

**MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE**

**REPUBLIQUE DU MALI**

Un Peuple - Un But - Une Foi

**DIRECTION NATIONALE DES ENSEIGNEMENTS  
SUPERIEURS ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

Année..... / N°...43

**ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

**IMMUNOGENICITE ET PERSISTANCE DES ANTICORPS  
APRES VACCINATION MENINGOCOCCIQUE A + C**

**(à propos d'une étude de cohorte en milieu rural au Mali)**

Par  
**Monsieur Adama DEMBELE**

**THESE**

présentée et publiquement soutenue le ..... pour  
obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

**JURY**

**Président : Professeur Souleymane SANGARE**

**Membres : Professeur Aly GUINDO  
Docteur Ogobara DOUMBO  
Docteur Georges SOULA**

**Directeur de thèse : Dr. G. SOULA**

# **ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI ANNEE UNIVERSITAIRE 1989-1990**

---

Professeur Sambou SOUMARE  
Professeur Moussa TRAORE  
Docteur Hubert BALIQUE  
Bakary M CISSE  
Hama B. TRAORE

Directeur Général  
Directeur Général Adjoint  
Conseiller Technique  
Secrétaire Général  
Econome

## **D.E.R. DE CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES**

### **1. PROFESSEURS AGREGES**

Professeur Mamadou Lamine TRAORE  
Professeur Aliou BA  
Professeur Bocar SALL  
Professeur Mamadou DEMBELE  
Professeur Abdel Karim KOUMARE  
Professeur Sambou SOUMARE  
Professeur Abdoul Alassane TOURE

Chef de D.E.R. chirurgie  
Ophtalmologie  
Orthopédie-Traumatologie Secourisme  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Orthopédie-Traumatologie.

### **2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE**

Docteur Bénitiéni FOFANA  
Docteur Mme. SY Aïda SOW  
Docteur Amadou Ingré DOLO  
Docteur Kalilou QUATTARA  
Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA  
Docteur Djibril SANGARE  
Docteur Salif DIAKITE  
Docteur Massaoulé SAMAKE  
Docteur Abdoulaye DIALLO  
Docteur Alhousseïni AG MOHAMED  
Docteur Mme Fanta Sambou DIABATE  
Docteur Abdoulaye DIALLO  
Docteur Docteur Sidi Yaya TOURE

Gynécologie-Obstétrique  
Gynécologie-Obstétrique  
Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Odonto-Stomatologie  
Chir. Générale Soins Infirmiers  
Gynécologie-Obstétrique  
Gynécologie-Obstétrique  
Ophtalmologie  
U.R.L.  
Gynécologie-Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation

### **3. ASSISTANTS ET C.E.S.**

Docteur Abdoul Kader TRAORE dit DIOP  
Docteur Sékou SIDIBE  
Docteur Mamadou A. CISSE  
Docteur Daba SOGODOGO  
Docteur Filifing SISSOKU  
Docteur Dababou SIMPARA  
Docteur Mahamane TRAORE

Chirurgie Générale  
Orthopédie-Traumatologie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale

## D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

### 1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Souleymane SANGARE	Chef de DER Pneumo-phtisiologie
Professeur Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Professeur Aly GUINDO	Hépatogastro-entérologie
Professeur Mamadou Koureissi TOURE	Cardiologie
Professeur Mahamane MAIGA	Néphrologie
Professeur Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
Professeur Baba KOUMARE	Psychiatrie
Professeur Mamadou Marouf KEITA	Pédiatrie
Professeur Issa TRAORE	Radiologie
Professeur Moussa TRAORE	Neurologie
Professeur Eric PICHARD	Hématologie Médecine Interne

### 2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Ogobara DOUMBO	Parasitologie
Docteur Balla COULIBALY	Pédiatrie
Docteur Sidi Yéhié TOURE	Réanimation
Docteur Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Docteur Boubacar DIALLO	Cardiologie
Docteur Dapa Ali DIALLO	Hématologie Médecine Interne
Docteur Sidi Mohamed SALL	Cardiologie
Docteur Pierre LERDY	Anesthésie
Docteur Saminta A. KEITA	Dermatologie Léprologie

### 3. ASSISTANTS ET C. E. S

Docteur Bah KEITA	Pneumo-phtisiologie
Docteur Hamar Alassane TRAORE	Médecine Interne
Docteur Kader TRAORE	Médecine Interne
Docteur Moussa I. MAIGA	Gastro-Entérologie
Mme COUMARE Fanta COULIBALY	T.P. Soins Infirmiers
Docteur KONARE Habibatou DIAWARA	Dermatologie- Léprologie
Docteur Hamar Alassane TRAORE	Médecine Interne

## D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

### 1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Bréhima KOUMARE	Chef de D.E.R. Microbiologie
Professeur Siné BAYO	Anatomie Pathologie & Histo-embryologie
Professeur Abdel Karim KOUMARE	Anatomie

### 2. DOCTEURS D'ETAT

Professeur Yéga Tiémoko TOURE	Biologie
Professeur Amadou DIALLO	Zoologie-Génétique

### **3. DOCTEUR 3ème CYCLE**

Professeur Moussa ARAMA	Chimie Organique et Minérale
Professeur Massa SANOGO	Chimie Analytique
Professeur Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mme THIAM Aïssata SOW	Biophysique
Professeur Abdoulaye KOUmare	Chimie générale
Professeur Boubou DIARRA	Microbiologie
Professeur Niamanta DIARRA	Mathématiques
Professeur Souleymane TRAORE	Physiologie Générale
Professeur Salikou Sanogo	Physique
Professeur Daouda DIALLO	Chimie Minérale
Professeur Bakary SACKO	Biochimie

## **D.E.R. DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

### **1. PROFESSEURS AGREGES**

Professeur Boubacar CISSE	Chef de DER, Toxicologie
---------------------------	--------------------------

### **2. MAITRES ASSISTANTS**

Docteur Boulkassoum HAIDARA	Législation et Gestion Pharmaceutique
Docteur Elimane MARIKO	Pharmacodynamie
Docteur Arouna KEITA	Matière Médicale
Docteur Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique

### **3. DOCTEURS 3ème CYCLE**

Docteur Mme CISSE Aminata GAKOU	Pharmacie Galénique
---------------------------------	---------------------

## **D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE**

### **1. PROFESSEURS AGREGES**

Professeur Sidi Yaya SIMAGA	CHEF DE D.E.R. Santé Publique
Professeur Hubert BALIQUE	Maître de Conférence en Santé Publique

### **2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE**

Docteur Sory Ibrahima KABA	Epidémiologie
Docteur Sanoussi KONATE	Santé Publique
Docteur Moussa MAIGA	Santé Publique
Docteur Georges SOULA	Santé Publique
Docteur Bocar Garba TOURE	Santé Publique

## CHARGES DE COURS

Monsieur Modibo DIARRA	Diététique- Nutrition
Docteur Boubacar KANTE	Pharmacie Galénique
Docteur Alou KEITA	Pharmacie Galénique
Docteur Souleymane GUINDO	Gestion
Docteur Mme CISSE Aminata GAKOU	Pharmacie Galénique
Monsieur Cheick Tidiani TANDIA	Hygiène du Milieu
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu

## PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Oumar Sylla	Pharmacie Chimique
Professeur Alain GERAULT	Biochimie
Docteur Alain LAURENS	Chimie
Monsieur Sidiki DIABATE	Bibliographie
Professeur GENIAUX	C.E.S. Dermatologie
Professeur LAGOUTTE	C.E.S. Ophtalmologie
Professeur Philippe YERIN	C.E.S. Ophtalmologie
Professeur E.A. YAPPO	Biochimie
Professeur Théophile SODOGANDJI	Pharmacodynamie
Professeur Tchqke LEOPOLD	Pharmacie Chimique
Professeur Ababacar FAYE	Pharmacodynamie.

---

# DEDICACES

- À toutes les victimes de méningites.  
Ce travail vous est particulièrement dédié.  
Espérant avoir, par ce travail contribué à une meilleure connaissance des problèmes de la méningite.  
Trouvez dans cette thèse l'expression de notre profonde compassion.
  
- À tous ceux qui sont épris de paix et de justice.  
Puisse ce travail être le témoignage de mon soutien.  
Courage et persévérance dans le combat.
  
- À tout le personnel des services de Gastro-entérologie, de Médecine générale et des Urgences de l'hôpital Gabriel Touré, en reconnaissance de la bonne collaboration dans le travail.
  
- À mon père Magassi DEMBELE, tu as consenti tous les sacrifices nécessaires pour orienter mes premiers pas sur le chemin de la réussite. Ce modeste travail est la consécration de tous tes sacrifices.  
Ton sens de bon éducateur fait de toi un père responsable, qui a toujours à sa portée la solution aux imprévisibles problèmes d'une si grande famille. Tes enfants ne failliront jamais aux devoirs de fils dignes de toi.
  
- À ma mère Ami DIOP, les longues études nous ont souvent séparés, me privant de tes sages conseils de mère idéale. Je ne saurai, par de simples mots te remercier de toute l'affection et de l'attention particulière dont tu fis preuve pour tes enfants. Ce travail est le fruit de toutes tes peines. Trouves à présent l'expression de toute l'affection qu'un enfant doit avoir pour une idéale mère que tu es.
  
- À mes tantes Kani DIARRA et Assanatou SANOGO, veuillez-trouver chères tantes l'expression de mon profond amour et de ma reconnaissance.
  
- À ma sœur jumelle Hawa DEMBELE et à son mari Oumar W DIALLO. Ce travail est le votre.
  
- À mon frère Samakoun Mory DEMBELE Gabon. Ton idée de rapprochement des frères DEMBELE, ton esprit de fraternité et le sentiment d'amour que tu as pour tous, on fait de toi, un frère digne de la famille. Trouves l'expression de ma gratitude reconnaissance. A bientôt.
  
- À mon jeune frère Moussa DEMBELE ENSUP (Bamako). Unis par le sang, nous sommes contraints d'œuvrer la main dans la main pour nous acquitter de la tâche commune, car la fraternité est à l'abri de toutes les "intempéries".  
Par ce travail je te réaffirme mon affection fraternelle et mon attachement profond.
  
- À mes frères et sœurs  
Aliou DEMBELE (PNUD-Bko),  
Fousseini DEMBELE (Korofina- Bko),  
Fanta DANSIRA (Central Téléphonique - Bko),  
Kadiatou DEMBELE (SONATAM- Bko),  
Solidarité sincère.

- A tous les frères et sœurs de la famille DEMBELE à Kita.  
Par ce travail, je réaffirme à tous que l'union fait la force.

- A mon cousin feu Doudou N'DIAYE qui vient d'être brusquement arraché à mon affection au moment où il ne le fallait pas. Tu étais pour moi plus qu'un cousin, mais un véritable frère. Que ton âme repose en paix et qu'"Allah" te bénisse "AMIN".

- A Kadia SANDO. Trouves à travers ce travail l'expression de ma gratitude reconnaissance et de mon profond attachement.

- A tous mes parents, vous avez tous contribué de près ou de loin à ma réussite

A tous Merci . . .

## REMERCIEMENTS

- A toute l'équipe de Pasteur & Mérieux (Département vaccins) qui a initié et largement contribué à la réalisation de ce travail.
- Au Docteur Ismael DIALLO, médecin-chef de Banamba, pour son accueil toujours chaleureux et son aide déterminante sur le terrain.
- Aux parents et aux enfants du village de Kiban, pour leur franche participation.
- Au Docteur Alou SYLLA qui m'a si aimablement conseillé sur le terrain.
- Au Docteur Akory Ag Iknane à qui nous devons une grande partie de notre bibliographie. Qu'il soit assuré de notre reconnaissance et de notre amitié sincère.
- Au Docteur BA Aiti TAMBOURA. En reconnaissance de ton soutien moral.
- A mademoiselle Moussoumakan SISSOKO lorsque je me serai effacé de la mémoire des hommes, la vue de cette thèse suffira, j'espère à te rappeler l'affection que je vous portais, à toi et à tous les tiens, et, peut être, te fournira parfois l'occasion de me rendre une vie passagère en me parlant de moi à tes enfants.
- A tous les amis. Par crainte d'en oublier si je les citais. Ils se reconnaîtront.  
Par ce travail, trouvez l'expression de mon amitié sincère.
- A Monsieur Adama TRAORE (INRSP) En gage de reconnaissance pour la frappe de cette thèse permettez moi de vous exprimer par ce travail toute mon admiration et mon amitié.
- Au personnel de la Division de l'Epidémiologie et de la Prévention (DEP).  
Pour l'esprit de bonne collaboration.
- A toute la promotion 1989-1990.  
En témoignage du souvenir des bons moments passés ensemble à l'Ecole.  
A toutes et à tous, succès et courage.
- A tous les Etudiants de l'ENMP courage et discipline.
- A tous les aînés médecins et pharmaciens du Mali.  
Nous espérons ne pas faillir à notre difficile et délicate mission.
- A tout le corps professoral de l'ENMP

Merci

## AUX MEMBRES DU JURY

### A notre Maître et Président du Jury Monsieur le Professeur Souleymane SANGARE

Professeur de Pneumo-phtisiologie, Chef du D.E.R. de médecine,  
Chef du service de Pneumo-Phtisiologie de l'hôpital du Point G,  
Médecin-chef de la lutte anti-tuberculeuse,  
Directeur du centre National d'immunisation,  
Chevalier de l'Ordre National du Mali.

Nous avons largement bénéficié de votre précieux enseignement. Nous gardons de vous l'image d'un grand maître, qui sait transmettre sans peines ses connaissances. Vous nous faites honneur en acceptant de bien vouloir présider ce jury malgré vos multiples occupations. Qu'il nous soit permis ici de vous adresser cher maître, l'expression de notre admiration et de notre profonde reconnaissance.

### A notre Maître et Juge, Monsieur le Professeur Aly GUINDO

Professeur agrégé d'hépatogastro-entérologie,  
Médecin-chef des services médicaux de l'hôpital Gabriel TOURE,  
Chef du service d'hépatogastro-entérologie de l'hôpital Gabriel TOURE,  
Président de la Commission Malienne de Lutte Contre le SIDA.

Nous rendons hommage à la clarté de l'enseignement pratique de la pathologie médicale que vous nous avez dispensé.

Pendant notre séjour dans le service de gastro-entérologie, nous avons su apprécier vos qualités humaines de maître sûr. La simplicité, l'extrême courtoisie et la rigueur dans le travail sont autant de qualités que vous incarnez et qui symbolisent pour nous un exemple à suivre.

Qu'il nous soit permis de vous présenter ici nos sentiments de profonde reconnaissance et de tout le respect que nous vous devons.

### A notre Maître et Juge, Monsieur le Docteur Ogobara DOUMBO

Assistant-chef de clinique de Parasitologie,  
Directeur du Cours Supérieur d'Epidémiologie de l'OMS à Bamako.

Les différentes sorties dans les zones rurales nous ont permis de découvrir vos qualités humaines, votre grande expérience d'homme de terrain, votre disponibilité permanente. Mais il est vain pour nous de traduire par de simples mots l'admiration que vous suscitez.

Ce travail vous est particulièrement dédié avec toute notre affection et notre sincère reconnaissance.

### A mon Directeur de Thèse, Monsieur le Docteur Georges SOULA

Assistant chef de clinique de Santé Publique

Vous n'avez ménagé aucun effort pour diriger avec bienveillance toute la réalisation de ce travail. Vous êtes resté toujours disponible et c'est le moment pour nous de vous rendre un hommage mérité. Le temps passé auprès de vous m'a permis d'apprécier et d'admirer vos compétences scientifiques et humaines. Nous avons bénéficié de votre enseignement clair et précis et de votre expérience sur le terrain, dans le domaine de la Santé Publique.

Je vous remercie pour tout cela, avec ma profonde admiration et toute ma reconnaissance.

## SOMMAIRE

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	1
<b>2. RAPPELS EPIDEMIOLOGIQUES DES MCS m</b> .....	4
2.1 Historique .....	4
2.2 Rappel bactériologique .....	5
2.3 Mode de transmission .....	6
2.4 Population à risque .....	6
2.5 Répartition saisonnière .....	6
2.6 Répartition géographique .....	6
<b>3. RAPPELS CLINIQUES</b> .....	13
3.1 Période d'invasion .....	13
3.2 Période de début .....	13
3.3 Période d'état .....	14
3.4 Diagnostic .....	15
3.5 Evolution .....	15
<b>4. PREVENTION ET TRAITEMENT DES MCS m</b> .....	16
4.1 Agents infectieux .....	16
4.2 Immunité naturelle .....	18
4.3 Vaccins polysidiques A+C .....	20
4.4 Efficacité des vaccins polysidiques A+C .....	21
4.5 Durée de l'immunité après vaccination .....	21
4.6 Intérêt et stratégies vaccinales .....	22
<b>5. METHODOLOGIE</b> .....	26
5.1 Lieu de l'étude .....	26
5.2 Critères d'inclusion .....	26
5.3 Randomisation et calendrier de vaccination .....	26
5.4 Vaccins utilisés .....	26
5.5 Surveillance des réactions secondaires .....	27
5.6 Prélèvements sanguins et titrage des anticorps .....	27
5.7 Suivi sérologique .....	27
5.8 Suivi épidémiologique .....	27
5.9 Traitement des données et analyses des résultats .....	28
<b>6. RESULTATS</b> .....	29
6.1 Population étudiée .....	29
6.2 Réponses à la valence polysaccharidique A .....	30
6.3 Réponses à la valence polysaccharidique C .....	35
6.4 Surveillance épidémiologique .....	40
<b>7. DISCUSSION ET CONCLUSION</b> .....	44
7.1 Réponses à la valence polysaccharidique A .....	44
7.2 Réponses à la valence polysaccharidique C .....	44
7.3 Evaluation du risque épidémique .....	45
7.4 Place la vaccination dans la stratégie de lutte .....	48
7.5 Conclusion .....	50
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	51
<b>ANNEXES</b>	

## LISTE DES ABREVIATIONS

LCR : liquide céphalo-rachidien  
MCS : méningite cérébro-spinale  
MCSm : méningite cérébrospinale à méningocoque  
HI: Haemophilus influenzae  
HIB : haemophilus influenzae B  
CS : cérébrospinal  
ORL : oto-rhinolaryngologie  
LPS : lipopolysaccharide  
Ig M : immunoglobuline M  
Ig A : immunoglobuline A  
Ig G : immunoglobuline G  
µg : microgramme  
ml : millilitre  
MSP: Ministère de la Santé Publique  
PL : Ponction lombaire  
IM : Institut Mérieux  
IP: Institut Pasteur  
PY : Pasteur Vaccins.  
Ac : anticorps  
Ag : antigènes  
Ac-Ag : complexe anticorps-antigènes.  
E.N.M.P : Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie.  
D.E.P : Division de l'Epidémiologie et de la Prévention

## I. INTRODUCTION

La méningite est une inflammation des méninges et des espaces arachnoïdiens provoquée par des germes pyogènes. Cette inflammation, quelle que soit la nature du microbe ou du virus responsable, se traduit par des modifications du liquide céphalorachidien.

L'agent pathogène le plus souvent responsable est le méningocoque du genre *Neisseria meningitidis*, dont il existe plusieurs sérogroupes.

Les méningococcies sont endémiques dans le monde entier, leur forme la plus fréquente étant la méningite cérébrospinale méningococcique. Des vagues épidémiques de méningococcie se produisent à des intervalles irréguliers de plusieurs années et durent trois à cinq ans.

La "ceinture de la méningite cérébro-spinale d'Afrique", qui comprend la zone sahélienne semi aride au Sud du Sahara et au Nord de l'Equateur, connaît une incidence élevée, sous la forme de foyers endémo-sporadiques et de vastes épidémies qui surviennent de temps à autre, pendant la saison sèche. Les pays les plus souvent atteints sont :

- le Burkina Faso,
- le Mali,
- le Niger,
- le Nigeria septentrional,
- le Soudan,
- et le Tchad.

Récemment, des poussées localisées de méningococcies ont été signalées dans d'autres régions, reflétant une extension géographique de la tendance épidémique et indiquant la nécessité d'améliorer la surveillance et la prévention.

L'incidence des méningococcies varie considérablement selon les régions. De la même manière, la morbidité et la mortalité au cours des cycles épidémiques varient également.

Dans les pays de climat tempéré, l'incidence annuelle signalée est comprise entre moins de 1 à 3 cas pour 100.000 habitants dans une situation non épidémique, mais elle peut augmenter considérablement durant les épidémies. Dans les pays de la ceinture de la méningite en Afrique Occidentale, l'incidence annuelle signalée pour 100 000 habitants va de 10 cas environ dans les périodes non épidémiques à plus de 100 pendant les épidémies. Le taux de létalité des méningococcies dépend de la précocité de la détection des cas et de l'efficacité des soins médicaux.

Lorsque le diagnostic est précoce et qu'une thérapeutique moderne, et des mesures de soutien peuvent être appliquées, le taux de létalité est compris entre 5% et 10%. Mais, en l'absence de traitement, il peut atteindre 50% ou plus, et pendant les épidémies il peut également augmenter de façon dramatique.

Le continent africain paie un lourd tribut aux méningites purulentes. C'est la région du monde la plus affectée par les épidémies de méningite cérébrospinale à méningocoques, qui

ravagent électivement la zone subsaharienne. Mais c'est aussi en Afrique tropicale que l'on observe les incidences les plus élevées des méningites endémo-sporadiques, dues non seulement au méningocoque, mais également au pneumocoque et à *Haemophilus influenzae*. Ces méningites bactériennes sont à la fois pourvoyeuses de lourdes séquelles et meurtrières.

Malgré l'apport de l'antibiothérapie, le taux de létalité des méningites cérébrospinales reste compris entre 5 et 50 % et les séquelles ne sont pas rares (28), avec une recrudescence accrue de la sulfamido-résistance.

Ces faits ont largement justifié le développement de vaccins méningococciques modernes (polysaccharides purifiés des parois de méningocoques A et C) qui ont déjà fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité en Afrique et en Amérique Latine. La vaccination de masse reste le meilleur moyen de combattre les épidémies de méningite cérébrospinale à méningocoques causées par les types A et C dans la "ceinture africaine de méningite".

L'addition de tout nouveau vaccin aux schémas actuels doit être précédée d'une analyse minutieuse portant sur son efficacité clinique, l'impact épidémiologique prévu, la faisabilité de l'administration ainsi que le rapport coûts/avantages escomptés.

D'après les données existantes, il semble prématuré de recommander que la vaccination contre les méningococcies soit incluse dans les programmes de vaccination systématique dans les pays en voie de développement. Cette opinion est fondée notamment sur les facteurs suivants:

- l'irrégularité des épidémies,
- les changements dans les sérogroupes des méningocoques,
- la variation dans la distribution des cas par âge selon les régions,
- la nécessité d'une série de plusieurs doses de vaccin du groupe A chez les nourrissons et les jeunes enfants pour maintenir une immunité durable,
- La rareté des renseignements sur l'effet de l'administration simultanée de vaccins antiméningococciques et d'autres vaccins,
- La faible efficacité du groupe C chez les enfants de moins de 2 ans,
- et enfin, le coût élevé des vaccins antiméningococciques actuels.

Néanmoins, les vaccins méningococciques sont recommandés pour combattre les épidémies de méningite cérébrospinale à méningocoque, causées par les types A et C

Un essai clinique d'association vaccinale fièvre jaune - méningocoques A+C, fut réalisée en 1987 au Mali dans les cercles de Koulikoro et de Banamba (AG IKNANE, 1988 ; SOULA et al, 1990), dont le résumé figure ci-dessous :

" 926 enfants âgés de 12 à 60 mois sont répartis par tirage au sort en quatre groupes recevant respectivement le vaccin fièvre jaune et méningococcique A+C combiné dans le même lyophilisat (groupe A), le vaccin méningococcique A+C seul (groupe B), le vaccin fièvre jaune seul (groupe C) ou les deux vaccins administrés simultanément mais dans des sites

différents (groupe D).

La tolérance aux différents schémas de vaccination paraît bonne : aucune réaction locale, quelques fièvres modérées dans moins de 10% des cas, aucune réaction générale sévère.

La réponse immunitaire à la valence amarile est excellente, avec un taux de séroconversion de 93,3% à 99% selon les groupes vaccinés, contre seulement 9% dans le groupe témoin B, traduisant la circulation naturelle du virus amaril dans cette zone.

La réponse immunitaire à la valence méningococcique A est difficile à mettre en évidence, en raison d'une prévalence élevée des anticorps avant vaccination (92% à 100% des enfants ont des anticorps anti-A  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$  à J0). Néanmoins, une augmentation significative des titres d'anticorps est observée 6 semaines après vaccination.

Par contre, la réponse immunitaire à la valence méningococcique C est élevée : près de 90% des enfants doublent leur titre d'anticorps, dont le facteur moyen d'accroissement varie de 5 à 6. De plus, les enfants âgés de moins de 18 mois répondent aussi bien que les enfants plus âgés.

Cette étude confirme que les vaccins contre la fièvre jaune et les méningocoques A+C peuvent être combinés dans la même préparation ou être administrés simultanément dans des sites différents, sans altérer la tolérance et l'immunogénicité de chaque valence.

Le nouveau vaccin combiné contre la fièvre jaune et les méningocoques A+C présente de nombreux avantages dans les régions où ces deux maladies, épidémiques et meurtrières, coexistent :

- il peut être utilisé dès l'âge de 12 mois ;
- une seule injection assure à la population-cible une double protection, quand la situation épidémiologique nécessite une immunisation contre l'une ou l'autre de ces deux maladies.

Enfin, la surveillance épidémiologique de routine et un suivi sérologique annuel des anticorps antiméningococciques permettront de préciser l'efficacité de la vaccination et la durée de la protection. "

Notre étude fait suite à cet essai d'association vaccinale et a pour but d'évaluer l'efficacité d'une injection de vaccin antiméningococciques A+C, pendant deux années de suivi épidémiologique et sérologique.

Une recherche bibliographique nous a paru intéressante pour décrire les principaux aspects épidémiologiques et cliniques de la méningite cérébro-spinale à méningocoque, ainsi que les différentes méthodes de lutte.

Après ces rappels, nous présenterons la méthodologie et les résultats qui seront discutés, avant de conclure.

## II- RAPPEL EPIDEMIOLOGIQUE DE LA MCS

### 2.1 Historique

- C'est en 1836 que la M. C. S est décrite pour la première fois à l'occasion d'une épidémie ayant frappé une garnison des basses Pyrénées, et gagné, lors des déplacements de cette garnison, toutes les villes traversées.

- En 1887, WEICHSELBAUM, à Vienne, découvre un diplocoque en grain de café, gram négatif dans le liquide céphalorachidien de sujets atteints de M C S et démontre son pouvoir pathogène expérimental chez la souris.

- L'intervention de ponction lombaire par QUINCKE en 1890 représente aussi une étape importante dans la connaissance des méningites purulentes (40).

- Il a fallu attendre 1903 pour que WEICHSELBAUM, ainsi qu'ALBRECHT et GHON, arrivent à établir avec certitude que le méningocoque était l'agent pathogène de la M C S.

- En 1908, FLEXNER et JOBLING d'une part, DOPTER à l'Institut Pasteur d'autre part, préparent un sérum antiméningococcique. La découverte de quatre variétés antigéniques de méningocoque permet la préparation de sérums polyvalents.

- C'est en 1911 que DEBRE dans sa thèse, puis NETTERA et DEBRE dans leur ouvrage " La méningite cérébrospinale", contribuèrent à l'étude épidémiologique, clinique et thérapeutique de la maladie.

- En 1933, DOMACK découvre la sulfamidochrysoïdine, synthétisée en France sous le nom de Rubiozol®, et en 1943, MARTIN et SUREAU insistent sur l'avantage des associations sulfamidées.

- En 1940, la pénicilline découverte par FLEMING en 1929, est employée à Oxford par FLOREY, CHAIN et col. contre la méningite.

- En 1945, la streptomycine, découverte par WAKSMEN, permet son utilisation plus anodine que celle de la penicilline par voie intrarachidienne.

- Dès 1948-1949, le chloramphenicol s'est révélé comme l'un des antibiotiques les plus actifs, remarquable par son excellent pouvoir de diffusion dans les espaces sous arachnoïdiens (36).

La MCS est une maladie ancienne, mais de découverte relativement récente :

- En 1805, elle éclate en Europe, mais aussi dans le Massuchesset, dans le kentucky et le connecticut (Amérique du Nord).

- De 1837 à 1851, elle règne dans les pays scandinaves, mais aussi aux Etats Unis.

- La poussée de 1861-1866 est commune à l'Irlande, l'Allemagne et les Etats-Unis.

- De 1896 à 1903, la maladie touche l'Europe, les USA et l'Algérie.

- En 1904, la MCS cause 2775 cas à New-York avec une mortalité globale de 63 pour 100.000 habitants (40).

- En 1905, l'Allemagne signale 3782 cas.
- De 1908 à 1910, la France, l'Irlande et l'Ecosse sont touchées mais aussi l'Algérie et Jérusalem et la maladie fait pour la première fois son apparition en Amérique du Sud. Il est vrai qu'elle existait bien avant les dates citées ci-dessus.
- Dès le début du XXème siècle, et dans le prolongement de la sérothérapie, ROUX, YERSIN et BEHRING, ont observé un abaissement de la mortalité de 80% à 20% environ grâce au sérum antiméningococcique (40).
- Quatre sérotypes sont alors reconnus : A, B, C et D, qui exigent des sérums spécifiques pour le traitement. Avant la seconde guerre mondiale, les sulfamides voient le jour et supplantent le sérum antiméningococcique. Depuis 1960, LAPEYSSONNIE a fait une mise en garde concernant l'apparition d'une sulfamidorésistance et d'une antibiorésistance. Cette prophétie s'est confirmée dans les années qui ont suivi et a stimulé la recherche d'un vaccin antiméningococcique pour enrayer cette maladie qui fait des ravages dans le monde et notamment en Afrique.
- Entre 1962 et 1969, sont découverts d'autres sérotypes : X, Y, Z, Z', W 135 et 29 E, en Amérique et en Europe.
- Depuis 1907, des essais de vaccination sur l'homme sont en expérimentation.

Actuellement, les vaccins antiméningococciques monovalents (A) et bivalents (A + C) sont d'utilisation courante, dans les régions où ces deux sérotypes sévissent à l'état endémo-épidémique.

## 2.2 Rappel bactériologique

Le M C Sm est due à une bactérie du genre *Neisseria meningitidis*, diplocoque en grain de café, gram négatif. Il existe plusieurs sérogroupes différenciables par leurs propriétés antigéniques. Le méningocoque est un germe très fragile qui ne peut survivre plus de 3 à 4 heures en dehors de l'organisme. Son habitat est le rhinopharynx de l'homme.

Il se présente parfois sous la forme d'un microcoque de 0,9 u de diamètre.

Le *Neisseria meningitidis* est un germe exigeant, nécessitant pour sa culture des milieux enrichis, ce qui le distingue des autres *Neisseria commensalis* de l'oropharynx, qui poussent facilement sur milieux ordinaires. La culture se fait sur la gelose au sang cuit, dans une atmosphère enrichie à 10 % en CO<sub>2</sub>.

*Neisseria meningitidis* possède un cytochrome oxydase et une catalase. Il ne se cultive qu'en aérobie. Il produit une acidification à partir du glucose et du maltose en présence d'oxygène.

### 2.3 Mode de transmission

La transmission se fait par projection de gouttelettes de Pflugge et par contact direct avec la personne infectée. La transmission indirecte est moins importante, du fait de la fragilité du méningocoque aux changements de température. (40)

La rhinopharyngite méningococcique, totalement latente, est le foyer initial à partir duquel diffuse l'infection méningococcique dont les principales manifestations sont :

- les septicémies
- et surtout les méningites cérébrospinales.

Depuis les cavités nasales, la propagation de l'infection aux espaces sous-arachnoïdiens peut se faire par voie sanguine (l'existence d'une bactériémie transitoire est prouvée par la positivité des hémocultures dans 20% des cas environ). Elle peut se faire par voie lymphatique, en utilisant les gaines lymphatiques qui entourent les filets nerveux du nerf olfactif et en traversant la lame criblée de l'éthmoïde.

### 2.4 Population à risque

Deux groupes de population font les frais de la maladie :

- les nourrissons et les jeunes enfants (90% des cas),
- les adolescents et les adultes jeunes, vivant en collectivités (écoles, et militaires).

La prédominance masculine est signalée par plusieurs auteurs. C'est ainsi que Senghor et Fall (67), dans leur série portant sur 79 cas de méningites purulentes chez les nouveaux nés, trouvent une prédominance masculine (48 garçons contre 31 filles). Cette constatation a été signalée également par Omanga et Col. (55) sur 471 cas de méningites purulentes révélant une proportion de 56% de garçons et de 44% de filles.

### 2.5 Répartition saisonnière

Dans les régions tempérées, on note des poussées épidémiques dues au méningocoque au cours de la saison froide, de décembre jusqu'en mai, pour aboutir à un maximum en mars-avril.

Par contre, dans les régions tropicales, les réveils épidémiques de la MCS ont eu lieu en novembre, décembre lorsque débute la saison fraîche. Puis l'épidémie progresse en janvier février pour aboutir à un pic en mars avant de décroître en juin avec le retour de la saison des pluies. Ces variations mensuelles suivent un cycle régulier propre à chaque pays.

En Afrique, on admet généralement qu'il y a une recrudescence des MCSm dans la zone soudano-sahélienne à forte incidence de méningite.

### 2.6 Répartition géographique

Les infections méningococciques au premier rang desquelles la MCSm, sont des affections cosmopolites qui, sur l'ensemble du globe, sévissent sur le mode endémosporadique.

Mais dans certaines régions et dans des pays aussi divers que la Norvège, le Maroc, le Brésil, le Rwanda, le Viet Nam, à certains moments, éclatent de façon imprévisible des poussées épidémiques de MCSm d'ampleur variable. Ces situations sont ponctuelles, localisées dans l'espace et limitées dans le temps. Il en va tout autrement dans une vaste zone de l'Afrique tropicale soudano-sahélienne dite "ceinture de la méningite" où, situation unique au monde, sur un niveau endémique très élevé se greffent des flambées épidémiques périodiques.

### 2.6.1. En Afrique

2.6.1.1 Cas d'épidémies explosives : De violentes et imprévisibles flambées traversent les régions pendant bon nombre de mois. La localisation bien particulière de la MCS survient dans une zone écologique qui s'étend de l'atlantique à la mer rouge, limitée par les isohyètes 300 et 1100. Cette zone est représentée de la Mauritanie à l'Ethiopie sur environ 10 millions de Km<sup>2</sup>. Dans cette zone d'Afrique, la situation est grave : plus de 800.000 cas dont 150.000 décès depuis 1939 jusqu'en 1963, dans cinq pays totalisant 35 millions d'habitants (40). Dans cette ceinture, les infections endémo-sporadiques (plus de 25 cas pour 100.000 habitants) surviennent chaque année au cours de la saison sèche au cours desquelles on n'observe des poussées épidémiques que périodiquement.

Les pays les plus touchés par ces épidémies de MCS sont : Le Bénin, le Burkina Faso, le Cameroun l'Ethiopie, le Ghana, le Mali, le Nigéria, la république Centrafricaine, le Sénégal le Soudan, le Tchad et le Togo.

Dans cinq pays (le Burkina Faso, le Ghana, le Niger, le Nigéria et le Tchad) de 1939 à 1962, 539.738 cas ont été enregistrés avec 102.956 décès.

En Afrique du Nord, on peut citer l'épidémie de Fés (Maroc) en 1966-1967 avec 2.377 cas et 171 décès, soit une létalité de 7% (40).

Dans les pays de l'Afrique de l'Ouest, on a pu classer deux groupes :

- le premier groupe incluant la Côte d'Ivoire, la Guinée et la Mauritanie avec une incidence faible de la maladie.
- le deuxième groupe constitué par le Sénégal, le Mali, le Burkina Faso et le Niger où l'incidence est plus élevée avec des épidémies à intervalles irréguliers.

Il existe des variations dans les états de l'OCCGE où on déclare :

- \* 18 000 cas en 1962
- \* 5 000 à 7 000 cas de 1963-1968
- \* 20 000 cas en 1969
- \* 40 000 cas en 1970

Ces différentes années correspondent à des épidémies dans certains pays.

- 15.800 cas au Niger en 1962
- 11.600 cas au Mali en 1969

- 11.971 cas au Niger en 1970

- 19.960 cas au Burkina Faso en 1971 (40).

Durant l'année 1974-1975, la maladie a été notifiée dans 31 pays avec une intensité variable. Depuis les deux dernières épidémies, en 1961-1962 (68.313 cas) et en 1969-1970 (74.765 cas), dans les six pays de la ceinture, la situation est demeurée stable au Tchad, au Sénégal, et au Burkina Faso. Une poussée épidémique est notée au Niger en 1975 avec le taux de morbidité le plus élevé (78 pour 100 000 habitants) et le taux de létalités le plus bas (5%).

Par contre, le Mali accuse le taux de morbidité le plus bas (5,6 pour 100 000 habitants) avec le taux de létalité le plus élevé (31%) (40). Pendant l'année 1975-1976, parmi 31 pays notifiant régulièrement les cas de MCS, les six pays de la ceinture méningitique ont déclaré 11.691 cas, soit environ les trois-quarts du total. Le taux de létalité est d'environ 10%. Le Mali est le premier pays africain à recevoir le vaccin sérotypique "A" (40). Le taux de morbidité suit une tendance relative à la baisse, contrairement aux autres pays hors de la ceinture. La plus grande incidence pendant l'année 1975 est notée au Togo et en Zambie, avec respectivement 11,5 et 17,7 cas pour 100.000 habitants. Le taux de létalité varie de 2 à 38% dans l'ensemble des pays hors de la ceinture méningitique. (40) L'incidence totale en général dans une région africaine déterminée dépasse rarement 30 pour 1.000.000 d'habitants (40). Dans les pays de la ceinture, la côte d'alerte est atteinte à partir d'un malade pour 1.000 habitants.

La létalité est de 10% quelle que soit la tranche d'âge jusqu'à 30 ans. Au-delà, elle est augmentée. En climat tempéré, si c'est le groupe d'âge des nourrissons et des jeunes enfants qui constituent la cible de la maladie, en Afrique, c'est le groupe d'âge 5-15 ans qui représente 50% des malades.

Le caractère saisonnier des recrudescences est le plus frappant. Les premiers cas apparaissent au début de la saison sèche, l'acmé est atteinte en mars-avril, et en mai-juin les cas commencent à se raréfier, au moment où tombent les premières pluies.

En Afrique, c'est classiquement le méningocoque A qui est le plus souvent responsable des épidémies, alors qu'en Amérique du Sud et en Europe, prédominent respectivement les sérotypes C et B. Selon l'OMS, dans son dernier relevé épidémiologique hebdomadaire, 775 cas de méningite dont 57 décès ont été déclarés dans le Sud-Ouest de l'Éthiopie, de septembre 1988 à février 1989. Au Soudan, 165 cas dont 22 décès ont été signalés entre le 15 décembre 1988 et le 20 janvier 1989. Ces deux flambées épidémiques seraient dues aux sérogroupes A et C, dont certaines souches sont résistantes aux sulfamides.

2.6.1.2 Cas endémo-sporadiques : depuis plusieurs années, il est apparu que d'autres bactéries, telles que Enterobactéries (Salmonelles, Klebsiella), Staphylocoques, Streptocoque, Pyocyanique, Listeria, Acinetobacter, pouvaient avoir une importance considérable et que deux d'entre elles, Streptococcus pneumoniae et Haemophilus influenzae B sévissaient en permanence,

à l'état endémo-sporadique. Elles sont responsables de nombreux cas de méningites bactériennes dont la gravité est souvent très importante. Ces deux germes semblent avoir une place toute particulière, car ils ne provoquent pas d'épidémies mais un taux de létalité élevé.

Les méningites purulentes occupent alors une place importante dans les pathologies infectieuses tropicales.

Le Mali, situé dans la ceinture méningitique de l'Afrique, présente des méningites à méningocoques, qui en période inter épidémique, occupent la 3ème place après les méningites à *Haemophilus influenzae* et à *Streptococcus pneumoniae*.

Ces trois germes représentent plus de 80% des méningites bactériennes confirmées en 1987, à l'Institut National de Recherche en Santé Publique de Bamako (12) et, dans la plupart des statistiques africaines, plus de 60% des cas de méningites purulentes bactériologiquement confirmées (59).

**TABLEAU N°1 :** Répartition des méningites purulentes en fonction des 3 germes (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* (B)).

Auteurs (réf)	Pays	Année	Total germes isolés	POURCENTAGE		
				Pneumo.	Méningo.	Haemophilus
HASSAN (26)	Egypte	1961-66	1515	23,3	71,5	4,9
SIRDL (26)	Tchad	1968-77	1432	5,3	81	1,6
PERREYE (26)	Burkina Faso	1970-73	1137	28,3	63,3	6,4
REY (63)	Sénégal	1965-70	1052	36,6	35	13,2
ORANGA (68)	Zaire	1958-77	2165	33	1,6	26
NIANTAO (54)	Mali	1976-77	210	20	NP	7,2
THOMSON (68)	Nigéria	1970	137	4	8	5
EDOH	Côte d'Ivoire	1981-85	839	45,7	7,27	23,24
JONES (68)	Afr. du Sud	1955-65	297	14,5	30,3	17,5

On remarque qu'à partir de ce tableau, dans certains pays situés hors de la ceinture méningitique, le méningocoque est souvent dominant, comme en Egypte.

## 2.6.2. Au Mali

2.6.2.1. Incidence en rapport avec le climat et la démographie. Dans les zones soudano-sahéliennes, le climat est tropical, fondé sur l'alternance d'une saison pluvieuse (de juin à octobre avec un maximum en août) et d'une saison sèche. La hauteur des pluies diminue du sud (1.200 mm) au nord (100-200 mm). Dans les zones sahélo-sahariennes, les précipitations deviennent irrégulières (600-300mm). Dès que l'on atteint l'isohyète 200 mm, on pénètre dans les régions désertiques, où la saison sèche s'étend pratiquement sur toute l'année et où la MCS a le taux de létalité le plus élevé dans le pays. La population est irrégulièrement répartie, avec une forte densité dans les régions occidentales (vallée moyenne du Niger entre Bamako et Gao) alors que la moitié du nord du pays est presque inhabitée, avec 0,2 habitants/Km<sup>2</sup>. Le surpeuplement des régions occidentales explique probablement l'élévation du taux de morbidité

observé dans ces régions.

#### 2.6.2.2 Répartition régionale de la MCS.

En 1968, il y eut une poussée épidémique dans la région de Kayes. Les autres régions ont eu un taux insignifiant, à moins de 15 pour 100.000 habitants, avec, dans l'ordre décroissant : Bamako, Gao, Mopti, Sikasso, Ségou.

L'épidémie de 1969 a atteint la moitié du pays, notamment les régions de Bamako Ségou et Kayes, avec une morbidité de 218 pour 100.000 habitants, contre 20 pour 100.000 en 1968. La région la plus touchée fut celle de Bamako dont le taux de morbidité a été 60 fois plus élevé que celui de 1968 ; ensuite viennent Ségou, Kayes, Sikasso, Mopti et Gao.

En 1971, Bamako entre dans la période endémo-sporadique avec un taux à 74 pour 100.000 habitants.

La région de Sikasso a un taux de 2 pour 100.000 habitants en 1968. Contrairement aux autres régions (Bamako, Ségou, Kayes), elle est épargnée par l'épidémie de 1965, mais on assiste à l'augmentation du taux de morbidité de 1969 à 1970, en opposition aux trois autres régions citées. La particularité de cette région est qu'au lieu d'une baisse progressive de la morbidité, on assiste à sa brusque montée de 1972 à 1973. Après l'épidémie de 1969, une nouvelle flambée voit le jour en 1981, faisant 4.601 cas et 498 décès (40). Les autres années n'ont pas connu d'épidémie.

Les années 1969 et 1981 sont les plus critiques puisqu'aussi bien pour l'ensemble du Mali que pour Bamako, les cas sont 4 à 10 fois plus nombreux que la moyenne. En 1985-1986, les cas déclarés de méningite ont sévi sur le mode endémique, s'étendant sur tout le long de l'année, avec des flambées de février à avril. Pendant ces périodes endémo-sporadiques, les *Neisseria meningitidis* A et C ne semblent pas être les seuls agents en cause d'après les études non publiées de l'Institut National de Recherche en Santé Publique et de la Division de l'Epidémiologie et de la Prévention (DEP). Il s'agirait surtout de méningites à haemophilus ou à pneumocoque. En période où la MCS sévit sur le mode endémique, l'incidence pour 100.000 habitants tourne autour de 10 à 15 cas, avec une létalité à 14% (40).

Le relevé épidémiologique annuel de la DEP de 1986 (55) met en évidence une très forte incidence à Bamako, s'expliquant par un meilleur recueil des données, mais aussi par les mauvaises conditions de l'habitat et de la forte concentration urbaine. L'incidence du district de Bamako est 3 fois et demi plus élevée que la moyenne nationale. De même, l'incidence est très élevée en 7ème région (2 fois la moyenne nationale), en raison des nombreux cas enregistrés à Ménaka (55). La moyenne nationale a subi une diminution par rapport à l'année 1985 (15,4 cas pour 100.000 contre 12,92 en 1986). Au niveau local, ce sont les cercles de Ménaka, Kangaba, Kadiolo et la commune Y du district de Bamako qui ont l'incidence la plus élevée.

### 2.6.2.3 Taux de mortalité pour 100 000 habitants

En 1985, le taux moyen de mortalité pour le pays est de 2,26 pour 100.000 habitants, avec de grandes disparités régionales :

A Bamako, la situation est très mauvaise puisqu'on note un taux presque 4 fois supérieur à la moyenne ; cela est probablement dû à un meilleur enregistrement des décès et à l'attraction des cas graves par les structures sanitaires de référence (lazaret).

L'importance du taux de mortalité, enregistré dans la région de Gao, est liée à celui de Ménaka (17,4 p. 100.000 hbts) où de nombreux nomades cherchent refuge. Ce sont des sujets très vulnérables qui ont très peu accès aux soins et justifient une vaccination préventive prioritaire, surtout quand ils sont hébergés dans des camps de regroupement.

Kolondiéba, Kadiolo, Kangaba et Bourem ont des taux de mortalité deux fois plus élevés que la moyenne nationale.

### 2.6.2.4 Taux de létalité (nombre de décès pour 100 cas).

En 1989, selon le relevé épidémiologique mensuel de la DEP, 1110 cas de méningite dont 71 décès se sont déclarés dans l'ensemble du Mali (tableau N° 2). Ces cas seraient des formes de méningites endémo-sporadiques dont l'identification des germes n'a pas été faite.

TABLEAU N° 2 : Incidence des cas notifiés de méningite et taux de létalité au Mali (1989)

Mois	CAS DE MENINGITE		DECES	
	Nbre	%	Nbre	létalité
janvier	91	8,2	4	4,4
février	113	10,2	6	5,3
mars	180	16,2	11	6,1
avril	185	16,6	13	7,1
mai	176	15,9	15	8,5
juin	67	6,0	2	2,9
juillet	42	3,8	2	4,7
août	52	4,7	2	3,8
septembre	33	3,0	0	0
octobre	55	5,0	4	7,2
novembre	63	5,7	7	11,1
décembre	53	4,8	5	9,4
TOTAL	1110	100	71	6,4

Source : Division de l'Epidémiologie et de la Prévention.

Au cours des dernières années, pour l'ensemble du Mali, les relevés épidémiologiques de la D.E.P. font état de la situation suivante (pas de données disponibles en 1988) :

- 1985 = 1247 cas, dont 183 décès, soit un taux de létalité de 14,6%
- 1986 = 1075 cas, dont 155 décès, soit un taux de létalité de 14,4%
- 1987 = 658 cas, dont 131 décès, soit un taux de létalité de 19,9%

### 2.6.2.5 Distribution des cas de MCS selon les germes

Au cours d'une étude effectuée dans les régions de Bamako et de Koulikoro en 1970, par YANCLER BURIAN, il ressort que la fréquence des sérotypes responsables de la maladie était la suivante : - 55% du sérotype A (43 cas)

- 17,9% du sérotype B (14 cas)

- 16,7% du sérotype X (13 cas)

- 7,7% du sérotype Y (6 cas)

- 2,6% du sérotype C (2 cas)

L'étude a porté sur 2.581 sujets et c'était pour la première fois qu'ont été isolés au Mali, les sérogroupes X et Y.

La plupart des études bactériologiques effectuées dans le monde mettent en cause comme agent pathogène prédominant et le plus épidémiogène, le méningocoque du groupe A.

Cependant, plusieurs poussées de MCS dues au méningocoque du groupe C ont été signalées au Nigeria septentrional en 1975, au Mali et au Burkina Faso en 1979 (70).

Au Mali, sur un fond endémique, on note une moyenne de 1.000 cas par an environ, avec des flambées épidémiques importantes tous les 10 ans (1961, 1969, 1981).

**TABLEAU N° 3 :** Répartition des méningites purulentes diagnostiquées bactériologiquement à Bamako de 1981 à 1986 (12).

Années	A (%)	C (%)	non A-C (%)	Pneumo. (%)	Haemoph. i (%)
1981	55,24	32,36	1,9	0,95	9,52
1982	53,19	26,6	8,51	0	11,7
1983	45,45	20,45	7,95	1,14	25
1984	56,7	6,19	0	5,15	31,96
1985	9,09	0	0	18,18	72,73
1986	3,7	0	0	44,44	51,85
TOTAL	49,07	21,75	3,53	4,46	21,19

Il est classique de dire que la première cause de méningite purulente au Mali demeure le méningocoque, bien que l'on ait noté depuis plusieurs années une prédominance du pneumocoque et d'*Haemophilus influenzae*, en période non épidémique, comme le montre les données du tableau N°3.

### III- RAPPEL CLINIQUE

Parmi toutes les méningites aiguës que de nombreux germes peuvent déterminer, les méningites à méningocoques se distinguent d'abord par l'extension des lésions méningées qui, au lieu d'intéresser principalement, sinon exclusivement les méninges de la convexité ou de la base du cerveau, s'étendent des méninges spinales aux méninges de la convexité et assez souvent même aux ventricules. De plus, les méningites à méningocoques revêtent souvent un caractère épidémique, ce qui a permis d'isoler la MCS comme une affection particulière, à une époque où l'on n'utilisait pas encore la ponction lombaire et où l'on ignorait l'existence des microbes.

Nous prendrons comme type de description la forme commune de la méningite à méningocoque qui s'observe surtout chez les enfants petits ou grands.

#### 3.1 Période d'invasion

On sait par quelques cas de contagion directe bien établis que les premiers signes peuvent apparaître deux à quatre jours après le contagion. Cette période est habituellement muette et, tout au plus, on peut retrouver la notion d'un coryza ou d'une rhinopharyngite banale.

#### 3.2 Période de début

Les premiers symptômes apparaissent ordinairement de façon brusque et sont d'emblée méningés. Le plus souvent, c'est en pleine santé qu'un sujet éprouve brutalement une céphalée violente, quelques frissons et un malaise intense. Il se met à vomir et sa température s'élève à 39° ou 40°.

L'examen, à ce moment, ne retrouve très souvent qu'une discrète rhinopharyngite. Cependant, l'intensité de la céphalée doit faire envisager le diagnostic et commande une surveillance minutieuse. Il n'est pas rare de constater, dès ces premières heures, une discrète raideur de la nuque qui a une valeur diagnostique considérable et incite à pratiquer une ponction lombaire.

Le liquide céphalorachidien (L.C.R.) est hypertendu, déjà louche opalescent, quelques fois franchement purulent, bien que les signes soient très récents ; mais la constatation d'un liquide clair ne doit pas faire rejeter le diagnostic avant l'examen cyto-bactériologique, car ce L.C.R. clair peut contenir des méningocoques (NETTER, SALANIE, DEBRE, DOPTER).

Souvent une accalmie survient au bout de quelques premières heures, la température s'abaisse, la céphalée s'atténue, les vomissements disparaissent. Beaucoup plus rarement, le début est marqué par une crise convulsive, des troubles psychiques.

Le début par un coma est moins exceptionnel, mais appartient aux formes graves.

### 3.3 Période d'état

Au 2ème ou 3ème jour, la symptomatologie de la maladie ne laisse plus de doute. On constate en effet l'existence d'un syndrome méningé aigu.

- La céphalée est intense, souvent diffuse, localisée chez certains malades, surtout frontale et occipitale. Quelquefois discrète, elle est, dans la majorité des cas, violente, arrachant des gémissements au malade.

- Le syndrome douloureux est d'ailleurs diffus : contracture généralisée, douleurs des membres, arthralgies. De même, il existe très souvent une hyperesthésie cutanée diffuse qui entraîne une hostilité à toute tentative d'examen.

- Les vomissements ne se répètent habituellement pas après le premier jour.

- Des troubles vasomoteurs peuvent se voir : alternance de rougeur et de pâleur, raie méningitique.

- Il existe surtout une raideur méningée extrêmement nette : déjà, l'attitude du malade le trahit, on le voit couché dans une position qui, comme le notent Netter et Debré, tient du tétanos par l'opisthotonos (tronc cambré et tête renversée en arrière) et de la méningite tuberculeuse par la position en "chien de fusil" (jambes fléchies sur les cuisses et les cuisses sur l'abdomen). La raideur importante de la nuque est un signe précoce et constant. La raideur du tronc existe quand la raideur de la nuque est très prononcée.

La courbature des membres supérieurs ne s'observe qu'exceptionnellement. Même peu apparente, on met en évidence très tôt la contracture des membres inférieurs par les signes de Kernig et de Brudzinski.

Les réflexes tendineux peuvent être normaux ; ils peuvent aussi être modifiés dans les deux sens, ce qui est sans valeur diagnostique.

Le signe de Brudzinski uni ou bilatéral peut être constaté chez quelques malades.

Les sphincters peuvent être en paralysie, ou plus souvent, en contracture et entraîner une rétention. Il est rare de ne pas rencontrer de paralysie de la musculature externe de l'oeil, entraînant un strabisme qui peut être évident et signalé par le malade lui-même qui voit "double" (diplopie).

Enfin, chez certains malades seulement, apparaissent des convulsions ou des paralysies des membres de type hémiplégique.

L'état psychique est le plus souvent intact ; quelquefois le malade est agité et confus, d'autres fois il est inerte et prostré.

L'herpès est un signe commun précoce, siégeant aux commissures labiales, sur les ailes du nez, le lobule de l'oreille. Très rarement, on a pu le voir s'étendre aux muqueuses labiales, vélo-palatine, déborder sur les paupières, le cuir chevelu et même sur la face dorsale de la main, des doigts et des orteils.

Purpura et érythème relèvent d'une septicémie concomittante, de même que les arthrites.

La formule sanguine est celle d'une infection, avec une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile.

### 3.4. Diagnostic

Le diagnostic repose sur la ponction lombaire :

Elle ramène un liquide hypertendu, louche, eau de riz ou franchement purulent dont le seul aspect justifie un traitement immédiat.

L'analyse révèle :

- Une hyperalbuminorachie importante,
- Une hypoglycorachie (1/2 de la glycémie),
- l'examen bactériologique direct met en évidence le méningocoque : diplocoque en grain de café, non encapsulé, extra et intracellulaire, ne prenant pas la coloration de Gram.

Les autres examens passent au second plan, loin derrière la ponction lombaire :

- recherche du méningocoque dans le rhinopharynx par prélèvement de gorge où il est rarement retrouvé ;
- hémogramme qui révèle une hyperleucocytose avec polynucléose.

### 3.5. Evolution :

a). En règle favorable si le traitement est précoce et correct :

- En 24 à 48 heures, la température s'est normalisée et le L.C.R est stérile. Les céphalées et la raideur de la nuque peuvent persister quelques jours ;
- Après 15 jours de traitement, la guérison est acquise, contrôlée par une ponction lombaire qui montre un liquide clair, stérile, contenant moins de 30 éléments par millilitre et un taux d'albumine inférieur à 0,5g/l.

b). Les complications sont rares :

- La persistance d'un syndrome infectieux malgré un traitement correct doit faire rechercher une localisation extraméningée, ORL notamment.
- Les séquelles neurosensorielles (surdité par atteinte du VIII, paralysie faciale périphérique) sont exceptionnelles.

## **IV- PREVENTION ET TRAITEMENT DES MENINGOCOCCIES**

### **4.1. Agent infectieux**

#### **4.1.1. Sérogroupes des méningocoques**

Les méningocoques (*Neisseria meningitidis*) sont classés sérologiquement en plusieurs sérogroupes sur la base de leur polyside capsulaire spécifique. Les groupes A, B et C sont responsables d'au moins 90% de la totalité des cas de méningococcie, bien que les proportions dues aux groupes Y et W135 aient augmenté au cours de ces dernières années dans plusieurs régions.

Les cas sporadiques sont plus souvent provoqués par les sérogroupes B, C et Y, tandis que le séro groupe A, est surtout responsable de vastes épidémies, comme celles du Brésil et de Finlande en 1974 et 1975 ; néanmoins, certaines épidémies ont été causées par des microorganismes du groupe C (Argentine 1972-1975) ou du groupe B (Belgique 1970-1973, Norvège 1974-1975).

En 1975, les méningocoques du groupe C ont prédominé sur ceux du groupe A dans les régions de savane septentrionales du Nigéria. C'était là un changement frappant, par rapport à l'épidémie de 1970-1973 pendant laquelle tous les cas analysés étaient dus aux méningocoques du groupe A.

Les quatre souches de méningocoque servant à la préparation des vaccins sont :

- *Neisseria meningitidis* : groupe A souche A<sub>4</sub> de BRANHAMS (Chicago).
- *Neisseria meningitidis* : groupe C souche C<sub>11</sub> du "ROCKFELLER INSTITUTE" (NY).
- *Neisseria meningitidis* : groupe Y slaterus 63064 (Institut Mérieux 2261).
- *Neisseria meningitidis* : groupe W<sub>135</sub> souche 2263 de l'institut Mérieux ( ).

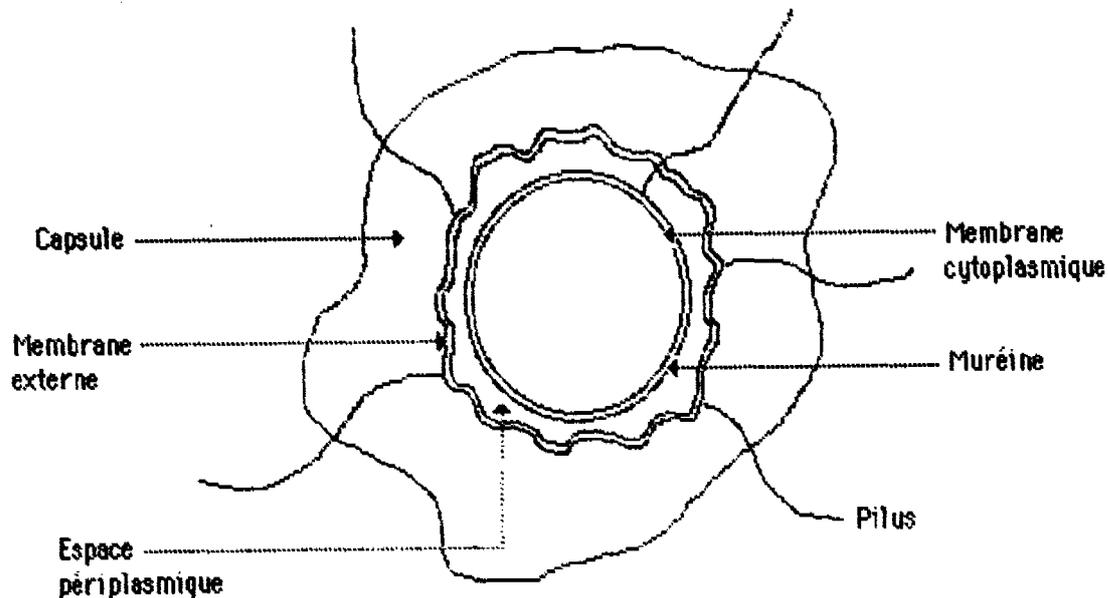
Il s'agit de polysides acides du fait de leur polarité, ayant la signification de capsule d'où la dénomination de polysaccharides capsulaires qui leur est couramment attribuée.

Décrits dès 1933 par RACKE et SCHERP, ils ont été particulièrement étudiés depuis 1968. Ces polysides sont pour la plupart des homopolymères soit d'osamines phosphates soit d'acides sialiques (41). Neuf sérogroupes sont actuellement reconnus A, B, C, D, X, Y, Z, W135 et 29E.

Leur constitution chimique est bien connue. A ces sérogroupes, il faut rajouter 3 qui ont été décrits par des auteurs chinois (22) : les sérogroupes H, I et K dont les polysaccharides ont été isolés et partiellement caractérisés par TIEJESMA (53) qui a montré qu'ils étaient distincts de ceux des autres sérogroupes.

Le polysaccharide du groupe H est composé de galactose, glycérol partiellement O-acétylé (75%) et de phosphates ; ceux des groupes I et K sont des osamines N-acétylées (Hexoses, Heptoses ou Octoses) dont la différence réside dans le type de fixation entre les unités répétitives.

#### 4.1.2. Constitution de la paroi du méningocoque :



- En profondeur, se trouve la membrane cytoplasmique, limitant le protoplasme bactérien.
- Immédiatement au-dessus, dans l'espace périplasmique, se situe une couche qui représente la saccule de muréine et le substrat de lysozyme (52).
- Puis viennent successivement la membrane externe de structure trilamellaire et une enveloppe capsulaire,
- Enfin certaines souches sont porteuses de pili.

Les systèmes antigéniques du méningocoque sont supportés par des espèces moléculaires constitutives de la paroi.

On distingue schématiquement trois systèmes antigéniques à priori génétiquement indépendants :

- Des polysaccharides capsulaires qui déterminent les sérogroupes.
- Des lipopolysaccharides (LPS).
- des protéines membranaires qui ont permis de définir partiellement des serotypes.

A ceux-ci, il faut ajouter la présence d'un antigène commun qui est un polyside de masse moléculaire inférieure à 6 000 daltons et des protéines constituant les pili.

Les spécificités des serotypes sont portées (28) d'une part par des protéines de la membrane externe (20 serotypes), d'autre part des L.P.S. (lipopolysaccharide de la membrane) (8 serotypes).

La présence des pili offre une autre voie de recherche pour un nouveau type de sérotypage et cette recherche est plus complexe que l'identification des sérogroupes (électrophorèse, utilisation d'anticorps monoclonaux).

#### 4.1.3. Résistance des méningocoques aux sulfamides

On a noté une résistance croissante des méningocoques aux sulfamides depuis le début des années 1960. Le phénomène a été observé d'abord pour les méningocoques du séro-groupe B, puis pour ceux des sérogroupes A et C, et la plupart des principales épidémies de méningococcies, au cours des dix dernières années, ont été causées par des souches résistantes aux sulfamides. La résistance de tous les sérogroupes de méningocoques constitue maintenant un problème majeur, particulièrement dans les pays en voie de développement où la prophylaxie comme le traitement des maladies méningococciques étaient traditionnellement fondés sur l'utilisation des sulfamides bon marché.

#### 4.2. Immunité naturelle contre les méningocoques

Il a été montré que l'immunité contre les méningococcies était médiée par les anticorps. Un anticorps circulant confère la résistance à la maladie et cet anticorps est dirigé en grande partie contre le polyside spécifique du groupe de méningocoques.

L'immunité naturelle à l'égard des méningocoques s'observe chez des personnes porteuses de méningocoques spécifiques de groupe ou bien non typables (c'est-à-dire non agglutinables), ou, pense-t-on, d'autres bactéries qui possèdent une capsule polysidique ou d'autres antigènes de la paroi cellulaire ayant une similitude immunologique avec ceux des méningocoques.

Les anticorps contre les méningocoques intacts ou leurs antigènes peuvent être décelés par un certain nombre d'épreuves :

- La réaction bactéricide due à des anticorps et dépendant du complément. Elle n'exige pas un antigène purifié et mesure des anticorps qu'on sait associés à la protection contre la méningococcie.

- L'épreuve d'hémagglutination. Elle est hautement spécifique des polysides méningococciques de groupe, si un polyside purifié est utilisé pour sensibiliser les érythrocytes. Néanmoins, cette technique mesure surtout les anticorps IGM1 et les résultats sont seulement semi-quantitatifs.

- La réaction de précipitation quantitative. Elle mesure l'anticorps indépendamment de la classe d'immunoglobuline à laquelle il appartient, mais elle est peu sensible et présente des difficultés techniques.

- Le dosage radio-immunologique. Un complexe antigène polysidique radiomarké - anticorps est précipité par le sulfate d'ammonium, ce qui permet de mesurer la totalité des anticorps antipolysidiques, indépendamment de la classe d'immunoglobuline à laquelle ils appartiennent. La quantité d'anticorps est exprimée en microgrammes de protéine anticorps par ml de sérum ( $\mu\text{g/ml}$ ). Bien que la quantité d'anticorps antipolyside méningococcique voulue pour protéger contre les méningococcies des groupes A et C n'ait pas été déterminée

directement, les données fournies par des essais pratiques semblent indiquer qu'une concentration de 1 à 2 µg/ml de sérum est nécessaire.

Les nourrissons, au cours de la période néonatale, possèdent une immunité passive d'origine maternelle. Après la naissance, le titre d'anticorps sérique diminue pour atteindre un minimum à l'âge de 5-7 mois. Ensuite, du fait de l'exposition à des méningocoques ou à des bactéries ayant des antigènes similaires, le taux d'anticorps augmente graduellement, mais sa concentration peut encore être basse jusqu'à l'âge de 18 mois. Entre 2 et 12 ans, il y a une nouvelle augmentation progressive d'environ 5 % par an, de la proportion d'enfants possédant des anticorps contre les méningocoques. Les enfants âgés de 13 à 19 ans peuvent avoir des titres d'anticorps égaux à ceux qu'on note chez les adultes. Chez ces derniers, parmi les sujets non vaccinés, 60 % ont des concentrations d'anticorps de 2 µg/ml ou plus, et 87 % ont plus de 1 µg/ml. Il a été observé que dans les régions où l'incidence de la maladie due aux méningocoques du groupe A est très faible (comme aux Etats-Unis d'Amérique), l'acquisition naturelle d'anticorps anti A se produit beaucoup plus tôt que celle d'anticorps anti C. Cela donne à penser que ces anticorps naturels proviennent de l'exposition à d'autres antigènes donnant des réactions croisées avec les méningocoques du groupe A.

L'acquisition de l'immunité naturelle étant fonction de l'âge, on peut s'attendre à ce que la maladie méningococcique soit plus fréquente dans les groupes d'âge comprenant la plus faible proportion de sujets possédant un titre d'anticorps supérieur à un taux donné.

En effet, dans les pays industrialisés, la maladie méningococcique est la plus fréquente chez les enfants de moins de 5 ans. Son incidence pour 100 000 était maximale dans le groupe d'âge 0-4 ans dans des conditions non épidémiques en Finlande, en 1969-72, et aux Etats-Unis d'Amérique en 1969. Les enfants de ce groupe d'âge représentaient 47% à 68 % des cas en Angleterre et au Pays des Galles en 1977-78, en France en 1970-72, en Belgique en 1975 et aux Pays-Bas en 1964-78.

Sur le nombre total de cas de méningococcies, la proportion qui s'observe chez les enfants de moins de 4 ans peut dépendre du séro-groupe de méningocoques qui prévaut ; par exemple aux Etats-Unis d'Amérique en 1975, parmi les cas dus aux sérogroupes B, C et Y, 69%, 59 % et 18 % se sont respectivement produits chez des enfants de moins de 4 ans. Pendant les épidémies dues aux sérogroupes A ou B en Roumanie en 1970, en Finlande en 1974 et en Norvège en 1976, on a observé relativement plus de cas dans des groupes d'âge plus âgés, mais les cas chez les enfants d'âge préscolaire représentaient encore une proportion élevée.

Les rares données en provenance d'Afrique ne semblent toutefois pas confirmer cette distribution par âge. Au Nigéria, la proportion des cas chez des enfants du groupe d'âge 0-4 ans en 1960-64 et en 1970-73, a été comprise entre 11% et 20%. En 1975, 14 % des cas dus au séro-groupe A et 32% des cas dus au méningocoque C faisaient partie du groupe d'âge 0-4 ans. Dans un des foyers épidémiques de méningite méningococcique dû au séro-groupe A au Rwanda en

1978-79, les enfants de moins de 4 ans représentaient environ 14 % de la totalité des cas de méningite. Dans ce groupe d'âge s'observaient 15% à 27% des cas signalés en 1976-77 par la Guinée-Bissau, Madagascar, le Sénégal et le Soudan. Les données hospitalières en provenance du Ghana montraient qu'en 1972-73, l'incidence maximale se rencontrait chez les sujets de plus de 5 ans. Il convient de poursuivre les recherches en vue de clarifier les connaissances sur les facteurs qui expliquent la distribution par âge de la maladie méningococcique.

#### 4.3. Vaccins anti-méningococciques polysaccharidiques A + C

Dès le début du siècle on s'est efforcé de vacciner contre les méningites à méningocoques. On utilisait des vaccins bactériens entiers inactivés dont l'efficacité s'est avérée médiocre, ou nulle et qui étaient mal tolérés. Des essais de fractions protéiques n'ont pas été concluants. Le progrès des connaissances a ensuite attiré l'attention sur l'immunité spécifique de groupe ou de type, associée à l'antigène polysaccharidique capsulaire.

L'étude des antigènes polysaccharidiques méningococciques a été entreprise en 1963 par l'équipe américaine de GOLDSCHNEIDER, GOTSCHLICH et ARSTENTEIN, et a permis la mise au point en 1970, de deux vaccins polysaccharidiques correspondant aux deux sérogroupes A et C dont l'efficacité a été largement démontrée (GOTSCHLICH et AL, 1978 ; LAPEYSONNIE, 1977, REY et TRIAU, 1979 ; SOW et DENIS, 1979).

Ces vaccins polysaccharides sont des extraits capsulaires de poids moléculaire élevé et dont la purification est très poussée. Leur pouvoir protecteur est de 90 % et dure probablement 3 ans ou plus.

L'âge intervient différemment dans la réponse à chacun des deux polysaccharides. Le polysaccharide A entraîne une réponse (modeste) et une certaine protection dès l'âge de 3 mois. La réponse peut-être renforcée, chez les enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans, par une deuxième inoculation, faite quelques mois après la première (GOLD et al. 1977 ; GOLD et al. 1979). Par contre, le polysaccharide C n'aurait pas d'effet protecteur avant 2 ans (NATHAN, 1977), les anticorps induits étant assez éphémères. On a même évoqué un processus de paralysie immunologique lorsqu'il est inoculé avant 6 mois. La répétition des inoculations n'améliore pas les résultats. L'injection sous cutanée ou intramusculaire de 50 µg d'un polysaccharide bactérien purifié entraîne une réponse immunitaire particulière. Les anticorps (IgM, IgG, IgA) s'élèvent assez rapidement, atteignent leur titre maximum en 2-3 semaines, se maintenant longtemps pour ne décroître que lentement, en plusieurs années. Mais l'élévation des titres d'anticorps, mesurée par la méthode radio-immunologique, est d'autant plus nette que leur taux initial (témoignant d'une immunité naturellement acquise) est plus élevée, c'est-à-dire chez le grand enfant et chez l'adulte (les titres étant alors multipliés par 5 à 20). Chez le nourrisson généralement dépourvu d'anticorps, ou possédant des titres très faibles, la réponse est faible ou nulle.

Le seuil de protection des anticorps, sujet à discussion, pourrait se situer aux alentours de 2 µg/ml. La séroconversion se définit par un taux d'anticorps au moins multiplié par 2 après vaccination (facteur d'accroissement en anticorps).

#### 4.4. Efficacité des vaccins polysaccharidiques A + C

L'immunité consécutive à la vaccination par les vaccins A + C est spécifique de groupe ; la protection est obtenue en une semaine. Les vaccins antiméningococciques des groupes A et C se sont révélés efficaces pour prévenir la maladie méningococcique pendant les épidémies. Le vaccin de groupe A a été utilisé dans les essais cliniques en Egypte chez des enfants de 6 à 15 ans, au Soudan chez des personnes âgées de moins de 21 ans (les enfants de 1 à 5 ans représentaient seulement 21% des vaccinés). Ces essais ont montré que l'efficacité clinique du vaccin chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans était d'environ 90%.

Si l'efficacité du vaccin a été prouvée pour les adultes et les enfants assez grands, des doutes subsistent en ce qui concerne les jeunes enfants et les nourrissons. La réponse en anticorps aux vaccins de groupe A dépend nettement de l'âge et, entre 7 mois et 21 ans, il y a une relation linéaire entre la concentration maximale d'anticorps anti A et la logarithme de l'âge. La concentration d'anticorps suscitée par une dose unique de vaccin augmente avec l'âge de manière significative : elle est médiocre chez les nourrissons de moins de 1 an et atteint plus de 5 µg/ml chez les enfants de 2 ans ou plus. Parmi les nourrissons de moins de 1 an, la réponse anti A était inférieure à la concentration de 2 µg/ml chez 61% à 92% des vaccinés, et n'atteignait même pas 1 µg/ml chez 38% à 88 % d'entre eux.

En ce qui concerne le vaccin du groupe C, il s'est révélé efficace à 90 % chez des recrues de l'armée aux Etats-Unis d'Amérique. Au début d'une épidémie aux *Neisseria meningitidis* du séro-groupe C sulfamido-résistant, à Sao-Paulo (Brésil), il s'est montré capable de prévenir la maladie dans 75 % des cas chez des enfants de 24 à 35 mois, mais aucune immunité n'a été notée chez les nourrissons âgés de 6 à 23 mois.

Il semble que les vaccins polysaccharidiques de groupe C actuellement disponibles ne soient pas susceptibles de produire chez les nourrissons et chez les jeunes enfants une concentration d'anticorps suffisamment élevée ou persistante pour justifier la vaccination systématique.

On ignore quelle est l'efficacité des vaccins antiméningococciques contre le portage de méningocoques. Au cours de l'essai clinique d'un vaccin de groupe A en Egypte en 1973-75, on a observé que le vaccin a réduit de plus de la moitié le taux de nouvelles infections par les méningocoques du groupe A (4,9 dans le groupe vacciné contre 12,0 dans le groupe témoin pour 1 000 mois-étudiant) durant les 3 mois qui ont suivi la vaccination.

#### 4.5. Durée de l'immunité après vaccination

La durée de l'immunité post-vaccinale n'est pas connue avec certitude. D'après les

données disponibles au sujet du vaccin du groupe A, une dose unique de vaccin administrée à des sujets âgés de plus de 2 ans procure une protection pendant 1 à 3 ans. L'étude effectuée en Finlande a montré que la persistance des anticorps à l'égard du polyside capsulaire des méningocoques de groupe A dépendait fortement de l'âge parmi les vaccinés âgés de 3 mois à 14 ans, qui ont été suivis pendant 3 ans après la vaccination. Chez les enfants de moins de 12 mois ou de 12 à 17 mois, qui ont reçu deux doses de vaccin, une importante réponse en anticorps a persisté 1 et 2 ans, respectivement.

Après une unique injection de vaccin de groupe A, une preuve statistiquement significative de l'immunité a persisté pendant un an seulement si le vaccin était administré à l'âge de 18 à 23 mois, pendant deux ans si le vaccin était administré à 2-3 ans, et pendant trois ans si l'enfant avait 4 ans ou plus au moment de la vaccination.

Il est probable qu'une première série de deux doses de vaccin à l'âge de 3 à 6 mois, suivie d'injections de rappel à 18 mois et 5 ans, procurerait une immunité durable contre la maladie épidémique et endémique due au groupe A.

Après vaccination par le groupe C, la persistance des anticorps s'est révélée très différente de celle qui a été observée avec le vaccin de groupe A. Tant chez les nourrissons que chez les enfants plus âgés, le déclin de la concentration des anticorps antiméningococciques du groupe C est beaucoup plus rapide que dans le cas des anticorps anti A. L'efficacité du vaccin polysidique de groupe C paraît être de courte durée, probablement d'un an au moins. Le vaccin semble contre-indiqué chez les nourrissons au dessous de 2 ans, en raison de " la paralysie " immunologique qu'il peut susciter, à savoir une capacité réduite de répondre à une deuxième dose administrée quelques mois plus tard. Néanmoins, ce vaccin peut être utilisé chez les sujets de plus de 2 ans pour combattre une épidémie due au groupe C. Il doit être administré sous forme d'une dose unique aussi vite que possible après le début de l'épidémie.

#### 4.6. Intérêt et stratégies vaccinales :

##### 4.6.1. Intérêt :

C'est à partir de 1968 que les vaccins polysaccharidiques ont fait leur entrée dans la prévention de la méningite : en 1970 premier succès en Afrique et en 1974 première campagne de vaccination de masse au Brésil (vaccin A + C).

Il existe des vaccins monovalents A, C ; bivalents A + C ; tétravalents A + C + Y + W 135 utilisés en 1982 aux U.S.A. Le choix des vaccins est fonction de la fréquence des sérogroupes dans chaque zone géographique, par exemple :

- C est fréquent aux U.S.A.
- B en Europe
- A et C en Afrique.

Des armes très efficaces sont dès maintenant disponibles, au moins vis-à-vis de la méningite épidémique. Encore faut-il les employer à bon escient, compte tenu des besoins épidémiologiques et des priorités de santé publique, et compte tenu de la modicité des moyens et des ressources. Une seule stratégie peut-être considérée maintenant comme opérationnelle : la vaccination de masse en situation épidémique. L'introduction de routine des vaccins méningococciques et éventuellement d'autres polysaccharides, méritent encore réflexion, et se heurtent à un certain nombre de difficultés.

#### 4.6.2. Place des vaccinations dans la lutte contre les méningites :

##### 4.6.2.1. Traitement curatif ou radical :

L'antibiothérapie curative a représenté jusqu'à présent l'arme principale. Elle est particulièrement efficace vis-à-vis des méningites méningococciques, surtout en période épidémique, puisqu'elle est capable, même sous une forme très simplifiée et peu coûteuse (injection intramusculaire unique de chloramphénicol en suspension huileuse à action prolongée) de réduire spectaculairement le taux de létalité (5 à 10 %). Encore faut-il pouvoir atteindre les malades et tenir compte de la résistance acquise du germe (notamment vis-à-vis des sulfamides). En ce qui concerne les méningites purulentes endémo-sporadiques, le traitement curatif, plus lourd et onéreux, a une efficacité plus limitée vis-à-vis des méningites non méningococciques et il est surtout probable qu'un grand nombre de malades, surtout en zone rurale échappe à toute possibilité diagnostique et thérapeutique (AUTRET et al, 1979 ; SALIOU et al, 1978 ; TRIAU et MERIEUX, 1979).

##### 4.6.2.2. Traitement préventif ou chimioprophylaxie ?

Parmi les actions, l'isolement des malades, bien que largement utilisé, n'est pas justifié en raison de la grande fragilité du germe dans le milieu extérieur. La chimioprophylaxie fait encore l'objet de discussion (REY et TRIAU, 1979 ; TRIAU et MERIEUX 1979). Son efficacité, même si elle est réelle, est limitée dans le temps, et le choix des antibiotiques à administrer doit tenir compte des risques de résistance acquise (et de sélection des souches résistantes) ainsi que des effets secondaires. Les macrolides, les cyclines à action prolongée, la rifampicine ont été proposées de préférence aux sulfamides retard. Quoiqu'il en soit, en dehors des circonstances particulières où l'on serait en mesure de l'appliquer aux sujets contacts ou à l'ensemble d'un foyer épidémique, il ne semble pas que l'on puisse recommander en Afrique la chimioprophylaxie comme mesure de routine. Son coût est d'ailleurs prohibitif (JATANOVIC et al, 1978). Quant aux immunoglobulines humaines (LAPEYSSONNIE, 1978), elles sont à plus forte raison inaccessibles. C'est dire l'intérêt considérable des vaccinations non seulement pour éviter ou maîtriser les épidémies, mais aussi pour contrôler et réduire l'endémie. L'idéal serait de pouvoir protéger les nourrissons dès l'âge de 3 mois.

#### 4.6.2.3. Vaccination de masse :

Arme indispensable contre la méningite épidémique, elle n'est opérationnelle qu'avec l'usage d'un injecteur sans aiguille et un conditionnement collectif du vaccin (50 doses), comme l'a montré la spectaculaire expérience brésilienne (NATHAN, 1977). La vaccination de masse occasionnelle en situation épidémique a fait la preuve de son efficacité dans d'autres pays comme en Finlande (MEKELA et PELTOLA, 1977), en Mongolie (JAMBO et al, 1974/75). Elle est dès à présent applicable en Afrique. Encore faut-il résoudre plusieurs problèmes préalables :

- l'alarme doit pouvoir être déclenchée à temps. Sachant le caractère explosif de beaucoup d'épidémies africaines, le pic épidémique avant lequel il est opportun d'intervenir peut-être atteint en quelques semaines. Cela suppose la mise en place et le bon fonctionnement d'un système de surveillance. La formule du rapport hebdomadaire, adressé par toutes les formations sanitaires, en usage dans les pays francophones d'Afrique Sud-Saharienne, est bien adaptée à ce type de surveillance.

- Bien entendu, il serait souhaitable que les cas déclarés (malades venus aux dispensaires, ou éventuellement visités à domicile) aient fait l'objet d'un diagnostic précis, basé sur la PL (LCR trouble) et sur un examen bactériologique direct positif (la culture étant plus souvent impraticable).

Comment définir la côte d'alerte d'après l'incidence hebdomadaire observée dans une formation sanitaire ?

La population réellement couverte par un centre de santé est difficile à définir et peut fluctuer en fonction de nombreux facteurs. Il n'y a pas de seuil épidémique cosmopolite : ainsi, une incidence annuelle de 30 pour 100.000 correspond à une année normale en Afrique Sahélienne et à une année épidémique dans la plupart des autres pays. LAPEYSSONNIE (1978) a proposé de déclencher l'alarme à un cas hebdomadaire pour 1.000 habitants, en précisant que ce seuil, établi dans la ceinture de la méningite, est surtout valable pour une petite communauté. A l'échelle d'une circonscription administrative couvrant une population de 100.000 personnes ou davantage, la côte d'alerte serait en réalité beaucoup plus faible, si l'on veut intervenir avant l'acmé de l'épidémie : elle pourrait être de l'ordre de 2 cas hebdomadaires pour 10.000 habitants.

Une autre façon de déclencher l'alerte épidémique serait de renoncer à définir un seuil absolu, et de s'en tenir à une augmentation anormale de l'incidence endémique habituelle, compte tenu de ses variations saisonnières. L'alerte pourrait être donnée, dans un système de surveillance, lorsque le nombre de cas observés sur l'ensemble des quatre semaines précédentes a dépassé le double des cas observés à la même période des années d'endémie normale.

Deux sérogroupes différents pouvant être en cause et conditionnant le choix du vaccin, il est utile à ce stade de savoir si l'épidémie menaçante est due au méningocoque A ou C. A côté de l'isolement et du groupage du germe, on peut identifier le séro groupe par contre

immunoélectrophorèse du L.C.R. Un dispositif transportable et utilisable sur le terrain, a été mis au point. En Afrique de l'Ouest une équipe spécialisée du centre MURAZ (Bobo-Dioulasso) peut se rendre sur place à la demande, pour effectuer rapidement cette identification (SALIOU et al, 1978) dans les régions dépourvues d'un laboratoire de référence. Si le sérotype responsable de l'épidémie ne peut être identifié, on peut utiliser un vaccin bivalent A + C, qui sera plus onéreux qu'un vaccin monovalent A ou C.

- La décision de la vaccination de masse peut alors être prise, en se donnant éventuellement un délai d'une semaine pour confirmer l'élévation anormale de l'incidence. Il faut aussitôt s'approvisionner en vaccin (mono ou bivalent) et programmer la campagne en fonction des moyens disponibles et des conditions régionales.

- Pour être aussi efficace que possible, la vaccination de masse devra être réalisée sans retard. Il faut compter une semaine environ entre la vaccination massive d'une localité et la chute de l'incidence, ce qui porte à 2 à 3 semaines l'intervalle séparant la décision du résultat.

#### 4.6.2.4. La vaccination de routine :

Elle pourrait se justifier dans les régions de forte endémie (20 cas annuels pour 100.000 habitants), c'est-à-dire dans les pays de la ceinture méningitique. Le problème est d'intégrer cette vaccination dans le calendrier en usage, en supposant que les polysaccharides puissent être associés aux autres vaccins. Le calendrier idéal pour le polysaccharide A, serait le suivant :

- 1ère injection = entre 3 - 9 mois
- 2ème injection = 18 mois - 3 ans
- 3ème et 4ème injections = à 5 - 6 ans et au milieu de l'âge scolaire.

Pour le polysaccharide C, 1ère injection à 18 mois.

En pratique, on sera bien obligé de tenir compte des moyens disponibles et du programme vaccinal existant. Si la vaccination des enfants est assurée par des campagnes périodiques confiées à des équipes mobiles, un passage annuel, vaccinant les enfants de 6 à 18 mois, pourrait suffire, et il serait opportun de le situer à la fin de l'année, avant la recrudescence saisonnière, malgré la persistance prolongée de l'immunité. Il faudra dans tous les cas employer le polysaccharide C.

La mise en route simultanée de la vaccination systématique des enfants de 5-6 ans serait utile. Il est permis de supposer qu'un tel programme, même simplifié à 2 inoculations (6-18 mois, 5-6 ans), pourrait non seulement réduire l'endémicité de base des méningocoques (MEKALA et PELTOLA, 1979), mais seuls les faits pourront confirmer l'efficacité, en fonction de la couverture vaccinale obtenue.

## **V. METHODOLOGIE**

Nous rappellerons dans ce chapitre la méthodologie de l'essai initial (Ag Iknane, 1988), avant de décrire les modalités du suivi épidémiologique et sérologique.

### **5.1 Lieu de l'étude**

L'étude s'est déroulée en 1988, dans une zone semi-rurale, à Koulikoro, Banamba et Kiban (2ème région administrative), située entre 50 et 150 Km de la capitale, Bamako (cf. carte en annexe).

### **5.2 Critères d'inclusion**

Les enfants en bonne santé apparente, sans antécédent de vaccination contre la fièvre jaune ou la méningite, ayant entre 12 et 60 mois ont été inclus dans l'étude, après l'obtention du consentement éclairé de leurs parents. Le poids et la taille de chaque enfant ont été mesurés pour établir un indice de l'état nutritionnel, par comparaison avec les normes anthropométriques du National Center for Health Statistic.

### **5.3 Randomisation et calendrier de vaccination**

Les enfants inclus furent répartis par tirage au sort dans quatre groupes A, B, C, et D recevant les vaccins suivants :

- groupe A : vaccin combiné Amaril-Méningo A+C, à J0 ;
- groupe B : vaccin bivalent méningococcique A+C à J0, vaccin Amaril à J45 ;
- groupe C : vaccin Amaril à J0, vaccin méningococcique A+C à J45 ;
- groupe D : vaccin bivalent méningococcique A+C dans le bras droit et vaccin Amaril dans le bras gauche, à J0.

### **5.4 Vaccins utilisés**

Trois différentes préparations vaccinales furent utilisées :

- Le vaccin Amaril : vaccin vivant atténué, souche 17D, exempt de leucose aviaire, préparation lyophilisée thermostable (Stamaril Pasteur®). Chaque dose (0,5 ml) du vaccin réhydraté contient au moins l'équivalent de 1000 DL 50 (souris).
- Le vaccin méningococcique A+C : vaccin polysidique purifié, lyophilisé de l'Institut Mérieux. Une dose de vaccin reconstitué contient au minimum 50 mcg de polyside A et 50 mcg de polyside C, dans un volume de 0,5 ml.
- Le vaccin combiné : vaccin trivalent qui contient dans le même lyophilisat la valence amarilée (thermostable, souche 17D, minimum de 1000 DL 50 souris/dose) et les valences anti-méningococciques A+C (minimum de 50 mcg/0,5 ml des polysides A+C).

Les trois préparations vaccinales furent conservées entre +2°C et +8°C, jusqu'au jour de leur administration et ont été injectées par voie sous-cutanée dans la région deltoïdienne, dans l'heure qui suivait leur réhydratation.

### 5.5 Surveillance clinique

Chaque enfant a été examiné par un médecin à deux reprises, 2 et 8 jours après vaccination, en vue de dépister les réactions locales aux sites d'injection (douleur, inflammation, induration) et les réactions générales (fièvre, éruption, malaise). Lors de la deuxième session vaccinale (J45), les mères ont été interrogées sur la survenue éventuelle d'effets secondaires imputables à la vaccination entre J8 et J45 et les enfants ont été examinés de nouveau.

### 5.6 Prélèvements sanguins et titrages sérologiques des anticorps

Àfin d'évaluer la réponse immunologique aux vaccinations, un prélèvement de 5 ml de sang veineux a été effectué à J0 et J45. Les sérums, séparés par centrifugation le même jour et conservés à -20 °C ont été expédiés aux laboratoires de Pasteur Vaccins et de l'Institut Mérieux pour le titrage des anticorps anti-amarils et anti-méningococciques.

Les anticorps anti-méningococciques ont été recherchés par radioimmunoassay (RIA), méthode mise au point par GOTSCHLICH et al. qui sert actuellement de référence. Les résultats sont exprimés en microgrammes de protéines anticorps par millilitre de sérum ( $\mu\text{g/ml}$ ). Un titre d'anticorps au moins égal à 2  $\mu\text{g/ml}$  est considéré comme protecteur.

### 5.7 Suivi sérologique

Un contrôle annuel des anticorps antiméningococciques a été effectué en juin 1988 et en juin 1989, dans le village de Kiban.

À chaque passage, deux groupes ont été considérés :

- d'une part, les enfants vaccinés en 1987, chez lesquels les anticorps antiméningococciques pré et post vaccinaux ont pu être déterminés,
- d'autre part, des enfants non vaccinés, de même âge et recrutés dans un village proche de Kiban, pour déterminer le titre des anticorps antiméningococciques naturellement acquis.

Les sérums ont été traités selon la même méthode employée en 1987 : centrifugation et isolement extemporanées, conservation à -20 °C, titrage des anticorps par RIA au laboratoire de l'Institut Mérieux.

### 5.8 Suivi épidémiologique

Une surveillance épidémiologique de routine est effectuée par la Division de l'Épidémiologie et de la Prévention (DEP). Celle-ci concerne les maladies à fort potentiel épidémique, telles que la rougeole, la fièvre jaune, le choléra et, bien évidemment, la méningite.

Un système de rapport hebdomadaire est rendu opérationnel, grâce à un réseau de communication radio spécifique à la DEP, et des rapports écrits viennent régulièrement les compléter.

De plus, à l'occasion des séances annuelles de prélèvement sanguin, une recherche rétrospective des cas de méningites a été réalisée auprès de tous les chefs de familles.

### 5.9 Traitement des données et analyses statistiques des résultats

Les données sont traitées sur un micro-ordinateur IBM-PC XT/AT de la cellule informatique de l'ENMP, à l'aide du logiciel EPIDEMIO mis au point par le Pr. DUFLO.

L'analyse descriptive des résultats sérologiques s'intéresse aux aspects suivants :

- pourcentage de sujets ayant des anticorps méningococciques égaux ou supérieurs au seuil de protection (2 µg/ml) ;
- moyenne géométrique (GMT) des anticorps méningococciques, en µg/ml de sérum ;
- facteur d'accroissement des anticorps méningococciques, défini par le rapport :

$$\frac{\text{anticorps postvaccinaux (J45)}}{\text{anticorps prévacinaux (J0)}}$$

- taux de séroconversion (pourcentage de sujets ayant un facteur d'accroissement  $\geq 2$ ) ;
- taux résiduel des anticorps méningococciques à l'année x, avec J45 = 100%, soit :

$$\frac{\text{anticorps résiduels à l'année x (88,89)}}{\text{anticorps postvaccinaux (J45)}} \times 100$$

L'analyse comparative recherche une relation entre la réponse immunitaire et la persistance des anticorps méningococciques du groupe A et du groupe C et :

- (i) l'âge de l'enfant au moment de la vaccination (en raison de l'imprécision de ce facteur, une analyse selon la taille est également développée) d'une part,
- (ii) le type de vaccination méningococcique bivalente A+C pratiquée (associée avec la fièvre jaune ou isolée) d'autre part.

Les tests statistiques de signification utilisés sont le test t de Student et le coefficient de corrélation, selon la nature des variables comparées. Le seuil de signification retenu est de 0,05. Ainsi, une probabilité d'indépendance de deux facteurs comparés, inférieure à 0,05 conduit à la conclusion d'une différence statistiquement significative

## **VI. RESULTATS**

### **6.1 Population étudiée**

Le tableau N° 4 rapporte le nombre d'enfants inclus et suivis de 1987 à 1989 :

**TABLEAU N° 4 : Répartition des enfants inclus et suivis à Kiban, de 1987 à 1989.**

ANNEE	YACCINES	TEMOINS
1987	194	24
1988	130	49
1989	110	32

**Groupes témoins** : en 1987, les 24 enfants témoins sont ceux vaccinés contre la fièvre jaune à J0 et contre la méningite à J45. En 1988 et en 1989, les groupes témoins ont été recrutés dans un village proche de Kiban, avec appariement sur l'âge et sur la taille des enfants vaccinés. Après le prélèvement sanguin, ces enfants ont reçu une dose de vaccin bivalent antiméningococcique A+C. Ils constituent de ce fait un point de comparaison entre l'immunité naturellement acquise et l'immunité vaccinale obtenue en 1987, mais ne peuvent faire l'objet d'une analyse longitudinale.

**Cohorte vaccinée** : parmi les enfants vaccinés en 1987, 54 d'entre eux, dont 28 garçons et 26 filles ont été assidus à tous les contrôles ; ils constituent ainsi une cohorte sur laquelle porte toutes nos analyses longitudinales. Les principales caractéristiques de cette cohorte sont décrites ci-dessous :

\* âge au moment de la vaccination :

- moins de 2 ans .....	25
- 2 ans ou plus .....	29

\* type de vaccin méningococcique administré :

- bivalent A+C seul .....	18
- bivalent A+C associé avec le vaccin amaril.....	36

\* le détail des anticorps méningococciques A et C figure en annexe II.

## 6.2 Réponses à la valence polysaccharidique A :

### 6.2.1 Résultats globaux :

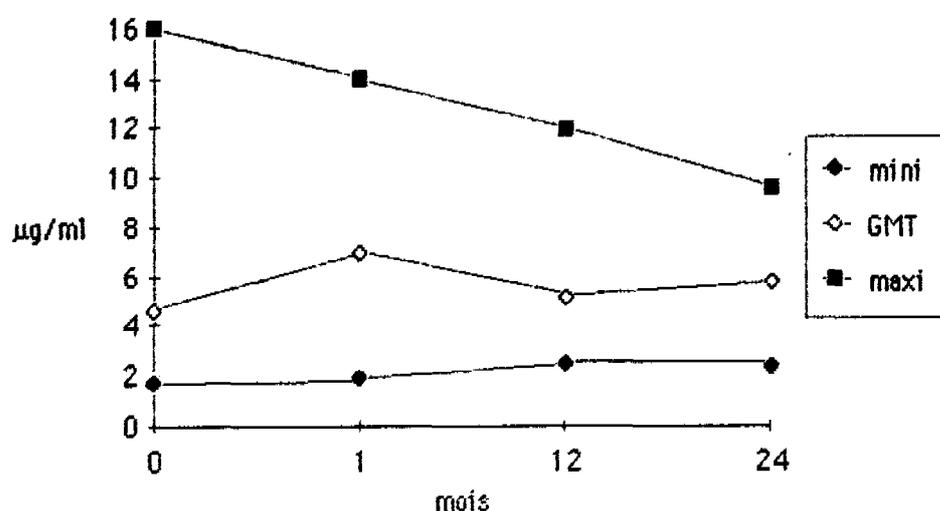
Avant vaccination, la quasi-totalité (98%) des enfants possèdent des anticorps égaux ou supérieurs à 2  $\mu\text{g/ml}$ . Un mois après, la réponse est peu démonstrative : le facteur d'accroissement est, en moyenne, de 1,64 ( $\pm 0,65$ ) et seulement 13 enfants sur les 54 vaccinés (24%) développent une séroconversion (facteur d'accroissement  $\geq 2$ ).

L'évolution des GMT, un et deux ans après la vaccination, suit une faible décroissance (graphique 1) ; tous les enfants gardent des anticorps au dessus du seuil protecteur (2  $\mu\text{g/ml}$ ) et la médiane (percentile 50) montre que les Ac persistent à plus de 5  $\mu\text{g/ml}$  pour 50% d'entre eux.

**TABLEAU N° 5 :** Evolution des anticorps méningococciques A (cohorte de 54 enfants vaccinés).

Anticorps méningococciques A	$\geq 2 \mu\text{g/ml}$ %	GMT $\mu\text{g/ml}$	mini. $\mu\text{g/ml}$	maxi $\mu\text{g/ml}$	Percentiles ( $\mu\text{g/ml}$ )				
					10	25	50	75	90
Avant vaccination (J0)	98%	4,65	1,7	16	3,25	3,95	4,65	5,34	6,04
+ 1 mois (1987)	98%	6,98	1,9	14	4,25	5,34	6,55	9,34	12,00
+ 12 mois (1988)	100%	5,19	2,5	12	4,04	4,34	5,14	6,44	7,14
+ 24 mois (1989)	100%	5,76	2,4	9,6	4,76	5,20	5,76	6,37	7,32

**GRAPHIQUE 1 :** Evolution des anticorps anti méningococciques A (d'après les données du tableau N° 5)



**TABEAU N° 6 : Anticorps méningococciques A résiduels 1 et 2 ans après vaccination, en % de la réponse initiale, avec J45=100%. (cohorte de 54 enfants vaccinés)**

Anticorps méningococciques A	Moyenne	mini.	maxi	Percentiles				
				10	25	50	75	90
+ 12 mois (1988)	78,5	40	193	48,4	60,7	73,1	86,9	105,4
+ 24 mois (1989)	86,8	40	140	49,5	61,7	90,0	106,0	118,0

A partir des données du tableau N° 6, on constate que les anticorps méningococciques A se maintiennent en moyenne à hauteur de 78,5% de la réponse initiale, un an après la vaccination et à hauteur de 86,8%, deux ans après. La distribution des percentiles montre que seulement 10% des enfants ont leurs anticorps réduits de moitié et 10% à 25% ont des anticorps inchangés ou même augmentés par rapport à la réponse primaire.

#### 6.2.2 Résultats selon l'âge

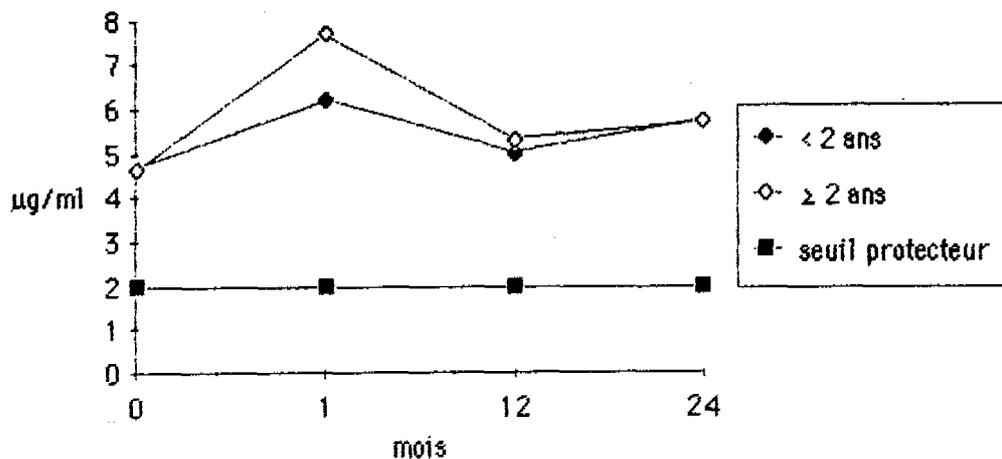
L'évolution comparative des GMT selon l'âge au moment de la vaccination ne montre aucune différence significative dans la réponse primaire et la persistance des anticorps méningococciques A (tableau N° 7). Il faut cependant nuancer ce résultat statistique en remarquant que la réponse primaire est à la limite du seuil de signification ( $p=0,052$ ).

Compte tenu de l'imprécision de l'état-civil en milieu rural, une recherche de corrélation entre la taille et les anticorps a été réalisée et aboutit aux mêmes résultats.

**TABLEAU N° 7** : Evolution des anticorps méningococciques A selon l'âge et la taille.  
(cohorte de 54 enfants vaccinés)

Anticorps méningococciques A	< 2 ans GMT ( $\mu\text{g/ml}$ ) n=25	$\geq$ 2 ans GMT ( $\mu\text{g/ml}$ ) n=29	Test de Student	Corrélation entre Taille (cm) et GMT ( $\mu\text{g/ml}$ )	
				coeff. r	p
Avant vaccination (J0)	4,68	4,62	p=0,89	-0,15	0,27
+ 1 mois (1987)	6,23	7,70	p=0,052	0,24	0,07
+ 12 mois (1988)	5,02	5,33	p=0,42	0,25	0,06
+ 24 mois (1989)	5,77	5,74	p=0,92	0,07	0,59

**GRAPHIQUE II** : Evolution des anticorps méningococciques A selon l'âge.  
(d'après les données du tableau N° 7)



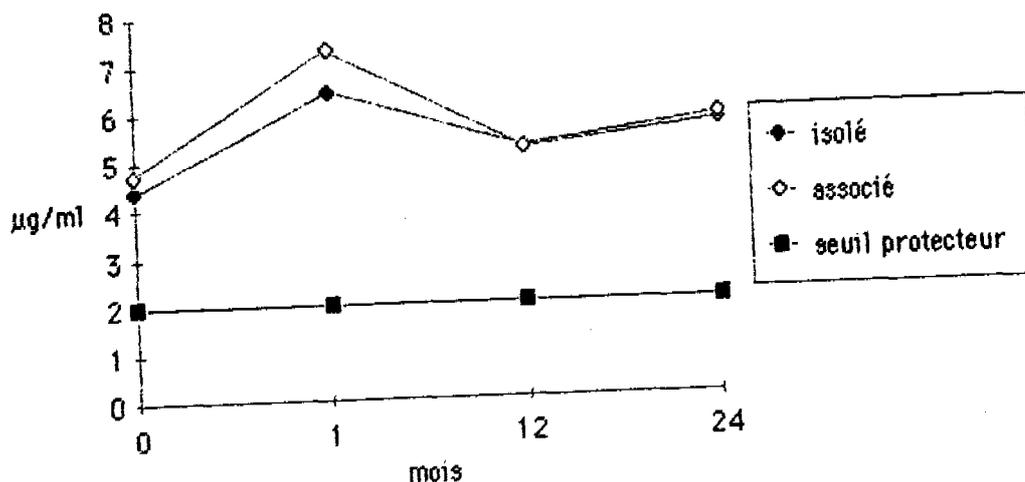
### 6.2.3 Résultats selon le type de vaccination

On observe la même réponse primaire et le même niveau de persistance des anticorps méningococciques A pendant deux années consécutives à la vaccination, qu'elle soit réalisée de façon isolée ou associée avec le vaccin amaril, comme le montre clairement les données du tableau N° 8, illustrées par le graphique III.

**TABLEAU N° 8** : Evolution des anticorps méningococciques A selon le type de vaccination.  
(cohorte de 54 enfants vaccinés)

Anticorps méningococciques A	Vaccination isolée (n=18)	Vaccination associée FJ (n=36)	Test de Student
Avant vaccination (J0)	4,43	4,76	p=0,52
+ 1 mois (1987)	6,42	7,27	p=0,28
+ 12 mois (1988)	5,16	5,20	p=0,93
+ 24 mois (1989)	5,70	5,78	p=0,79

**GRAPHIQUE III** : Evolution des anticorps méningococciques A selon le type de vaccination.  
(d'après les données du tableau N° 8)



#### 6.2.4 Comparaison avec les enfants témoins

La différence observée un mois après vaccination (réponse primaire) est flagrante entre les GMT des enfants vaccinés (8,17 µg/ml) et celle des enfants témoins (4,79 µg/ml).

En 1988, 12 mois après vaccination, on ne trouve pas de différence significative ( $t=0,70$  ;  $p=0,47$  pour  $ddl=178$ ) entre les GMT des 2 groupes.

En 1989 par contre, soit 2 ans après, la GMT des enfants vaccinés (6,08 µg/ml) s'avère significativement supérieure à celle des enfants témoins (5,41 µg/ml), avec  $t=2,72$  et  $p=0,007$  pour  $ddl=141$ .

**TABLEAU N° 9 : Evolution des anticorps méningococciques A chez les enfants vaccinés et les enfants témoins. (analyse transversale)**

SEROGROUPE A	YACCINES	TEMOINS
<i>Avant vaccination (1987)</i>		
Nombre d'enfants examinés	194	24
≥ 2 µg/ml (%)	192 (99%)	24 (100%)
GMT	4,53	4,4
<i>+ 1 mois (1987)</i>		
Nombre d'enfants examinés	189	24
≥ 2 µg/ml (%)	188 (99%)	24 (100%)
GMT	8,17	4,79
<i>+ 12 mois (1988)</i>		
Nombre d'enfants examinés	130	49
≥ 2 µg/ml (%)	130 (100%)	49 (100%)
GMT	5,41	5,21
<i>+ 24 mois (1989)</i>		
Nombre d'enfants examinés	110	32
≥ 2 µg/ml (%)	110 (100%)	32 (100%)
GMT	6,08	5,41

### 6.3 Réponse à la valence polysaccharidique C :

#### 6.3.1 Résultats globaux :

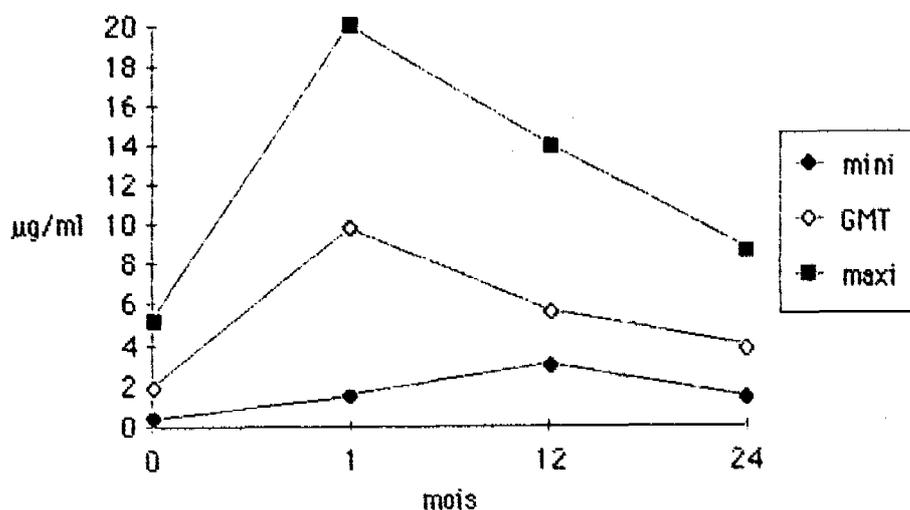
Le niveau de l'immunité prévaccinale est nettement plus bas que pour le méningocoque A, avec 44% d'enfants porteurs d'Ac  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ . La réponse primaire, évaluée un mois après la vaccination est franche : le facteur d'accroissement moyen en anticorps est important mais très variable, de l'ordre de 8,38 ( $\pm 6,3$ ) et le taux de séroconversion (facteur d'accroissement  $\geq 2$ ) intéresse 49 enfants sur les 54 vaccinés (90,7%).

Par contre, la décroissance des anticorps est plus marquée, comme le montrent les données du tableau N° 10 et le graphique IV.

**TABEAU N° 10 : Evolution des anticorps méningococciques C (cohorte de 54 enfants vaccinés)**

Anticorps méningococciques C	$\geq 2$ $\mu\text{g/ml}$ %	GMT $\mu\text{g/ml}$	mini. $\mu\text{g/ml}$	maxi. $\mu\text{g/ml}$	Percentiles ( $\mu\text{g/ml}$ )				
					10	25	50	75	90
Avant vaccination (J0)	44%	1,9	0,4	5,2	1,71	1,71	1,71	2,60	3,49
+ 1 mois (1987)	98%	9,8	1,5	89,0	3,68	5,43	8,93	15,93	28,18
+ 12 mois (1988)	100%	5,6	3,0	14,0	3,51	3,96	5,56	7,43	11,02
+ 24 mois (1989)	98%	3,8	1,4	8,7	2,90	3,20	3,79	4,02	5,80

**GRAPHIQUE IV : Evolution des GMT<sub>C</sub> (d'après les données du tableau N° 10)**



**TABLEAU N° 11 : Anticorps méningococciques C résiduels un et deux ans après vaccination en % de la réponse initiale, avec J45=100%. (cohorte de 54 enfants vaccinés)**

Anticorps méningococciques C	Moyenne	mini.	maxi	Percentiles				
				10	25	50	75	90
+ 12 mois (1988)	70,2	13,3	269	27,0	34,7	57,8	91,0	124,0
+ 24 mois (1989)	46,6	8,0	162	16,4	25,7	39,7	62,9	75,4

Les données du tableau N° 11 confirment la réduction des anticorps du séro groupe C :

- En 1988, soit un an après vaccination, ceux-ci se maintiennent en moyenne à 70,2% des titres initiaux (médiane à 57,8%) ;
- En 1989, les anticorps accusent en moyenne une réduction de plus de 50% de la réponse primaire (médiane à 39,7%).

### 6.3.2 Résultats selon l'âge :

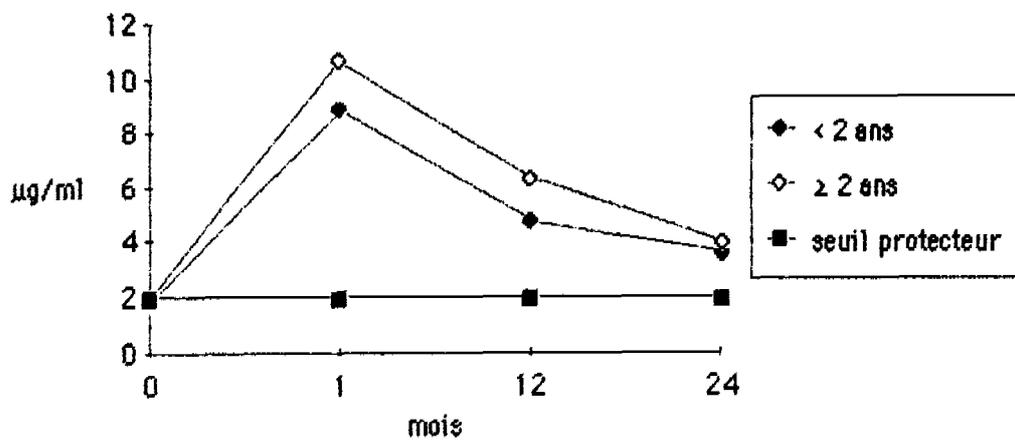
Si la réponse primaire en anticorps méningococciques C ne paraît pas liée à l'âge des enfants au moment de la vaccination, la décroissance au cours de la première année est significativement plus rapide avant 2 ans ( $p=0,008$ ) puis se rejoint à un niveau équivalent lors de la deuxième année (tableau N° 12 et graphique V).

La recherche de corrélation entre la taille et les anticorps confirme ces résultats.

**TABEAU N° 12** : Evolution des anticorps méningococciques C selon l'âge et la taille.  
(cohorte de 54 enfants vaccinés)

Anticorps méningococciques C	< 2 ans GMT ( $\mu\text{g/ml}$ ) n=25	$\geq 2$ ans GMT ( $\mu\text{g/ml}$ ) n=29	Test de Student	Corrélation entre Taille (cm) et GMT ( $\mu\text{g/ml}$ )	
				coeff. r	p
Avant vaccination (J0)	1,86	1,93	p=0,76	-0,14	0,91
+ 1 mois (1987)	8,90	10,68	p=0,41	0,23	0,08
+ 12 mois (1988)	4,75	6,36	p=0,008	0,42	0,001
+ 24 mois (1989)	3,62	3,95	p=0,30	0,22	0,10

**GRAPHIQUE Y** : Evolution des GMT<sub>C</sub> selon l'âge (d'après les données du tableau N° 12)



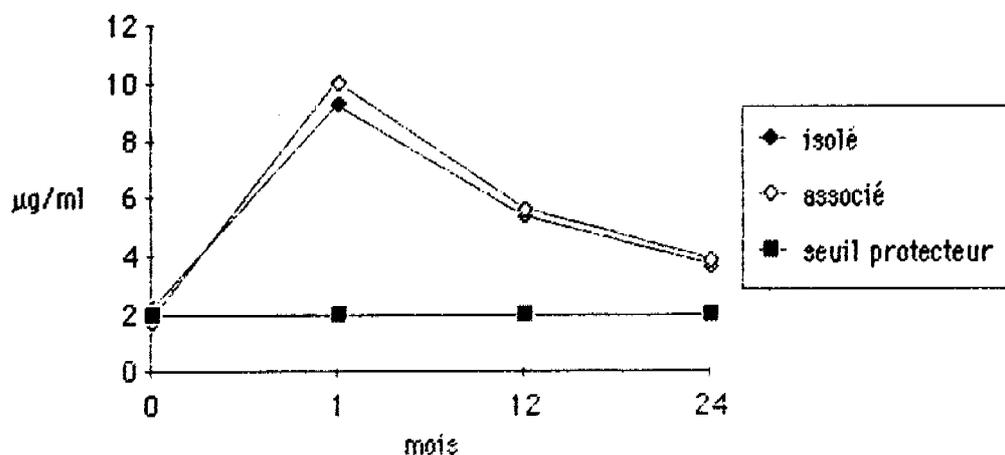
### 6.3.3 Résultats selon le type de vaccination

De même que pour le polysaccharide A, l'association avec le vaccin amaril ne modifie ni la réponse primaire ni la persistance des anticorps méningococciques C (tableau N° 13 et graphique YI).

**TABLEAU N° 13** : Evolution des anticorps méningococciques C selon le type de vaccination.  
(cohorte de 54 enfants vaccinés)

Anticorps méningococciques C	Vaccination isolée (n=18)	Vaccination associée FJ (n=36)	Test de Student
Avant vaccination (J0)	2,17	1,78	p=0,16
+ 1 mois (1987)	9,28	10,09	p=0,72
+ 12 mois (1988)	5,39	5,64	p=0,70
+ 24 mois (1989)	3,68	3,85	p=0,61

**GRAPHIQUE YI** : Evolution des GMT<sub>C</sub> selon le type de vaccination (d'après les données du tableau N° 13)



#### 6.3.4 Comparaison avec les enfants témoins :

La réponse primaire au vaccin polysaccharidique A+C est également très nette par comparaison avec les enfants témoins (GMT de 10,56  $\mu\text{g/ml}$  versus 2,05  $\mu\text{g/ml}$ ).

Il est cependant plus intéressant de noter que, malgré une décroissance prononcée des anticorps vaccinaux, ceux-ci restent significativement plus élevés que les anticorps naturels, aussi bien en 1988 ( $t=4,09$  ;  $p < 0,001$  avec  $ddl=178$ ) qu'en 1989 ( $t=2,12$  ;  $p=0,04$  avec  $ddl=141$ ).

Enfin, il convient de signaler deux enfants dont les Ac sont devenus inférieurs au seuil protecteur (2  $\mu\text{g/ml}$ ) en 1989, soit deux ans après vaccination. Dans les deux cas, il s'agit d'enfants de sexe masculin, dont l'âge à l'inclusion est estimé à 5 ans (taille > 115 cm), ayant reçu un vaccin combiné amari-polysaccharides A+C. Le bilan sérologique montre une faible réponse initiale : 1,5  $\mu\text{g/ml}$  (J0), 1,5  $\mu\text{g/ml}$  (J45), 3,7  $\mu\text{g/ml}$  (+12 mois), 1,4  $\mu\text{g/ml}$  (+24 mois) dans le premier cas et 1,7  $\mu\text{g/ml}$  (J0), 2,6  $\mu\text{g/ml}$  (J45), non titré (+12 mois), 1,6  $\mu\text{g/ml}$  (+24 mois) dans le deuxième cas.

**TABLEAU N° 14 :** Evolution des anticorps méningococciques C chez les enfants vaccinés et les enfants témoins. (analyse transversale)

SEROGROUPE C	YACCINES	TEMOINS
<i>Avant vaccination (1987)</i>		
Nombre d'enfants examinés	194	24
$\geq 2 \mu\text{g/ml}$ (%)	93 (48%)	9 (37,5%)
GMT	1,90	1,81
<i>+ 1 mois (1987)</i>		
Nombre d'enfants examinés	189	24
$\geq 2 \mu\text{g/ml}$ (%)	184 (97%)	9 (37,5%)
GMT	10,56	2,05
<i>+ 12 mois (1988)</i>		
Nombre d'enfants examinés	130	49
$\geq 2 \mu\text{g/ml}$ (%)	130 (100%)	49 (100%)
GMT	5,67	4,19
<i>+ 24 mois (1989)</i>		
Nombre d'enfants examinés	110	32
$\geq 2 \mu\text{g/ml}$ (%)	108 (98%)	32 (100%)
GMT	3,95	3,44

## 6.4 Surveillance épidémiologique

### 6.4.1 Analyse des données de la Division de l'Epidémiologie et de la Prévention :

Basée sur la notification des cas, par un réseau de poste émetteur récepteur (opérationnel depuis 1987), et par des rapports mensuels, l'évolution des tendances de la MCSm pour l'ensemble du pays est représentée sur la figure page suivante : le Mali a subi une vague épidémique en 1981-1982 (séro-groupe A prédominant) et, depuis lors jusqu'en 1989, connaît une situation endémo-sporadique.

L'analyse des données étant pour l'instant agrégée au niveau régional, cette source d'information ne permet pas de tirer des conclusions focalisées sur un cercle et, a fortiori, sur le village où s'est déroulée notre étude. Nous joignons néanmoins en annexe III les éléments de surveillance épidémiologique de 1989, portant sur la 2ème Région administrative de Koulikoro, à laquelle appartient le cercle de Banamba et le village de Kiban.

En 1990, entre le mois de mars et celui d'avril, une épidémie de MCSm du groupe C, survenue dans les régions de Koulikoro et de Ségou, a été bien investiguée par les équipes nationales et régionales de la D.E.P. Les principales caractéristiques de cette épidémie sont résumées ci-dessous (S. MANONCOURT, communication orale, séance du groupe EPITER du 29 mai 1990) :

- le nombre total de cas déclarés entre janvier et avril 1990 (562) ne permet pas de soupçonner l'existence d'une épidémie, comparativement à ceux déclarés pendant la même période en 1989 (569). Ce n'est que l'analyse sous-régionale de la répartition des cas dans l'espace qui met en évidence des foyers épidémiques très localisés, confirmant en cela l'intérêt majeur de la triade bien connue des épidémiologistes : temps - lieux - personnes !
- dans la région de Koulikoro, l'arrondissement central est le seul concerné du cercle de Kolokani, situé à 80 Km à l'Ouest de Kiban, avec un taux d'attaque de 172 p. 100.000 hbts, et, dans le cercle de Dioila, l'arrondissement de Fana, situé à plus de 150 Km au Sud-Est de Kiban, est touché avec un taux d'attaque de 38 p. 100.000 hbts.
- dans la 4ème région, moins sévèrement touchée, deux foyers sont identifiés, l'un dans le cercle de Baraouéli (TA=18 p. 100.000 hbts) et l'autre, dans celui de Ségou (TA=14,5 p. 100.000 hbts).
- les 5-14 ans représentent la cible préférentielle de l'épidémie, avec 64% à 86% de l'ensemble des cas selon les foyers.
- la létalité varie de 7,3% à 20,3% selon les foyers, avec un taux moyen de 14,6%.
- le méningocoque C en cause apparaît sensible au chloramphénicol et à l'ampicilline, mais résistant aux sulfamides.

- Une campagne de vaccination par polysaccharides bivalents A+C est rapidement instaurée et 95.000 doses au total sont administrées. La survenue inattendue de pluies exceptionnellement précoces, atténuant le climat très sec qui prévalait à cette période, a peut-être contribué à la vaccination de masse pour circonscrire l'épidémie et écarter tout danger d'extension, selon les données recueillies fin avril 1990.

#### 6 4.2 Recherche rétrospective des cas de MCSm

A l'occasion de nos passages annuels en 1988 et en 1989 dans le village de Kiban, nous avons recherché rétrospectivement tous les cas de maladie pouvant faire évoquer une MCSm et tous les cas de décès survenus chez les enfants inclus dans l'étude.

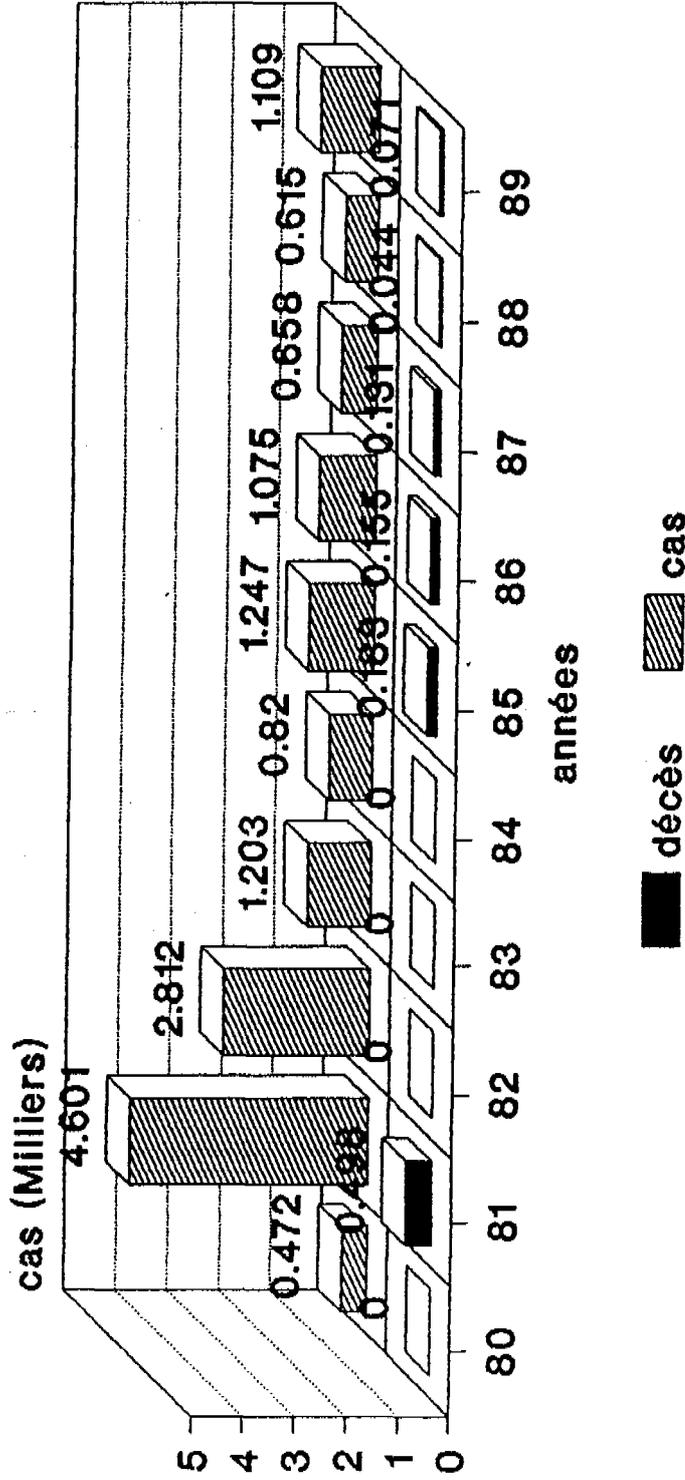
8 cas de convulsions fébriles ont été ainsi identifiés, dont deux décès. Tous ces épisodes sont apparus pendant le deuxième semestre de l'année considérée (5 cas en 1988 et 3 cas en 1989). Cette saisonnalité suggère fortement une étiologie palustre

14 décès sont à déplorer, mais restent en conformité avec un taux de mortalité juvénile de 40 p. 1000 admis au Mali, qui permet de calculer la survenue probable de 16 décès parmi les 200 enfants recrutés à Kiban, pendant les deux années de suivi.

L'interrogatoire des parents sur les circonstances du décès fait ressortir les hypothèses diagnostiques suivantes : gastro-entérite dans 6 cas, broncho-pneumopathie dans 3 cas, convulsions fébriles dans 2 cas, cause indéterminée dans 3 cas.

En conclusion, la recherche rétrospective des cas de MCSm dans le village vacciné s'est avérée négative.

# EVOLUTION DES TENDANCES MENINGITE CAS ET DECES MALI 1980-1989



Division Epidémiologie & Prévention  
Absence de données de décès pour  
les années 80, 82, 83 et 84



## **7- DISCUSSION ET CONCLUSION**

### **7.1 Réponses au vaccin polysaccharidique A**

L'efficacité du vaccin antiméningococcique du groupe A est bien établie depuis une vingtaine d'années, par des essais cliniques multicentriques, en Finlande et en Afrique [34,50], montrant un taux d'efficacité de l'ordre de 90%.

Cependant, plusieurs auteurs constatent une réponse et une durée de protection inversement proportionnelle à l'âge des enfants au moment de la vaccination.

Reingold et al. [38] au Burkina Faso, dans une étude rétrospective cas/témoin au cours d'une épidémie de MCSm du groupe A en 1985, trouvent une efficacité de 100%, 74% et 67% respectivement 1, 2 et 3 ans après vaccination dans le groupe d'enfants âgés d'au moins 4 ans au moment de l'immunisation, contre 85%, 52% et 8%, chez les enfants vaccinés avant l'âge de 4 ans.

La chute rapide de la protection chez les enfants les plus jeunes est probablement en rapport avec leur faible réponse immunitaire ; selon Williamson [51], le paludisme interférerait à la fois sur la réponse primaire et sur la persistance des anticorps. Kayhty et al. [24] trouvent pour leur part que, trois ans après l'immunisation, les titres d'anticorps des enfants vaccinés avant l'âge de 4 ans ne diffèrent pas de ceux des enfants témoins non vaccinés.

Dans cette étude, nous n'avons pas constaté de décroissance rapide des anticorps méningococciques du groupe A : deux ans après vaccination, la moitié des enfants n'avaient perdu que 10% de leurs anticorps, la totalité avaient des titres supérieurs au seuil protecteur et la GMT restait significativement supérieure à celle du groupe témoin non vacciné.

### **7.2 Réponses au vaccin polysaccharidique C**

C'est à l'équipe du Walter Reed Institute for Medical Research de l'armée américaine, à Bethesda, que revient le mérite d'avoir réexaminé le problème de l'immunologie méningococcique, à l'occasion de plusieurs publications fondamentales [12, 13, 15, 16].

Dès 1969, un essai vaccinal du polyside C, portant sur plus de 10.000 recrues de l'armée américaine, démontre son excellente efficacité (90%) et aboutit à la quasi-extinction des cas de MCSm du groupe C.

Au cours d'une épidémie sulfamido-résistante, à São Paulo (Brésil), la vaccination a été capable de prévenir la maladie dans 75% des cas chez des enfants âgés de 24 à 35 mois, mais aucune protection n'a été notée chez les nourrissons âgés de 6 à 23 mois [10].

Des études récentes ont été consacrées à la réponse immunitaire des jeunes enfants, obtenue avec un vaccin tétravalent ACYW135 :

Lepow et al. [27] trouvent qu'entre 2 et 5 ans, les enfants répondent mieux aux groupes Y et W135 qu'aux groupes A et C. À partir de 9 ans, les réponses sont égales ou supérieures à 80% pour les 4 groupes mais, avant cet âge, ils notent une chute rapide des anticorps, de l'ordre de 70% à 80% un an après vaccination.

Peltola et al. [35] immunisent des enfants âgés de 6 à 24 mois avec un vaccin tétravalent ACYW135, à raison de 30 µg par séro groupe (avec une dose de rappel 3 mois après chez les enfants de moins d'un an). Plus de 90% répondent avec des anticorps bactéricides du groupe A tandis que la réponse au polysaccharide C est plus dépendante de l'âge : 80% à 100% de réponse entre 18 et 24 mois contre 50% avant 18 mois. Un an après vaccination, ils observent chez les nourrissons vaccinés avant leur premier anniversaire, une chute rapide des anticorps bactéricides qui ne diffèrent pas de ceux des enfants non vaccinés du même âge. En cas de vaccination précoce avant l'âge de un an, les auteurs recommandent d'administrer une deuxième dose à trois mois d'intervalle.

La réponse primaire au polysaccharide C que nous avons observée paraît excellente (taux de séroconversion de 90%) et indépendante de l'âge, comme cela a été déjà montré dans l'étude initiale [21, 46]. L'évolution des anticorps méningococciques C accuse une décroissance plus marquée que pour le groupe A : deux ans après la vaccination, les Ac résiduels se situent en moyenne à 46,6% de la réponse primaire. Chez les enfants âgés de moins de 24 mois, la décroissance est plus marquée au cours de la première année, puis rejoint celle des enfants plus âgés, deux ans après vaccination. Comparativement aux enfants témoins non vaccinés, les GMT restent significativement plus élevées et, deux ans après la vaccination, 98% des enfants conservent des Ac supérieurs au seuil de protection.

Cependant, ces résultats ne portent que sur un recul de deux années et mériteraient d'être confirmés par un suivi d'au moins une année supplémentaire.

### 7.3 Evaluation du risque épidémique

Au Mali, la toute récente épidémie de MCSm du groupe C vient de rappeler aux responsables de la Santé Publique que cette affection constitue une menace permanente pour la population et réactualise les questions qui se posent encore à propos des facteurs de risque.

Dans un article de fond, Schwartz et al. [44] passent en revue les différents facteurs individuels déterminant l'apparition d'une méningite à méningocoque, en considérant trois phases : l'exposition à un porteur sain, la transmission du germe et enfin, l'alternative entre le portage ou la maladie.

**7.3.1 Phase I - Exposition** : Le réservoir naturel de méningocoques étant strictement humain, l'exposition ne peut se faire qu'au contact d'un porteur sain. Ceci revient à considérer le taux de portage dans la population. Une étude nigériane [5] a montré que la prévalence du portage du méningocoque A était relativement bas, mais que la prévalence des sujets porteurs d'anticorps spécifiques était très élevée, traduisant ainsi une forte incidence des contacts malgré la durée moyenne de portage asymptomatique du germe relativement courte, estimée à un mois.

Schartz conclut que le taux de portage est le plus élevé chez les enfants d'âge scolaire, les adultes jeunes, et dans les groupes socio-économiques défavorisés. Il n'y a pas nécessairement de correspondance de groupe entre le portage et la maladie et, dernier point important à relever, il n'y a pas de variation saisonnière dans le portage asymptomatique de méningocoque, contrairement à ce qui s'observe classiquement dans l'émergence des cas de maladie [44].

**7.3.2 Phase II - Transmission** : Elle est réalisée lorsqu'un sujet sain inhale des particules infectantes (gouttelettes de Pflugge) émises par un porteur, à l'occasion de quintes de toux ou d'éternuements. Ces conditions, nécessitant un contact rapproché entre le contaminant et le contaminé, sont favorisées par :

- \* la promiscuité, qui augmente la fréquence du contact ;
- \* une infection des voies respiratoires supérieures du porteur, génératrice de toux ;
- \* des facteurs climatiques contribuant à la résistance du germe dans le milieu extérieur. Au Burkina Faso et au Mali, une étude a montré une plus grande concentration de bactéries vivantes pendant la saison sèche que pendant la saison des pluies [11].

Le rôle des facteurs immunitaires restent encore non élucidé : la présence d'anticorps spécifiques de groupe ne modifierait pas le taux de portage.

**7.3.3 Phase III - Evolution : porteur asymptomatique ou malade ?** Les facteurs faisant pencher la balance vers l'une ou l'autre de ces issues sont encore obscurs.

La rapidité de l'expression pathogène du méningocoque est étonnante : parmi 36 cas de méningite du groupe C, 31 (86%) avaient des cultures nasopharyngées négatives 15 jours avant de tomber malade, et même la veille pour quatre d'entre eux (d'après Edwards & al. Scand.J.Infect.Dis., 1987, 9 : 105-110).

La présence d'anticorps bactéricides spécifiques de groupe, obtenus par la vaccination, est probablement le facteur préventif le plus important [44].

L'immunité naturelle explique en partie les taux d'attaques les plus élevés, en période interépidémique, chez les plus jeunes enfants dépourvus d'anticorps maternels et ayant un système immunitaire encore incompetent. Le contact avec *Neisseria lactamica* ou d'autres

bactéries ayant une antigénicité croisée avec les méningocoques pourrait assurer l'acquisition d'anticorps protecteurs. Mais cette hypothèse est en contradiction avec les tranches d'âge les plus touchées au cours des épidémies (5-20 ans). Une autre hypothèse suggère que l'activité des anticorps bactéricides pourrait être bloquée par des Ig A produites par d'autres souches de méningocoque, voire même par des bactéries entériques ou respiratoires ayant une antigénicité croisée (d'après Griffiss & coll. Rev. Infect. Dis., 1982, 4:159-172). En conséquence, l'apparition d'épidémie de MCSm serait un reflet de la transmission de ces germes à immunité croisée dans la population cible.

L'état des muqueuses pharyngée et respiratoire du sujet réceptif est également important à considérer :

- les infections virales des voies aériennes supérieures altèrent la muqueuse et favorisent l'implantation des méningocoques. Dans un article paru dans le New England Journal of Medicine (1972, 287 : 5-9), Young et al. montrent que le portage et l'apparition d'une MCS étaient significativement plus élevés chez les sujets atteints d'une virose ORL ou respiratoire, malgré un taux d'exposition similaire entre les patients avec et sans infection virale.
- les conditions climatiques, en particulier la sécheresse, entraînent une irritation chronique de la muqueuse pharyngée et, au Nigéria, Greenwood et al. [19] mentionnent une association significative entre le nombre de cas de méningite et l'Harmattan. Cette observation est à rapprocher de la rapide extinction des foyers épidémiques du Mali en 1990, survenant après une vaccination de masse, mais aussi après les premières pluies providentielles.
- dans le même ordre d'idée, le tabagisme a été incriminé comme facteur de risque de développer une MCSm.

Les caractéristiques liées au type de méningocoque interviennent également. Aux différents sérogroupes correspondent des modèles épidémiologiques différents ; le séro groupe A est classiquement considéré comme le plus épidémiogène et, à l'intérieur de chaque séro groupe, certaines souches sont plus impliquées que d'autres.

Le rôle de la promiscuité dans le déterminisme de la maladie est difficile à préciser car ce facteur intervient en amont, dans l'exposition et dans la transmission. Cependant, le taux de porteurs sains dans l'entourage immédiat d'un malade est approximativement multiplié par trois, alors que le taux d'attaque secondaire, parmi les membres d'une famille hébergeant un malade, est parfois multiplié par cent [44]. Cette constatation suggère une accumulation de plusieurs facteurs de risque au sein de la famille, sans écarter la possibilité d'une plus grande susceptibilité aux méningocoques, d'origine génétique.

**7.3.4 Facteurs déterminants l'apparition d'une épidémie** - Une épidémie étant la concentration de cas dans le temps et dans l'espace, Schwartz recherche dans les facteurs individuels de risque ceux qui peuvent être à l'origine d'une épidémie.

La prévalence des porteurs sains n'étant pas corrélée au taux d'attaque de la MCS et n'augmentant pas significativement au cours des épidémies, les facteurs de risque épidémique sont probablement liés à ceux qui, après la transmission du germe, affectent la balance entre portage asymptomatique et développement de la maladie (troisième phase). Ils peuvent être classés en deux groupes :

- les facteurs nécessaires mais pas suffisants pour déclencher, à eux seuls, une épidémie tels que l'immunité collective, les conditions climatiques, les conditions socio-économiques et la transmission d'une souche virulente de méningocoque.

Bien qu'aucune donnée longitudinale ne permette de décrire les modifications dans le temps de l'immunité antiméningococcique, le déclin des anticorps spécifiques de groupe au sein d'une collectivité paraît nécessaire à l'éclosion d'une épidémie [44]. En Gambie [19] et en Finlande [23], les cas de MCS survenus au cours d'une épidémie ont été exceptionnellement observés chez des sujets possédant des titres d'anticorps protecteurs.

- les facteurs déclenchants (starter) qui, associés aux facteurs précédents, font basculer une collectivité dans une situation épidémique tels qu'une sécheresse exceptionnelle et surtout, une épidémie d'infections ORL ou des voies respiratoires.

#### 7.4 Place de la vaccination dans la stratégie de lutte contre les MCS

Lors d'une conférence-atelier tenue en 1982 à Bobo Dioulasso (doc. OMS BAC, CSM/82.8) les éléments cardinaux de la lutte contre les MCS en Afrique de l'Ouest ont été résumés en trois points :

- surveillance épidémiologique des cas ;
- réduction de la létalité par la mise en oeuvre d'un traitement précoce ;
- vaccination de "circonstance", soit en urgence, au début d'une épidémie, pour circonscrire les foyers, soit à titre préventif d'une épidémie attendue, en visant la population la plus à risque.

Deux autres stratégies vaccinales ont été écartées lors de cette conférence :

- la vaccination indiscriminée de toute la population, en raison de son coût prohibitif ;
- l'intégration des vaccins polysaccharidiques dans le PEV : tranches d'âge concernées différentes, faible efficacité avant 24 mois, manque d'informations sur les possibilités d'association vaccinale.

Rey et Triau ont particulièrement détaillé les avantages et inconvénients respectifs de la vaccination de circonstance et de routine [39] :

- La vaccination de circonstance est une mesure d'urgence dont le but est de stopper une épidémie (et pas seulement de rassurer la population et les pouvoirs publics).

Pour être efficace, elle doit intervenir très tôt, ce qui suppose au préalable une surveillance épidémiologique rigoureuse. Une fois établie la menace d'épidémie, il reste à déterminer qui doit être vacciné et avec quel type de vaccin monovalent A ou bivalent A+C. Au temps nécessaire pour réunir les conditions logistiques d'une campagne de vaccination, il faut ajouter le délai d'acquisition des anticorps protecteurs, d'environ une semaine. Dans le meilleur des cas, on peut ainsi estimer à deux semaines le temps de latence écoulé entre la décision d'une vaccination de masse et son effet sur la population.

- La vaccination de routine, réalisée soit par des équipes mobiles, soit dans des centres fixes aurait pour avantage d'assurer une plus grande protection individuelle et collective, dont l'effet apparaît à partir d'un taux de couverture vaccinale de 40% [34, 39].

Encore faut-il préciser le calendrier vaccinal : l'idéal étant de protéger le plus tôt possible, la première injection devrait être faite à l'âge de 6 mois, et la durée de la protection étant estimée à 2-3 ans, un rappel serait à envisager à 3 ans et à 6 ans. On reproche à ce calendrier la faible efficacité du polysaccharide C avant l'âge de 24 mois, mais le développement récent de vaccins polysaccharidiques A+C conjugués à une protéine porteuse (anatoxine tétanique) est très prometteur, à partir d'expérimentations chez la souris [3, 4] et un vaccin polysaccharidique conjugué d'*Haemophilus influenzae* type b a déjà fait la preuve de sa bonne tolérance et de sa haute immunogénicité chez le jeune enfant (Granoff & coll., 1986, *J. Infect. Dis.*, 153 : 448-461)

Les possibilités d'association vaccinale doivent être vérifiées et nos résultats confirment la validité du vaccin combiné amaril-méningococcique déjà étudiée [21, 46].

Le problème majeur est bien évidemment d'ordre financier et il manque encore des études coût-efficacité et coût-avantages pour éclairer le choix stratégique.

- Une solution intermédiaire combinant les deux stratégies est proposée depuis 1979 par Rey [39] : une vaccination de routine ciblée sur les enfants et les adolescents d'âge scolaire (5-20 ans) pourrait réduire nettement le risque épidémique et la vaccination de masse occasionnelle serait déclenchée par une menace d'épidémie, dépistée par une indispensable surveillance. Plus récemment, Etienne et Saliou abondent dans le même sens, sur la base d'enseignements tirés d'une épidémie au Sénégal, en 1982 et au Burkina Faso, en 1986.

### 7.5 Conclusion

Une étude de cohorte de 54 enfants vaccinés en 1987 contre la méningite (sérogroupes A+C) et contre la fièvre jaune montre une excellente réponse primaire et la persistance d'anticorps bactéricides au dessus du seuil protecteur, deux ans après la vaccination. Ces résultats ne sont affectés ni par l'âge des enfants ni par l'association avec le vaccin amaril.

Une surveillance épidémiologique attentive n'a relevé aucun cas de méningite dans la zone vaccinée, depuis 1987 à ce jour, malgré l'éclosion de foyers épidémiques limitrophes (sérogroupe C) en 1990.

Cette étude doit se poursuivre afin de préciser à plus long terme quelle est la durée maximale de la protection vaccinale.

## BIBLIOGRAPHIE

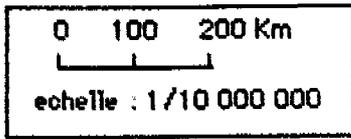
- 1 Ajjan M.  
La vaccination, Institut Mérieux Edit., 2ème édition, Lyon, 15 Octobre 1985.
- 2 Anonyme. Encyclopédie médico-chirurgicale (maladies infectieuses, tome 2), Editions Techniques, Paris, France.
- 3 Beuvery E.C. & coll. Physicochemical and immunological characterization of meningococcal group A polysaccharide-tetanus toxoid conjugates prepared by two methods.  
*Vaccine*, 1983, 1 : 31-36.
- 4 Beuvery E.C. & coll. Preparation and immunological characterization of meningococcal group A polysaccharide-tetanus toxoid conjugates as a new generation of vaccines.  
*Infect. Immun.*, 1983, 40 : 39-45.
- 5 Blackebrough I.S. & coll. The epidemiology of infections due to *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in a northern Nigerian community.  
*J. infect. Dis.*, 1982, 146 : 626-637.
- 6 Broome Y.C. & coll. Epidemic group C meningococcal meningitidis in Upper Volta.  
*Bull. W.H.O.*, 1983, 61 : 325-330.
- 7 Division de l'Epidémiologie et de la Prévention  
Relevé mensuel des cas de méningite au Mali. De janvier 1989 à décembre 1989.
- 8 Etienne J., Picq J.J. Structure antigénique, marqueurs épidémiologiques et facteur de virulence du méningocoque. *Méd. mal. infect.*, 1984, hors série : 19-26.
- 9 Frasch C.E. Vaccines for prevention of meningococcal disease.  
*Clinical microbio. review*, 1989, vol. 2 suppl. : 134-138.
- 10 Galazka A. Les méningococcies et leur prévention par les vaccins antiméningococciques polysaccharidiques. *Bull. OMS* 1982 60 (3) : 305-312.
- 11 Ghisponi P. & coll. Study of bacterial air pollution in an arid region of Africa affected cerebrospinal meningitidis. *Bull. W.H.O.*, 1971, 45 : 95-101.
- 12 Goldschneider I. & coll. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J. Exp. Med.*, 1969, 129 : 1307-1326.
- 13 Goldschneider I. & coll. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *J. Exp. Med.*, 1969, 129 : 1327-1348.
- 14 Gotschlich E.C. & coll. Meningococcal meningitidis. In " Bacterial Vaccines " , René Germanier Edit., Ac. Press., New York : 237-255.
- 15 Gotschlich E.C. & coll. Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity to group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers.  
*J. Exp. Med.*, 1969, 129 : 1367-1384.
- 16 Gotschlich E.C. & coll. Human immunity to the meningococcus. III. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides. *J. Exp. Med.*, 1969, 129 : 1349-1365.

- 17 Gotschlich E.C. & coll. Quantitative determination of the Human response to immunization with meningococcal vaccines. *J. Clin. Invest.*, 1972, 51 : 89-96.
- 18 Greenwood B. M. & coll. Control of meningococcal infection in the african meningitidis belt by selective vaccination. *Lancet*, 1980, i : 729-732.
- 19 Greenwood B. M. & coll. Meningococcal disease and season in sub-Saharan Africa. *Lancet*, 1985, ii : 829-830.
- 20 Greenwood B. M. & coll. Factors influencing the susceptibility of meningococcal disease during an epidemic in the Gambia, West Africa. *J. Infect. Dis.*, 1987, 14 : 167-184.
- 21 Iknane Ag A. Tolérance et efficacité du vaccin combiné contre la fièvre jaune et la méningite cérébrospinale. Thèse médecine, Bamako, janvier 1988.
- 22 Jennings H.J. & coll. Immunochemistry of group A, B and C meningococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugates. *J. Immunol.*, 1981, 127 : 1011-1018.
- 23 Kayhty H. & coll. Antibody response to capsular polysaccharides of groups A and C *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* type B during bacteriemic disease. *J. Infect. Dis.*, 1981, 143 : 32-41.
- 24 Kayhty H. & coll. Serum antibodies to capsular polysaccharide vaccine of group A *Neisseria meningitidis* followed for three years in infants and children. *J. Infect. Dis.*, 1980, 142 : 861-868.
- 25 Lapeyssonnie L. La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bull. W.H.O.*, 1963, 28 (suppl.) : 1-114.
- 26 Lapeyssonnie L. Sérothérapie et immunoglobulines humaines dans les infections méningococciques. *Méd. Trop.*, 1977, 37 : 195-200.
- 27 Lepow M. L. & coll. Reactogenicity and immunogenicity of a quadravalent combined meningococcal polysaccharide vaccine in children. *J. Infect. Dis.*, 1986, 154 : 1033-1036.
- 28 Machado M. L'épidémie de méningite cérébrospinale au Brésil. *Méd. Hyg. (Genève)*, 1976, 34 : 483-485.
- 29 Mérieux C. Une aventure des temps modernes : la lutte contre l'épidémie de méningite au Brésil. *Information Chimie*, 1976, 157 : 173-177.
- 30 Nathan A.P. Résultats de la vaccination anti-méningococcique au Brésil, 1974-1975. Thèse Pharmacie, Lyon, 1977.
- 31 Niantao I. A. Etude prospective sur l'épidémiologie de la méningite cérébrospinale au Mali. Thèse de Médecine, Bamako, 1977.
- 32 Peltola H. Meningococcal disease : still with us. *Rev. Infect. Dis.*, 1983, 5 : 71-90.
- 33 Peltola H. & coll. Shift in the age-distribution of meningococcal disease as a predictor of an epidemic ? *Lancet*, 1982, ii : 595-597.
- 34 Peltola H. & coll. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age. *N.Engl.J.Med.*, 1985, 297 : 686-691.

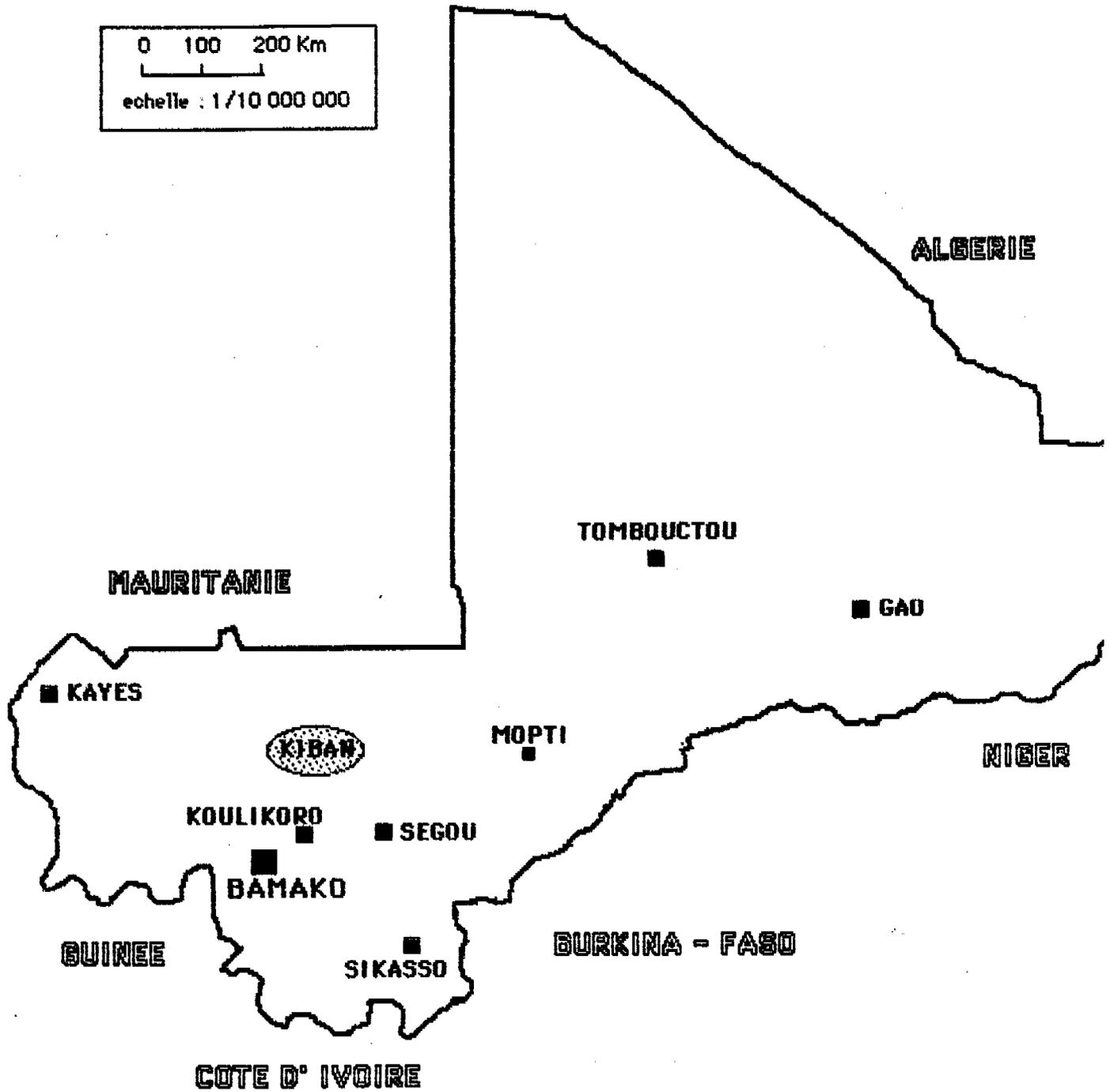
- 35 Peltola H. & coll. Evaluation of two tetravalent (ACYW135) meningococcal vaccines in infant and small children - a clinical study comparing immunogenicity of O-acetyl-negative and O-acetyl-positive group C polysaccharides. *Pediatrics*, 1985, 76 : 91-96.
- 36 Péquignot H. *Pathologie Médicale*, 2ème Edition, Masson édit., Paris, 1979.
- 37 Picq J.J., Etienne J. Prophylaxie de la méningite cérébrospinale dans les armées et vaccination antiméningococcique. *Méd. mal. infect.*, 1984, hors série : 97-103.
- 38 Reingold A. L. & coll. Age-specific differences in duration of clinical protection after vaccination with polysaccharide A vaccine. *Lancet*, 1985, ii : 114-118.
- 39 Rey M., Triau R. La vaccination dans les méningites purulentes. *Méd. Afr. Noire*, 1979, 26,7 : 615-632.
- 40 Rey M. Aspects africains de la vaccination contre les méningites purulentes. *Ann. Soc. Belge Méd. Tropicale*, 1980, 60 : 237-252.
- 41 Rey M. & coll. Les vaccinations polysaccharidiques antiméningococciques de masse en Afrique. Expériences, stratégies, évaluation. *Méd. Trop.*, 1983, 43,2 : 232-233.
- 42 Saliou P. & coll. Une nouvelle stratégie de lutte contre les épidémies de méningites à méningocoques en Afrique Sahélienne. *Bull. Soc. path. exotique*, 1978, 71 : 34-45.
- 43 Saliou P. & coll. Essai contrôlé de vaccin antiméningococcique polysaccharidique A en Afrique de l'Ouest sahélienne. *Develop. Biol. Standard*, 1978, 41 : 97-108.
- 44 Schwartz & coll. Global epidemiology of meningococcal disease. *Clinical microbio. review*, 1989, vol. 2 suppl. : 118-124.
- 45 Sokona H. Etude bactériologique et épidémiologique des méningites purulentes au Mali. Thèse de Pharmacie, ENMP, Bamako, 1988.
- 46 Soula G, Nereli B, Gobert P, Ag Iknane A., Fritzell B, Pichard E., Teulières L., Saliou P. Evaluation of the safety and the immunogenicity of a new combined vaccine against yellow fever and meningococcal meningitidis A and C. Vaccine (soumis à publication)
- 47 Théra D. Etude épidémiologique et bactériologique des méningites à méningocoques dans le district de Bamako. Thèse pharmacie, Bamako, 1990.
- 48 Triau R., Roumiantzeff M. La vaccination anti-méningococcique. *Méd. mal. infect.*, 1984, hors série : 85-93.
- 49 Yimont-Vicary P. & coll. Epidémie de méningite cérébrospinale à N. meningitidis dans la région sanitaire de Ruhengerie (Rwanda). *Méd. Trop.*, 1983, 43,2 : 155-161.
- 50 Whedan M. H. & coll. A controlled field trial of serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine. *Bull. W.H.O.*, 1973, 48 : 667-673.
- 51 Williamson M. H. & coll. Impairment of the immune response to vaccination after acute malaria. *Lancet*, 1978, i : 1328-1329.

**A N N E X E S**





S  
E  
N  
E  
G  
A  
L

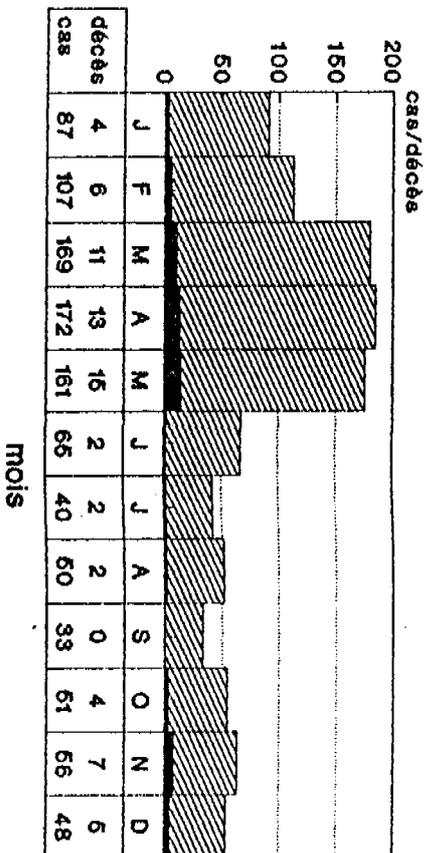


ANNEXE I : SITUATION GEOGRAPHIQUE DE LA ZONE D'ETUDE

Annexe II : Anticorps méningococciques A et C en µg/ml (cohorte de 54 enfants vaccinés)

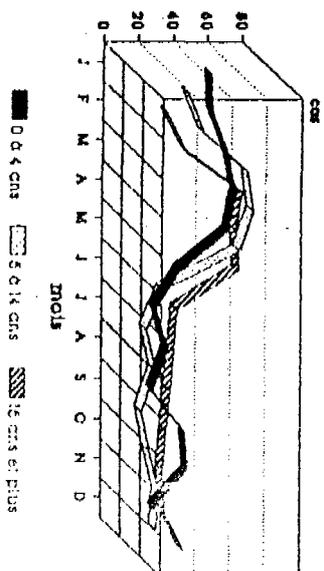
N° DOSSIERS	Anticorps méningococciques A				Anticorps méningococciques A			
	J0	+ 1 mois	+12 mois	+24 mois	J0	+ 1 mois	+12 mois	+24 mois
533	4,5	8,0	4,2	5,8	0,4	25,0	11,0	6,6
541	2,2	3,7	2,5	3,9	0,4	7,7	4,4	2,8
550	3,3	5,3	3,8	5,7	2,3	8,7	3,0	3,5
564	3,9	5,6	4,0	5,8	1,7	6,5	4,2	3,8
592	2,7	4,6	3,8	4,9	2,4	6,3	3,3	3,2
609	6,6	9,3	4,6	6,0	1,5	17,0	7,4	4,0
625	5,4	6,4	4,3	6,0	1,3	14,0	3,3	3,9
639	4,7	11,0	6,1	6,8	3,3	47,0	13,0	7,7
642	5,2	8,0	7,2	7,4	5,2	29,0	8,5	4,0
647	4,6	7,1	5,2	6,4	4,4	13,0	6,0	4,0
652	4,1	12,0	4,9	6,5	1,4	14,0	4,8	3,5
655	4,7	8,8	4,8	4,4	1,7	10,0	7,1	3,8
661	4,2	5,3	4,0	5,2	1,9	28,0	4,7	2,9
669	3,6	5,1	4,6	5,3	1,8	5,6	4,1	4,1
673	5,0	5,7	4,3	5,7	3,9	10,0	3,9	3,3
674	4,1	5,6	4,2	4,7	2,7	4,3	4,8	2,9
683	6,4	6,9	7,1	7,3	3,5	13,0	5,0	3,3
694	5,0	13,0	6,4	6,0	1,4	6,4	4,1	3,7
695	6,4	6,4	4,2	6,6	3,7	16,0	6,0	3,9
706	4,0	11,0	5,0	8,3	1,6	45,0	6,0	8,7
709	4,9	6,1	4,2	5,7	2,2	6,9	3,9	3,1
710	3,4	5,7	7,3	7,0	1,5	8,7	10,0	5,1
713	6,1	13,0	8,3	7,4	1,7	2,9	7,8	4,7
719	4,3	8,2	5,1	6,2	4,7	17,0	6,1	3,7
737	5,3	6,2	12,0	6,1	2,0	9,9	11,0	3,3
744	3,5	11,0	6,4	4,8	3,7	3,7	5,4	2,8
747	4,4	5,4	4,4	5,9	1,7	7,5	7,1	5,0
754	1,7	1,9	3,0	2,4	1,5	1,5	3,7	1,4
778	4,7	11,0	6,7	6,4	1,7	8,9	13,0	7,2
789	4,2	5,2	3,3	6,3	1,6	4,3	4,9	3,0
790	5,1	14,0	6,8	7,2	1,7	5,3	8,7	5,3
795	3,2	4,0	6,4	4,7	1,2	5,0	4,1	2,9
796	5,6	5,6	4,9	4,9	1,4	4,2	4,2	2,9
811	4,9	6,9	5,5	9,6	2,0	13,0	5,3	4,0
812	4,1	6,3	5,4	5,2	1,6	16,0	5,8	4,1
845	4,6	5,2	5,8	6,1	1,7	6,2	3,7	3,8
846	4,9	6,5	5,6	5,5	2,1	5,7	5,1	3,4
853	5,7	7,5	5,2	5,6	1,7	5,5	3,5	3,5
867	4,8	4,3	4,3	5,0	1,7	3,7	4,6	3,2
869	5,3	12,0	6,7	6,4	1,7	18,0	12,0	5,8
870	3,6	5,0	5,1	5,9	1,7	14,0	4,0	3,7
872	4,5	12,0	7,1	5,8	1,1	16,0	14,0	7,6
873	4,0	10,0	4,4	4,8	0,8	12,0	4,8	3,4
874	5,9	9,2	6,8	5,5	1,7	4,0	5,4	3,0
876	5,2	7,4	6,0	5,9	1,7	6,7	6,1	3,0
881	5,5	8,7	5,6	5,7	3,0	22,0	7,4	3,7
899	5,0	9,2	6,9	7,5	2,8	7,0	5,6	3,3
901	4,7	5,8	4,9	5,1	2,0	27,0	7,4	3,6
902	4,8	5,0	5,3	5,7	2,3	6,5	3,9	3,8
910	4,1	4,2	4,0	5,9	2,1	4,6	3,2	3,4
917	4,2	14,0	6,4	5,7	2,7	35,0	12,0	5,1
923	5,2	4,3	4,3	4,9	2,6	3,0	3,3	2,9
925	4,5	11,0	7,3	5,6	2,1	14,0	3,6	3,0
926	4,6	6,3	4,3	5,8	2,1	7,7	3,9	3,9

## MENINGITE, cas et décès par mois, MALI 1989



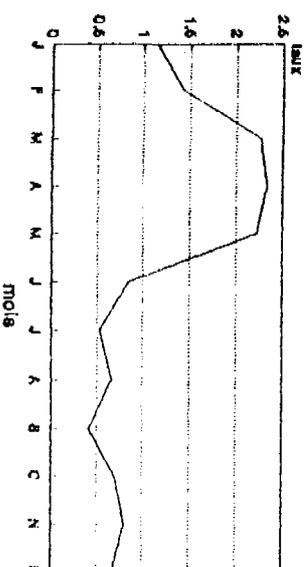
Sources: Rapports mensuels  
Division Epidémiologie & Prévention

## MENINGITE, cas par mois et par tranches d'âge, MALI 1989



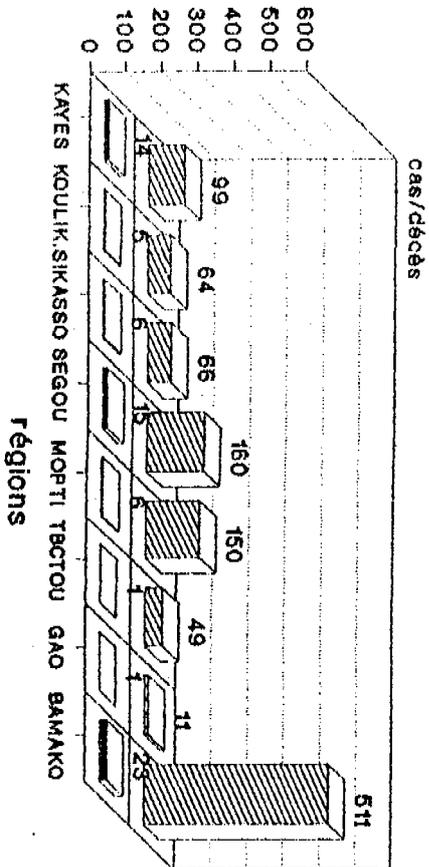
Sources: Rapports mensuels  
Division Epidémiologie & Prévention

## MENINGITE Taux d'incidence pour 100.000 hab. MALI 1989



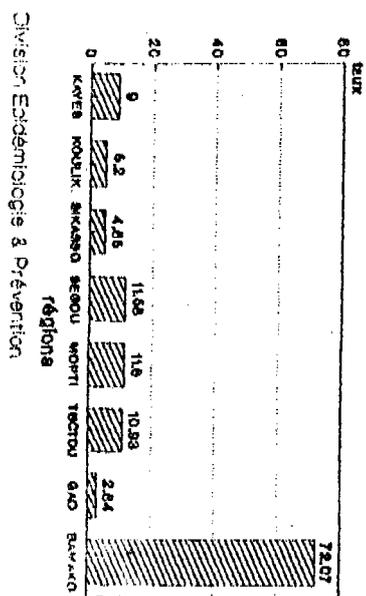
Sources: Rapports mensuels  
Division Epidémiologie & Prévention

## MENINGITE, répartition des cas et décès par régions, MALI 1989



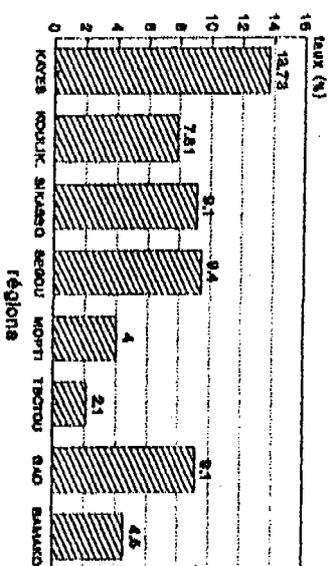
Sources: Rapports mensuels  
Division Epidémiologie & Prévention

## MENINGITE Taux d'incidence annuel pour 100.000 h. par régions, MALI 1989



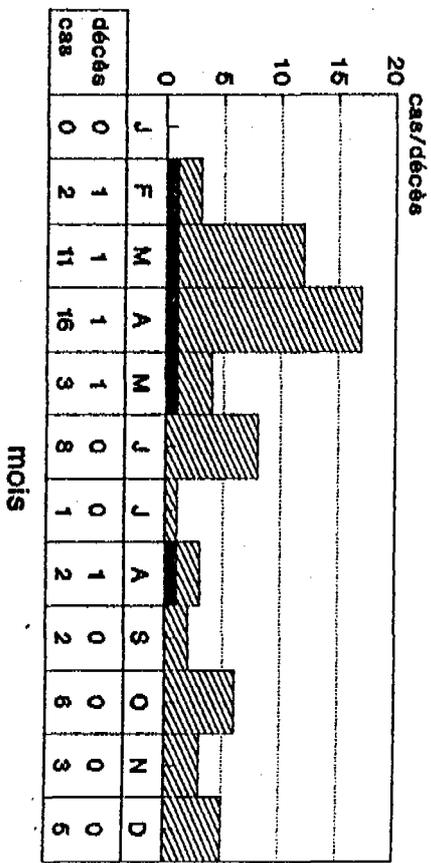
Division Epidémiologie & Prévention

## MENINGITE Taux de létalité (%) par an et par régions, MALI 1989



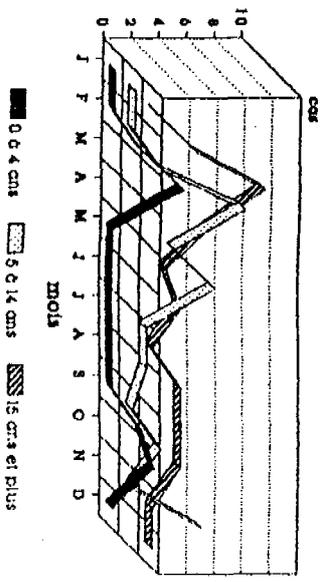
Division Epidémiologie & Prévention

## MENINGITE, cas et décès par mois, KOULIKORO 1989



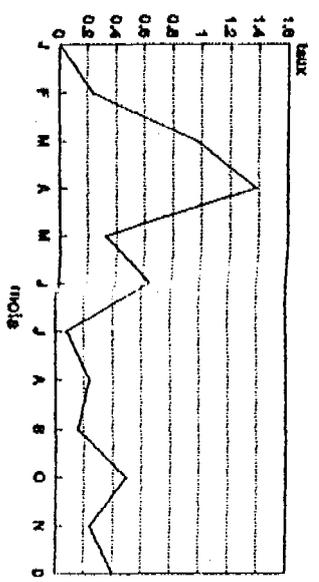
Sources: Rapports mensuels  
Division Epidémiologie & Prévention

## MENINGITE, cas mois et par tranches d'âge, KOULIKORO 1989



Sources: Rapports mensuels  
Division Epidémiologie & Prévention

## MENINGITE Taux d'incidence pour 100.000 hab. KOULIKORO 1989



Sources: Rapports mensuels  
Division Epidémiologie & Prévention

## **Serment d'Hippocrate,**

***En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.***

***Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.***

***Je ne permettrai pas que des conditions de religion, de nation, de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.***

***Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.***

***Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.***

***Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes condisciples si j'y manque.***

**NOM : DEMBELE**

**PRENOM : Adama**

**TITRE DE LA THESE : Immunogénicité et persistance des anticorps après vaccination  
méningococcique A+C (à propos d'une étude de cohorte en milieu  
rural au Mali).**

**ANNEE : 1989-1990**

**VILLE DE SOUTENANCE : BAMAKO**

**PAYS D'ORIGINE : MALI**

**LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie.  
BP 1805 - Bamako - MALI**

**SECTEUR D'INTERET : Epidémiologie et lutte contre les méningites à méningocoque par les  
polysacchariques A+C combiné au vaccin amaril.**

---

**RESUME : Une étude de cohorte de 54 enfants vaccinés en 1987 contre la méningite (sérogroupes  
A+C) et contre la fièvre jaune montre une excellente réponse primaire et la  
persistance d'anticorps bactéricides au dessus du seuil protecteur, deux ans après la  
vaccination. Ces résultats ne sont affectés ni par l'âge des enfants ni par l'association  
avec le vaccin amaril.**

**Une surveillance épidémiologique attentive n'a relevé aucun cas de méningite dans la  
zone vaccinée, depuis 1987 à ce jour, malgré l'écllosion de foyers épidémiques  
limitrophes (sérogroupe C) en 1990.**

**Cette étude doit se poursuivre afin de préciser à plus long terme quelle est la durée  
maximale de la protection vaccinale.**

---

**MOTS-CLES :**

- Méningocoque
- Polysaccharides A+C
- Association vaccinale
- durée de la protection