received a meningococcal polysaccharide vaccine in the past 5 years had higher NmX carriage prevalence than the non-vaccinated population ($P = 0.046$). No association with gender, medications or level of education was found. However, the carriage of Nm Y appears to have a link with age unlike the X Nm (Tables 3 and 4).

Discussion

Our study, which was conducted over a period of about 1 year concluded that the overall carriage rate of NmY was three times higher than that of NmX.

In our study the age groups of 5–9 years and 10–14 years accounted for 31.2% and 22.5% of the participants, which indicates a wide participation of these age groups in a rural site like Kaya. Indeed, when they are not attending school, the children are at home with no particular occupation. We also found that in these age groups, children cooperated more often during the oropharyngeal swabbing compared with those younger than 5 years.

In this study we noticed an increase of the serogroup X carriage from 0.30% in January–February 2009 (round 1) to 1.99% in April–May 2009 (round 2). This period, which corresponds to the dry season, is the period during which peaks of meningococcal disease are usually recorded [10].

Table 2 Evolution of the carriage prevalence of *Neisseria meningitidis* serogroups X and Y in Kaya (Burkina Faso) by rounds

Round	Number of participants	Nm X Number of carriers (%)	Nm Y Number of carriers (%)
1	1658	5 (0.30%)	49 (2.96%)
2	1710	34 (1.99%)	79 (4.62%)
3	1639	20 (1.22%)	40 (2.44%)
4	1679	11 (0.66%)	45 (2.68%)
Total	6686	70 (1.05%)	213 (3.19%)

Table 3 Risk factors for the carriage of *Neisseria meningitidis* serogroup X

Variables	Numbers	Positive %	OR (IC.95)	Value of P
Sex				
Female	3730	0.97	1	
Male	2956	1.15	1.19 [0.78–1.83]	0.359
Age				
1–4	1630	1.04	1	
5–9	2088	1.15	0.74 [0.56–2.16]	0.739
10–14	1504	1.06	0.93 [0.60–1.73]	0.931
15 and older	1464	0.89	0.63 [0.39–1.84]	0.634
Medication				
Yes	2452	1.20	1	
No	4234	0.77	1.56 [0.81–3.03]	0.156
Schooling				
Yes	1358	0.81	1	
No	2984	1.11	1.37 [0.34–5.53]	0.611
Vaccination				
No	2032	0.64	1	
Yes	4579	1.24	1.96 [1.01–3.78]	0.046

NmX carriage then declined but was still high during August–September 2009 (round 3) in the rainy season, the period during which the meningitis disease incidence is generally low. The climate may be directly linked to increased carriage and epidemic meningococcal meningitis, but also indirectly linked by influencing communities to

Table 4 Risk factors for the carriage of *Neisseria meningitidis* serogroup Y

Variables	Numbers	Positive %	OR [95% CI]	Value of P
Sex				
Female	3730	2.92	1	
Male	2956	3.52	1.21 [0.98–1.50]	0.070
Age				
1–4	1630	1.78	1	
5–9	2088	3.64	2.09 [1.39–3.14]	0.004
10–14	1504	3.79	2.17 [1.03–4.59]	0.043
15 and older	1464	3.48	1.99 [1.26–3.13]	0.009
Medication				
Yes	2452	2.94	1	
No	4234	3.33	1.14 [0.78–1.67]	0.445
Schooling				
Yes	1358	3.17	1	
No	2984	3.95	1.26 [0.92–1.73]	0.128
Vaccination				
No	2032	3.10	1	
Yes	4579	3.25	1.05 [0.74–1.49]	0.747

settle down [10,22]. The increase in NmX carriage may be explained by the proximity of the health district of Kaya to Niger, which experienced a large outbreak of serogroup X meningitis in 2006 [23]. In fact, the health district of Kaya experienced an outbreak of serogroup X meningitis during the 2010–2011 epidemic season.

The low carriage prevalence of non-serogroupable Nm reflects the differences in epidemiology of carriage between and within countries. In Europe one would expect 50% of the carriage isolates to be non-groupable. Within Burkina Faso, the proportion of non-groupable Nm was significantly higher in urban Bogodogo compared to rural sites and most of non-groupable isolates were assigned to sequence types known to lack the gene coding for capsule synthesis [16].

The identification of vaccination status as a risk factor for NmX carriage is disputable because this finding is dependent on correct reporting (recall bias) and because we did not control vaccination cards. Furthermore, meningococcal polysaccharide vaccines have previously shown a questionable impact on pharyngeal carriage, and serogroup X has not yet been included in any licensed vaccine. In Burkina Faso, polysaccharide vaccines are only used for mass vaccination in outbreak situations and the Ministry of Health confirmed that mass vaccination had been conducted in Kaya in the past 5 years. Although vaccinated people would not be able to acquire immunity against NmX, background immunity in both vaccinated and non-vaccinated people would be the same so we cannot argue that vaccination is a clinically significant risk factor for NmX carriage.

The only risk factor associated with NmY carriage prevalence was age; we found a statistically significant difference between age groups. Carriage prevalence was highest in the age group of 10–14 years followed by the 5–9 year-old age group. Our study is comparable to that conducted in Canada in 2003 [24] as well as the one carried out in Mali in 1970 that found a statistical link between carrying serogroup A meningococci and the age group of 5–9 years [25]. In addition the results of a study in Colombia between 1994 and 2006 showed that over 50% of cases of meningococcal serogroup Y were young people under 20 [26]. Serogroup Y was the dominant carriage serogroup in the district of Kaya and this might explain why we found a significant variation in carriage by age for serogroup Y and not for X [16].

In our study the use of medicines did not affect X or Y meningococcal carriage. People gathering at schools, markets, and public places promotes airborne transmission of meningococci, but curiously, attending school was not associated with higher X or Y meningococcal carriage.

Conclusion

Neisseria meningitidis serogroups X and Y circulated among healthy carriers in the district of Kaya during a 1-year period before the introduction of a serogroup A

conjugate vaccine. Carriage prevalence of both serogroups increased during the 2009 epidemic season. Round 2, held from April to May 2009 showed high carriage rates for the two serogroups. Because countries neighboring Burkina Faso such as Niger and Ghana have recently experienced the circulation and epidemic outbreak of serogroup X meningitis [23,27], the presence in our study of NmX is alarming as new serogroups with epidemic potential could replace or be added to serogroup A. This underlines the need to strengthen surveillance and laboratory diagnosis in Africa to detect all serogroups of meningococci. This preliminary study should promote further evaluation of the role of vaccination on the carriage of meningococci. A decrease in the carriage through vaccination with a conjugate vaccine could help reduce outbreaks of epidemics of meningitis in the meningitis belt.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution

AB analyzed the data and drafted the manuscript. PAK, IS, RO, and LS participated in the design of the study. AB, IS, RO, LS were responsible for collecting the carriage isolate. PAK was responsible for coordination of the carriage study. AB contributed with training and supervision. ST and PAK participated in the statistical analysis. RO and MK contributed to the laboratory analysis. JT contributed to the amendment of the manuscript. All authors helped revise the manuscript and approved the final version.

Acknowledgements

We thank the study participants from the district of Kaya, the health professionals from the district of Kaya working in the field and all the laboratory technicians. We especially thank Didier Ouédraogo for supervision of laboratory activities and Flavien Aké for assistance with data collection.

Funding

The study was funded by the Norwegian Research Council through the Norwegian Institute of Public Health.

Author details

¹Laboratoire National de Santé Publique, Ouagadougou, Burkina Faso. ²Centre Hospitalier Universitaire Yalgado, Ouagadougou, Burkina Faso. ³WHO Collaborating Center for Reference and Research on Meningococci, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway. ⁴Centre Hospitalier Universitaire Pédiatrique Charles de Gaulle, Ouagadougou, Burkina Faso. ⁵Institut de Recherche en Science de la Santé, Ouagadougou, Burkina Faso. ⁶Universitaire Polytechnique de Bobo-Dioulasso, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

Received: 22 August 2013 Accepted: 6 October 2014

Published online: 14 October 2014

References

1. Jackou-B M, Michel R, Ollivier L, Meynard JB, Nicolas P, Boutin JP: **Corrélation entre la pluviométrie et la méningite à méningocoque au Niger.** *Med Trop* 2005, **65**:329–333.
2. Miller JM, Mesaros N, Van DerWielen M, Balne Y: **Conjugate meningococcal vaccines development: GSK biologicals experience.** *Adv Prev Med* 2011, **10**:4061–4078.
3. Qiuzhi C, Yih-Ling T, Stephens DS: **Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention.** *Clin Epidemiol* 2012, **4**:237–245.
4. Alonso J-M, Bertherat E, Perea W, Borrow R, Charneau S, Cohet C, Dodet B, Greenwood B, LaForce FM, Rouzic EM, Teyssou R, Ouédraogo TR, Sow I: **Ceinture africaine de la méningite: de la génomique aux stratégies de surveillance de lutte et de prévention.** *Bull Soc Pathol Exot* 2006, **99**:404–408.

5. Djibo S, Nicolas P, Campagne G, Chippaux J-P: Portage rhino-pharyngé de méningocoque X dans une école primaire de Niamey (Niger). *Med Trop* 2004, **64**:363-366.
6. Caugant DA, Maiden MCJ: Meningococcal carriage and disease—population biology and evolution. *Vaccine* 2009, **27**:64-70.
7. Nathan N, Rose AMC, Legros D, Tiendrebeogo SRM, Bachy C, Bjørnlow E, Firminich P, Guerin PJ, Caugant DA: Meningitis serogroup W135 outbreak, Burkina Faso, 2002. *Emerg Infect Dis* 2007, **13**:920-923.
8. Raghunathan PL, Jones JD, Tiendrebeogo SRM, Sanou I, Sangaré L, Kouanda S, Dabal M, Lingani C, Elle CM, Johnson S, Ari M, Martinez J, Chatt J, Sidibe K, Meyer LW, Konde MK, Djingarey MH, Popovic T, Plikaytis BD, Carlone GM, Rosenstein N, Somlano-gabarro M: Predictors of immunity after a Major Serogroup W135 Meningococcal Disease Epidemic, Burkina Faso, 2002. *J Infect Dis* 2006, **193**:607-616.
9. Mueller JE, Sangaré L, Njanpop-Lafourcade B-M, Tamagda Z, Traoré Y, Yaro S, Borrow R, Gessner BD, Nicolas P: Molecular characteristics and epidemiology of meningococcal carriage, Burkina Faso, 2003. *Emerg Infect Dis* 2007, **13**:847-854.
10. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P: Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 2007, **369**:2196-2210.
11. Manchanda V, Gupta S, Bhalla P: Meningococcal disease: history, epidemiology, manifestations, diagnosis, antimicrobial susceptibility and prevention. *Indian J Med Microbiol* 2006, **24**:7-19.
12. Tan LKK, Carlone GM, Borrow R: Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *New England J Med* 2010, **362**:1511-1520.
13. Kellermann S, McCombs K, Ray M, Baughman W, Reeves M, Popovic T, Rosenstein N, Farley M, Blake P, Stephens D: Genotype-specific carriage of *Neisseria meningitidis* in Georgia counties with hyper- and hypoprevalent rates of meningococcal disease. *J Infect Dis* 2002, **186**:40-48.
14. Lee HH: The Epidemiology of Meningococcal Disease in the United States. *Clin Infect Dis* 2010, **50**:37-44.
15. Materu S, Cox HS, Isaakidis P, Baruni B, Ogato T, Caugant DA: Serogroup X in meningococcal disease, Western Kenya. *Emerg Infect Dis* 2007, **13**:944-945.
16. Kristiansen PA, Diomandé F, Wei SC, Ouédraogo R, Sangaré L, Sanou I, Kandolo D, Kaboré P, Clark TA, Ouédraogo A-S, Ba KA, Ouédraogo CD, Hassan-King M, Thomas JD, Hatcher C, Djingarey M, Messonnier N, Préziosi M-P, LaForce M, Caugant DA: Baseline meningococcal carriage in Burkina Faso before the introduction of a meningococcal serogroup a conjugate vaccine. *Clin Vacc Immunol* 2011, **18**:435-443.
17. Jordens ZJ, Williams JN, Jones GR, Christodoulides M, Heckels JE: Development of immunity to serogroup B Meningococci during carriage of *Neisseria meningitidis* in a cohort of university students. *Infect Immun* 2004, **72**:6503-6510.
18. Plant L, Sundqvist J, Zughair S, Lövkvist L, Stephens DS, Jansson A-B: Lipooligosaccharide structure contributes to multiple steps in the virulence of *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun* 2005, **74**:1360-1367.
19. Kristiansen PA, Diomandé F, Ba KI A, Sanou I, Ouédraogo AS, Ouédraogo R, Sangaré L, Kandolo D, Akè F, Saga IM, Clark TA, Misegades L, Dolan J, Tiendrebeogo S, Hassan-King M, Djingarey M, Messonnier N, Préziosi MP, LaForce M, Caugant DA: Impact of the new serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin Infect Dis* 2013, **5**:354-363.
20. Kristiansen PA, Ba KA, Sanou I, Ouédraogo AS, Ouédraogo R, Sangaré L, Diomandé F, Kandolo D, Thomas JD, Clark TA, LaForce M, Caugant DA: Phenotypic and genotypic characterization of meningococcal carriage and disease isolates in Burkina Faso after mass vaccination with a serogroup a conjugate vaccine. *BMC Infect Dis* 2013, **13**:363-372.
21. Craven DE, Frasch CE, Robbins JB, Feldman HA: Serogroup identification of *Neisseria meningitidis*: comparison of an antiserum agar method with bacterial slide agglutination. *J Clin Microbiol* 1978, **7**:410-414.
22. Sidikou F, Djibo S, Taha MK, Alonso JM, Djibo A, Kairo KK, Chanteau S, Bolsier P: Polymerase chain reaction assay and bacterial meningitis surveillance in remote areas, Niger. *Emerg Infect Dis* 2003, **9**:1486-1488.
23. Bolsier P, Nicolas P, Djibo S, Taha M-K, Jeanne L, Manassara HB, Tenebray B, Kairo KK, Giorgini D, Chanteau S: Meningococcal Meningitis: Unprecedented Incidence of Serogroup X-Related Cases in 2006 in Niger. *Clin Infect Dis* 2007, **44**:657-663.
24. Tsang RSW, Henderson AM, Cameron ML, Tyler SD, Tyson S, Law DKS, Stoltz J, Zollinger WD: Genetic and antigenic analysis of invasive serogroup Y *Neisseria meningitidis* isolates collected from 1999 to 2003 in Canada. *J Clin Microbiol* 2007, **45**:1753-1758.
25. Burian V, Fofana Y, Sow O: Etude de *Neisseria meningitidis* isolés en République du Mali en 1970. *Bull World Health Organ* 1974, **51**:495-500.
26. Agudelo C, Sanabria OM, Ovalle MV: Serogroup Y Meningococcal Disease, Colombia. *Emerg Infect Dis* 2008, **14**:990-991.
27. Nicolas P, Djibo S, Sidikou F, Tenebray B, Stor R, Bolsier P, Chanteau S: Epidémies de Méningite à méningocoques du groupe X en Afrique en 2006. *Med Trop* 2006, **66**:494.

doi:10.1186/s12879-014-0546-8

Cite this article as: Ba et al.: Evolution of meningococcal carriage in serogroups X and Y before introduction of MenAfriVac in the health district of Kaya, Burkina Faso. *BMC Infectious Diseases* 2014 **14**:546.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



ORIGINAL ARTICLE

AFRICAN JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MICROBIOLOGY JAN 2016 ISBN 1595-689X VOL17 No.1
AJCEM/1601 COPYRIGHT 2016
AFR. J. CLN. EXPER. MICROBIOL. 17 (1): 1-9 <http://dx.doi.org/10.4314/ajcem.v17i1.1>

MENINGOCOCCAL CARRIAGE AND CEREBROSPINAL MENINGITIS AFTER MENAFRIVAC MASS IMMUNIZATION IN BURKINA FASO

Ky-Ba¹, A., Tranchot², J., Sanou³, L., Christiansen⁴, P., Ouedraogo², A. S., Ouattara⁵, K., Kienou⁵, M., Tamboura⁶, M., Kambiré⁶, D., Ouedraogo-Traoré⁶, R., Sangaré⁵, L.

¹Laboratoire National de Santé Publique, Ouagadougou, Burkina Faso; ²Universitaire Polytechnique de BoboDioulasso, Houet, Burkina Faso; ³Centre HospitalierUniversitaireBlaiseCompaoré, Ouagadougou, Burkina Faso; ⁴WHO Collaborating Center for Reference and Research onMeningococci, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;⁵Centre HospitalierUniversitaireYalgado, Ouagadougou, Burkina Faso; ⁶Centre HospitalierUniversitairePédiatrique Charles de Gaulle, Ouagadougou, Burkina Faso

Correspondence: Absatou Ky-Ba, Laboratoire National de Santé Publique, Ouagadougou, Burkina Faso, 09BP24
Ouagadougou 09. Tel.: +226 70 12 05 20/78 89 92 48; Fax:+226 25 37 24 30;Email: absatou@yahoo.fr

ABSTRACT

The aims of this study were to evaluate the impact of conjugate vaccine A, MenAfriVac, on *Neisseria meningitidis* (Nm) asymptomatic carriage and cerebrospinal meningitis in three health districts (Bogodogo, Kaya, and Dandé) of Burkina Faso. Asymptomatic carriage of Nm was assessed by performing cross-sectional studyrepeated (rounds 1 to 10) before and after introduction of the conjugate vaccine against serogroup A of *N. meningitidis* (NmA), MenAfriVac. In each round at least 1,500 people were enrolled in each district for a month. Data oncases of meningococcal meningitis in the three studied health districts were collected through meningitides epidemiological surveillance of Burkina Faso.Nm was identified in680 of 23,885 throat swabs before vaccination (2.84%)withNmYasthe dominant serogroup(1.87%). During the same period (2009 and 2010), 891 cases of suspected meningitis were reported in the three health districts among whom 42 were due toNm (4.71%) withNmX (3.70%) as the most frequently identified serogroup. After vaccination, Nm was identified in 1117 of 27,245 pharyngeal samples (6.42%); NmX (4.42%) was the dominantserogroup. From 2011 to 2013, 965 cases of suspected meningitis were reported in all health facilities in the three studied health districts located in the geographical study area; 91 was due toNm (9.43%) andNmWasthe most commonserogroup(52 cases= 5.38%).After introduction of conjugate vaccine A (MenAfriVac), the NmAserogroup almost disappeared both in asymptomatic carriers and in patients with cerebrospinal meningitis. However the presence of the NmW and NmXserogroups, which appear to have replaced serogroup A, is very worrying with regard to meningitis prevention and control in Burkina Faso. It appears necessary to strengthen surveillance and laboratory diagnosis of the different meningococcal serogroups circulating in Africa.

Keywords: meningococcal meningitis, serogroups W and X, meningococcal carriage, MenAfriVac.

PORTAGE DU MENINGOCOQUE ET MENINGITES CEREBROSPINALES APRES IMMUNISATION DE MASSE PAR LE MENAFRIVAC AU BURKINA FASO

Ky-Ba¹, A., Tranchot², J., Sanou³, L., Christiansen⁴, P., Ouedraogo², A. S., Ouattara⁵, K., Kienou⁵, M., Tamboura⁶, M., Kambiré⁶, D., Ouedraogo-Traoré⁶, R., Sangaré⁵, L.

RÉSUMÉ

Objectifs: Evaluer l'impact du vaccin conjugué A, MenAfriVac, sur le portage asymptomatique du *Neisseriameningitidis* (Nm) et sur la méningite cérébrospinale dans trois districts sanitaires (Bogodogo, Kaya, et Dandé) du Burkina Faso.

Matériel et Méthodes: Le portage asymptomatique de Nm a été évalué à travers une étude transversale avec plusieurs passages (round 1 à 10) avant et après l'introduction du vaccin conjugué contre le *N. meningitidis*serogroupe A (NmA), MenAfriVac. À chaque round, au moins 1.500 personnes ont été enrôlées dans chaque district pendant un mois. Les données sur les cas de méningites à méningocoque dans les trois districts sanitaires ont été recueillies à travers la surveillance épidémiologique des méningites du Burkina Faso.

Résultats: Le Nm a été identifié dans 680 des 23 885 prélèvements de gorge avant la vaccination (2.84%) et le NmY était le sérotype dominant (1,87%). Au cours de la même période (2009 et 2010), 891 cas suspects de méningites ont été notifiés dans les trois districts sanitaires, 42 cas étaient dus au Nm (4,71%) et NmX (3,70%) était le sérotype le plus fréquemment identifié. Après la vaccination, 1117 Nm (6,42%) ont été identifiés des 27 245 prélèvements pharyngés, le NmX (4,42%) était le sérotype dominant. De 2011 à 2013, 965 cas suspects de méningites ont été enregistrés dans toutes les formations sanitaires des trois districts sanitaires étudiés; 91 étaient liés au Nm (9,43%), le sérotypeNmW était le plus fréquent (52 cas, 5,38%).

Conclusion: Après l'introduction du vaccin conjugué A (MenAfriVac), le sérotype A (NmA) a presque disparu à la fois chez les porteurs asymptomatiques et chez les malades atteints de méningites cérébro-spinale. Toutefois, la présence des sérotypesNmW et NmX, qui semblent avoir remplacé le sérotype A, est un très inquiétante en ce qui concerne la

prévention et le contrôle de la méningite au Burkina Faso. Il apparaît nécessaire de renforcer la surveillance et le diagnostic en laboratoire des différents sérogroupes de méningocoques qui circulent

Mots clé: méningite cérébrospinale; sérogroupes W et X, portage du méningocoque, MenAfriVac.

INTRODUCTION

Meningococcal meningitis is a serious public health problem, especially in the part of sub-Saharan Africa called the meningitis belt of Lapeyssonnie. This area stretches from Senegal to Ethiopia and has an estimated population about 500 million people. This belt has become a ramp that includes other African countries (1). Every year, an upsurge in cases of meningitis occurs during the dry season in countries located in this area, which thus have a high endemic background (1, 2, 3).

According to the World Health Organization (WHO), there have been 700,000 cases of meningococcal meningitis globally over the last 15 years, with an estimated lethality rate of more than 10% and a considerable proportion of sequelae, sometimes reaching 20% (4).

During epidemics, about 90% of cases are attributable to *Neisseria meningitidis* serogroup A, W, X (3). Since records began, meningococcal serogroup A has been the dominant cause of epidemics of meningococcal meningitis in this region; however, NmW and NmX have also been responsible for epidemics (5, 6, 7, 8).

Burkina Faso, a landlocked West African country with a population of roughly 18 million, is one of the few countries entirely located within the meningitis belt and has hyperendemic rates of meningitis (3, 9, 10). From 2003 to 2009, there were 78,518 reported cases of meningococcal meningitis with 8,568 deaths (11%) in Burkina Faso. Among the fatal cases, 5,569 (65%) were caused by group A *N. meningitidis* (11).

From 2010 to 2012, NmX has been responsible for meningitis epidemics in Burkina Faso, causing 59% of the confirmed cases of meningococcal meningitis in this country in 2011 (12). The lethality rates of meningitis caused by this serogroup were as high as those reported for NmA (12); children aged 1–9 years being the most frequently affected age group (12).

The mechanisms leading to the spread of infections linked to meningococcal infections and to epidemics of meningococcal meningitis remain unknown. The rate of asymptomatic carriage may reach 15% in Africa during epidemics (13, 14, 15). The environmental conditions present in the meningitis belt of sub-Saharan Africa during the dry season, particularly the high temperatures, very low humidity, and the Harmattan (dusty wind that blows from the Sahara), and respiratory co-infections related to degradation of mucosal barriers

defenses are considered to contribute to the increase in sensitivity to meningococcal disease (16, 17, 18, 19). Several studies have shown the importance of the dynamics of asymptomatic carriage in individuals and communities and the effect of the season on colonization by meningococci (20, 21, 22, 23).

Over the past three decades, control of meningitis epidemics in the African meningitis belt has been confined to reactive vaccination with polysaccharide vaccine when the incidence in a given administrative area has reached a critical incidence (4). Implementing reactive vaccination with polysaccharide vaccine at the beginning of an epidemic has saved many lives; however, it does not decrease the frequency of outbreaks because polysaccharide vaccines confer protection for a limited time, especially in children, and have little or no impact on asymptomatic carriage (20). Conjugate vaccines, in which polysaccharides are linked to a support protein, are likely to be more effective in preventing epidemics because they induce immunological memory and decrease pharyngeal carriage (21).

As a prelude to the introduction of the conjugate vaccine A, Burkina Faso initiated a study of nasopharyngeal carriage of meningococcus in three health districts (Bogodogo, Dandé, and Kaya). After the introduction of immunization, other carriage studies have been conducted, mainly to evaluate the impact of the vaccine on serogroup A and on the carriage of the other two main *N. meningitidis* serogroups: X and W.

In December 2010, the meningococcal A vaccine, MenAfriVac, was introduced in Burkina Faso through a mass vaccination program aimed at reducing the frequency of occurrence of cases and outbreaks related to serogroup A, which is the usual causative agent in the African cerebrospinal meningitis belt. Considering the results obtained elsewhere by administering anti-meningococcal conjugate vaccines (24, 25, 26), MenAfriVac was expected to impact the rate of both carriage and the occurrence of meningitis due to NmA in Burkina.

The aim of this study was to evaluate the impact of conjugate vaccine A, MenAfriVac, on the frequency of occurrence of clinical cases of cerebrospinal meningitides and NmA carriage, and possibly cases associated with other common serogroups in Burkina Faso.

MATERIALS AND METHODS

Ethical

This study was approved by the Ethics Committees of Health Research in Burkina Faso, the Regional Committee for Research in southern Norway, and the Commission of Internal Revision of the Centers for Disease Control in Atlanta, GA, USA. Written informed consent was obtained from all study participants or their parents or guardians.

Study

The study was conducted in three health districts of Burkina Faso (Bogodogo, Kaya, and Dandé). Villages or sectors in each district were chosen randomly. In Bogodogo District, an urban district located in the capital of Burkina Faso, oropharyngeal samples and cerebrospinal fluid were processed by the laboratory of Charles De Gaulle pediatric hospital. In Kaya District, which is a rural district located in north-eastern Burkina Faso, samples were sent to and processed by the laboratory of the Regional Hospital of Kaya (CHR) and the bacteriology laboratory of the university teaching hospital of Yalgado Ouedraogo. Finally, in the rural district of Dandé, which is located in the western part of the country, the Bacteriology Laboratory of the university teaching Hospital of Bobo Dioulasso, Sourou Sanou Hospital, was in charge of bacteriological analysis of samples.

Type and period of the study

This descriptive cross-sectional study was performed for analytical purposes and comprised five separate rounds 3 months before and after vaccination. The study was conducted from January 2009 to November 2011. During this period, specimens were collected to obtain data on asymptomatic carriage of *N. meningitidis*. However, data related to cerebrospinal meningitis cases was collected continuously between 2009 and 2013 in the three health districts studied.

Sampling for meningococcal carriage

A sample representing persons aged 1 to 29 years was obtained by cluster sampling at several levels as follows:

Eight villages were selected randomly in each of the two rural districts studied (Dandé and Kaya). For each campaign, 42 concessions per village were selected by simple random sampling from maps showing the Global Positioning System (GPS) coordinates of all concessions in the selected villages, these maps having been prepared before the start of the study. All persons in the target group who lived in one of the randomly selected concessions were invited to participate in the study.

In the urban district studied (Bogodogo), all residential blocks were identified on a geographical map of the district. Sixteen blocks per campaign

were selected by simple random sampling and mapped with GPS coordinates. During each campaign, all households in the selected blocks were visited and eligible subjects invited to participate in the study.

Sampling for cases of cerebrospinal meningitis

The sample of cases of cerebrospinal meningitis comprised all cases registered in the Ministry of Health database (National Epidemiological Surveillance System) during the period of the study. The cases of cerebrospinal meningitis in the three health districts studied (Bogodogo, Dandé, and Kaya) were selected according to the WHO definition of acute bacterial meningitis, which classifies cases as 'suspected' or 'laboratory confirmed'.

Data collection for meningococcal carriage

The residents of the study sites were first informed of the project by local health workers and community leaders. Each randomly selected household was visited by the study staff and questionnaires administered to all target family members after they had signed individual written informed consent forms. The consent of a parent or guardian was obtained for children aged less than 18 years. Oropharyngeal specimens were obtained by swabbing the posterior wall of the pharynx with a sterile cotton swab, these samples being collected by technicians who had previously been trained to take such swabs. Each participant received a paper bracelet with a bar code corresponding to a unique identification number linked to the questionnaire.

Data collection for cases of meningococcal meningitis

Data was collected on an especially designed form for each case. The primary tools for collecting these data were clinical records, records of notification of cases, the documents that accompanied the samples, and results of laboratory analysis of cerebrospinal fluid (CSF).

RESULTS

Rate of carriage of meningococcus in the selected three health districts of Burkina Faso before the introduction of meningococcal A conjugate vaccine MenAfriVac

The overall carrier rate of serogroup Nm before vaccination was 2.84% (680/23885) (Table 1). In the Bogodogo health district, the overall carriage rate was 1.08% (93/8596) and the carriage rates of NmA 0.11%, of NmX 0.32%, of NmY 0.51%, and of NmW 0.12%. In the Dandé health district, the overall carriage rate was 3.14% (270/8582) and the carriage rates of NmA 0.18%, of NmX 0.27%, of NmY 2.49%, and of NmW 0.20%. Finally, in the Kaya health

district, the overall carriage rate was 4.72% (317/6707) and the carriage rates of NmA 0.83%, of NmX 0.79%, of NmY 2.81%, and of NmW 0.28%.

Notably, the prevalence of NmY (65.7%) prior to vaccination was 4-fold that of NmX (15.3%), 5-fold that of NmA (12.1%) and more than 9-fold greater than that of NmW (6.9%)(Table II).

Types of meningococcus responsible for cerebrospinal meningitis in the three studied health districts before introduction of the anti-meningococcal A conjugate vaccine

From 2009 to 2010 (before the vaccination campaign), 891 cases of suspected bacterial meningitis were reported in the three studied health

districts; 97 of these cases (10.88%) having been confirmed by laboratory analysis. Among the 92 confirmed cases, 42 (43.2%) were caused by *N. meningitidis*, 51 (52.57%) by *Streptococcus pneumoniae* and four (4.12%) by *Haemophilus influenzae*. The distribution of serogroups of *N. meningitidis* was as follows: five cases (5.15%) of NmA, 33 (34.02%) of NmX, and four (4.12%) of NmW. All the NmA strains isolated were from the Dandé district, whereas NmX was isolated in 16 cases (16.49%) in Kaya, nine (9.27%) in Bogodogo, and eight (8.24%) in Dandé health districts. Finally, NmW was isolated in two cases in Kaya (2.06%) and two in Dandé (2.06%).

TABLE I: CARRIAGE RATE OF MENINGOCOCCAL IN THE THREE HEALTH DISTRICTS BEFORE VACCINATION

Sites	Rounds	Number of participants	Sérogroupe A	Sérogroupe X	Sérogroupe Y	Sérogroupe W
Bogodogo district	R1	1710	2	0	4	0
	R2	1716	4	1	15	1
	R3	1717	3	0	6	3
	R4	1720	1	4	12	4
	R5	1733	0	23	7	3
Total 1		8596	10	28	44	11
Dandé district	R1	1663	4	0	47	6
	R2	1709	5	2	55	3
	R3	1763	2	0	37	1
	R4	1742	2	0	42	2
	R5	1705	3	21	33	5
Total 2		8582	16	23	214	17
Kaya district	R1	1663	19	1	40	8
	R2	1714	18	29	70	7
	R3	1643	7	18	38	1
	R4	1687	12	5	41	3
Total 3		6707	56	53	189	19

TABLE II: MENINGOCOCCAL CARRIAGE RATE IN THE THREE HEALTH DISTRICTS AFTER VACCINATION

Sites	Rounds	Number of participants	Sérogroupe A	Sérogroupe X	Sérogroupe Y	Sérogroupe W
Bogodogo District	R6	1750	0	11	1	1
	R7	1713	0	9	0	14
	R8	1736	0	9	5	7
	R19	1724	0	4	2	3
	R10	1645	1	3	0	25
Total 1		8568	1	36	8	50
Dandé District	R6	1748	0	20	50	6
	R7	1728	0	12	30	11
	R8	1725	0	10	31	31
	R19	1704	0	4	24	14
	R10	1656	0	6	2	282
Total 2		8561	0	52	137	344
Kaya District	R5	1706	0	365	12	2
	R6	1697	0	244	17	0
	R7	1678	0	214	8	0
	R8	1668	0	106	5	7
	R9	1683	0	86	6	2
	R10	1684	0	14	5	28
Total 3		10116	0	1029	53	39

Meningococcal carriage rate in the three studied health districts of Burkina Faso after vaccination with MenAfriVac

The overall carriage rate Nm after vaccination was 6.42% (1749/27245)(Table II). In the health district of Bogodogo, the overall carriage rate was 1.10% (95/8568), comprising one case (0.01%) of NmA, 36 (0.42%) of NmX, eight (0.09%) of NmY, and 50 (0.58%) of NmW. In the health district of Dandé, the global carriage rate was 533/8561 (6.2%), comprising 52 (0.60%) of NmX, 137 (1.60%) of NmY, and 344 (4.01%) of NmW. No NmA serogroup was isolated in this district. In the health district of Kaya, the carriage rate was 11.08% (1121/10 116), comprising 1029 (10.17%) of NmX, 53 (0.52%) of NmY, and 39 (0.38%) NmW. No NmA serogroup was isolated in this district.

After immunization, the prevalence of NmX was almost three-fold (63.9%) that of NmW (24.8%) and

five-fold that of NmY (11.3%). However, NmA was isolated in only 0.1% of participants.

Meningococcus responsible for cerebrospinal meningitis in the three studied health districts after vaccination with MenAfriVac

The MenAfriVac vaccine was introduced in Burkina Faso December 2010; thus, the period from 2011 to 2013 was considered the post-vaccination period. During this period, 965 suspected cases of meningitis were reported in the three studied health districts, 179 (18.54%) of these cases being laboratory-confirmed. Among the confirmed cases, 91 (50.83%) were caused by *N. meningitidis*, 83 (46.36%) by *S. pneumoniae*, and five (2.79%) by *H. influenzae*. The distribution of *N. meningitidis* serogroups was as follows: 58 cases (32.40%) of NmX, 52 (29.05%) of NmW, one (0.55%) of NmY, and none of NmA (Table III).

TABLE III: SUMMARY TABLE OF THE MENINGITIS DATA OF 2009, 2010, 2011, 2012 AND 2013 IN THE HEALTH DISTRICTS OF BOGODOGO, DANDÉ AND KAYA

Districts		Year				
		2009	2010	2011	2012	2013
Bogodogo	Hib	2	1	1	0	0
	Negative	99	120	105	55	39
	NmA	0	0	0	0	0
	NmW	0	0	4	7	5
	NmX	0	9	1	2	0
	NmY	0	0	1	0	0
	Sp	10	17	16	1	4
Total	111	147	128	65	39	
Dandé	Hib	0	0	1	0	0
	Negative	15	140	121	163	29
	NmA	0	5	0	0	0
	NmW	0	2	2	15	10
	NmX	0	8	0	3	0
	NmY	0	0	0	0	0
	Sp	3	5	9	1	12
Total	18	160	133	182	41	
Kaya	Hib	1	0	1	1	1
	Negative	137	289	44	102	165
	NmA	0	0	0	0	0
	NmW	0	2	3	5	1
	NmX	6	10	15	12	5
	NmY	0	0	0	0	0
	Sp	7	9	16	11	13
Total	145	310	61	131	185	

As to sites, the single NmY strain was from Bogodogo health district. NmX and NmY strains were identified in all three study sites. In Kaya, 32 cases (17.87%) of NmX and nine (5.02%) of NmW were identified; in the Dandé district, 27 cases (29.67%) of NmW and three (3.29%) of NmX, and in the Bogodogo district, 16 cases (17.58%) of NmW and three (3.29%) of NmX.

DISCUSSION

Cerebrospinal meningitis is a major public health problem in countries of the meningitis belt such as Burkina Faso. With the aim of reducing the negative impact of this disease, there have been vaccination campaigns in Burkina Faso and many other African countries that are subject to outbreaks of this disease.

The MenAfriVac vaccine was specifically developed to target the NmA serogroup. Prior to the vaccination campaign, the prevalence of asymptomatic carriage of this serogroup was 0.11% in the Bogodogo district, 0.18% in the Dandé district, and 0.83% in the Kaya district. Post-vaccination, a single NmA carrier was identified in the Bogodogo district; this carrier had not received the MenAfriVac vaccine. Thus, this study showed that NmA carriage had almost total disappeared from the three study sites, confirming that the conjugate vaccine MenAfriVac greatly reduces the prevalence of NmA carriage (23, 27, 28, 29, 30). A study conducted in Brazil in 2010 also showed that the conjugate vaccine reduces the prevalence of rhinopharyngeal colonization by Nm (31). Our findings are similar to those of a study conducted in Chad from 2009 to 2012, which also showed that the MenAfriVac vaccine led to a

reduction in the prevalence of rhinopharyngeal colonization by NmA (30).

Before the 2009–2010 MenAfriVac vaccination campaign, the NmA serogroup was only isolated from CSF of patients with cerebrospinal meningitis in the Dandé district (5.15% of laboratory-confirmed cases). Despite the presence of asymptomatic carriage of NmA in the Bogodogo (0.11%) and Kaya districts (0.83%), NmA was not isolated from the CSF of any patients from these two health districts before the vaccination campaign. This may be attributable to the effect of the reactive mass vaccination (polysaccharide vaccine A/C and A/W/Y/C) performed in Kaya in 2007 and 2008 and in Bogodogo in 2008 (9). Of note, people in the Dandé district had not received vaccination in 2009 with the polysaccharide vaccine, which provides short-lived immunity (2–3 years) against the serogroups that it contains and is less active in children aged less than 2 years (32).

However, post-vaccination, NmA was not isolated from the CSF of any patients with cerebrospinal meningitis in any of the study districts. This disappearance of NmA may be associated with the effect of the MenAfriVac conjugate vaccine on this serogroup. This finding is similar to those of several other studies (33, 34).

Of note, we found an increase in prevalence of NmX carriage post-vaccination in the Bogodogo and Kaya districts, from 0.32% to 0.42% and from 0.79% to 10.17%, respectively. In contrast with patients with meningitis in Bogodogo, the prevalence of NmX was higher in the CSF of patients with meningitis in the Kaya district post-vaccination, doubling from 16 to 32 cases compared with the pre-vaccination era. The particularly high prevalence of asymptomatic carriers of NmX in the Bogodogo and Kaya districts and of laboratory-proven NmX cerebrospinal meningitis in the Kaya health district could be related to the close proximity of these districts to Niger, where outbreaks caused by this serogroup have occurred since 2006 (7, 35, 36).

Also of note, the post-vaccination NmW carriage rate in the Dandé health district was 20-fold that before introduction of the vaccine (0.20% vs. 4.01%). Similarly, the post-vaccination prevalence of laboratory-confirmed NmW meningitis in this district was 9-fold that found in the pre-vaccination era. This very significant presence of the NmW serogroup in the Dandé district post-vaccination is likely related to the proximity of this city to Mali, in which cases of laboratory-confirmed NmW meningitis were reported in 2007 and 2009 (34, 37). A post-vaccination increase in the prevalence of asymptomatic carriers of NmW was also seen in the health district of Bogodogo, the rate there increased from 0.12% to 0.58%. Also, whereas this serogroup

had not been isolated from patients with meningitis in this district pre-vaccination, post-vaccination there were 16 such cases (17.58%). Of note, the capital of Burkina Faso (Ouagadougou), in which the Bogodogo district is located, is a crossroads through which many people continuously move into the country for diverse reasons. The significant presence of the NmW serogroup in this town could be attributable to this influx of people, including some from areas to the west that have borders with Mali.

Studies by Paul and colleagues have shown that the NmW observed in Burkina Faso post-vaccination belong to the NmW clone ST-11, which had last been seen in the country in 2006 but reappeared after the MenAfriVac nationwide mass vaccination campaign (38). This clone has been identified both in carriers of NmW non-invasive strains and in patients with meningitis (23, 34, 39). Thus far, the ability of NmW to cause large epidemics has been associated with the hyper-virulent ST-11 clone (34, 40, 41, 42). In our study, we identified persistence of the NmW serogroup in 2013 in patients in the Bogodogo and Dandé districts. This may imply that a new strain of hyper-virulent NmW emerged after the mass vaccination with MenAfriVac, which resulted in the disappearance of NmA carriers and patients with laboratory-confirmed NmA meningitis in the three studied health districts.

In general, we believe it is important to note that the unusual emergence of NmX and NmW serogroups post-vaccination was associated with the virtual absence of NmA. This finding is particularly relevant in light of the observed increase in overall prevalence of meningococcus after vaccination with MenAfriVac conjugate vaccine in the sites of our study among asymptomatic carriers (from 2.84% to 6.42%) and patients with meningitis (from 43.2% to 50.83%). Of note, there was also an increase in the global meningococcal carriage rate in the three studied districts. Indeed, in the Bogodogo district it increased from 1.08% to 1.10%, in Dandé from 3.14% to 6.2%, and in Kaya from 4.72% to 11.08%. This increase in prevalence of asymptomatic carriers of meningococcus post-vaccination was linked with a very low rate of carriage of NmA. Paul et al. reported similar findings (43).

In contrast with these two serogroups, we identified a significant decrease in the rate of carriage of NmY within the three studied districts post-vaccination. The prevalence of this serogroup dropped from 0.51% to 0.09% in Bogodogo, from 2.49% to 1.60% in Dandé, and from 2.81% to 0.52% in Kaya. This reduction may reflect the effects of group immunity, including immunity against NmA. Despite the very high prevalence of carriage of this serogroup in all the health districts, analysis of CSF from patients

with meningitis in all three studied districts post-vaccination revealed a single patient from whom NmYwas isolated, this patient being in the Bogodogo health district. Serogroup Y meningococcal meningitis does not appear to be associated with outbreaks, but rather occurs sporadically (44).

CONCLUSION

In this study, we identified the disappearance of both NmA carriage and serogroup A meningococcal meningitis since the introduction in Burkina Faso of the MenAfriVac anti meningococcal A conjugate vaccine in December 2010. Despite the introduction

of this vaccine, Burkina Faso remains vulnerable to outbreaks related to serogroup X, for which no vaccine is currently available, and to re-emergence of serogroup W, because the prevalence of these two serogroups both in asymptomatic carriers and in patients with meningitis has increased post-vaccination in the three studied health districts. It is therefore essential to review strategies against acute bacterial meningitis. Strengthening surveillance is essential to monitoring these changes, detecting epidemics in a timely manner and remaining reactive to those caused by any Nm serogroup.

REFERENCES

- 1- Lapeyssonnie L. La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bull. World Health Organ.* 1963; 28 (suppl):3-114 (in French)
- 2- Greenwood B, Manson L. Meningococcal meningitis in Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1999; 93:341-353
- 3- Ryan TN, Kambou JL, Diomandé FK, Tarbangdo TF, Ouédraogo-Traoré R, Sangaré I, Lingani C, Martin SW, Hatcher C, Mayer W L, LaForce IM, Avokey E, Djingarey M H, Messonnier NE, Tiendrébéogo SR, Clark TA. Serogroup A meningococcal conjugate vaccination in Burkina Faso: analysis of national surveillance data. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12: 757-764
- 4- World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease. In: Practical Guidelines. 2nd ed. World Health Organization, Geneva 1998. Available from: <http://www.who.int/emc> (accessed 17 Nov 2012)
- 5- LaForce ME, Ravenscroft N, Djingarey M, Viviani S. Epidemic meningitis due to Group A *Neisseria meningitidis* in the African meningitis belt: A persistent problem with an imminent solution. *Vaccine*, 2009;27: 13-19
- 6- Decosas J, Koama JB. Chronicle of an outbreak foretold: Meningococcal meningitis W135 in Burkina Faso. *Lancet Infect. Dis.* 2002; 12:763-765
- 7- Boisier P, Nicolas P, Djibo S, Taha MK, Jeanne I, Mainassara HB, Tenebray B, Kairo KK, Giorgini D, Chanteau S. Meningococcal meningitis: Unprecedented incidence of serogroup X-related cases in 2006 in Niger. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 657-663
- 8- Mutonga DM, Pimentel G, Muindi J, Nzioka C, Mutiso J, Klena JD, Morcos M, Ogato T, Materu S, Teteh C, Messonnier NE, Breiman RE, Feikin DR. Epidemiology and risk factors for serogroup X meningococcal meningitis during an outbreak in western Kenya, 2005-2006. *J. Trop. Med. Hyg.* 2009; 80: 619-624
- 9- Djingarey M, Noazin S, Préziosi MP. A 20-year retrospective analysis of epidemic meningitis surveillance data in Burkina Faso, Mali, and Niger. *Proceedings of the 16th International Pathogenic Neisseria Conference, Rotterdam, the Netherlands, 7-12 Sep 2008*; 166
- 10- Molesworth AM, Cuevas LE, Connor SJ, Morse AP, Thonson MC. Environmental risk and meningitis epidemics in Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9: 1287-1293
- 11- World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. 2nd edn. Available at http://www.searo.who.int/entity/emergency/documents/epidemic-meningitis_guidelines.pdf. Accessed 31 July 2013
- 12- Micoli F, Romano MR, Tontini M, Cappelletti E, Gavinia M, Proietti D, Rondina S, Swennen E, Santini I, Filippini S, Balocchi C, Adamo R, Pluschke G, Gunstein N, Pollard A, Saula A, Rappuoli R, MacLennan CA, Berti F, Costantino P. Development of a glycoconjugate vaccine to prevent meningitis in Africa caused by meningococcal serogroup X. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013; 110: 19077-19082
- 13- Osuorah D, Shah B, Manjang A, Secka E, Ekwochi U, Ebenebe J. Outbreak of serotype W135 *Neisseria meningitidis* in central river region of the Gambia between February and June 2012: a hospital-based review of paediatric cases. *Niger. J. Clin. Pract.* 2015; 18: 41-47
- 14- Blakebrough IS, Greenwood BM, Whittle HC, Bradley AK, Gilles HM. The epidemiology of infections due to *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in a northern Nigerian community. *J. Infect. Dis.* 1982; 146: 626-637
- 15- Chippaux J-P. Control of meningococcal meningitis outbreaks in sub-Saharan Africa. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2008; 2: 335-345
- 16- Greenwood BM, Blakebrough IS, Bradley AK, Wali S, Whittle HC. Meningococcal disease and season in sub-Saharan Africa. *Lancet* 1984; 1: 1339-1342
- 17- Leimkugel J, Radoz V, Jacintho da Silva I, Pluschke G. Global review of meningococcal disease. A shifting etiology. *J. Bacteriol. Res.* 2009; 1: 6-18
- 18- Hernandez P-R, Wilfrido C-R, Inés D-M, Angel G-C, Dagna C, Nelson A-G. Estimating costs associated with a community outbreak of meningococcal disease in a Colombian Caribbean city. *J. Health Popul. Nutr.* 2014; 32: 539-548
- 19- Marcus U, Vogel U, Schubert A, Claus H, Baetzing-Feigenbaum J, Hellenbrand W, Wichmann O. A cluster of invasive meningococcal disease in young men who have sex with men in Berlin, October 2012 to May 2013. *Euro. Surveill.* 2013;18: 1-3

- 20- Trotter CL, Greenwood BM. Meningococcal carriage in the African meningitis belt. *Lancet Infect. Dis.* 2007; 7: 797-803
- 21- Ali O, Aseffa A, Bedru A, Lemma T, Moti T, Worku A, Xabher HG, Yamuah L, Boukary RM, Collard JM, Dano ID, Habiboulaye I, Issaka B, Jusot JF, Ousmane S, Rabe I, Clark T, Mayer I, Gami JP, Gamougam K, Kodbessé B, Naibei N, Ngadoua C, Mbainadji L, Moto DD, Narbé M, Toralta J, Berthe A, Keita M, Diallo K, Onwuchekwa U, Sow SO, Tamboura B, Traore A, Toure A, Amodu M, Beida O, Gadzama G, Omotara B, Sambo Z, Yahya S, Chandramohan D, Greenwood B, Hassan-King M, Manigart O, Nascimento M, Stuart J, Woukeu A, Bai X, Borrow R, Findlow H, Avalo S, Bassene H, Diallo A, Dieng M, Doucouré S, Gomis JE, Ndiaye A, Sokhna C, Trape JF, Akalifa B, Forgor A, Hodgson A, Osei I, Quaye S, Williams J, Wontuo P, Basta N, Irving T, Trotter C, Bennett J, Dieng M, Hill D, Harrison O, Rebbetts I, Maiden M, Teklesion Y, Watkins E. Meningococcal carriage in the African meningitis belt. *Trop. Med. Int. Health.* 2013; 18: 968-978
- 22- Ky Ba A, Sanou I, Kristiansen PA, Sangaré I, Ouédraogo R, Ouattara K, Kienou M, Tiendrebeogo S, Tranchot J. Evolution of meningococcal carriage in serogroups X and Y before introduction of MenAfriVac in the health district of Kaya, Burkina Faso. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 2-6
- 23- Kristiansen PA, Ky Ba A, Sanou I, Ouédraogo A-S, Ouédraogo R, Sangaré I, Diomandé F, Kandolo D, Thomas JD, Clark TA, LaForce M, Caugant DA. Phenotypic and genotypic characterization of meningococcal carriage and disease isolates in Burkina Faso after mass vaccination with a serogroup A conjugate vaccine. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 2-10
- 24- Safadi MAP, Carvalhanas TRMP, Paula de Lemos A, Gorla MCO, Salgado M, Fukasawa LO, Gonçalves MG, Higa F, Brandileone MCC, Sacchi CT, Ribeiro Ana F, Sato HK, Bricks LF, Cassio de Moraes J. Carriage rate and effects of vaccination after outbreaks of serogroup C meningococcal disease, Brazil, 2010. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20: 806-811
- 25- Chacon-Cruz E, Monteros LEEL, Navarro-Alvarez S, Aranda-Luzano JL, Volker-Soberanes MI, Rivas-Landeros RM, Alvelais-Arzamendi AA, Vazquez JA. An outbreak of serogroup C (ST-11) meningococcal disease in Tijuana, Mexico. *Ther. Adv. Vaccines*, 2014, 2: 71-76
- 26- Holst J, Oster P, Arnold R, Tatley MV, Nass LM, Aaberge IS, Galloway Y, McNicholas A, O'Hallahan J, Rosenqvist E, Black S. Vaccines against meningococcal serogroup B disease containing outer membrane vesicles (OMV): lessons from past programs and implications for the future. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2013; 9: 1241-1253
- 27- Onangraoua S, Schlumberger M, Yaro S, Ouédraogo A.S, Sanou S, Drabo A, Yaméogo TM, Ouédraogo R. Impact d'un vaccin conjugué anti-méningocoque « A » sur les méningites bactériennes notifiées à l'ouest du Burkina Faso (2009-2012). *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 2014; 107: 27-30 (in French)
- 28- Safadi MAP, Carvalhanas TRMP, Paula de Lemos A, Gorla MCO, Salgado M, Fukasawa LO, Gonçalves MG, Higa F, Brandileone MCC, Sacchi CT, Ribeiro Ana F, Sato HK, Bricks LF, Cassio de Moraes J. Carriage rate and effects of vaccination after outbreaks of serogroup C meningococcal disease, Brazil, 2010. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20: 806-811
- 29- Meyer SA, Médah I, Yélbeogo D, Kambou JL, Wannemuehler K, Goodson JL, Hannery B, Cohn, Novak RT, Clark T, Messonnier NE. Serogroup A meningococcal conjugate vaccine coverage after the first national mass immunization campaign—Burkina Faso, 2011. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2012; 61: 1017-1031.
- 30- Daugla D M, Gami J P, Gamougam K, Naibei N, Mbainadji L, Narbé M, Toralta J, Kodbessé B, Ngadoua C, Coldiron M E, Feron F, Page A-I, Djingarey M H, Hugonnet S, Harrison OB, Rebbetts IS, Teklesion Y, Watkins ER, Hill D, Caugant DA, Chandramohan D, Hassan-King M, Manigart O, Nascimento M, Wouken A, Trotter C, Stuart JM, Maiden MC, Greenwood BM. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. *Lancet.* 2014; 383: 40-47
- 31- Safadi MAP, Carvalhanas TRMP, Paula de Lemos A, Gorla MCO, Salgado M, Fukasawa LO, Gonçalves MG, Higa F, Brandileone MCC, Sacchi CT, Ribeiro Ana F, Sato HK, Bricks LF, Cassio de Moraes J. Carriage rate and effects of vaccination after outbreaks of serogroup C meningococcal disease, Brazil, 2010. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20: 806-811
- 32- Institut de Veille Sanitaire. Département International et tropical. Méningite à méningocoque Afrique subsaharienne. Disponible sur <http://www.who.int/whoc/2007/wher8210.pdf> (accessed 22 mars 2007.....) (in French)
- 33- Lamelas A, Harris SR, Röltgen K, Dangy J-P, Hauser J, Kingsley RA, Connor TR, Sie A, Hodgson A, Dougan G, Parkhill J, Bentley SD, Plushke G. Emergence of a new epidemic *Neisseria meningitidis* serogroup A clone in the African meningitis belt: High-resolution picture of genomic changes that mediate immune evasion. <http://mbio.asm.org>, 2014; 5: 1-11.
- 34- Caugant DA, Kristiansen PA, Wang X, Mayer LW, Taha M-K, Ouédraogo R, Kandolo D, Bougoudogo F, Sow S, Bonte L. Molecular characterization of invasive meningococcal isolates from countries in the African meningitis belt before introduction of a serogroup A conjugate vaccine. *PLoS One*, 2012; 7: 1-9
- 35- Djibo S, Nicolas P, Alonso J-M, Djibo A, Couret D, Riou J-Y, Chippaux J-P. Outbreaks of serogroup X meningococcal meningitis in Niger 1995-2000. *Trop. Med. Int. Health.* 2003; 8: 1118-1123

- 36- Xie Q, Pollarda AJ, Mueller JE, Norheima G. Emergence of serogroup X meningococcal disease in Africa: Need for a vaccine. *Vaccine*. 2013; 31: 2852-2861.
- 37- Guindo I, Coulibaly A, Dao S, Traoré S, Diarra S, Bougoudogo P. Clones des souches de *Neisseria meningitidis* au Mali (in French). *Med Mal Infect*. 2011; 41:7-13.
- 38- Kristiansen PA, Diomande F, Wei SC, Ouedraogo R, Sangare I, Sanou I, Kandolo D, Kabore P, Clark TA, Ouedraogo AS, Ki Ba A, Ouedraogo CD, Hassan-King M, Thomas JD, Hatcher C, Djingarey M, Messonnier N, Preziosi M-P, LaForce M, Caugant DA. Baseline meningococcal carriage in Burkina Faso before the introduction of a meningococcal serogroupA conjugate vaccine. *Clin. Vaccine Immunol*. 2011; 18: 435-443.
- 43- Toshikazu K, Rumi O, Takahashi H, Norio O. Meningococemia due to the 2000 Hajj-associated outbreak strain (Serogroup w-135 st-11) with immunoreactive complications. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2013; 66: 443-445.
- 44- Kristiansen PA, Diomandé F, Ky Ba A, Sanou I, Ouedraogo A-S, Ouedraogo R, Sangaré L, Kandolo D, Aké F, Saga IM, Clark TA, Lara M, Thomas JD, Tiendrebeogo S, Hassan-King M, Djingarey M, Messonnier N, Preziosi M-P, LaForce FM, Caugant
- 39- Mueller JE, Yaro S, Njanpop-Lafourcade B-M, Drabo A, Idohou RS, Kroman SS, Sanou O, Diagbouga S, Traoré Y, Sangaré L, Borrow R, Gessner BD. Study of a localized meningococcal meningitis epidemic in Burkina Faso: Incidence, carriage, and immunity. *J. Infect. Dis.* 2011; 204: 1787-1795.
- 40- Lavezzo E, Toppo S, Franchin E, Di Camillo B, Finotello F, Falda M, Manganello R, Palù Giorgio, Barzon L. Genomic comparative analysis and gene function prediction in infectious diseases: application to the investigation of a meningitis outbreak. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 1-8.
- 41- Hossain MJ, Roca A, Mackenzie GA, Jasseh M, Hossain MI, Shah M, Manjang A, Osuorah DC, Ndiaye M, Bilquees SM, Ikumapayi UN, Jeng B, Njie B, Cham M, Kampmann B, Corrah T, Howie S, D'Alessandro U. Serogroup W135 meningococcal disease, the Gambia, 2012. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19: 1507-1510.
- 42- Yamamoto K, Yasuyuki K, Takuma S, Mugen U, Takeshita N, Kanagawa S, Kunimatsu J, Yuiichi T, DA. Impact of the serogroupA meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56: 354-363.
- 45- Törös B, ThulinHedberg S, Jacobsson S, Fredlund H, Olcen P, Mölling P. Surveillance of invasive *Neisseria meningitidis* with a serogroup Y update, Sweden 2010 to 2012. *Euro. Surveill.* 2014; 19: 1-9.

ORIGINAL ARTICLE

AFRICAN JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MICROBIOLOGY JAN 2016 ISBN 1595-669X VOL 17 No.1
AJCEM/1602 COPYRIGHT 2016
AFR. J. CLN. EXPER. MICROBIOL. 17 (1): 10-17 <http://dx.doi.org/10.4314/ajcem.v17i1.2>

DYNAMICS OF GERMS RESPONSIBLE FOR ACUTE BACTERIAL MENINGITIS IN BURKINA FASO IN THE LAST TEN YEARS (2005-2014)

Absatou Ky-Ba¹, Mahamoudou Sanou², Juliette -Diallo Tranchot³, Paul A. Christiasen⁴, Abdoul Salam Ouedraogo⁵, Mamadou Tamboura⁶, Dinanibé Kambiré⁷, Kalifa Ouattara⁵, Maxime Kienou⁵, Idrissa Sanou⁶, Isaïe Medah⁷, Daouda Koussoubé⁷, Rasmata Ouédraogo²,

Correspondence: Absatou Ky-Ba, Laboratoire National de Santé Publique, Ouagadougou, Burkina Faso, 09 BP 24
Ouagadougou 09. Tel.: (+226) 70 12 05 20/78 89 92 48; Fax: (+226) 25 37 24 30; Email: absatou@yahoo.fr
Lassana Sangaré⁵

¹Laboratoire National de Santé Publique, Ouagadougou, Burkina Faso; ²Centre Hospitalier Universitaire Pédiatrique Charles de Gaulle, Ouagadougou, Burkina Faso; ³Universitaire Polytechnique de Bobo Dioulasso, Burkina Faso; ⁴WHO Collaborating Center for Reference and Research on Meningococci, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway; ⁵Centre Hospitalier Universitaire Yalgado, Ouagadougou, Burkina Faso
⁶Hospitalier Universitaire Blaise Compaoré, Ouagadougou, Burkina Faso; ⁷ Direction de la lutte contre la maladie, Ministère de la Santé, Ouagadougou, Burkina Faso

ABSTRACT

The aim of this study was to analyze ten (10) years of epidemiological surveillance data of meningitis in Burkina Faso for high risk germs patterns identification in order to contribute to the strengthening of prevention strategies.

A retrospective study of the past decade (2005- 2014) of cases of acute bacterial meningitis occurred in the thirteen health regions, collected through epidemiological surveillance data meningitis in Burkina Faso. From a total of 88 057 suspected cases of acute bacterial meningitis, we recorded 9134 deaths. From the laboratory confirmed cases, the identified germs were as follows: 56.79% of *Neisseria meningitidis*, 41.09% of *Streptococcus pneumoniae* and 2.13% of *Haemophilus influenzae*. Among the meningococcus isolated, we observed the following distribution: 23.11% of NmA, 58.84% of NmW and 18% of NmX.

Mortality associated with acute bacterial meningitis remains still high in Burkina Faso despite the complete disappearance of NmA since 2012, after the conjugate vaccine A (MenAfriVac) has been introduced in this country. However the emergence of NmX, the reemergence of NmW and the persistence of high prevalence of *Streptococcus pneumoniae* are a major concern in the fight against meningitis in Burkina Faso. So, it is necessary, in addition to the strengthening of surveillance, diagnosis and case management to develop and make available and accessible a conjugate trivalent vaccine against NmA the NmX and NmW serogroups.

Keywords: meningococcal meningitis, W and X serogroups, *Streptococcus pneumoniae*, MenAfriVac.

DYNAMIQUE DES GERMES RESPONSABLES DES MENINGITES BACTERIENNES AIGUES AU BURKINA FASO DANS LES DIX DERNIERES ANNEES (2005-2014)

RÉSUMÉ

Contexte : l'objectif de cette étude était d'analyser les données de la surveillance épidémiologique des méningites des dix (10) dernières années afin de dégager les profils de germes à risque en vue de contribuer au renforcement des stratégies de prévention.

Méthodes: Une étude rétrospective des dix dernières années (2005- 2014) sur les cas de méningites bactériennes aiguës des treize régions sanitaires ; recueillies à travers les données de surveillance épidémiologique des méningites du Burkina Faso.

Résultats: Sur un total de 88 057 cas suspects de méningites bactériennes aiguës, nous avons enregistré 9134 décès. Parmi les cas confirmés au laboratoire, les germes identifiés se répartissent comme suit : 56.79% de *Neisseria meningitidis*, 41.09% de *Streptococcus pneumoniae* et 2.13% d'*Haemophilus influenzae*. Parmi les méningocoques, nous avons observé 23.11% de NmA, 58.84% de NmW et 18% de NmX.

Conclusion: La mortalité associée aux méningites bactériennes aiguës demeure toujours élevée au Burkina Faso malgré la disparition totale du NmA depuis 2012 suite à l'introduction du vaccin conjugué A (MenAfriVac). Cependant l'émergence de NmX, la réémergence de NmW, et la persistance de la forte prévalence du *Streptococcus pneumoniae* constituent une

préoccupation majeure dans la lutte contre la méningite au Burkina Faso. Il s'avère donc nécessaire, en plus du renforcement de la surveillance, du diagnostic et de la prise en charge des cas de mettre au point et de rendre disponible et accessible un vaccin trivalent conjugué couvrant le NmA, le NmX et le NmW.

Mots-clés: méningite à méningocoques, sérogroupes W et X, *Streptococcus pneumoniae*, MenAfriVac.

INTRODUCTION

Acute bacterial meningitis is a major public health problem in the south-Sahara African area and particularly in Burkina Faso (1). This disease is a serious disease that can cause death within hours or may leave significant neurological sequelae (1, 2). Meningococcus is responsible for major epidemics, usually every 5-10 years, causing many cases of deaths in the population (3). More than half of the cases of meningococcal *Neisseria meningitidis* in the world occur in the African south-Sahara countries (4); they represent the 4th cause of mortality in under 15 years children, after malaria, diarrheal and respiratory diseases (3); according to the reports of the Directorate for the Fight against Disease (DLM), Burkina Faso recorded from 2006 to 2007 a lethality rate of 8% for meningitis (5).

Prevention and response strategies are usually based on epidemiological surveillance, communication, proper case management and mass vaccination. In addition to serogroup A that was most responsible for epidemics before the MenAfriVac vaccine introduction, other serogroups have led to serious epidemics in Burkina Faso. This study aimed to analyze the ten (10) past years ie 2005-2014 data of the epidemiological surveillance of meningitis in order to study trends and identify germs profiles at high risk for the upcoming years. This study could enable the Ministry of Health of Burkina Faso, especially the DLM in strengthening prevention of epidemic outbreaks.

MATERIALS AND METHODS

Study sites

The study was conducted in thirteen (13) health regions of Burkina Faso: the Boucle of Mouhoun, the Cascades, the Centre, the Centre-East, the Centre-North, the Centre-West, the Centre-South, the East, the Hauts-Bassins, the North, the Plateau

Central, the Sahel and the South-West regions. The country has a National Reference Laboratory for meningitis (NRL) that is the Charles De Gaulle University teaching Hospital laboratory of Bacteriology-Virology and four (4) national laboratories located in the University teaching Hospital of Yalgado Ouedraogo, the University teaching of Hospital Sourou Sanou, the Centre Muraz and the National Laboratory of Public Health. Each region, through its health districts is affiliated to a laboratory for CSF analysis and isolation of germs.

Type and period of the study

The study was descriptive retrospective and was performed for analytical purposes. It covered ten years period, from January 2005 to December 2014.

Sampling and sample

The sampling method was exhaustive: the sample comprised of all cerebrospinal meningitis cases registered in the Ministry of Health database (national epidemiological surveillance system) during the study period.

Cases of cerebrospinal meningitis of all health regions were selected and classified as suspected and confirmed cases, in accordance with the WHO definition of acute bacterial meningitis.

Data collection

Data was collected for analysis purpose on an especially designed form for each case. Clinical records, case filings forms, sampling bulletins and CSF analysis results were the primary tools for data collection.

Results

From 2005-2014, Burkina Faso recorded a lethality rate of 10.37 %. 5775 (6.55 %) of these suspected cases have been laboratory confirmed.

TABLE I- DISTRIBUTION OF MENINGITIS CASES AND DEATHS (LETHALITY) ACCORDING THE YEAR
(N = 88,057)

Year	Suspected cases (N)	Deaths (N)	Lethality (%)
2005	3623	751	20.72
2006	19162	1677	8.75
2007	25695	1865	7.25
2008	10345	1068	10.32
2009	4878	693	14.20
2010	6837	989	14.46
2011	3878	588	15.16
2012	7022	739	10.52
2013	2984	367	12.29
2014	3633	397	10.92
Total	88 057	9 134	10.37

The 2010 lethality rate was almost the double of that observed in 2007 or 2006

Prevalence of identified germs from 2005 to 2014

Among the confirmed cases, 3280 (3280/5775, that is to say 56.79%) were *Neisseria meningitidis*. The serogroups distribution was as follows: 23.11%

(758/3280) of NmA, 58.84% (1930/3280) of NmW and 18% (591/3280) of NmX. *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* represented respectively 41.09% (2373/5775) and 2.13% (123/5775) of laboratory-confirmed cases.

TABLE II: GERMS DISTRIBUTION OF ACCORDING TO THE YEAR (N =5775)

	NmA (%)	NmW (%)	NmX (%)	Spn (%)	Hib (%)	Total
2005	41 (68.33)	0 (0)	0 (0)	17 (28.33)	2 (3.33)	60
2006	244 (89.37)	3 (1.09)	0 (0)	20 (7.32)	6 (2.19)	273
2007	253 (89.71)	4 (1.58)	0 (0)	23 (8.15)	2 (0.70)	282
2008	156 (89.14)	0 (0)	0 (0)	19 (10.85)	0 (0)	175
2009	40 (27.21)	4 (2.72)	0 (0)	100 (68.02)	3 (2.04)	147
2010	20 (7.46)	2 (0.74)	207 (77.23)	36 (13.43)	3 (1.11)	268
2011	4 (0.35)	111 (9.96)	158 (14.18)	798 (71.63)	43 (3.86)	1114
2012	0 (0)	1357 (64.95)	201 (9.62)	502 (24.03)	29 (1.38)	2089
2013	0 (0)	236 (37.76)	23 (3.68)	351 (56.16)	15 (2.40)	625
2014	0 (0)	213 (28.70)	2 (0.27)	507 (68.32)	20 (2.69)	742
Total	758 (13.12)	1930 (33.42)	591 (10.23)	2373 (41.09)	123 (2.13)	5 775

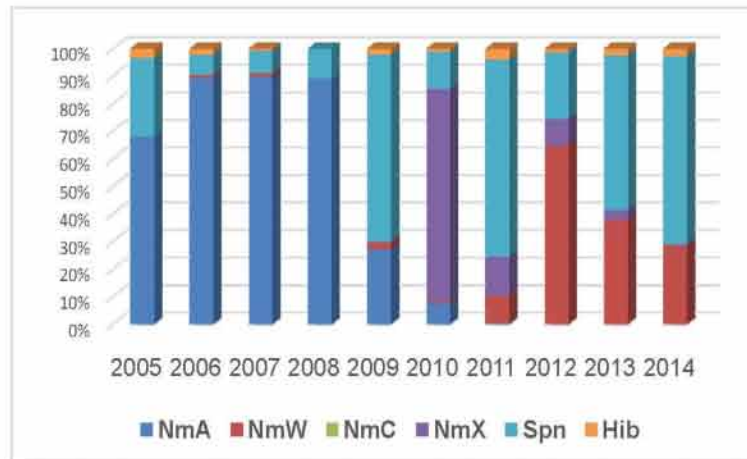


FIGURE 1: GERMS DISTRIBUTION ACCORDING TO THE YEAR, FROM 2005 TO 2014

TABLE III: DISTRIBUTION OF GERMS ACCORDING TO HEALTH REGIONS FROM 2005 TO 2014
(N = 5775)

Health region	NmA	NmW	NmX	Spn	Hib	Total
Boucle of Mouhoun	57	254	55	271	8	645
Cascades	9	140	20	98	3	270
Centre	149	24	16	93	8	290
Centre-East	10	262	70	272	18	632
Centre-North	75	77	29	168	11	360
Centre-West	80	148	25	236	13	502
Centre-South	47	140	63	124	5	379
East	16	154	24	214	17	425
Hauts-Bassins	61	353	81	311	3	809
North	88	204	149	231	13	685
Plateau Central	94	75	43	220	11	443
Sahel	9	60	4	70	12	155
South-West	63	39	12	65	1	180
TOTAL	758	1930	591	2373	123	5 775

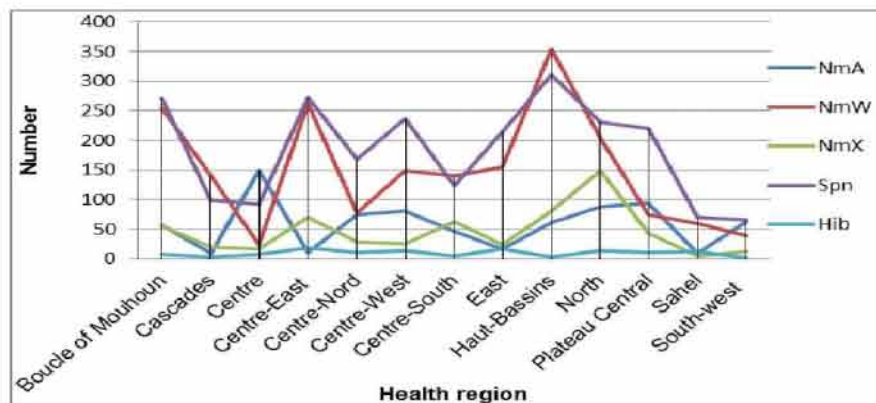


FIGURE 2: DYNAMICS OF GERMS DISTRIBUTION ACCORDING TO THE HEALTH REGION

DISCUSSION

Among the suspected cases, the bacterial meningitis were laboratory-confirmed for 5775 patients, equivalent to about one patient in 15. One limitation of our study is related to the low rate of laboratory confirmed cases: less than 7% of cases have been laboratory confirmed. Several studies reveal the insufficient use of the laboratory in meningitis surveillance in the meningitidis belt countries (6, 7). This situation could be explained by the integrated surveillance system set up in Burkina Faso before the introduction of the serogroup A anti meningococcal conjugate vaccine, the MenAfriVac in 2010. Since mass vaccination with MenAfriVac, the country adopted a surveillance system in which the CSF analysis of each suspected case is mandatory. In addition, since 2010 the use of real-time PCR increased the laboratories capacities for *N. meningitidis* detection.

During the 2005 to 2014 period, 88 057 meningitis suspected cases have been recorded in the 13 health regions of Burkina Faso. The years 2013 and 2014 were relatively calm with fewer cases (6617) in contrast to years 2006 and 2007 when the number of reported cases was 6 times higher (44,857).

Analysis of epidemiological surveillance data from 2005 to 2014 showed that *Neisseria meningitidis* was the most responsible of meningitis in Burkina Faso, about 57% of laboratory-confirmed cases. So this finding confirms what Leon Lapeyssonnie described since 1963 on germs that cause acute bacterial meningitis in the countries of the meningitidis belt in which Burkina Faso is entirely included (4, 8).

The NmA has been the dominant serogroup till 2008 with its peak in 2007: about 90% (253/282) of NmA was recorded among confirmed cases of the year. In

addition to Burkina Faso, other countries located in the meningitidis belt were hit hard in 2007 by the NmA including Sudan and Uganda that notified from January 1st to March 16th, 2007, respectively 7149 and 3297 cases, mainly due to NmA (7).

Of all NmA isolated over the past 10 years, the Centre health region which houses the capital of Burkina Faso is one that recorded the highest prevalence of serogroup with about 20% (149/758) of NmA. This observation could be explained by the fact that this region is the main convergence area for both local and foreign populations in order to engage in economic activities.

Of note, the country experienced from 2010 to 2012 an abrupt emergence of a new serogroup, the NmX that was, until that period absent from the country where 566 cases of NmX with 207 cases in 2010 and 201 serogroup 2012 have been recorded. This serogroup had been reported in other countries of the belt meningitidis since 2006 including Niger, Togo, Ghana and Kenya (9, 10, 11, 12, 13). A part from Kenya, Niger, Togo and Ghana are Burkina border countries at the east and the south and thus, population movement between Burkina Faso and its border countries could explain the spread of this serogroup in almost all the 13 health regions that have been affected. Contrarily to the other epidemic serogroups, no vaccine is yet available against the NmX; in effect since December 2010, Burkina Faso, like other countries of the meningitidis belt introduced nationwide a conjugate vaccine against serogroup A, the MenAfriVac. Since 2011 we have seen the almost total disappearance of NmA: only 0.35% of NmA (4/1114) and no case of this serogroup have been reported since this year. Several studies have shown the impact of this

vaccine on cerebrospinal meningitis as well as on the NmA asymptomatic carriage.(14, 15, 16, 17).

Further, the study revealed the re-emergence of the NmW serogroup after vaccination. From 2011, a progressive increase in this serogroup was observed with a peak in 2012: approximately 65% (1357/2089) of germs confirmed during this year (2012). The number of cases declined in 2013 and 2014 but remained still high: respectively 236 and 213 cases. Out of all the affected regions, the regions of Hauts Bassins, Center-East and boucle du Mouhoun were the most affected with respectively 18,29% (353/1930), 13,57% (262/1930) and 13,16% (254/1930) of meningitidis cases caused by NmW from 2005 to 2014. Of note, in addition to Burkina Faso, countries such as, Benin, Mali, Nigeria, Gambia, Guinea and Sudan have experienced epidemics due to the NmW after MenAfriVac vaccination (18, 19, 20, 21). The proximity of some health regions with neighboring countries such as Hauts Bassins and Boucle du Mouhoun regions that are adjacent to Mali as well as the center-East region, that is near to Benin; could explain their high exposure to the NmW. Of note, this serogroup was isolated for the first time in Burkina Faso in 2002 - 2003 causing high morbidity and mortality (22, 23). Our study showed a very high lethality rate in 2012 where about 65% of the isolates have been identified as NmW. Indeed in 2012, we recorded a lethality rate 10,52% with 739 deaths out of 7022 cases as well as in 2010 when the lethality rate was 14,46% with 989 deaths out of 6837 cases of meningitis. This year, 77,23% (207/268) of the isolates were related to NmX. In general, we found that the lethality due to NmX and NmW is equivalent or even higher than that caused by NmA; this finding has been revealed by other authors (21, 24, 25).

Besides the *Neisseria meningitidis*, the study has shown the significant proportion of *Streptococcus pneumoniae* (41,09%) in the occurrence of cerebrospinal meningitis during the past decade in Burkina Faso. This germ, well-known for its high lethality (26, 27) has been observed since 2009; however it had a net increase after vaccination with MenAfriVac. In 2011, it represented almost 72% (798/1114) of the isolates; during the same year we have recorded 3878 cases of meningitis with 588 deaths, that is to say a lethality rate of 15,16%. Since 2011, there has been noticed a decrease of cases but

the number of cases remained high from 2012 to 2014: it was respectively 502 cases in 2012, 351 in 2013 and 507 cases in 2014.

In addition to the three (03) most affected health regions by the NmW, other regions such as the Centre-West, North and Plateau Central regions had shown a high number of cases Spn.

CONCLUSION

Cerebrospinal meningitis continues to cause high mortality in Burkina Faso population although no NmA case has been isolated since 2011, reflecting effective action of MenAfriVac vaccination against this serogroup. However the emergence of NmX serogroup in 2010 and re-emergence of NmW serogroup since 2012 remain a major concern in the fight against meningococcal meningitis. In addition, the study has identified *Streptococcus pneumoniae* as a significant cause of high mortality of cerebrospinal meningitis in Burkina Faso. If a vaccine against NmX has not yet been developed, a conjugate vaccine against pneumococcus, which takes into account most of Spn serotypes encountered in Burkina Faso has been introduced in the childhood immunization program since 2013. Similarly, polysaccharide vaccine against the NmW serogroup exists but has a limited access for developing countries populations such as Burkina Faso. Given this change in the epidemiological situation that is heterogeneous and dynamic geographically and through years, highlighting the emergence of NmX, the reemergence of NmW, and the persistence of high prevalence of *Streptococcus pneumoniae*, it appears imperative to reinforce preventive and case management strategies.

Thus, in addition to the strengthening of the surveillance which is essential to monitor these changes and remain able to detect epidemics caused by every serogroup of Nm; it is imperative to develop a trivalent conjugated vaccine covering NmA, NmX, and NmW serogroups and to make it available to the population. Such vaccine would be particularly useful for the prevention of meningococcal disease in the African meningitis belt and could protect against more than 90% of invasive cases of meningococcal meningitis. The major challenge after the vaccine development would be for the country to integrate it systematically into the national immunization program.

REFERENCES

- 1- Organisation mondiale de la Santé (OMS); Lutte contre les épidémies de méningite à méningocoque. Guide pratique de l'OMS. Fondation Marcel
- 2- Mérieux Ed. Lyon, France. 1995 <http://www.who.int/emc>
- 2- Holst J, Oster P, Arnold R, Tatley MV, Nass LM, Aaberge IS, Galloway Y, Mc Nicholas A, O'Hallahan J, Rosenqvist E,

- Black S.** Vaccines against meningococcal serogroup B disease containing outer membrane vesicles (OMV): lessons from past programs and implications for the future. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2013; 9: 1241-1253
- 3- **Chippaux J-P.** Control of meningococcal meningitis outbreaks in sub-Saharan Africa. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2008; 2: 335-345
- 4- **Lapeyssonnie L.** La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bull. World Health Organ.* 1963; 28 (suppl): 1-114 (in French)
- 5- Ministère de la santé Burkinaabé <http://www.sante.gov.bf/SiteSante/index.jsp>
- 6- **Caugant DA, Kristiansen PA, Wang X, Mayer LW, Taha M-K, Ouedraogo R, Kandolo D, Bougoudogo F, Sow S, Bonte L.** Molecular characterization of invasive meningococcal isolates from countries in the African meningitis belt before introduction of a serogroup A conjugate vaccine. *PLoS One*, 2012; 7: 1-9
- 7- **Institut de Veille Sanitaire.** Méningite à méningocoque Afrique sub-saharienne 22 mars 2007. Département International et Tropical < DITAlerte@invs.sante.fr >. 2007; 1-4
- 8- **Lapeyssonnie L.** Comparative epidemiologic study of meningococcal cerebrospinal meningitis in temperate regions and in the meningitis belt in Africa. Attempt at synthesis. *Med Trop.* 1968; 28:709-720.
- 9- **Boisier P, Nicolas P, Djibo S, Taha MK, Jeanne I, Maïnassara HB, Tenebray B, Kairo KK, Giorgini D, Chanteau S.** Meningococcal meningitis: Unprecedented incidence of serogroup X-related cases in 2006 in Niger. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 657-663
- 10- **Djibo S, et al.** Outbreaks of serogroup X meningococcal meningitis in Niger 1995-2000. *Trop Med Int Health.* 2003; 12:1118-1123.
- 11- **Mutonga DM, Pimentel G, Muindi J, Nzioka C, Mutiso J, Klena JD, Morcos M, Ogaro T, Materu S, Tetteh C, Messonnier NE, Breiman RF, Feikin DR.** Epidemiology and risk factors for serogroup X meningococcal meningitis during an outbreak in western Kenya, 2005-2006. *J. Trop. Med. Hyg.* 2009; 80: 619-624
- 12- Available at http://www.meningvax.org/files/BulletinMeningite2011_544_47.pdf.
- 13- **Delrieu I, Yaro S, Tamekloe Tsidi AS, Njanpop-Lafourcade B-M, Tall H, Jaillard P, Ouedraogo MS, Badziklou K, Sanou O, Drabo A, Gessner BD, Kambou JL, Mueller JE.** Emergence of Epidemic *Neisseria meningitidis* Serogroup X Meningitis in Togo and Burkina Faso. *PLoS ONE* | www.plosone.org. 2011; 6: 1-8
- 14- **Ryan TN, Kambou JL, Diomandé FK, Tarbangdo TE, Ouédraogo-Traoré R, Sangaré L, Lingani C, Martin SW, Hatcher C, Mayer W L, LaForce FM, Avokey F, Djingarey M H, Messonnier NE, Tiendrébéogo SR, Clark TA.** Serogroup A meningococcal conjugate vaccination in Burkina Faso: analysis of national surveillance data. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12: 757-764
- 15- **Ouangraoua S, Schlumberger M, Yaro S, Ouédraogo A.S, Sanou S, Drabo A, Yaméogo TM, Ouedraogo R.** Impact d'un vaccin conjugué antiméningococcique « A » sur les méningites bactériennes notifiées à l'ouest du Burkina Faso (2009-2012). *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 2014; 107: 27-30 (in French)
- 16- **Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, Naibei N, Mbainadji L, Narbé M, Toralta J, Kodbesse B, Ngadoua C, Coldiron M E, Fermon F, Page A-L, Djingarey MH, Hugonnet S, Harrison OB, Rebbetts LS, Tekletsion Y, Watkins ER, Hill D, Caugant DA, Chandramohan D, Hassan-King M, Manigart O, Nascimento M, Woukeu A, Trotter C, Stuart JM, Maiden MC, Greenwood BM.** Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. *Lancet*, 2014; 383: 40-47

- 17- Kristiansen PA, Diomandé F, Ky Ba A, Sanou I, Ouédraogo A-S, Ouédraogo R, Sangaré L, Kandolo D, Aké F, Saga IM, Clark TA, Lara M, Thomas JD, Tiendrebeogo S, Hassan-King M, Djingarey M, Messonnier N, Préziosi M-P, LaForce FM, Caugant DA. Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56: 354-363
- 18- Guindo I, Coulibaly A, Dao S, Traoré S, Diarra S, Bougoudogo F. Clones des souches de *Neisseria meningitidis* au Mali (in French). *Med Mal Infect*, 2011; 41:7-13.
- 19- World Health Organization. Weekly epidemiological record <http://www.who.int/wer> 2014; 20: 205-220
- 20- Hossain MJ, Roca A, Mackenzie GA, Jasseh M, Hossain MI, Shah M, Manjang A, Osuorah DC, Ndiaye M, Bilquees SM, Ikumapayi UN, Jeng B, Njie B, Cham M, Kampmann B, Corrah T, Howie S, D'Alessandro U. Serogroup W135 meningococcal disease, the Gambia, 2012. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19: 1507-1510
- 21- DIC Osuorah, Shah B, Manjang A, Secka E, Ekwochi U, Ebenebe J. Outbreak of serotype W135 *Neisseria meningitidis* in central river region of the Gambia between February and June 2012: A hospital-based review of Paediatric cases. *Nigerian Journal of Clinical Practice.* 2015; 18: 41- 47
- 22- Nathan N, Rose AMC, Legros D, Tiendrebeogo SRM, Bachy C, Bjørnløw E, Firmenich P, Guerin PJ, Caugant DA. Meningitis serogroup W135 outbreak, Burkina Faso, 2002. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:920-923.
- 23- Raghunathan PL, Jones JD, Tiendrebeogo SRM, Sanou I, Sangaré L, Kouanda S, Dabal M, Lingani C, Elie CM, Johnson S, Ari M, Martínez J, Chatt J, Sidibe K, Meyer LW, Konde MK, Djingarey MH, Popovic T, Plikaytis BD, Carlone GM, Rosenstein N, Sorriano-gabarro M. Predictors of Immunity after a Major Serogroup W135 Meningococcal Disease Epidemic, Burkina Faso, 2002. *J Infect Dis* 2006, 193:607-616.
- 24- Greenwood B The changing face of meningococcal disease in West Africa. *Epidemiol Infect.* 2007; 135(5):703-705.
- 25- Leimkugel J, et al. Clonal waves of *Neisseria* colonisation and disease in the African meningitis belt: Eight- year longitudinal study in northern Ghana. 2007; *PLoS Med* 4(3):e101
- 26- TRAORE Y, TAMEKLO TA et col. Incidence, seasonality, Age distribution, and mortality of pneumococcal meningitidis in Burkina Faso and Togo: 2009. *Clin Infect Dis.* 2009; 48 Suppl 2:S181-9
- 27- World Health Organization. Weekly epidemiological record <http://www.who.int/wer> 2007; 82: 93-104