



**HAL**  
open science

# Epidémies de méningite avant et après l'introduction du vaccin méningococcique conjugué monovalent contre le séro groupe A dans la ceinture africaine de la méningite

Halima Abass

## ► To cite this version:

Halima Abass. Epidémies de méningite avant et après l'introduction du vaccin méningococcique conjugué monovalent contre le séro groupe A dans la ceinture africaine de la méningite. Maladies émergentes. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2017. Français. NNT : 2017PA066156 . tel-01646418

**HAL Id: tel-01646418**

**<https://theses.hal.science/tel-01646418v1>**

Submitted on 23 Nov 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE de DOCTORAT de l'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Spécialité : **Epidémiologie et science de l'information biomédicale**

Ecole doctorale Pierre Louis de santé publique à Paris (ED 393)

Présentée par

**Halima Boubacar Mainassara**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR de l'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Sujet de thèse:

**Epidémies de méningite avant et après l'introduction du vaccin  
méningococcique conjugué monovalent contre le séro groupe A  
dans la ceinture africaine de la méningite**

Dirigée par Pr Judith MUELLER

Soutenue publiquement le 21 février 2017

Devant un jury composé de:

|  |            |
|--|------------|
| -Pr Nicolas MEDA Professeur à l'Université de Ouaga        | Rapporteur |
| -Pr Jean-Louis KOECK Professeur à l'Université de Bordeaux | Rapporteur |
| -Pr Pierre-Yves BOELLE Professeur à l'UPMC                 | Examineur  |
| -Pr Avner BAR HEN Professeur au CNAM                       | Examineur  |
| -Dr Jennifer MOISI Agence de Médecine Préventive           | Examineur  |



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## **DEDICACES**

*A ma mère*

*A Abass, Abdoul Bassit, Hadiza et Adama*

*A toute ma famille*

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier vivement

Arnaud Fontanet pour m'avoir chaleureusement accueillie dans ton unité. La réalisation de cette thèse est le fruit de ton soutien constant et de ta sympathie. La considération et l'attention que tu m'as apportées m'ont beaucoup touchée. Puisse ce travail témoigner ma profonde gratitude et ma forte reconnaissance.

Judith Mueller pour m'avoir donnée un encadrement dont je suis fière. Ta disponibilité sans faille, tes conseils et la patience avec laquelle tu as lu mes écrits souvent confus m'ont été d'un grand soutien. Ta rigueur et tes qualités humaines et scientifiques font de toi un exemple à suivre. Sois rassurée de mon immense admiration et de ma forte reconnaissance.

Juliette Paireau pour l'appui que tu m'as apporté dans la réalisation des travaux de cette thèse et dans mon intégration à Paris. Merci pour ta franche collaboration et ta compassion.

Les membres du Jury: Nicolas Meda et Jean-Louis Koeck pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être rapporteurs de cette thèse; Jennifer Moisi, Pierre-Yves Boëlle et Avner Bar Hen pour avoir accepté d'être examinateurs de cette thèse. Veuillez trouver ici l'assurance de mon profond respect.

La Direction de la Coopération Internationale de Monaco, pour avoir financé cette thèse. Le CDC/MenAfriNet pour avoir contribué au financement de la collecte d'une partie des données ayant servi dans cette thèse.

Jean Testa, pour les échanges enrichissant et la relecture de ce travail malgré ton agenda chargé.

Mes collègues du Centre de Recherche Médicale et Sanitaire (CERMES)

Mes collègues de l'Unité d'Epidémiologie des Maladies Emergentes

Mes collègues de la Division Internationale de l'Institut Pasteur de Paris, en particulier Maud Seguy.

Mes frères Yacouba, Moussa, Razak, vos épouses et vos amis (es) de Paris, Lille, Besançon pour m'avoir patiemment accompagnée durant ce parcours. Puisse le seigneur nous garder toujours unis.

*Tous ceux qui, de près ou de loin, physiquement ou moralement, ont contribué à l'aboutissement de cette thèse.*

## RESUME

Les épidémies de méningite sévissent depuis plusieurs décades dans la Ceinture Africaine de la méningite. En 2010, une vaccination de masse avec le vaccin conjugué MenAfriVac® a été entreprise dans la région afin d'éliminer les épidémies dues au méningocoque (Nm) A, principal séro groupe en cause. L'objectif de cette thèse est de décrire l'épidémiologie des méningites au Niger avant et après l'introduction du vaccin MenAfriVac®; contribuer à une meilleure compréhension des dynamiques des épidémies en comparant les caractéristiques des foyers épidémiques selon le séro groupe responsable; évaluer l'efficacité et l'efficience des stratégies de surveillance et de réponse vaccinale. Pour cela, nous avons utilisé pour la première fois des données agrégées au niveau géographique de l'aire de santé concernant des cas suspects et des cas confirmés au laboratoire de 2002 à 2015. Nous avons considéré la situation historique d'avant l'introduction du MenAfriVac®, la situation simulant l'élimination du NmA et la situation réelle de réémergence du NmC.

La première partie de cette thèse a montré un changement de l'épidémiologie des méningites au Niger, avec l'élimination du NmA à partir de 2011 et la réémergence explosive du NmC en 2015. Les groupes d'âge et les aires du pays les plus affectés depuis 2002 sont également connus. Le pic épidémique était plus précocement détecté au niveau de l'aire de santé. Les incidences annuelles les plus élevées étaient retrouvées dans le sud-est du pays.

Nous avons aussi trouvé que les épidémies à NmX présentaient un pic plus élevé que celles à NmA au niveau de l'aire de santé, pendant que le pic du NmW paraissait plus faible. Le séro groupe C présentait une dynamique épidémique similaire à celle du NmA. Les incidences annuelles montraient des différences moins prononcées, probablement dues aux longues durées des épidémies à NmA.

En simulant l'élimination du NmA, l'efficacité de la réponse était plus importante pour une surveillance au niveau de l'aire de santé et une vaccination du district, alors que l'efficience était optimisée avec la vaccination au niveau de l'aire de santé. Pendant l'épidémie à NmC de 2015, l'efficacité et l'efficience étaient plus élevées pour la stratégie de surveillance au niveau de l'aire de santé et la vaccination du district que pour les autres stratégies.

Les stratégies de prévention et de riposte aux épidémies de méningites nécessitent d'être adaptées selon les caractéristiques des séro groupes de méningocoque prédominant. La surveillance de niveau subdistrict devrait être plus appropriée à la réponse aux épidémies suite à l'élimination des méningites de séro groupe A et pour l'épidémie à NmC de 2015.

## **ABSTRACT**

Meningitis epidemics strike since several decades in the African Meningitis Belt. In 2010, a mass vaccination with the conjugate vaccine MenAfriVac® was conducted in the region in order to eliminate epidemics due to meningococcal (Nm) A, the main serogroup in cause. The objective of this thesis is to describe the epidemiology of meningitis in Niger before and after MenAfriVac® introduction; to contribute to a better understanding of epidemics' dynamics by comparing the characteristics of localized epidemics by serogroup responsible; to evaluate the effectiveness and the efficiency of surveillance and response strategies. For this, we used for the first time data aggregated at the geographical level of health area concerning suspected cases and laboratory confirmed cases from 2002 to 2015. We considered the historical situation of before MenAfriVac® introduction, the situation simulating NmA elimination and the real situation of NmC re-emergence.

The first part of this thesis showed a change of meningitis epidemiology in Niger, with the elimination of NmA from 2011 and the explosive re-emergence of NmC in 2015. The age groups and the country's area the most affected since 2002 were also known. The epidemic peak was more early detected at the health area level. The highest annual incidences were found in the south eastern part of the country, bordering Nigeria.

We also found that epidemics due to NmX tended to have higher peak force at health center level than those due to serogroup A, while the peak force of NmW appeared to be lower. The serogroup C appeared to have epidemic dynamic similar to NmA. Annual incidences showed less pronounced differences, possibly due to the trend for longer duration of NmA epidemics. When simulating NmA elimination, effectiveness of the response was highest for health area level surveillance and district level vaccination, while efficiency was optimized with health area level vaccination.

For 2015 NmC epidemic, effectiveness and efficiency were higher for health area level surveillance and district level vaccination compared to other strategies.

Strategies for prevention and response to meningitis epidemics need to be adapted according to the characteristics of predominant meningococcal serogroups. Subdistrict level surveillance may be most appropriate for meningitis epidemic response following elimination of serogroup A meningitis and for the 2015 NmC epidemic.

**MOTS CLES**

*Neisseria meningitidis* – Epidémiologie - Foyers épidémiques – Surveillance - Stratégies de réponse - Niger

**KEY WORDS**

*Neisseria meningitidis* – Epidemiology–Localized epidemics - Surveillance –Response strategies – Niger

**EQUIPE D'ACCUEIL**

Unité « Epidémiologie des Maladies Emergentes »

Institut Pasteur

25 rue du Dr Roux

75015 Paris

**LABORATOIRE**

Unité d'Epidémiologie, Santé, Environnement et Climat

Centre de Recherche Médicale et Sanitaire (CERMES)

634 Boulevard de la Nation

YN034 Niamey

## TABLE DES MATIERES

|          |  |                  |
|----------|--|------------------|
| <b>1</b> | <b><u>INTRODUCTION</u></b>   | <b><u>10</u></b> |
| <b>2</b> | <b><u>ETAT DE L'ART</u></b>  | <b><u>11</u></b> |
| 2.1      | EPIDEMIOLOGIE  | 11               |
| 2.2      | FACTEURS DE RISQUE   | 16               |
| 2.3      | MODELES HYPOTHETIQUES  | 17               |
| 2.4      | PATHOGENICITE - IMMUNOGENICITE   | 19               |
| 2.5      | CLONES   | 20               |
| 2.6      | PORTAGE ET TRANSMISSION DE <i>NEISSERIA MENINGITIDIS</i>   | 22               |
| 2.7      | CLINIQUE   | 23               |
| 2.8      | DIAGNOSTIC   | 24               |
| 2.9      | TRAITEMENT   | 25               |
| 2.9.1    | TRAITEMENT CURATIF   | 25               |
| 2.9.2    | TRAITEMENT PREVENTIF (PROPHYLAXIE)   | 26               |
| 2.9.3    | PENURIE DE VACCINS DANS LA CEINTURE DE LA MENINGITE  | 28               |
| 2.10     | INTRODUCTION DU VACCIN MENAFRIVAC® DANS LA CEINTURE AFRICAINE DE LA MENINGITE                        | 29               |
| 2.10.1   | NECESSITE D'UN NOUVEAU VACCIN POUR LA CEINTURE AFRICAINE DE LA MENINGITE                             | 29               |
| 2.10.2   | LES CAMPAGNES DE VACCINATION AVEC LE MENAFRIVAC®   | 30               |
| 2.10.3   | IMPACT DU VACCIN MENAFRIVAC®   | 30               |
| 2.11     | SURVEILLANCE ET STRATEGIES DE LUTTE CONTRE LES EPIDEMIES DE MENINGITE                                | 31               |
| 2.11.1   | SURVEILLANCE ET STRATEGIE DE LUTTE AVANT MENAFRIVAC®   | 31               |
| 2.11.2   | SURVEILLANCE ET STRATEGIE DE LUTTE APRES MENAFRIVAC®   | 34               |
| 2.11.3   | HISTORIQUE DE LA SURVEILLANCE DES MENINGITES AU NIGER  | 35               |
| <b>3</b> | <b><u>JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DE LA THESE</u></b>   | <b><u>37</u></b> |
| <b>4</b> | <b><u>METHODOLOGIE</u></b>   | <b><u>39</u></b> |
| 4.1      | PRESENTATION DU NIGER  | 39               |
| 4.2      | DONNEES UTILISEES  | 43               |
| 4.3      | EXPLICATION DES METHODES   | 47               |
| 4.3.1    | CONFRONTATION DES NOTIFICATIONS ET ETIOLOGIES DES CAS  | 47               |
| 4.3.2    | RECHERCHE DES AGREGATS SPATIO-TEMPORELS DE MENINGITE A MENINGOCOQUE C                                | 47               |
| 4.3.3    | DEFINITION DES FOYERS EPIDEMIQES   | 47               |
| 4.3.4    | SIMULATION DE LA SITUATION D'ELIMINATION DU NMA  | 48               |
| 4.3.5    | EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE L'EFFICIENCE DES STRATEGIES DE SURVEILLANCE ET DE RIPOSTE VACCINALE | 48               |

|                  |  |                  |
|------------------|--|------------------|
| <b><u>5</u></b>  | <b><u>RESULTATS</u></b>  | <b><u>49</u></b> |
| <b>5.1</b>       | <b>QUELLE A ETE L'EPIDEMIOLOGIE DES MENINGITES AU NIGER AVANT ET APRES MENAFRIVAC®?</b>                                    | <b>49</b>        |
| 5.1.1            | QUELLE A ETE L'EVOLUTION DES EPIDEMIES ET DES SEROGROUPES?   | 49               |
| 5.1.2            | QUELLES ONT ETE LES TRANCHES D'AGE LES PLUS ATTEINTES PAR LA MENINGITE? .....  | 50               |
| 5.1.3            | EXISTAIT-T-IL UNE HETEROGENEITE ENTRE LES INCIDENCES ANNUELLES DE MENINGITES DES AIRES DE SANTE D'UN MEME DISTRICT? .....  | 51               |
| <b>5.2</b>       | <b>LA PRESENCE DU NMC ENTRAINE-T-ELLE FORCEMENT UNE EPIDEMIE ?</b>   | <b>52</b>        |
| <b>5.3</b>       | <b>QUELS ETAIENT LA LOCALISATION ET LE RISQUE DE SURVENUE DES AGREGATS SPATIO-TEMPORELS DE MENINGITE A MENINGOCOQUE C?</b> | <b>53</b>        |
| <b>5.4</b>       | <b>EST-CE QUE LES CARACTERISTIQUES DES FOYERS EPIDEMIQUES ETAIENT COMPARABLES PAR SEROGROUPE ?</b>                         | <b>55</b>        |
| <b>5.5</b>       | <b>QUELLE EST LA MEILLEURE STRATEGIE DE REPONSE CONTRE LES EPIDEMIES DE MENINGITE AVANT ET APRES MENAFRIVAC®?</b>          | <b>56</b>        |
| <b>5.6</b>       | <b>LA STRATEGIE DE SURVEILLANCE ET DE REPONSE ACTUELLE EST-ELLE ADAPTEE AU NMC ?</b>                                       | <b>57</b>        |
| <b><u>6</u></b>  | <b><u>DISCUSSION</u></b>   | <b><u>58</u></b> |
| <b><u>7</u></b>  | <b><u>SYNTHESE</u></b>   | <b><u>69</u></b> |
| <b><u>8</u></b>  | <b><u>CONCLUSION</u></b>   | <b><u>71</u></b> |
| <b><u>9</u></b>  | <b><u>RECOMMANDATIONS</u></b>  | <b><u>71</u></b> |
| <b><u>10</u></b> | <b><u>PERSPECTIVES ET PRIORITE DE RECHERCHE</u></b>  | <b><u>72</u></b> |
| <b><u>11</u></b> | <b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>  | <b><u>73</u></b> |
| <b><u>12</u></b> | <b><u>PRODUCTION SCIENTIFIQUE ACQUISE AU COURS DE LA THESE</u></b>   | <b><u>89</u></b> |
| 12.1             | LISTE DES PUBLICATIONS ENTRANT DANS LE CADRE DE LA THESE   | 89               |
| 12.2             | LISTE DES COMMUNICATIONS ORALES DANS LE CADRE DE LA THESE  | 89               |
| 12.3             | LISTE DES COMMUNICATIONS AFFICHEES DANS LE CADRE DE LA THESE   | 90               |
| 12.4             | LISTE DES PUBLICATIONS HORS SUJET DE THESE   | 91               |
| <b><u>13</u></b> | <b><u>ANNEXES</u></b>  | <b><u>93</u></b> |

|             |  |           |
|-------------|--|-----------|
| <b>13.1</b> | <b>ARTICLE I – MAÏNASSARA ET AL. EPIDEMIOLOGICAL PATTERNS OF BACTERIAL MENINGITIS IN NIGER FROM 2002 TO 2010 (2014).SCIENCE JOURNAL OF PUBLIC HEALTH, 2(2), 2014, 58-63.DOI: 10.11648/J.SJPH.20140202.13.....</b>  | <b>94</b> |
| <b>13.2</b> | <b>ARTICLE II - MAÏNASSARA ET AL. RESPONSE STRATEGIES AGAINST MENINGITIS EPIDEMICS AFTER ELIMINATION OF SEROGROUP A MENINGOCOCCI, NIGER.EMERG INFECT DIS., 2015, 21(8)AUG. DOI:HTTP://DX.DOI.ORG/10.3201/EID2108.141361 .....</b>  | <b>95</b> |
| <b>13.3</b> | <b>ARTICLE III - MAÏNASSARA ET AL. SEROGROUP-SPECIFIC CHARACTERISTICS OF LOCALIZED MENINGITIS EPIDEMICS IN NIGER 2002-2012 AND 2015: A SEROGROUP-SPECIFIC ANALYSIS OF SURVEILLANCE DATA. PLOS ONE. 2016 SEP 22;11(9):E0163110. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0163110. ECOLLECTION 2016. ....</b> | <b>96</b> |
| <b>13.4</b> | <b>ARTICLE IV – MAÏNASSARA ET AL. EVALUATION OF RESPONSE STRATEGIES AGAINST EPIDEMICS DUE TO NEISSERIA MENINGITIDIS C IN NIGER.TROPICAL MEDICINE &amp; INTERNATIONAL HEALTH.2016 NOV 14.DOI: 10.1111/TMI.12815. [EPUB AHEAD OF PRINT].</b>   | <b>97</b> |
| <b>13.5</b> | <b>PROPOSITION DE PROJET POUR ETUDIER LA FAISABILITE DE NOTRE PRINCIPALE RECOMMANDATION.....</b>   | <b>98</b> |
| <b>13.6</b> | <b>CURRICULUM VITAE .....</b>  | <b>99</b> |

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

|                 |  |
|-----------------|--|
| ABM             | Acute Bacterial Meningitis   |
| ADN             | Acide Désoxyribo Nucléique   |
| AI              | Annual Incidence   |
| AMP             | Agence pour la Médecine Préventive   |
| CAM             | Ceinture Africaine de la Méningite   |
| CCNE            | Comité Consultatif National d’Ethique  |
| CDC             | Centers for Disease Control  |
| CERMES          | Centre de Recherche Médicale et Sanitaire  |
| CHR             | Centre Hospitalier Régional  |
| CS              | Case de Santé  |
| CSI             | Centre de Santé Intégré  |
| DRSP            | Direction Régionale de la Santé Publique   |
| DS              | Direction de la Statistique  |
| DSRE            | Direction de la Surveillance et de la Riposte aux épidémies                              |
| DSSRE           | Direction de la Statistique de la Surveillance et de la Riposte aux Epidémies            |
| CSF             | Cerebro Spinal Fluid   |
| ET              | Epidemic Threshold   |
| FICR            | Fédération Internationale des sociétés de la Croix –Rouge et du Croissant-Rouge          |
| H. influenzae   | <i>Haemophilus influenzae</i>  |
| N.meningitidis  | <i>Neisseria meningitidis</i>  |
| SD              | Standard Deviation   |
| IMTSSA          | Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées                            |
| HA              | Health Area  |
| HD              | Hôpital de District  |
| ICG             | Groupe International de Coordination pour l’approvisionnement en vaccine meningococcique |
| INS             | Institut National de la Statistique  |
| ISF             | Indice Synthétique de Fécondité  |
| Km <sup>2</sup> | Kilomètre carré  |
| LCR             | Liquide Céphalo Rachidien  |
| LE              | Localized Epidemic   |
| MACV            | Meningococcal A Conjugate Vaccin   |
| MAE             | Ministère des Affaires Etrangères  |
| MLST            | Multi Locus Sequence Typing  |
| mm              | Millimètre   |

|        |   |
|--------|---|
| MVP    | Meningitis Vaccin Project                         |
| Nm     | <i>Neisseria meningitidis</i>                     |
| NmA    | Méningocoque A                                    |
| NmC    | Méningocoque C                                    |
| NmW    | Méningocoque W                                    |
| NmX    | Méningocoque X                                    |
| Nvp    | Number of vaccine preventable cases               |
| OMD    | Objectifs du Millénaire pour le Développement     |
| OMS    | Organisation Mondiale de la Santé                 |
| PCR    | Polymerase Chain Reaction                         |
| QGIS   | Quantum Geographic Information System             |
| ROC    | Receiver Operator Curve                           |
| SII    | Serum Institute of India Ltd                      |
| SIMR   | Surveillance Intégrée de la Maladie et la Riposte |
| SNIS   | Système National d'Information Sanitaire          |
| Sp     | <i>Streptococcus pneumoniae</i>                   |
| Hi     | <i>Haemophilus influenzae</i>                     |
| ST     | Sequence Type                                     |
| TI     | Trans Isolate                                     |
| UNICEF | Fonds des Nations Unies pour l'enfance            |
| VC     | Vaccine Coverage                                  |
| VE     | Vaccine Effectiveness                             |
| WHO    | World Health Organization                         |
| WIR    | Weekly Incidence Rate                             |

## LISTE DES FIGURES

|   |    |
|---|----|
| FIGURE 1. REPARTITION DES SEROGROUPES PREDOMINANTS DE NEISSERIA MENINGITIDIS (A, B, C, Y ET W135).<br>SOURCE: CAUGANT; 1998. ....   | 11 |
| FIGURE 2. CEINTURE AFRICAINE DE LA MENINGITE (SOURCE : WHO 2014) .....  | 12 |
| FIGURE 3. MOIS DE SURVENUE DU PIC DES CAS DE MENINGITE BACTERIENNE DURANT 11 ANNEES NON<br>EPIDEMIQUES ENTRE 1981 ET 1994 A NIAMEY, NIGER. (SOURCE: CAMPAGNE ET AL., 1999). ....              | 14 |
| FIGURE 4. NOMBRE DE CAS NOTIFIES PAR AN ET TAUX D'INCIDENCE ANNUEL POUR 100 000 HABITANTS AU NIGER,<br>DEPUIS 1949 (SOURCE : BOISIER ET AL., 2005) .....                                      | 15 |
| FIGURE 5. COUPE DU MENINGOCOQUE (SOURCE : ROSENSTEIN ET AL., 2001) .....  | 19 |
| FIGURE 6. SEUILS D'INCIDENCE POUR LA DETECTION ET LE CONTROLE DES EPIDEMIES DE MENINGITE A<br>MENINGOCOQUE DANS LES PAYS A FORTE ENDEMICITE EN AFRIQUE (MODIFIE D'APRES WHO 2000). ....       | 33 |
| FIGURE 7. CARTE DES ZONES CLIMATIQUES DU NIGER (SOURCE: MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE, 2013). ....   | 41 |
| FIGURE 8. DISTRIBUTION DES FOYERS EPIDEMIQUES, GERMES ET SEROGROUPES DE NEISSERIA MENINGITIDIS DANS<br>LES LIQUIDES CEPHALO-RACHIDIENS REÇUS AU CERMES. NIGER, JANVIER 2002 A JUIN 2015. .... | 50 |
| FIGURE 9. AGREGATS SPATIO-TEMPORELS DE MENINGITE A MENINGOCOQUE C AU NIGER AUCOURS DE L'ANNEE<br>EPIDEMIOLOGIQUE 2015. ....   | 54 |

## **LISTE DES TABLEAUX**

|  |    |
|--|----|
| TABLEAU 1. NOMBRE DE CAS DE MENINGITE NOTIFIES PAR ANNEE DE 2002 A 2012 .....  | 44 |
| TABLEAU 2. NOMBRE DE CAS DE MENINGITE NOTIFIES PAR REGION DE 2002 A 2012.....  | 45 |
| TABLEAU 3. NOMBRE DE FORMATIONS SANITAIRES-ANNEES PAR REGION EXISTANT DANS LE FICHER DU CERMES<br>.....  | 45 |
| TABLEAU 4. DISTRIBUTION SELON L'AGE DES CAS CONFIRMES PAR PCR, , POURCENTAGES ET TAUX D'INCIDENCE<br>ANNUELLE DE NEISSERIA MENINGITIDIS C POUR 100 000 HABITANTS, REGION DE DOSSO (NIGER), 1 <sup>ER</sup> JUILLET<br>2014 AU 30 JUIN 2015. .... | 51 |
| TABLEAU 5. RISQUE RELATIF DE SURVENUE D'AGREGATS SPATIO-TEMPORELS DE MENINGITE A MENINGOCOQUE C<br>AU NIGER AU COURS DE L'ANNEE 2015.....  | 54 |

## 1 Introduction

La méningite bactérienne est une infection potentiellement fatale des méninges qui peut survenir dans le monde entier. Les épidémies de méningite sévissent depuis plusieurs décades dans la Ceinture Africaine de la méningite(CAM). Les incidences sont élevées et le taux de mortalité atteint 10% pour *Neisseria meningitidis* (Nm) au Niger (Maïnassara et al., 2014). Le sérotype A a été responsable de la plupart des épidémies localisées et des vagues d'épidémies; les autres sérotypes ont causé occasionnellement des épidémies (Boisier et al., 2007b; Delrieu et al., 2011). Les mesures de contrôle des épidémies ont consisté à faire des campagnes de vaccination réactive dans les districts en épidémie, en utilisant les vaccins polysaccharidiques A/C ou A/C/W combinés au protocole de traitement adapté. Pour détecter les épidémies, une surveillance de routine des cas suspects de méningite bactérienne aiguë est conduite dans tous les pays de la CAM selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Boisier et al., 2007b), bien que la recommandation de diviser les grands districts de plus de 100 000 habitants en subdistricts d'environ 30 000 – 100 000 habitants ne soit pas toujours suivie. Les districts déclarant des incidences hebdomadaires de 5 cas pour 100 000 habitants durant une semaine sont considérés en alerte et ceux avec des incidences de 10 cas pour 100 000 habitants sont considérés en épidémie (WHO, 2000a).

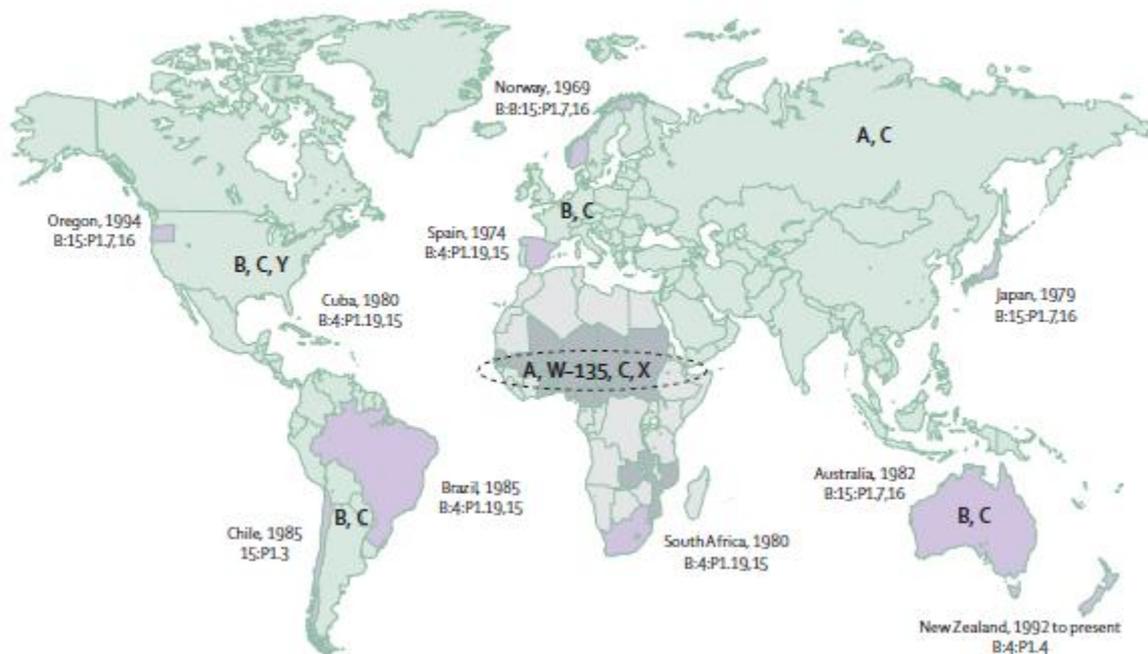
Après l'introduction du vaccin conjugué contre le méningocoque A (PsA-TT, MenAfriVac®; Serum Institute of India Ltd., Hadapsar, Pune, India), mis en œuvre depuis 2010 à travers des campagnes de masse ciblant les personnes de 1 à 29 ans, l'incidence de la méningite de ce sérotype a fortement diminué pour même disparaître dans la plupart des pays vaccinés (MacNeil et al., 2014 ; Collard et al., 2013). L'hyperendémicité saisonnière a continué à cause des autres méningococcies et pneumococcies dans des proportions similaires (Mueller et al., 2011). De plus, les autres sérotypes de Nm tel que W, X et C peuvent aussi causer des épidémies. Le méningocoque W (NmW), dont la première épidémie documentée est survenue au Burkina Faso en 2002 (WHO, 2003), a été le sérotype le plus fréquemment retrouvé depuis l'introduction du MenAfriVac® (MacNeil et al., 2014). Le méningocoque C (NmC), rencontré de façon sporadique dans la CAM est réapparu au Nigéria à partir de 2013-2014 par foyers localisés (Funk et al., 2014), alors que la dernière apparition de ce germe dans la région date de 1979 (Broome et al., 1983). En 2015, d'autres épidémies localisées du même sérotype sont survenues au Nigéria et au Niger (Sidikou et al., 2016). Ainsi au mois de mars 2015, le Niger a fait face à sa première épidémie de méningite depuis 2010 (Ministère de

la Santé Publique, 2015; Sidikou et al., 2016), changeant ainsi l'épidémiologie de la méningite.

## 2 Etat de l'art

### 2.1 Epidémiologie

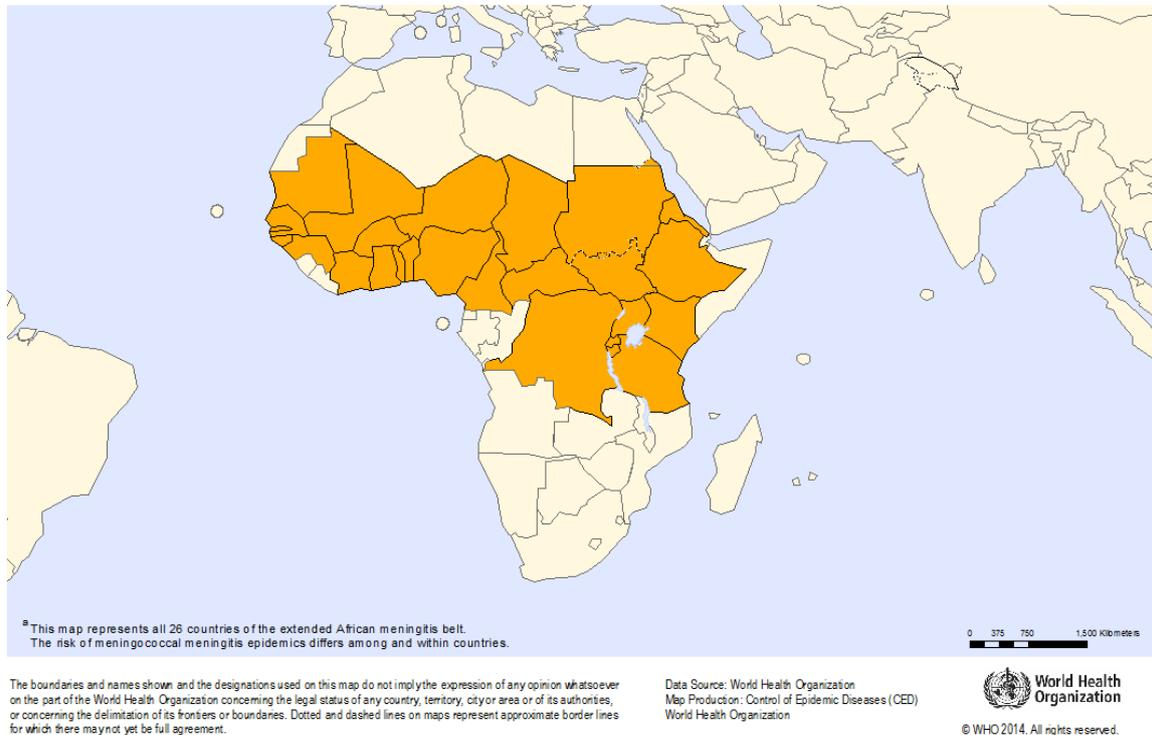
La méningite est une infection des fines membranes qui enveloppent le cerveau et la moelle épinière. Elle peut être due à des bactéries, des parasites ou des virus. Les principales bactéries responsables de méningite sont *Neisseria meningitidis* (Nm), *Streptococcus pneumoniae* (Sp) et *Haemophilus influenzae* (Hi). Parmi ces bactéries, Nm est la plus susceptible de causer des épidémies importantes. Ce germe peut également causer des septicémies, des pneumonies et d'autres infections localisées. La répartition géographique des sérogroupes prédominant (**Figure 1**) et le potentiel épidémique varient d'un séro groupe à l'autre.



**Figure 1.** Répartition des sérogroupes prédominants de *Neisseria meningitidis* (A, B, C, Y et W135). Source: Caugant; 1998.

Les taux d'incidence de la maladie varient d'une région à l'autre de moins de 2 cas pour 100 000 habitants par an (France, Allemagne, Italie, Suisse, Pologne, Etats Unis d'Amérique et Chine) à plus de 10 cas annuels pour 1 000 habitants en particulier en Afrique

(Jafri et al. 2013 ; Khatami et al.; 2010). La partie de l’Afrique concernée, appelée CAM, fait référence à 26 pays de l’Afrique sub-saharienne et s’étend de l’Ethiopie à l’Est au Sénégal à l’Ouest (**Figure 2**).



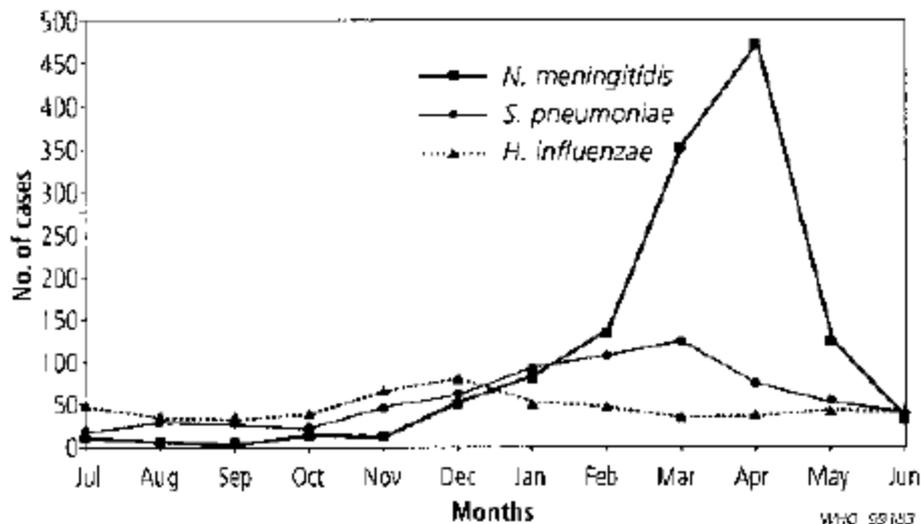
**Figure 2. Ceinture africaine de la méningite (source : WHO 2014)**

La CAM présente les incidences les plus élevées de méningite dans le monde (Khatami et al., 2010), avec des épidémies fréquentes qui constituent un fardeau majeur de santé publique (Jafri et al., 2013). Ces épidémies surviennent habituellement pendant la saison sèche, entraînent des milliers de décès et affectent majoritairement les enfants de moins de 5 ans. Les premières épidémies rapportées étaient celles survenues en 1905 au Ghana et au Nigéria et un peu plus tard en 1934, 1942 et 1949 (Leimkugel et al., 2009). Le sérotype A a été prédominant dans la ceinture de la méningite depuis le début du 20<sup>ème</sup> siècle (Caugant et al., 2008). Les autres sérotypes ont entraîné des épidémies sporadiques. Au Niger, les 3 années épidémiques de la période de 1981 à 1996 ont présenté des taux d’incidence annuelle de plus 140 cas pour 100 000 habitants avec 85% de cas de méningite à NmA (Campagne et al., 1999). Le sérotype W a été responsable d’une large épidémie au Burkina Faso en 2002 avec plus de 4 000 cas (WHO, 2002) et au Niger en 2010 (Collard et al., 2013). Le sérotype

X a causé en association avec le NmA des épidémies au Niger en 2006, avec 485 cas notifiés et une incidence cumulative de 73 cas pour 100 000 habitants à Niamey (Boisier et al., 2007b). Ce séro groupe a été responsable d'épidémies au Togo en 2007 et au Burkina Faso en 2010 (Delrieu et al., 2011). Le séro groupe C a été responsable des épidémies survenues au Nigéria en 2014 (Funk et al., 2014) et au Niger en 2015 (Sidikou et al., 2016).

Les deux travaux qui ont permis de bien décrire le fardeau que constituent les épidémies de méningite dans la ceinture africaine sont ceux de Lapeysonnie en 1963 et ceux du CERMES en 1999, suite à la grande épidémie de méningite de 1995-1996 qui a affecté le Burkina Faso, le Tchad et le Niger faisant environ 250 000 cas et 25 000 décès enregistrés (WHO, 2003). En effet, le travail de Lapeysonnie décrit déjà en 1963 la prédictibilité des saisons épidémiques (hyperendémicité), le caractère localisé des épidémies (épidémies localisées), et la transition épidémiologique de la maladie caractérisée par des épidémies annuelles modérées, avec des vagues de grandes épidémies qui surviennent toutes les décennies (Lapeysonnie, 1963).

*Hyperendémicité:* Durant chaque saison sèche, on note une augmentation des taux d'incidence hebdomadaire dans plusieurs districts dépassant largement 1 cas pour 100 000 habitants. Cela est décrit comme la saison méningitique. Cette augmentation hyper endémique est également observée au niveau des cas de méningite confirmés au laboratoire (Boisier et al., 2007b; Parent du Chatelet et al., 2005; Leimkugel et al., 2005). Fréquemment les épidémies cessent dès les premières pluies pour reprendre pendant la saison sèche de l'année suivante (Lapeysonnie, 1963). Le pic est atteint au mois d'avril pour les méningites à méningocoque (**Figure 3**) (Campagne et al., 1999; Boisier et al., 2005).

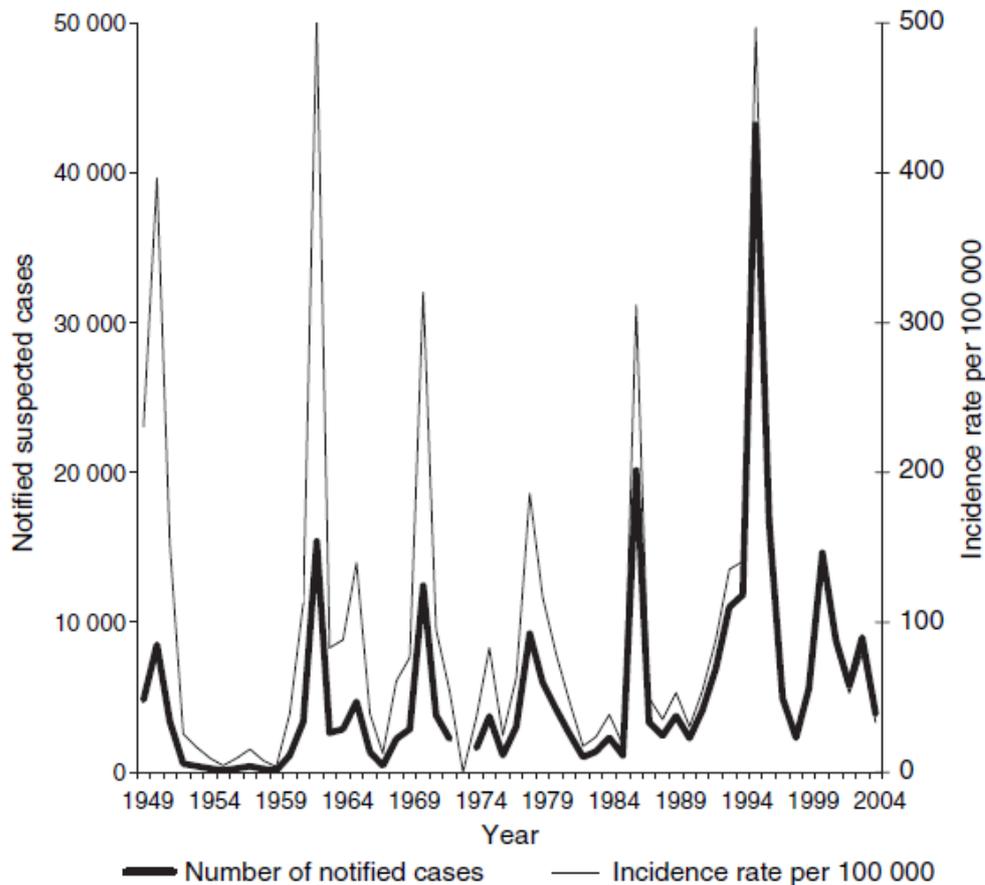


**Figure 3. Mois de survenue du pic des cas de méningite bactérienne durant 11 années non épidémiques entre 1981 et 1994 à Niamey, Niger. (Source: Campagne et al., 1999).**

*Epidémies localisées:* Pendant la saison sèche, les épidémies surviennent de façon localisée dans certaines formations sanitaires d'un district (Tall et al., 2012; Paireau et al., 2012). En effet, lorsqu'un district déclare une épidémie, seules certaines formations sanitaires présentent des taux d'incidence élevés. Ces incidences sont souvent diluées dans l'incidence rapportée à la population totale du district. Il n'existe pas encore de définition standard d'épidémie localisée. Cependant sur la base des analyses des données de surveillance, des seuils ont été fixés au Niger (Maïnassara et al., 2016) et au Burkina Faso (Tall et al., 2012) pour définir les foyers épidémiques. L'avantage de ces approches de définition des épidémies au niveau subdistrict par rapport à celles du niveau district est qu'elles permettent d'identifier les épidémies avec une meilleure précision des communautés atteintes.

*Vagues épidémiques :* L'épidémiologie de la méningite à méningocoque dans la CAM est aussi caractérisée par des flambées annuelles saisonnières (années non épidémiques) en plus des épidémies explosives (années épidémiques). Les épidémies doivent être distinguées de l'augmentation saisonnière des cas (Lewis et al.; 2001). Par exemple, au Niger un minimum de 1 – 50 cas pour 100 000 habitants a été rapporté chaque année et tous les 5 - 10 ans une série d'épidémie survient durant environ 3-4 ans avec des incidences de 200 – 500 cas pour 100 000 habitants (**Figure 4**). Le taux d'incidence annuelle au cours de 11 années non épidémiques de la période 1981-1996 était de 70 cas pour 100 000 habitants (Campagne et al., 1999), représentant la moitié de l'incidence des 4 années épidémiques.

*Endémicité:* Pendant la saison pluvieuse humide, allant approximativement de mai à novembre, le taux d'incidence hebdomadaire du niveau district est faible dans la ceinture africaine allant de 0 à 0,5 cas pour 100 000 habitants.



**Figure 4. Nombre de cas notifiés par an et taux d'incidence annuel pour 100 000 habitants au Niger, depuis 1949 (Source : Boisier et al., 2005)**

Ces données ont également montré que les taux d'incidence les plus élevés étaient retrouvés chez les jeunes enfants et les nourrissons (Boisier et al., 2007a; Campagne et al., 1999). Les taux de mortalité des méningites à méningocoque sont de l'ordre de 7-14 % au Niger et sont plus élevés pour les cas de méningite à NmX et NmW (Boisier et al., 2007b; Maïnassara et al., 2014). Ceux-ci peuvent atteindre 40% en cas de septicémie (Atkinson et al., 2011). Approximativement 10-20% des patients ayant souffert de méningite ont des séquelles neurologiques ou psychomotrices, comme difficulté d'apprentissage ou de vision, épilepsie, hémiparésie et surdité (Pace et al., 2012). Au Niger, le risque de développer des séquelles

neurologiques comme surdité et déficience motrice a été de 1,8 pour les exposés comparativement aux non exposés (Jusot et al., 2013).

## 2.2 Facteurs de risque

Les facteurs qui engendrent les épidémies de méningite ne sont pas encore bien compris. L'hétérogénéité spatio-temporelle de la distribution des épidémies suggère la nécessité d'une interaction complexe entre l'hôte, l'organisme et l'environnement pour la survenue d'épidémies (Moore, 1992). Une proportion importante de la population porte la bactérie de façon asymptomatique dans la gorge et le nez sans jamais développer la maladie. La bactérie est transmise d'une personne à une autre par les aérosols respiratoires (Gardener et al., 2006). Sous certaines circonstances, la bactérie devient pathogène et pénètre la circulation sanguine (invasion).

Les facteurs de risque individuels, décrits de façon générale pour la méningite à méningocoque incluent l'âge, la race, l'asplénie fonctionnelle ou organique (Cohn et al., 2013). La race africaine, l'homosexualité associée à l'infection VIH sont des facteurs de risque trouvés pour les méningites à méningocoque aux Etats Unis (Kratz et al., 2015). Les comportements à risque incluaient l'utilisation des drogues par inhalation et les maladies sexuellement transmissibles (Ridpath et al., 2015). En Afrique, les enfants de moins de 10 ans sont plus à risque de méningite pendant les épidémies (Moore, 1992 ; Boisier et al., 2007b). Le risque d'être malade diminue avec l'âge (Trotter & Greenwood, 2007; Campagne et al., 1999 ; Maïnassara et al., 2014). En cas d'épidémie de méningite à NmA, l'exposition aux fumées de cuisine et l'expérience récente de symptômes de grippe ont été associées au risque de méningite (Mueller et al., 2011). La migration et le fait de cuisiner à l'intérieur des maisons sont des facteurs qui augmentent le risque de la méningite (Hayden et al., 2013; Hodgson et al., 2001). Le partage du lit a été identifié comme facteur de risque de méningite (Hodgson et al., 2001). Les facteurs environnementaux comme la densité humaine, l'exposition prolongée à un cas et le voyage dans une zone endémique ou hyperendémique augmenteraient le risque d'être malade (Cohn et al., 2013; Harrison et al., 2006; Keiser et al., 2012).

Dans la CAM, des corrélations ont été trouvées entre la concentration de poussière et les cas suspects de méningites du Niger, du Mali, du Burkina Faso et du Sénégal (Deroubaix et al., 2013, Diokhane et al., 2015). Garcia-Pando et ses collaborateurs ont montré que le vent, la poussière et l'incidence au tout début de la saison sèche prédisent les épidémies de

méningite (Garcia-Pando et al., 2014a). Au Niger, il a été montré que les mois de pluviométrie élevée avaient eu les incidences les moins élevées entre 1996 et 2002 (Jackou-Boulama et al., 2005).Mêmesles populations ont une très bonne connaissance du fait que les épidémies commencent avec la saison sèche et s'arrêtent avec les premières pluies (Hayden et al., 2013).

L'âge de 4-14 ans, le sexe masculin et les antécédents d'une vaccination récente contre Nm seraient des facteurs de risque de portage du méningocoque (Diallo et al., 2016). Les signes cliniques d'infection respiratoire haute étaient associés au portage du méningocoque (Mueller et al., 2011). Chez les 15 – 25 ans, en plus de résider dans un district épidémique, le passage à l'école, le fait de fumer et d'avoir une maladie des voies respiratoires ont été décrits comme des facteurs de risque du portage de NmW (Raghunatan et al., 2006). Le statut vaccinal a été identifié comme facteur de risque du portage du NmX (Ba et al., 2014). Les facteurs de risque du portage du Nm incluent le lieu de résidence, la densité humaine avec plus de 2 personnes par chambre, l'emplacement de la cuisine dans les maisons et le pays d'origine (Diallo et al., 2016).

### 2.3 Modèles hypothétiques

La manière dont tous ces facteurs de risque interagissent pour conduire aux épidémies n'est pas encore bien comprise. A cela s'ajoute le fait que le lien entre les épidémies et plusieurs autres facteurs suspectés n'est pas encore confirmé. Les épidémiologistes ne savent toujours pas comment expliquer avec exactitude la différence entre l'incidence de la saison sèche et celle de la saison pluvieuse et les foyers épidémiques.

Le risque de dissémination des méningites commence avec la colonisation de la muqueuse des voies respiratoires par une souche pathogène de Nm. La perte de l'immunité pour une souche spécifique pourrait initier les cycles épidémiques de méningite. Cependant les facteurs qui facilitent la transmission d'une personne à l'autre ne sont très bien connus. La colonisation du tractus respiratoire par le méningocoque n'est pas en elle-même dangereuse car Nm est un véritable germe commensal des humains, ne survenant nulle part ailleurs dans la nature. Pour toute population donnée, l'évaluation valide de la contribution de la colonisation au risque global de maladie devrait prendre en compte le calcul des taux de transmission des souches du même sérotype. Des modèles ont été ainsi proposés pour expliquer la survenue des épidémies de méningite.

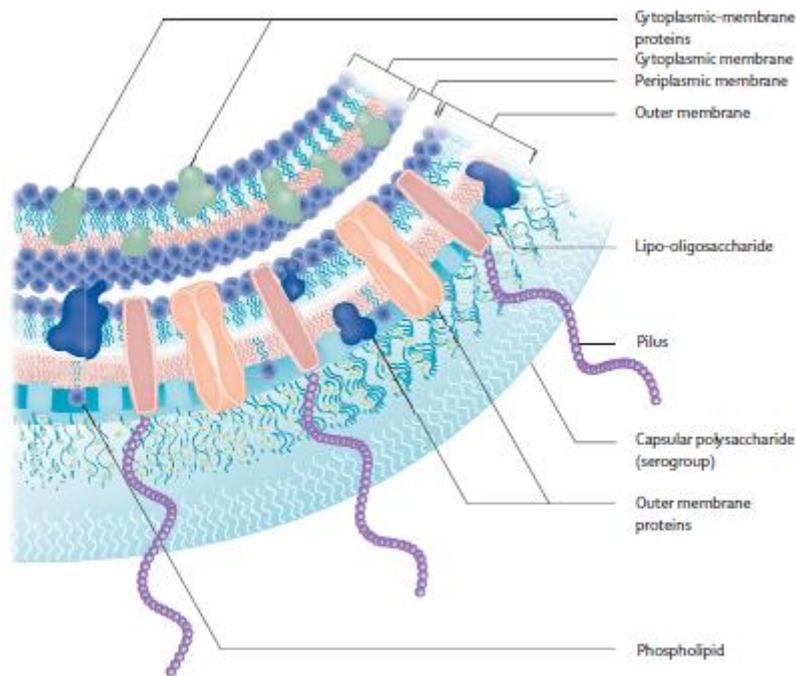
En 1982, Griffiss propose un modèle qui suppose que la susceptibilité aux épidémies de méningite est acquise suite à l'induction dans le sérum d'IgA antiméningococciques et par réaction-croisée de ces derniers avec les antigènes de la bactérie. La colonisation avec la souche de Nm appropriée aboutirait alors à la dissémination de la maladie. Lente et silencieuse, la transmission oro-fécale des organismes détermine les caractéristiques spatio-temporelles d'une épidémie. L'interruption de la transmission oro-fécale arrête la transmission de la maladie. L'acquisition des anticorps dirigés contre les polysaccharides capsulaires et les lipopolysaccharides procure l'immunité en l'absence des hauts niveaux d'IgA spécifiques dans le sérum.

Moore, quant à lui, considère que la transmission est indépendante des saisons dès lors que les études n'ont pas trouvé de variation systématique de la prévalence du portage des sérogroupes par saison (Trotter & Greenwood., 2007). L'introduction d'un nouveau clone est une condition nécessaire au déclenchement d'une épidémie dans une population susceptible (Moore, 1992). Son modèle explique les épidémies de la saison sèche par une combinaison de conditions climatiques et des infections respiratoires généralisées baissant la protection de la muqueuse et favorisant ainsi l'invasion plus que le portage, dans une situation de faible immunité (Moore, 1992). L'immunité de groupe acquise par le portage lié à une diffusion du clone dans la population devrait limiter la transmission, mettant ainsi fin aux vagues épidémiques (Moore, 1992).

Un modèle plus récent et raffiné décrit l'hétérogénéité spatio-temporelle des dynamiques des méningites en distinguant les incidences endémiques de la saison pluvieuse, les incidences hyper endémiques de la saison sèche, les foyers épidémiques et les vagues épidémiques (Mueller et Gessner, 2010). Dans ce modèle, la transition de l'état endémique à l'état hyper endémique serait causée par une augmentation du risque de maladie invasive en cas de colonisation, facilitée par la dégradation de la muqueuse pharyngée par un climat sec et poussiéreux. La transition de l'état hyper endémique aux foyers épidémiques nécessiterait une augmentation de la colonisation et/ou de la transmission à travers la toux et l'éternuement probablement dus aux infections respiratoires épidémiques et autres co-facteurs locaux. Cette hypothèse est compatible avec l'augmentation significative de la prévalence du portage d'une souche spécifique virulente durant les épidémies (Mueller et al., 2008) et de l'hétérogénéité spatio-temporelle des incidences des méningites (Tall et al., 2012 ; Paireau et al., 2012 ; Maïnassara et al., 2016). Au niveau régional les vagues épidémiques résulteraient d'une large expansion géographique des co-facteurs épidémiques tels que les infections virales ou l'introduction d'une nouvelle souche virulente et de l'intensité des foyers épidémiques.

## 2.4 Pathogénicité - Immunogénicité

*Neisseria meningitidis* ou méningocoque est un diplocoque gram négatif, aérobic et encapsulé, porté dans le nasopharynx. La bactérie est caractérisée par la présence d'une membrane externe constituée de lipides, de lipopolysaccharides et une membrane externe de protéines (**Figure 5**).



**Figure 5.** Coupe du méningocoque (Source : *Rosenstein et al., 2001*)

Lorsque le méningocoque pathogène est isolé, sa membrane externe est habituellement entourée d'une capsule polysaccharidique qui est le principal facteur de sa virulence (Harrison, 2010). L'expression de la virulence de la capsule va avec la régulation génétique durant la pathogénèse. Les autres déterminants de la virulence sont les lipopolysaccharides et plusieurs autres protéines de la membrane externe (Stephen, 2009). Une fois que le méningocoque pénètre dans le sang, il peut facilement traverser la barrière méningée et causer une méningite. Pour être capable de coloniser, survivre dans le système sanguin et se répandre, la bactérie utilise différentes stratégies pour échapper au système immunitaire et s'adapter aux différents environnements. Les mutants non encapsulés de Nm sont sensibles au sérum, donc tués par le complément, et non virulents. Selon les propriétés chimiques et antigéniques de la bactérie, il y a au moins 12 sérogroupes qui sont isolés selon la structure et l'immunogénicité du polysaccharide capsulaire, parmi lesquels 6 sérogroupes (A, B, C, W, X

et Y) sont plus fréquemment retrouvés (Rouphael et al., 2012). Le sérotype D est maintenant considéré comme une variante du sérotype C non encapsulée (Vernikos et al., 2014). La distinction entre sérotypes est basée sur l'immunochimie du polysaccharide capsulaire. Ce dernier représente l'antigène majeur et, dans le cas des sérotypes A, C, W et Y, est la base de vaccins conjugués qui se sont montrés efficaces dans la prévention de la maladie dans tous les groupes d'âge (Stephen, 2007). Les polysaccharides de ces sérotypes suscitent tous une réponse immunitaire spécifique au sérotype. Cette réponse immunitaire humorale entraîne un accroissement des titres d'anticorps apparaissant au bout d'une semaine après le contact avec l'antigène soit à travers une infection, soit par immunisation. Les anticorps bactéricides sont directement dirigés contre les polysaccharides capsulaires et la membrane externe, avec une moindre extension contre les lipopolysaccharides. Les anticorps maternels traversent le placenta et protègent les enfants pendant les 3 premiers mois de vie après lesquels les enfants acquièrent leur propres anticorps soit par contact direct avec la bactérie soit par immunité croisée induite par une bactérie saprophyte, ou une bactérie très proche de Nm mais avec une faible virulence. Le polysaccharide capsulaire du sérotype B est faiblement immunogénique car il est identique à l'acide polysialique présent dans plusieurs glycoprotéines humaines, rendant ainsi difficile le développement d'un vaccin pour protéger contre ce sérotype. Les efforts de développement du vaccin contre le sérotype B sont alors focalisés sur la membrane externe des protéines ou d'autres molécules de surface plutôt que le polysaccharide capsulaire.

Le complément joue un rôle majeur dans la défense immunitaire innée contre la méningite. L'évidence que Nm utilise différents mécanismes pour échapper au complément, survivre et se multiplier dans le système sanguin et la redondance dans le mécanisme d'évasion du complément devraient avoir d'importantes implications sur les vaccins anti méningococciques basés uniquement sur un antigène (Pizza & Rappuoli, 2015).

## 2.5 Clones

En plus du sérotypage, les souches de Nm sont différenciées sur la base de spécificités immunologiques de leurs protéines extra membranaires de classe 1 (sérosubtype), de leurs protéines extra membranaires de classe 2 ou 3 (sérotipe) et le lipopolysaccharide (immunotype). La différenciation de ces caractéristiques phénotypiques n'est cependant pas suffisante pour des fins épidémiologiques car des souches très liées entre elles peuvent être mieux différenciées par leurs caractéristiques génétiques. La méthode Multilocus Sequence

Typing (MLST), sur laquelle est basée la classification des clones de Nm, permet un haut niveau de distinction entre les isolats. Cette méthode permet de détecter plusieurs milliers de séquences type (ST) (Caugant et al., 2009) spécifiques des souches et basés sur la présence d'allèles particuliers des gènes. Elle permet de capter les complexes clonaux qui circulent dans le monde et rend possibles les projections épidémiologiques sur le long terme. Lorsqu'elle est associée aux données épidémiologiques, cette technique pourrait aider à la compréhension de la responsabilité des ST dans les endémies et les flambées en Afrique, la proposition d'hypothèses sur ce qui se passera dans le futur et la préparation de réponses adaptées. En effet l'introduction d'une nouvelle souche dans une population susceptible et des facteurs environnementaux favorables comme la sécheresse sont nécessaires pour la survenue d'une épidémie (Lapeysonnie, 1963). En général, les épidémies montrent des isolats avec le même sérotype, serogroupe, sérosubtype et ST. Les ST très liées sont regroupés en complexes clonaux.

Certains clones sont capables d'une dissémination globale et seraient associés à des épidémies explosives de méningite (Read, 2014). Les souches de sérotype A des STs 5 et 7 et les souches du sérotype W de ST 11 ont été responsables de la plupart des épidémies dans la CAM (Caugant et al., 2009; Caugant et al., 2012; Nicolas et al., 2001; Nicolas et al., 2005). D'autres ST étaient retrouvés parmi les sérotypes de méningocoque W, X, B, C et Y (Nicolas et al., 2005). Le ST-5 était introduit en Afrique après une épidémie à la Mecque en 1987 et le ST7 a été trouvé en Afrique pour la première fois en 1995. La plus grande épidémie de méningite à méningocoque de 1996 de la CAM était due au ST-5 (Nicolas et al., 2005). STs 5, et 7 sont des variantes à locus unique, c'est-à-dire qu'ils diffèrent au niveau d'un seul des sept gènes du groupe analysé. Depuis 2002, la souche ST-11 du sérotype W, génétiquement similaire au clone du Hajj 2000 en Arabie Saoudite (Taha et al., 2000), a causé de larges épidémies dans la CAM (Koumare et al., 2002; Collard et al., 2010 ; MacNeil et al., 2014). Cependant, la co-circulation d'une souche W ST-11 phylogénétiquement et antigéniquement différente du clone du Hajj, et qui cause des épidémies dans la CAM a été montrée (Mustapha et al., 2015). Dans les sept années qui ont précédé l'introduction du vaccin conjugué contre le méningocoque A dans la CAM, le sérotype A du complexe clonal ST-5 a été la souche prédominante dans les épidémies (Caugant et al., 2012).

Au Niger, la souche ST-5 a été responsable des grandes épidémies de 1995 et 1996 (Nicolas et al., 2001). Le sérotype A de ST-7 a été isolé depuis 1999 et était identique aux souches responsables des épidémies du Tchad en 1998 et du Soudan en 1999 (Nicolas et al., 2001). La plupart des cas de méningite à méningocoque notifiés en 2003 à Niamey étaient dus

aux souches NmA de ST-7 et NmW de ST-11, identiques à celles de l'épidémie de 2002 du Burkina Faso, ou de ST-2881 une nouvelle souche (Nicolas et al., 2005). La souche de ST-2881 a émergé en 2002 et a été responsable de cas sporadiques (Nicolas et al., 2005). L'épidémie de méningite à NmA de 2006 a été causée par la souche ST-7 appartenant au complexe ST-5 alors que l'épidémie de méningite à NmX a été causé par l'émergence de la souche X :NT: P1.5 de ST-181 (Boisier et al., 2007b). La souche ST10217 du NmC, jamais identifiée dans le monde, circule depuis 2013 au Nigeria (Funk et al., 2014) et 2015 au Niger (WHO, 2015; Sidikou et al., 2016).

## 2.6 Portage et transmission de *Neisseria meningitidis*

L'unique réservoir de Nm est l'homme. Cette bactérie est un habitant commun de la gorge des personnes saines chez lesquelles il vit en relation commensale en colonisant le nasopharynx (Stephens, 2007). Dans la CAM, le portage est commun chez les jeunes enfants (Trotter & Greenwood, 2007). Au Nigéria, il a été trouvé que la prévalence du portage était plus élevée chez les enfants de moins de 10 ans et faible chez les adolescents (Emele et al., 1999). Dans le nord du Ghana, le portage était plus important chez les adolescent (Forgor et al., 2005; Leimkugel et al., 2007). Les taux de portage sont plus élevés pendant les épidémies que lors des situations endémiques (Greenwood et al., 1987). Cependant, les informations disponibles à ce jour ne suggèrent pas d'association entre le taux de portage et la saison (Emele et al., 1999; Gagneux et al., 2002). Il a été récemment trouvé que la prévalence du portage de Nm est similaire sur le temps, donc ne change pas selon les saisons (Diallo et al., 2016). Le portage du méningocoque joue un rôle important dans l'épidémiologie de la maladie et ce rôle n'est pas encore bien compris (Greenwood, 1999). Pour les sérogroupes A, B et C le portage nasopharyngé est capable d'induire une immunité (Kriz et al., 1999). Cependant, au Burkina Faso, le portage des souches du NmW n'a pas induit l'immunité malgré leur circulation (Mueller et al., 2006) alors qu'au Niger une association significative a été observée entre le portage et l'immunité protectrice de ce séro groupe (Hamidou et al., 2006). Aucune étude n'a encore étudié l'impact de la vaccination sur la densité et la durée du portage dans la CAM (Trotter & Greenwood, 2007). Les données de portage collectées au Ghana supportent l'hypothèse que plusieurs souches envahissent et se répandent dans les populations en vagues successives (Leimkugel et al, 2007).

La fréquence des porteurs asymptomatiques est saisonnière et atteint 10% de la population (Pizza & Rappuoli, 2015). Il a été estimé que chaque personne pourrait faire

l'objet d'un portage de Nm 10 fois durant les 30 premières années de sa vie (Trotter et al., 2006). La prévalence du portage dans la CAM varie de 3 à 30 % (Trotter et al., 2007). Dans une étude récente menée dans 6 pays de la CAM, la prévalence du portage des souches de *Neisseria* était de 10,2% et 3,6% spécifiquement pour Nm (Diallo et al., 2016). Le même individu peut porter plus d'une souche pendant des mois (Lo et al., 2009). La durée moyenne du portage (séro groupe W) a été estimée à 30 jours au Burkina Faso (Mueller et al., 2007) alors qu'au Niger des individus ont porté des souches de NmW pendant 2 études consécutives séparées de 10 mois (Boisier et al., 2006), suggérant la possibilité de longue durée de portage (Trotter et al., 2007). Le risque de passage du germe dans le sang est plus élevé pendant les 15 premiers jours de son acquisition par le nasopharynx (Rouphael et al., 2012; Papevangelou et al., 2012). Le portage nasopharyngé asymptomatique favorise l'expansion du germe à travers les communautés. Le méningocoque peut pénétrer dans le sang et causer la méningite ou la septicémie en fonction de l'hôte, l'environnement et des facteurs liés à la bactérie (Granoff et al., 2013; Christensen et al., 2010). Au Niger la plupart des isolats de Nm retrouvés en 2003 étaient faiblement pathogènes (Nicolas et al., 2007), malgré l'épidémie qui a frappé le Burkina Faso voisin l'année précédente. La transmission de la maladie d'une personne à l'autre se fait par aérosols respiratoires (Gardener et al., 2006). Cette transmission survient à travers un contact étroit ou l'échange de sécrétion en s'embrassant ou en échangeant des ustensiles et serait aussi associée aux infections comme la grippe, la pneumonie et les autres infections respiratoires (Dukic et al., 2012).

## 2.7 Clinique

Les symptômes les plus fréquents sont: raideur de la nuque, fièvre, photophobie, état confusionnel, céphalée et vomissements. La période d'incubation est en moyenne de 4 jours mais elle peut être comprise entre 2 et 10 jours. La présence d'ecchymose caractérise souvent les patients avec une coagulation intravasculaire disséminée (Giancchetti et al., 2015). Une inflammation intravasculaire destructrice entraîne un collapsus circulatoire progressif et une coagulopathie. Les endotoxines méningococciques pourraient atteindre des concentrations élevées. Des facteurs génétiques de l'hôte, comme les polymorphismes du nucléotide sont capables d'influencer la présentation clinique des patients atteints de méningite (Giancchetti et al., 2015).

## 2.8 Diagnostic

En plus de ses signes cliniques évocateurs, la méningite à méningocoque peut être confirmée par la coloration au Gram ou la culture du germe à partir d'un liquide stérile (liquide céphalo-rachidien, sang, liquide pleural ou péricardique) ou par les techniques de polymérase chain reaction (PCR) (MacNeil, 2011). Les tests de diagnostic rapide ont une valeur importante dans la surveillance pour la détection des épidémies et le choix du vaccin (Rose et al., 2010). Elles peuvent également être recommandées pour la détection des souches de portage de méningocoque (Hamidou et al., 2008). Pour le diagnostic individuel au niveau périphérique, les tests d'agglutination au latex peuvent être utilisés. En effet, la culture a montré une faible sensibilité lorsqu'un antibiotique est administré au patient avant le prélèvement ou si la collecte et/ou le transport de l'échantillon ne se fait pas dans les conditions idéales (Chanteau et al., 2007). Le choix de la méthode dépend de l'utilisation qui va être faite des résultats: diagnostic clinique à un niveau individuel, surveillance pour la détection des épidémies et le choix du vaccin, estimation de l'ampleur de la maladie pendant les épidémies, surveillance pour décrire les germes étiologiques, surveillance pour étudier l'impact du vaccin et le remplacement de souches. La culture et la PCR sont toutes les 2 considérées comme des méthodes standards de diagnostic. Lorsqu'il y a une bonne assurance qualité et un bon contrôle de qualité, les diplocoques gram-négatifs intracellulaires peuvent être considérés comme des méningocoques jusqu'à preuve du contraire. La PCR a montré une bonne performance pour le diagnostic des méningites à méningocoque et le sérogroupage d'autres agents de méningite bactérienne tel que le pneumocoque, l'Hi et le NmX (Sidikou et al., 2003 ; Parent du Chatelet et al., 2005). En outre, la PCR a un taux de confirmation nettement plus élevé que la culture lorsque les 2 méthodes sont utilisées sur des LCR frais (Guivier et al., 2000). La PCR est alors une méthode de choix pour ses résultats valides. Cependant, dans la CAM, à l'exception de certains centres de références, très peu de laboratoires ont la capacité de déterminer le sérotype du Nm avec la PCR. Pour la majorité des laboratoires, le test d'agglutination au latex réalisable au niveau du district et qui ne demande pas d'équipements chers ou des techniciens très qualifiés, représente la seule alternative disponible (Djibo et al., 2006). Les tests de diagnostic rapide mis au point au CERMES constituent une autre alternative pour le sérogroupage du Nm lors de grandes épidémies (Chanteau et al., 2007).

Les techniques de génotypage moléculaire comme pulsed-field gel electrophoresis, le séquençage du gène 16S rRNA ou le MLST sont utilisés pour la caractérisation du sous-type

du clone d'une épidémie. Ce sous-typage aide à mieux définir l'extension d'une épidémie mais n'est pas nécessaire pour déterminer la réponse durant l'épidémie. Des résultats rapides et fiables sont nécessaires pour déterminer le sérotype en cas d'épidémie parce que la réponse n'est pas la même lorsqu'il s'agit d'une épidémie évitable par vaccination ou non évitable par vaccination. La détermination du sérotype permet aussi d'améliorer la capacité des vaccins à couvrir les sérotypes détectés dans une région (Attarpour et al., 2014) ou à choisir le vaccin adéquat en cas d'épidémie et en conséquence de réduire l'incidence des méningites.

## 2.9 Traitement

### 2.9.1 **Traitement curatif**

A cause de la sévérité des méningites, il est crucial de traiter le patient dès que l'infection est suspectée sans attendre l'obtention des résultats de la culture ou du laboratoire. Le premier traitement qui a entraîné une diminution du taux de mortalité des épidémies de méningite a été l'antisérum antiméningococcique, administré en 1906 par voie intrathécale sur des patients atteints de méningite (Artenstein & Laforce, 2012). Le chloramphénicol huileux à longue durée d'action a été prouvée efficace contre les épidémies de méningite à méningocoque dans la CAM au milieu des années 1970 (Saliou et al., 1977) et a été recommandé par l'OMS en un protocole d'une à 2 injections intramusculaires depuis 1995 (WHO, 1995). D'autres médicaments prouvés efficaces contre Nm incluent la benzylpénicilline et l'ampicilline en intraveineux, le chloramphénicol ou la ceftriaxone en intraveineux ou intramusculaire (WHO, 1997). Cependant les protocoles avec plusieurs injections journalières ne sont pas pratiques lors des épidémies. Le traitement de première ligne reste la pénicilline ou l'ampicilline. Les céphalosporines à large spectre d'activité peuvent être utilisées en cas de résistance à la pénicilline ou si le diagnostic est incertain (de Souza et al., 2011). Plusieurs études ont montré l'efficacité d'une dose journalière de ceftriaxone pendant 4 jours (Roine et al. 2000 ; Martin al., 1990 ; Kavaliotis et al., 1995). Ces protocoles courts sont efficaces à cause des propriétés pharmacologiques de la ceftriaxone incluant une longue demie vie dans le sang (8h) et dans le liquide céphalo rachidien (LCR) (14h) (Scholtz et al., 1998).

La gestion des cas de méningite dans la CAM a été révolutionnée en 1938 par l'introduction des sulfonamides en Afrique de l'ouest francophone (Lapeysonnie, 1963). Après l'émergence de la résistance du méningocoque aux sulfonamides, le chloramphénicol

huileux à longue durée d'action s'est montré efficace, facile à administrer, avec un coût raisonnable (Puddicombe et al., 1984).

Au Niger, le chloramphénicol a été le médicament le plus utilisé entre 2003 et 2006 aussi bien dans les formations sanitaires périphériques que dans les hôpitaux, indépendamment de l'étiologie de la méningite bactérienne ou du contexte épidémiologique (Boisier et al., 2007a). Nathan et ses collaborateurs ont de leur côté montré que l'administration de la ceftriaxone en une dose unique est aussi efficace qu'une dose de chloramphénicol (Nathan et al., 2005). La ceftriaxone devrait constituer une alternative de première ligne au chloramphénicol en cas d'épidémies de méningite à méningocoque, du fait de son efficacité, sa facilité d'utilisation et son faible coût.

### **2.9.2 Traitement préventif (prophylaxie)**

La rifampicine, la ceftriaxone, l'azithomycine et les quinolones (ciprofloxacine) sont utilisés en chimioprophylaxie pour les personnes les plus en contact avec les malades par exemple dans les dortoirs, les services militaires, les hôpitaux et les écoles (de Souza et al., 2011). Cependant, la vaccination demeure la meilleure stratégie de prévention des méningites en particulier lors des épidémies où la chimio prophylaxie post-exposition n'est pas très efficace et entraîne un risque d'antibio-résistance (Rouphael et al., 2009).

Plusieurs types de vaccins ont été développés pour combattre les méningites. Trois types sont actuellement trouvés sur le marché: le vaccin polysaccharidique, le vaccin polysaccharidique conjugué à une protéine ou vaccin conjugué et plus récemment le vaccin contre le NmB utilisant les protéines extra membranaires de la bactérie (Hedari et al., 2014). Il est cependant très important de déterminer le séro groupe responsable de la méningite afin de choisir le vaccin pour la riposte aux épidémies.

Le vaccin polysaccharidique est fabriqué à partir d'extraits purifiés de la membrane externe de la bactérie qui est composée de plusieurs molécules de sucre attachées. Ce vaccin déclenche la réponse immunitaire des anticorps, mais pour plusieurs raisons, il n'est efficace que chez les grands enfants et les adultes (Shao et al., 2009) pendant seulement 3 à 5 ans (Joshi et al., 2009). Ce vaccin est faiblement immunogène chez les nourrissons et les enfants de moins de 2 ans (Stephens, 2007) qui ont un système immunitaire immature incapable de riposter à la bactérie qui cause la méningite. En plus, des doses répétées entraînent une hypo réactivité du vaccin notamment avec le séro groupe C, bien que les implications cliniques d'une telles observations ne soient pas claires (Tan et al., 2010). Les vaccins polysaccharidiques ont également montré un effet négligeable sur le portage nasopharyngé et

donc ne préviennent pas la transmission et ne confèrent pas d'immunité de groupe (Dbaibo et al., 2013 ; Poolman & Borrow, 2011). Le premier vaccin polysaccharidique anti méningococcique était dirigé contre les sérogroupes A et C, en réponse à une épidémie de méningite survenue dans les années 1970 chez des militaires américains (Patel et al., 2005). Actuellement le vaccin polysaccharidique est commercialisé sous la forme de vaccin bivalent (sérogroupes A et C), trivalent (sérogroupes A, C, W) et tétravalent (sérogroupes A, C, W et Y) (Granoff et al., 2013 ; Croxtall et al., 2012). La faible immunogénicité de ce vaccin chez les nourrissons et sa faible réactivité après des doses répétées ont conduit au développement et à l'utilisation des vaccins conjugués antiméningococciques qui permettent de surmonter ses limites.

Dès les années 1990, les vaccins conjugués deviennent largement utilisés dans les pays développés. Le vaccin conjugué contient une partie de la bactérie qui stimule la réponse immunitaire et une protéine porteuse en vue d'augmenter la réponse immunitaire. Deux vaccins conjugués, utilisant respectivement une toxine diphtérique et une protéine mutante comme protéine porteuse, avaient une licence d'utilisation aux Etats Unis d'Amérique: MenACWY-DT (Menactra®) et MenACWY-CRM (Menveo®). Récemment un vaccin quadrivalent conjugué à une toxine tétanique MenACWY-TT (Nimenrix®) a eu l'approbation d'utilisation en Europe en 2012. Ces vaccins sont supérieurs aux vaccins polysaccharidiques car ils stimulent l'immunité chez les enfants de moins de 2 ans et la mémoire immunologique dans tous les groupes d'âge immunologiques entraînant un rehaussement de la réponse avec des doses successives (Harrison et al., 2006). Ils procurent un titre élevé d'anticorps bactéricide dans le sérum et une protection de longue durée. En plus, ces vaccins n'entraînent pas d'hypo réactivité après des doses répétées (Gardner et al., 2006 ; Patel et al., 2005). Les vaccins conjugués sont actuellement disponibles en monovalent A ou C aussi bien qu'en vaccin conjugués tétravalent (A, C, W et Y) (Reisinger et al., 2009). Le nouveau vaccin conjugué MenAfriVac® (A) ayant un profil d'innocuité chez le jeune enfant et supérieur du point de vue immunologique au vaccin polysaccharidique (WHO, 2007) a été introduit dans la CAM en 2010.

Le vaccin antiméningococcique B: Aucun des vaccins polysaccharidiques ou conjugués ne protège contre la méningite à NmB. Pour procurer l'immunité, il utilise les vésicules extra membranaires et les antigènes de surface du lipopolysaccharide non capsulaire au lieu des polysaccharides et contient 3 protéines recombinantes dérivées des souches de méningocoque B (Hedari et al., 2014).

Le vaccin contre le NmX n'existe pas actuellement. Or avec le changement de l'épidémiologie des méningites suite à l'introduction du vaccin conjugué MenAfriVac®, la CAM peut être vulnérable à de nouvelles épidémies dues au sérotype X. La disparition des souches du NmA pourrait conférer un avantage au NmX, précédemment moins capable d'entrer en compétition avec le NmA (Greenwood, 2007 ; Leimkugel et al., 2007). Une étude récente sur le portage avant et après l'introduction de MenAfriVac® au Burkina Faso a trouvé des niveaux élevés de portage du NmX suite à l'introduction du vaccin (Kristiansen et al., 2013). De nouvelles conjugaisons technologiques ont été utilisées avec succès pour le développement des candidats d'un vaccin conjugué polysaccharidique immunogène capable de protéger contre les méningites à méningocoque X (Micoli et al., 2013).

La prévention est également fondée sur la modification de l'environnement pour limiter la diffusion de l'épidémie en plus de l'immunisation des personnes à risque qui sont en contact des malades (Chippaux et al., 2008). Si rien ne peut être fait pour modifier le climat, il est possible d'agir sur les comportements spécifiques favorables à l'expansion de la maladie, tel que le contact interpersonnel prolongé, les rassemblements, les funérailles, les marchés, les baptêmes et les mariages en diminuant leurs fréquences pendant la saison sèche. La restriction des voyages, la fermeture des écoles ou universités, l'annulation des événements sociaux rassemblant les gens, l'humidification des chambres ou des muqueuses par sérum physiologique, le lavage nasopharyngé, l'utilisation du beurre de karité sur les muqueuses sont aussi des mesures de contrôle des épidémies. Malheureusement, il n'y a pas eu d'étude apportant la preuve qu'une intervention sur ces facteurs comportementaux pourrait conduire à une réduction significative de la transmission, nécessaire pour contrôler ou prévenir les épidémies. La solution reste les stratégies d'immunisation qui peuvent être réactives ou préventives.

### **2.9.3 Pénurie de vaccins dans la ceinture de la méningite**

La CAM fait également face à une pénurie de vaccins pour prévenir les épidémies. Cette pénurie de vaccins limite les capacités à réduire le nombre de personnes touchées par les épidémies. Il faut dire que le monde des fabricants de vaccins (en dehors de ceux contre la grippe) est très réduit. Dans le domaine de l'immunisation contre la méningite, Sanofi Pasteur, GSK et Baxter sont les producteurs les plus connus dans les pays développés. Une société de partenariat entre deux acteurs publics l'Institut Finlay du Cuba et Bio-Manguinhos du Brésil propose un vaccin polysaccharidique mais ne possède pas encore de capacités de production en masse. Le coût du vaccin et la pauvreté de la grande majorité de la population

dans la CAM contribuent à accentuer la pénurie de ce vaccin. En effet les industriels ne veulent pas s'engager à produire de grandes quantités de vaccins sans être sûrs de pouvoir les écouler. Si un vaccin polysidique coûte entre 2,5 et 5,8 dollars la dose (2,2 à 5,2 euros), selon le nombre de sérotypes couverts, le prix du vaccin conjugué de Sanofi Pasteur contre les quatre sérotypes A, C W et Y (Menactra®) est de 25 dollars la dose. Le producteur de vaccin indien Serum Institute of India Ltd. (SIIL) produit le vaccin conjugué contre la méningite à NmA, à 0,60 dollar la dose. Une version dirigée contre le type C est en cours de développement, mais ne devrait pas obtenir l'aval de l'OMS avant 2020.

Suite à la réémergence des épidémies de méningite à NmC en 2015 au Niger et au Nigéria, la Fédération Internationale des sociétés de la Croix-Rouge et du Croissant-Rouge (FICR), Médecins Sans Frontières (MSF), le Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) et l'OMS craignaient une explosion des cas en 2016. Ces 4 organisations, qui constituent ensemble le Groupe International de Coordination pour l'approvisionnement en vaccine meningococcique (ICG), avaient demandé aux fabricants de vaccins d'augmenter la production du vaccin contre la méningite C avant le début de la saison de la méningite en janvier 2016. Mais ces derniers n'ont pas répondu à la requête. Pour les épidémies survenues en 2015, les stocks constitués s'étaient révélés insuffisants et l'OMS et ses partenaires ont dû solliciter l'Institut Finlay, Sanofi Pasteur et GSK pour fournir 1,5 million de doses de vaccin contre le méningocoque C dont plus d'un million ont été destinées au Niger.

La pénurie de vaccin oblige les décideurs à limiter les campagnes de vaccination aux groupes d'âge et aux régions les plus atteints.

## [2.10 Introduction du vaccin MenAfriVac® dans la ceinture africaine de la méningite](#)

### **2.10.1 Nécessité d'un nouveau vaccin pour la ceinture africaine de la méningite**

Les grandes épidémies de méningite survenues en Afrique au milieu des années 1990 ont conduit à la reconnaissance générale de la nécessité d'un meilleur vaccin anti méningococcique qui pourrait donner une plus large et plus longue réponse immunitaire donc mieux protéger les nourrissons et les jeunes enfants. Ce vaccin devrait également limiter les besoins d'intervention d'urgence. En 2000, l'OMS conclut qu'il serait possible de développer un vaccin conjugué plus efficace et moins onéreux pour le marché africain qui permettrait d'atteindre cet objectif (WHO, 2000). Les travaux de Lapeysonnie et du CERMES ont alors conduit à la création du Meningitis Vaccine Project (MVP) en 2001 (Laforce et al., 2011)

dont la mission était d'éliminer la méningite comme problème de santé publique en Afrique sub-Saharienne à travers le développement et l'introduction du vaccin conjugué contre le méningocoque A. Le projet a également coordonné les activités de surveillance épidémiologique et de planification logistique. Ainsi, l'OMS a travaillé avec les pays de la ceinture de la méningite en vue d'améliorer les activités de surveillance. Les informations issues des activités de surveillance ont confirmé le niveau des flambées de méningite et accéléré l'intérêt des experts régionaux de la maladie pour un nouveau vaccin.

### **2.10.2 Les campagnes de vaccination avec le MenAfriVac®**

Le vaccin conjugué monovalent MenA (MenA-TT, MenAfriVac®; Serum Institute of India, Pune, India) a été développé pour la vaccination de masse des populations âgées de 1 à 29 ans, en particulier pour l'Afrique où le NmA est responsable des épidémies et plus de 80% des cas de méningite invasive. La licence a été obtenue en Inde en 2009 et la vaccination de masse a été lancée au Burkina Faso, au Mali et au Niger en 2010 (MenAfriCar Consortium et al., 2013). Globalement, plus de 217 millions de personnes ont été vaccinées dans des pays de la ceinture de la méningite (Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Ethiopie, Gambie, Ghana, Mali, Mauritanie, Niger, Nigéria et Sénégal) entre 2010 et 2014 (WHO, 2015). Il a été montré qu'une simple dose de PsA-TT suscite des niveaux élevés d'anticorps anti NmA pendant plus de 5 ans après la vaccination (Tapia et al., 2015).

### **2.10.3 Impact du vaccin MenAfriVac®**

Des changements dans la fréquence des sérogroupes de méningocoque sur la maladie et aussi le portage étaient attendus après l'introduction du vaccin conjugué. En effet, le succès du programme de vaccination avec le vaccin conjugué dans la réduction de la méningite en Angleterre et autres pays européens était attribué à l'efficacité combinée du vaccin non seulement sur la maladie, mais aussi sur le portage (Safadi et al. 2014). Cette campagne a effectivement entraîné une baisse significative du risque de méningite, de décès liés à la méningite et du portage nasopharyngé du NmA (Frasch et al., 2012; Novak et al., 2012; Ouangraoua et al., 2014; Daugla et al., 2014; Diomande et al., 2015). La tendance à la baisse des épidémies de méningite à NmA observée depuis 2010, à la suite de l'épidémie de grande ampleur qui avait touché principalement le Niger et le Nigéria en 2009, se confirme avec les résultats des saisons épidémiques de 19 pays exerçant la surveillance renforcée. Ces pays avaient notifié 14 317 cas suspects pour 2013 et 2014, chiffres comparables uniquement avec les statistiques de la saison épidémique 2005 qui avait donné lieu à la notification de 13 132

cas suspects par 12 pays appliquant la surveillance renforcée (OMS, 2015). Aucune épidémie de méningite à NmA n'a été déclarée dans ces pays. La disparition du portage du NmA dans les populations vaccinées et celles non vaccinées concordent avec l'immunité de groupe qu'induit le vaccin (Kristiansen et al. 2013). Le succès de MenAfriVac® a généré une nouvelle confiance qu'à travers le temps et avec le développement et l'utilisation d'un vaccin conjugué polyvalent abordable, la méningite pourrait être éliminée de l'Afrique sub-Saharienne (Okwo-Bele et al., 2015). Si la présence du NmA a considérablement régressé depuis 2010, le pourcentage de cas dus aux autres sérogroupes (W, X et C) a augmenté. Il est donc indispensable de documenter les évolutions épidémiologiques afin d'évaluer l'impact à long terme du vaccin MACV (Meningococcal A Conjugate Vaccin) et revoir les stratégies de lutte.

## 2.11 Surveillance et stratégies de lutte contre les épidémies de méningite

Les objectifs de la surveillance sont de détecter les épidémies de méningite afin de mettre en place rapidement les mesures de contrôle appropriées et d'évaluer les changements de l'épidémiologie des méningites sur le temps en vue d'une utilisation rationnelle des ressources et d'un appui à la prise de décision. Les qualités d'un bon système de surveillance sont la simplicité, la rapidité, la précision et un retour régulier à ceux qui collectent les données.

On utilise en général deux paramètres principaux pour définir les épidémies et guider les interventions de réponse: le taux de reproduction de base ( $R_0$ ) pour la transmission qui indique le nombre d'infections secondaires dues à un cas initial et le taux de létalité de la maladie pour mesurer la mortalité de la maladie. Ainsi une attention particulière doit être mise sur les personnes en contact des malades en cas d'épidémie.

Depuis une décennie, la riposte a consisté en une vaccination réactive de la population à risque en fonction de l'âge et de la proximité de l'épidémie, avec les vaccins polysaccharidiques AC ou ACW. Alors que cette stratégie est la plus facile à réaliser, elle survient tardivement en cas d'épidémie (Woods et al., 2000) d'où sa limitation dans le contrôle effectif des épidémies.

### **2.11.1 Surveillance et stratégie de lutte avant MenAfriVac®**

La stratégie de lutte préconisée par l'OMS pour la CAM consiste à détecter les épidémies sur la base des cas cliniques, en utilisant des seuils d'incidence hebdomadaire

d'alerte et d'épidémie en fonction de la phase d'évolution de l'épidémie (WHO, 2000a) (**Figure 6**). En effet, une situation épidémique devrait être rapidement distinguée d'une recrudescence saisonnière des cas afin de pouvoir la confirmer et mettre en route la logistique pour la campagne de vaccination de masse. Des seuils ont été définis pour les aires ayant une population de plus de 30 000 habitants: le seuil d'alerte à 5 cas pour 100 000 habitants par semaine et le seuil épidémique à 10 cas pour 100 000 habitants par semaine lorsque le risque d'épidémie est élevé ou 15 cas pour 100 000 habitants par semaine sinon (Lewis et al., 2001 ; WHO, 2000a). Pour les populations de moins de 30 000 habitants, un nombre absolu de cas est utilisé afin d'éviter la déclaration hâtive d'une épidémie sur la base d'un faible nombre de cas (WHO, 2000a). Cependant le seuil proposé ne permet pas de détecter toutes les épidémies et ne donne pas suffisamment de temps pour mettre en route la vaccination réactive (Kaninda et al., 2000). L'efficacité de cette approche dépend fortement de la qualité de la surveillance (Lewis et al., 2000) en termes de promptitude et de complétude car les notifications étaient basées uniquement sur la suspicion clinique et la définition de cas de méningite utilisée par l'OMS (WHO, 1998).

| Intervention                                    | Population   |  |
|---|--|--|
|   | > 30 000   | < 30 000   |
| <b>Seuil d'alerte</b>                           | ● 5 cas pour 100 000 habitants par semaine   | ● 2 cas en 1 semaine   |
| ● Informer les autorités                        |  | <i>Ou</i>  |
| ● Enquêter                                      |  | ● Une augmentation du nombre de cas par rapport aux années non épidémiques précédentes |
| ● Confirmer                                     |  |  |
| ● Traiter les cas                               |  |  |
| ● Renforcer la surveillance                     |  |  |
| ● Préparer                                      |  |  |
| <b>Seuil épidémique</b>                         | <i>Si 1) pas d'épidémie depuis 3 ans et couverture vaccinale &lt;80% ou 2) seuil d'alerte franchi tôt dans la saison sèche<sup>b</sup></i> | ● 5 cas en 1 semaine   |
| ● Vaccination de masse                          |  | <i>Ou</i>  |
| ● Distribuer traitements aux centres de santé   | ● 10 cas pour 100 000 habitants par semaine  | ● Doublement des cas sur une période de 3 semaines <sup>c</sup>                        |
| ● Prise en charge selon le protocole épidémique |  | <i>Ou</i>  |
| ● Informer la population                        | <i>Autres situations</i>   | ● Les autres situations doivent être étudiées au cas par cas <sup>b, d</sup>           |
|   | ● 15 cas pour 100 000 habitants par semaine  |  |
| <i>En cas d'épidémie dans une zone proche</i>   |  |  |
| ● Le seuil d'alerte devient le seuil épidémique |  |  |

<sup>a</sup> Recommandation de la Réunion de consensus sur la détection des épidémies de méningite en Afrique, Paris, le 20 juin 2000  
<sup>b</sup> Tôt dans la saison sèche: avant mars. Autre facteur de risque épidémique qui peut être pris en considération: forte densité de population.  
<sup>c</sup> Par exemple, *semaine 1*: 1 cas; *semaine 2*: 2 cas; *semaine 3*: 4 cas.  
<sup>d</sup> Pour les regroupements de populations, réfugiés et personnes déplacées, 2 cas confirmés en 1 semaine suffisent pour vacciner la population.

| Intervention                                    | Population   |  |
|---|--|--|
|   | > 30 000   | < 30 000   |
| <b>Seuil d'alerte</b>                           | ● 5 cas pour 100 000 habitants par semaine   | ● 2 cas en 1 semaine   |
| ● Informer les autorités                        |  | <i>Ou</i>  |
| ● Enquêter                                      |  | ● Une augmentation du nombre de cas par rapport aux années non épidémiques précédentes |
| ● Confirmer                                     |  |  |
| ● Traiter les cas                               |  |  |
| ● Renforcer la surveillance                     |  |  |
| ● Préparer                                      |  |  |
| <b>Seuil épidémique</b>                         | <i>Si 1) pas d'épidémie depuis 3 ans et couverture vaccinale &lt;80% ou 2) seuil d'alerte franchi tôt dans la saison sèche<sup>b</sup></i> | ● 5 cas en 1 semaine   |
| ● Vaccination de masse                          |  | <i>Ou</i>  |
| ● Distribuer traitements aux centres de santé   | ● 10 cas pour 100 000 habitants par semaine  | ● Doublement des cas sur une période de 3 semaines <sup>c</sup>                        |
| ● Prise en charge selon le protocole épidémique |  | <i>Ou</i>  |
| ● Informer la population                        | <i>Autres situations</i>   | ● Les autres situations doivent être étudiées au cas par cas <sup>b, d</sup>           |
|   | ● 15 cas pour 100 000 habitants par semaine  |  |
| <i>En cas d'épidémie dans une zone proche</i>   |  |  |
| ● Le seuil d'alerte devient le seuil épidémique |  |  |

<sup>a</sup> Recommandation de la Réunion de consensus sur la détection des épidémies de méningite en Afrique, Paris, le 20 juin 2000  
<sup>b</sup> Tôt dans la saison sèche: avant mars. Autre facteur de risque épidémique qui peut être pris en considération: forte densité de population.  
<sup>c</sup> Par exemple, *semaine 1*: 1 cas; *semaine 2*: 2 cas; *semaine 3*: 4 cas.  
<sup>d</sup> Pour les regroupements de populations, réfugiés et personnes déplacées, 2 cas confirmés en 1 semaine suffisent pour vacciner la population.

**Figure 6. Seuils d'incidence pour la détection et le contrôle des épidémies de méningite à méningocoque dans les pays à forte endémicité en Afrique (modifié d'après WHO 2000).**

Le contrôle des épidémies est basé sur la vaccination réactive de masse avec le vaccin polysaccharidique (WHO, 1995) et le traitement des cas. Le vaccin polysaccharidique bivalent A/C a été utilisé en général. Ferrari et al ont montré que la vaccination réactive avec du vaccin polysaccharidique pendant les épidémies peut réduire de façon significative l'expansion des cas lorsqu'elle est conduite très tôt (Ferrari et al., 2014). Dans leur modèle, les campagnes de vaccination faites tôt sont plus efficaces que la stratégie alternative qui consistait à augmenter la couverture vaccinale. Une réponse précoce, faite dans les délais opportuns, pourrait épargner les populations des séquelles neurologiques des méningites. Cependant les délais dans la surveillance et le système de reportage, la disponibilité des vaccins et de la logistique devraient constituer des limites pour cette stratégie (Artal, 2015). La limite de l'impact de la vaccination réactive a montré l'intérêt d'améliorer l'organisation des campagnes de vaccination de masse pour réduire autant que possible le délai entre la détection du signal et la mise en route de la vaccination réactive. L'amélioration de l'organisation tel que la disponibilité d'un stock sécuritaire de vaccin, la mise en place d'équipes de gestion efficace, d'un groupe international de coordination des vaccins et la logistique ont été recommandés (Chippaux et al., 2008). Ainsi, l'ICG a été responsabilisé pour la gestion du stock de vaccins polysaccharidiques utilisés en cas d'épidémie. Malheureusement, le temps mis entre la détection du dépassement du seuil épidémique, la confirmation de l'étiologie, la commande des vaccins par l'ICG fait que les campagnes de vaccination surviennent après le pic naturel de la maladie (Cuevas et al., 2007). Malgré l'existence de systèmes actifs de surveillance dans plusieurs pays de la ceinture, la capacité des systèmes de santé locaux à détecter très tôt les épidémies reste toujours faible.

### **2.11.2 Surveillance et stratégie de lutte après MenAfriVac®**

Après l'introduction du vaccin MenAfriVac®, le besoin d'une surveillance continue, active et améliorée demeure une grande priorité dans les pays à risque d'épidémie du fait de la facilité d'expansion des souches virulentes par les voyages et le pèlerinage (Altman et al., 2013) et de la menace qu'une ou plusieurs souches autres que le NmA pourraient devenir épidémiques. Déjà, de récentes épidémies dues à une nouvelle souche C ont été rapportées au Nigéria en 2013-2014 (Funk et al., 2014) et au Niger en 2015 (Sidikou et al., 2016; Ministère de la Santé Publique, 2015). Les données de surveillance des sérogroupes de méningocoque sont également importantes pour évaluer l'impact du vaccin MenAfriVac®, investiguer les épidémies de méningite et engendrer des données pour la recherche (Mueller et

al., 2013). Ces données aident également à déterminer le lien épidémiologique entre les agrégats ou les situations épidémiques.

Le vaccin conjugué MenAfriVac® a été introduit suite aux limitations du vaccin polysaccharidique en termes de prévention. Les changements de l'épidémiologie des méningites ont conduit à revoir la stratégie de riposte aux flambées (WHO, 2014). Cette stratégie de lutte contre les épidémies de méningite a été actualisée et consiste i) à détecter de manière précoce les cas et les flambées par une surveillance renforcée et à utiliser des seuils épidémiques et d'alerte opérationnelle révisés ; ii) à prendre en charge les cas avec un traitement de 5 à 7 jours d'un antibiotique approprié (WHO, 2014); iii) à procéder à la vaccination réactive des populations dans les districts touchés avec des vaccins spécifiques du sérotype concerné ; iv) à mener des campagnes de vaccination préventive de masse avec le MACV; v) à introduire le MACV dans les programmes nationaux de vaccination systématique des enfants (WHO, 2015a). Néanmoins, des campagnes de vaccination réactives avec du vaccin polysaccharidique seront encore nécessaires pour contrôler les épidémies de méningite dans la ceinture africaine (Artal, 2015).

Après l'introduction de MenAfriVac® dans les campagnes de vaccination de masse, des études faites au Ghana et au Mali ont montré que celui-ci peut être ajouté au programme de vaccination de routine des nourrissons afin de protéger les nouvelles cohortes de la méningite à méningocoque (Kristiansen et al., 2015 ). MenAfriVac® (5 ug) a été préqualifié par l'OMS pour une utilisation pédiatrique en 2014 (WHO, 2015b).

### **2.11.3 Historique de la surveillance des méningites au Niger**

Dès 1963, Lapeysonnie a décrit de façon détaillée la marche des épidémies de méningite au Niger de 1937 à 1962 grâce aux données de cas suspects et de décès de méningite cérébro-spinale collectées à travers tout le pays (Lapeysonnie, 1963).

L'analyse des LCR se faisaient depuis 1981 au CERMES initialement appelé Centre de Recherche sur les Méningites et les Schistosomoses (Campagne et al., 1999), alors que peu d'études d'Afrique subsaharienne fournissaient de telles informations. La surveillance consistait à analyser les LCR de tous les cas suspects reçus au service des maladies infectieuses de l'hôpital de Niamey. Jusqu'en 1994, les tests d'agglutination au latex étaient utilisés et le sérogroupage réalisé au laboratoire français des armées du Pharo à Marseille ou à l'Institut Pasteur. Une définition de cas non standard était utilisée. Les données démographiques se trouvaient alors dans les registres de l'hôpital.

A partir de 1998, avec la résolution prise par l'OMS pour la mise en œuvre de la stratégie de surveillance intégrée de la maladie et la riposte (SIMR), les données de mortalité et de morbidité des méningites de tout le pays ont été collectées de façon hebdomadaire à travers un réseau national coordonné par la division du Système National de l'Information Sanitaire (SNIS). Les agents de santé notifiaient les cas sur la base de la suspicion clinique et la définition de cas de méningite utilisée par l'OMS (WHO, 1998). Un questionnaire épidémiologique, rempli par le personnel de santé et accompagnant le prélèvement biologique (LCR) était géré au CERMES.

Jusqu'en 2002, la surveillance microbiologique concernait uniquement la capitale Niamey (Boisier et al., 2007a). Suite à l'épidémie de méningite à NmW qu'a connu le Burkina Faso en 2002, l'OMS a mis en place la surveillance renforcée dans plusieurs pays de la CAM à travers le Multi Diseases Surveillance Center (MDSC), implanté à Ouagadougou (Boisier et al., 2007). Cette surveillance renforcée incluait une investigation microbiologique des cas suspects en plus de la collecte des données épidémiologiques dans 12 pays. Les données épidémiologiques incluaient le statut socio démographique et vaccinal, la morbidité et la mortalité ainsi qu'un identifiant unique permettant de relier les données épidémiologiques aux données microbiologiques. L'investigation microbiologique des cas suspects consistait à réaliser le test d'agglutination dans les districts, acheminer les LCR aux laboratoires de référence, dans des milieux trans-isolates (TI) pour la culture et dans des tubes secs pour la PCR. En novembre 2002, le diagnostic des méningites bactériennes aiguës par PCR a été rendu possible grâce au transfert de technologie de l'Institut Pasteur de Paris et a été inclus dans la surveillance de routine du Ministère de la Santé Publique (Sidikou et al., 2003). Cependant, la plupart des laboratoires des districts ne disposaient que de l'examen de l'aspect macroscopique du LCR, le comptage des globules blancs et le Gram pour poser le diagnostic des méningites. Les tests d'agglutination au latex n'étant pas toujours disponibles pour des raisons financières, il a été demandé aux agents de santé de l'intérieur du pays de conserver tous les LCR prélevés sur les cas suspects afin de les faire analyser par PCR au lieu de les jeter comme dans le temps (Boisier et al., 2007a). En plus de la PCR, le CERMES utilisait les méthodes de bactériologie classique (le Gram, le test d'agglutination au latex et la culture) dès que possible et essentiellement sur des prélèvements provenant des formations sanitaires de Niamey (Djibo et al., 2006). Le contrôle de la qualité de la bactériologie ainsi que la confirmation des sérogroupes, le sérotypage des souches et le multilocus sequence typing étaient assurés par le centre collaborateur OMS pour les méningites à l'Institut de Médecine Tropicale des Services de Santé des Armées (IMTSSA) (Boisier et al., 2007a).

Depuis 2002, la surveillance des méningites pédiatriques a été mise en place sur le site sentinelle de l'hôpital national de Niamey. Cette surveillance a été étendue aux sites de Dosso, Maradi et Zinder en 2010.

Suite à l'introduction du vaccin conjugué MenAfriVac®, il a été jugé nécessaire d'élargir la surveillance renforcée à un plus grand nombre de pays, en améliorant aussi la qualité de cette surveillance. L'introduction progressive d'une surveillance basée sur le cas a été alors réalisée. Dès lors, la décision de vacciner et le choix du vaccin se font au cas par cas selon des critères définis, tenant compte des taux d'attaque, de la prédominance des sérogroupes en circulation et de la disponibilité des vaccins (WHO, 2012). Un réseau international, MenAfriNet, est mis en œuvre depuis 2014 pour renforcer la surveillance cas par cas de la méningite et la capacité du laboratoire à confirmer les cas de méningite. Ce réseau est un partenariat entre le Center for Disease Control (CDC), l'OMS, l'Agence de Médecine Préventive (AMP) et d'autres partenaires internationaux, en collaboration avec les ministères de la santé du Burkina Faso, du Mali, du Niger, du Tchad et du Togo.

Les difficultés actuellement rencontrées dans la surveillance concernent le retard dans la transmission des données à certains endroits, le remplissage incomplet des supports de collecte par certains agents, l'absence des fiches de renseignement du LCR. Un nombre élevé de TI arrivant au laboratoire sont contaminés. Les laboratoires des hôpitaux de district n'effectuent pas le paquet minimum d'activités qu'ils sont sensés faire sur les LCR, ce qui ne favorise pas un diagnostic précoce au niveau des formations sanitaires périphériques.

### **3 Justification et objectifs de la thèse**

Dans un contexte d'incidence et de létalité élevées, de disponibilité limitée en vaccin et d'imprévisibilité des épidémies, la surveillance épidémiologique et microbiologique des méningites bactériennes demeure essentielle et devrait être maintenue à un niveau élevé d'efficacité. Durant les 14 dernières années il y a eu une importante amélioration des méthodes de diagnostic des méningites bactériennes au Niger, à travers la mise en place de la PCR. Malgré le changement de l'épidémiologie des méningites prévu avec l'introduction du vaccin MenAfriVac® et le risque de survenue d'épidémies d'autres sérogroupes que le A, aucune analyse sur les dynamiques de ces épidémies en comparaison avec le NmA, sur une période plus longue que 10 ans et un niveau spatial plus fin que le district n'a été rapporté jusque-là dans la CAM. Or, avec l'élimination du NmA, le risque de réémergence d'autres sérogroupes et le remplacement probable de sérotype, il est essentiel de continuer à décrire

l'épidémiologie de la maladie et de voir si les autres sérogroupes présentent des caractéristiques épidémiologiques différentes de celles du NmA. Ceci pourrait aider les décideurs à ajuster les stratégies de réponse suite à l'introduction du MenAfriVac®, comme la définition des seuils d'alerte et d'épidémie et le niveau spatial d'intervention pour une meilleure efficacité et efficience des interventions. Il est alors important de chercher une meilleure compréhension des dynamiques des épidémies de méningite, en particulier celles à NmC, pour détecter précocement ces dernières et adapter les stratégies de riposte à la nouvelle situation. L'une des approches pour adapter la stratégie de riposte aux épidémies est de réduire le seuil d'incidence hebdomadaire à moins de 10 cas pour 100 000 habitants, avec le risque d'augmenter le nombre de fausses alertes dans les petits districts. Une autre approche est d'analyser les données de surveillance à une échelle spatiale plus fine que le district. Suivant le modèle hypothétique de Mueller et Gessner (Mueller et al., 2010), il a été montré au Burkina Faso (Tall et al., 2012) et au Niger (Paireau et al., 2012) que les épidémies de n'importe quel sérotype sont habituellement très localisées dans quelques aires de santé voisines alors que les autres aires du district sont juste endémiques ou hyper endémiques. Ainsi les incidences calculées au niveau du district sont diluées et devraient cacher certaines épidémies. Par conséquent, la surveillance au niveau subdistrict de l'aire de santé pourrait détecter plus précocement les épidémies et permettre de lancer la vaccination réactive, rendant toute la stratégie plus effective et plus efficace. Une détection précoce des épidémies à travers la surveillance au niveau de l'aire de santé pourrait augmenter l'efficacité et l'efficience des stratégies de lutte contre le NmC dont les épidémies ne sont pas encore suffisamment décrites dans la CAM.

Pendant les travaux de thèse, une importante épidémie de méningite à NmC est survenue sur le terrain de recherche. Nous avons alors élargi la recherche pour décrire les caractéristiques de ce sérotype et les comparer à celles du NmA puis évaluer spécifiquement les stratégies de lutte utilisées pendant cette épidémie.

Les objectifs de notre travail étaient de :

- Décrire l'épidémiologie des méningites au Niger de 2002 à 2015 (sérogroupes A, W, X, et C), autour de l'introduction du vaccin méningococcique conjugué monovalent contre le sérotype A.
- Comparer les caractéristiques des foyers épidémiques selon le sérotype responsable, de 2002 à 2012 puis en 2015.

- Evaluer, dans un scénario hypothétique d'élimination du NmA, l'efficacité et l'efficience des stratégies de surveillance et réponse vaccinale au Niger en comparant les interventions du niveau de l'aire de santé à celles du niveau du district, par l'utilisation de différents seuils d'incidence.
- Evaluer les stratégies de réponse contre les épidémies de méningite à NmC, considérant ainsi la situation réelle de réémergence du NmC.

Pour cela nous avons essayé de répondre aux questions suivantes :

- Quelle a été l'épidémiologie des méningites au Niger avant et après l'introduction du MenAfriVac®?
  - Quelle a été l'évolution des épidémies et des sérogroupes?
  - Quelles ont été les tranches d'âge les plus atteintes par la méningite ?
  - Existait-il une hétérogénéité dans les incidences annuelles des méningites des aires de santé au sein d'un même district ?
- La présence du NmC entraîne-t-elle forcément une épidémie ?
- Quels étaient la localisation et le risque de survenue des agrégats spatio-temporels de méningite à NmC?
- Est-ce que les caractéristiques des foyers épidémiques étaient comparables par séro groupe?
- Quelle est la meilleure stratégie de réponse aux épidémies de méningite avant et après l'élimination du NmA?
- La stratégie de surveillance et de réponse actuelle est-elle adaptée au NmC?

## 4 Méthodologie

### 4.1 Présentation du Niger

Situé en Afrique Occidentale entre les parallèles 11°37 et 23°33 de latitude nord d'une part, et les méridiens 16° de longitude est et 0°10 de longitude ouest d'autre part, le Niger s'étend sur 1 267 000 km<sup>2</sup>.

Les caractéristiques climatiques s'expliquent par la proximité du désert saharien. Le Niger est caractérisé par un climat tropical chaud et sec avec deux saisons principales: Une saison sèche d'octobre à mai et une saison humide de juin à septembre. Le Niger est un des pays les plus chauds du monde, dans le nord du pays les températures peuvent atteindre 45°C.

Les températures les plus élevées sont enregistrées entre Mars et Avril (plus de 40°C), tandis que les plus basses le sont de Décembre à Février où elles peuvent descendre en dessous de 10°C. Les précipitations connaissent un gradient du nord au sud: plus on descend vers le sud plus les précipitations deviennent importantes. Cela se traduit aussi sur le peuplement du pays, la quasi-totalité de la population habite dans le Sud. Les conditions climatiques hostiles du nord du pays (zone désertique) n'encouragent pas une installation de la population. Le Niger a 5 zones climatiques ayant des caractéristiques différentes (**Figure 7**) :

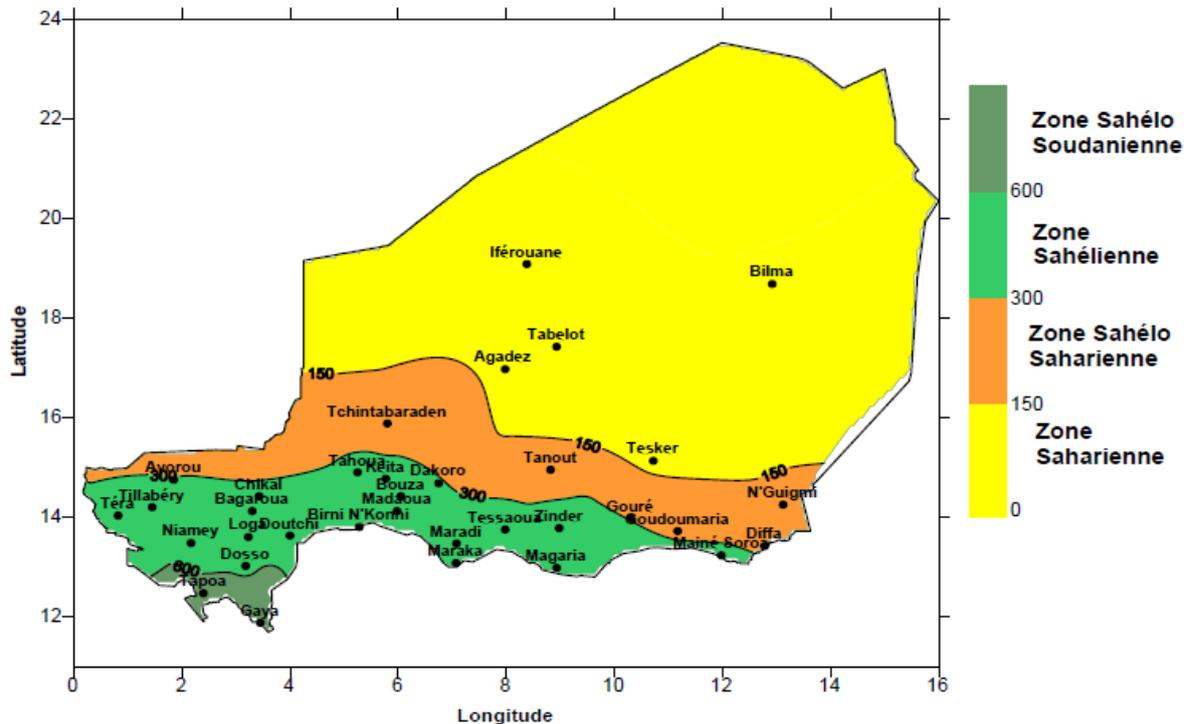
*La zone saharienne:* située au nordet représentant 3/5 du pays, elle est particulièrement sèche et renferme de riches ressources naturelles (minerais). Dans cette région les précipitations sont quasi absentes et on enregistre moins de 5 épisodes pluvieux par an.

*La zone saharo-sahélienne:* c'est la zone qui a un climat semi-aride chaud avec des précipitations comprises entre 100 et 250 millimètres (mm) par an. La pratique agricole reste quasi inexistante dans cette région où les pluies sont très mal réparties dans le temps.

*La zone sahélienne:* La pluviométrie est comprise entre 250 et 400 mm par an. C'est la région par excellence du pastoralisme avec une population ne vivant que de l'élevage.

*La zone sahélo-soudanienne:* La pluviométrie est comprise entre 400 et 600 mm par an. Dans cette zone la population pratique une agriculture céréalière. Pendant la saison sèche cette région accueille des vagues de nomades qui pratiquent la transhumance à la recherche de pâturage pour leurs bétails.

*La zone soudanienne:* C'est la zone la plus au sud du Niger. Elle reçoit des précipitations assez importantes avec plus de 700mm de pluies par an, permettant aux paysans de cultiver les céréales de base pendant la période estivale.



**Figure 7. Carte des zones climatiques du Niger (Source:Ministère de la Santé Publique, 2013).**

Au plan hydrographique, le pays ne possède qu'un seul cours d'eau permanent, le fleuve Niger, qui traverse le pays sur une longueur de 550 kilomètres dans sa partie Ouest. On trouve aussi quelques lacs permanents dont le principal est le lac Tchad situé dans la partie sud-est du pays et plusieurs eaux permanentes dont les affluents de la rive droite du Niger à l'ouest et la Komadougou Yobé au Sud-est.

Au plan démographique, le Niger a une population de 11 060 291 habitants en 2001. Selon la projection démographique de 2011 réalisée par l'Institut National de la Statistique (INS), la population du Niger est estimée à 15 730 754 habitants dont un peu plus de 50,0% de femmes. La densité moyenne est de 13 habitants/kilomètre carré (km<sup>2</sup>). On note que 78,0% de cette population résident en zone rurale. Les jeunes âgés de 10-24 ans représentent 33,2% de la population totale. Plus de 75,0% de la population occupent moins de 40,0 % du territoire national et environ 15,0 % sont des nomades.

L'Indice Synthétique de Fécondité (ISF) reste très élevé, de l'ordre de 7,6 enfants/femme (INS, 2011). Cet indice constitue une préoccupation majeure pour la santé de la population, en particulier de la femme et de l'enfant. Il demeure le principal déterminant du taux d'accroissement démographique de 3,3% par an, l'un des plus élevés au monde.

Le taux global d'alphabétisation est de 29,0 % avec un taux de scolarisation dans le primaire de 58,6 % dont 66,7% chez les garçons et 50,5 % chez les filles (INS, 2011).

L'économie repose non seulement sur le secteur agro-pastoral (40%) dépendant largement des conditions climatiques, mais aussi des services du secteur tertiaire (43%). Le secteur minier sur lequel reposent des espoirs fondés, ne participe actuellement qu'à 4 % de la richesse nationale produite.

Au niveau administratif, le Niger est subdivisé en 8 régions administratives, 36 départements et 266 communes dont 52 urbaines et 214 rurales.

La politique nationale de santé du Niger repose sur les Soins de Santé Primaires à travers le développement des districts sanitaires. Cette option est prise pour s'adapter aux conséquences des crises financières et pour prendre en compte les engagements internationaux auxquels le Niger a souscrit, notamment ceux en rapport avec l'atteinte des Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD). Cette politique de santé vise particulièrement l'équité, l'amélioration de la qualité des soins et l'accessibilité d'un plus grand nombre de personnes vulnérables (femmes, enfants, personnes handicapées, populations en zones rurales...) aux services de santé. Cependant, la mise en œuvre de cette politique n'a pas été effective, et par conséquent, n'a pas eu l'impact escompté sur les principaux problèmes de santé, à savoir la forte mortalité maternelle et infanto-juvénile et la forte mortalité liée aux maladies à potentiel épidémique. Ceci était dû essentiellement à (i) des insuffisances dans le choix des stratégies, (ii) à la faible attention accordée à la protection financière des usagers et aux inégalités de santé entre zones rurale et urbaine et (iii) à la faiblesse du système de suivi évaluation et de gouvernance.

Pour relever les principaux défis auxquels le secteur de la santé est confronté, le Niger a inscrit, parmi les priorités du PDS 2011-2015, non seulement le développement des activités de la santé de la reproduction et l'intensification de la lutte contre la maladie, mais aussi le renforcement du système de santé en général et en particulier de la Direction de la statistique(DS).

L'organisation du système de santé est calquée sur le découpage administratif du pays. L'organisation administrative comprend trois niveaux :

- l'administration centrale (niveau stratégique chargé de la définition des axes stratégiques) constituée par le cabinet du Ministre, le Secrétariat Général, les Directions Générales et les Directions Nationales;
- les Directions Régionales de la Santé (niveau technique chargé d'appuyer les districts sanitaires);

- les Districts Sanitaires (niveau opérationnel chargé de la mise en œuvre de la politique sanitaire).

L'organisation technique comprend trois niveaux qui constituent la pyramide sanitaire incluant les structures publiques et privées:

- le Niveau Central garant de l'appui stratégique constitué d'hôpitaux, maternité et centres nationaux de référence;
- le Niveau Régional ou niveau intermédiaire représenté par les Centres Hospitaliers Régionaux (CHR), les maternités régionales de référence, et les cliniques privées;
- le Niveau Opérationnel (District) avec les Hôpitaux de District (HD) et leurs réseaux de Centres de Santé Intégrés (CSI), de Cases de Santé (CS), les cabinets et les salles de soins privés.

La planification de la lutte contre les méningites est une des composantes du plan national de préparation et réponse aux épidémies. Les micros plans sont la traduction au niveau district des objectifs retenus au niveau national, la formulation des activités à entreprendre, le choix des indicateurs de performances ou de résultats et enfin les coûts pour mener à bien ces activités. Ces micros plans devront s'intégrer dans le plan d'action de la région. Dans l'élaboration de ces micros plans, il conviendrait de respecter les principes de base suivants:

- Les activités de surveillance retenues par le district qui doivent couvrir tous les aspects nécessaires au bon fonctionnement des stratégies de surveillance notamment: la détection, la notification, l'analyse et l'interprétation des données, l'implication du laboratoire, la prise en charge des cas, la riposte vaccinale, la communication, etc...;
- L'élaboration et la mise en œuvre du micro plan devront bénéficier de la contribution de toute l'équipe cadre de district y compris les responsables du laboratoire et associer des responsables communautaires.

## 4.2 Données utilisées

Afin de répondre aux objectifs de ce travail, nous avons utilisé les données de surveillance de cas confirmés de la base des données de méningite du CERMES et de cas suspects de méningite existant dans les fichiers épidémiologiques des districts sanitaires du Niger.

Les données de cas confirmés sont celles issues de l'analyse par PCR des LCR prélevés sur les cas suspects et examinés au laboratoire du CERMES de 2002 à 2015. Les données des cas suspects sont celles du niveau district notifiées par ces derniers aux Directions

Régionales de la Santé Publique (DRSP) puis à la Direction de la Surveillance et la Riposte aux Epidémies (DSRE) et transmises par la suite à l'OMS, nommées CASOMS; et celles du niveau formation sanitaire collectées dans les 42 districts du Niger par les équipes du CERMES, nommées CASCERMES, pour la période de 2002 à 2012. Nous avons également utilisé les données de cas confirmés au CERMES et celles de cas suspects, collectées dans les formations sanitaires de la région de Dosso pour la période de juillet 2014 à juin 2015. Dosso a été l'une des régions les plus touchées par l'épidémie de 2015.

Pour évaluer la complétude de nos données sur les cas suspects de 2002 à 2012, nous avons calculé le ratio CASCERMES/CASOMS pour les années allant de 2003 à 2012 (**Tableau 1**). Nous n'avons pas pu calculer le ratio pour l'année 2002 car les données de notification à la DSRE (CASOMS) dont nous disposons ne commencent qu'à la semaine 27 de l'année 2002. Le ratio CASCERMES/CASOMS calculé pour les années allant de 2003 à 2012, était presque de 1 à partir de 2008. En 2008 et 2011, ce ratio a dépassé 1 à cause des notifications incomplètes au niveau des districts. Ceci serait probablement lié au délai de transmission. En 2003 et 2004 ce ratio était faible pour des raisons logistiques, notamment la non fonctionnalité des ordinateurs dans certains districts.

**Tableau 1. Nombre de cas de méningite notifiés par année de 2002 à 2012**

| ANNEE | CASCERMES† | CASOMS†† | RATIO       |
|-------|------------|----------|-------------|
| 2002  | 1 626      | 617*     |             |
| 2003  | 2 053      | 9 006    | 0,23        |
| 2004  | 1 300      | 4 129    | 0,31        |
| 2005  | 971        | 1 296    | 0,75        |
| 2006  | 2 337      | 4 465    | 0,52        |
| 2007  | 811        | 1 097    | 0,74        |
| 2008  | 3 806      | 3 745    | <b>1,02</b> |
| 2009  | 13 381     | 13 943   | <b>0,96</b> |
| 2010  | 2 826      | 2 908    | <b>0,97</b> |
| 2011  | 1 364      | 1 187    | <b>1,15</b> |
| 2012  | 283        | 307      | <b>0,92</b> |

\*: Pour l'année 2002, notre base de CASOMS commence à la semaine 27

†: Données hebdomadaires par formation sanitaire prises à la source

††: Données hebdomadaires par district notifiées à la DSRE

La comparaison des ratios par région a permis de voir que, dans les régions d'Agadez, Tahoua, Tillabéry, Dosso et Diffa, il n'y avait pas un grand écart entre les CASCERMES et les CASOMS (**Tableau 2**).

**Tableau 2. Nombre de cas de méningite notifiés par région de 2002 à 2012**

| REGION    | CASCERMES | CASOMS | RATIO       |
|-----------|-----------|--------|-------------|
| Agadez    | 666       | 655    | <b>1,02</b> |
| Diffa     | 209       | 212    | <b>0,99</b> |
| Dosso     | 4 281     | 5 489  | 0,78        |
| Niamey    | 252       | 2 413  | 0,10        |
| Maradi    | 7 006     | 9 109  | 0,77        |
| Tahoua    | 7 590     | 6 740  | <b>1,13</b> |
| Tillabéry | 3 644     | 3 589  | <b>1,02</b> |
| Zinder    | 7 110     | 10 005 | 0,71        |

L'analyse des données par formation sanitaire et année de la base des cas confirmés du CERMES a montré que les régions de Dosso, Diffa, Tahoua et Tillabéry avaient peu de formations sanitaires avec données manquantes c'est-à-dire que la différence entre A et B n'atteignait pas 15 % (**Tableau3**).

**Tableau 3. Nombre de formations sanitaires-années par région existant dans le fichier du CERMES**

| Région    | A     | B     | Manquant (%) |
|-----------|-------|-------|--------------|
| Agadez    | 342   | 519   | 34,1         |
| Diffa     | 726   | 726   | <b>0</b>     |
| Dosso     | 736   | 855   | <b>13,9</b>  |
| Maradi    | 837   | 1 371 | 39           |
| Niamey    | 399   | 701   | 43,1         |
| Tahoua    | 1 542 | 1 574 | <b>2</b>     |
| Tillabéry | 1 301 | 1 306 | <b>0,4</b>   |
| Zinder    | 970   | 1 494 | 35,1         |

*A = Nombre de Formations sanitaires-années reçues avec données complètes*

*B = Nombre de Formations sanitaire-années reçues*

La région de Niamey avait un ratio CASCERMES / CASOMS de 0,10; d'où l'exclusion de cette région pour la grande différence entre les données notifiées à la DRSE et celles collectées par le CERMES. Nous avons aussi exclu la région de Diffa car elle avait peu de cas de méningite, de même que la région d'Agadez qui avait en plus une faible densité de population. Les régions de Maradi et Zinder ont été exclues pour raison de données manquantes dans certaines formations sur certaines années.

Nous avons finalement sélectionné les régions de Tahoua, Tillabéry et Dosso pour les analyses sur les dynamiques des foyers épidémiques et l'évaluation des stratégies de réponse vaccinale de 2002 à 2012. Cette sélection s'est basée sur 3 critères: faible différence entre les cas suspects des 2 bases (CASCERMES et CASOMS), moins de données manquantes pour les formations sanitaires (<40%) de la base des cas confirmés du CERMES et l'importance de l'apport en nombre de cas notifiés. Ainsi notre base finale contient des données issues de 3 régions (Tahoua Tillabéry et Dosso) sur les 8 et de 679 aires de santé sur les 735 que compte le pays. Pour décrire l'épidémiologie des méningites, la base des données des cas confirmés du CERMES a été utilisée dans son intégralité pour la période de 2002 à 2015. Il est à noter que cette base contient les résultats de tous les LCR prélevés sur l'étendu du pays. Tous ces LCR ont été analysés par PCR. Au Niger, la surveillance des méningites est à la fois microbiologique et épidémiologique. La surveillance microbiologique est assurée par le CERMES qui est le laboratoire national de référence pour les méningites. La surveillance épidémiologique est faite par la DSRE. De 2002 à 2010, la surveillance microbiologique des méningites au CERMES a été à la fois passive et active. En effet, les LCR prélevés dans les formations sanitaires de Niamey étaient collectés de façon journalière par le CERMES. Ceux des formations sanitaires localisées dans un rayon de 250 km autour de Niamey étaient collectés de façon hebdomadaire par un véhicule du CERMES. Les autres formations sanitaires envoyaient les LCR accompagnés de leurs fiches de renseignement en utilisant tout moyen de transport disponible. Ainsi l'exhaustivité de la collecte des échantillons et la qualité de remplissage des fiches de renseignement dépendaient de la volonté, de la motivation et de la disponibilité du personnel des formations sanitaires. A partir de 2010, avec l'introduction du vaccin conjugué anti méningococcique A MenAfriVac®, la surveillance cas par cas a été instaurée afin d'apprécier l'impact de ce nouveau vaccin. Il s'agit d'une surveillance basée sur les cas de méningite. Elle consiste à détecter et confirmer systématiquement chaque cas suspect de méningite. On n'attend plus l'atteinte du seuil d'alerte ou épidémique pour la confirmation de cas. Cette confirmation se fait au cas par cas. Le but est d'établir le profil épidémiologique et microbiologique de chaque cas. Une fiche de notification individuelle recueillant les données minimales sur chaque cas sera remplie. Une investigation de chaque cas confirmé au méningocoque A, de son entourage et de son environnement sera systématiquement entreprise. Il est très important par exemple de savoir quel est l'âge du cas confirmé et s'il a été vacciné contre la méningite à méningocoque A par le vaccin conjugué en vue d'évaluer l'efficacité et l'impact de ce vaccin.

Pour analyser les dynamiques épidémiologiques des foyers épidémiques et évaluer les stratégies de réponse vaccinale, nous avons utilisé les données de cas suspects et celles des cas confirmés de 2002 à 2012 des 3 régions sélectionnées plus celles de la région de Dosso pour la période de juillet 2014 à juin 2015. La région de Dosso était l'une des régions les plus affectées par l'épidémie de méningite à NmC de 2015. Pour des raisons logistiques nous n'avons pas pu collecter les données des autres régions. Par conséquent, nos analyses sur l'épidémie de 2015 ont été focalisées sur la région de Dosso. L'inconvénient de cette sélection a été de ne pas pouvoir inclure dans nos analyses les données des foyers de méningites survenus dans les régions de Maradi et Zinder en 2009.

### 4.3 Explication des méthodes

#### 4.3.1 **Confrontation des notifications et étiologies des cas**

En fusionnant la base des données des cas suspects avec celle des données de cas confirmés par la PCR, nous avons obtenu l'information conjointe sur les cas suspects et les cas confirmés de méningite pour chaque aire de santé et chaque semaine. Avec cette base de données, nous avons pu identifier chaque sérotype responsable d'épidémie localisée de méningite.

#### 4.3.2 **Recherche des agrégats spatio-temporels de méningite à méningocoque C**

La base des données de cas confirmés de juillet 2014 à juin 2015 a été utilisée pour la recherche des agrégats spatio-temporels. Nous avons utilisé l'aire de santé comme unité spatiale et la date de prélèvement comme unité temporelle. Le modèle discret de Poisson a été utilisé dans une analyse spatio-temporelle rétrospective avec le logiciel SatScan version 5.1. Les agrégats étaient considérés significatifs lorsque la p-value était  $\leq 0,05$ . Un agrégat est défini comme un nombre de cas de méningites qui se retrouvent ensemble dans le temps et /ou l'espace (Moore et Carpenter; 1999).

#### 4.3.3 **Définition des foyers épidémiques**

Les analyses statistiques ont consisté à calculer les taux d'incidence hebdomadaire et les taux d'incidence annuelle avec les données de cas suspects. Nous avons défini les foyers en utilisant un seuil obtenu à partir de la courbe ROC. L'année épidémiologique  $n$  a été définie du 1<sup>er</sup> juillet de l'année  $n - 1$  au 30 juin de l'année calendaire  $n$ . Pour identifier les foyers épidémiques, nous avons choisi comme référence standard primaire l'incidence

annuelle correspondant au 95<sup>ème</sup> percentile des incidences annuelles de toutes les aires de santé de la base de données (130 pour 100 000 habitants) et comme référence secondaire l'incidence annuelle correspondant au 97,5<sup>ème</sup> percentile (210 pour 100 000 habitants). Nous avons testé 14 seuils de taux d'incidence hebdomadaire de niveau aire de santé pour définir un foyer épidémique allant de 5 à 200 cas pour 100 000 habitants durant au moins 2 semaines consécutives. Les seuils optimaux étaient choisis à partir d'une courbe ROC suivant leur sensibilité et leur spécificité à détecter les aires de santé avec des incidences annuelles  $\geq 130$  pour 100 000 et 210 pour 100 000. Nous avons enfin évalué l'efficacité et l'efficience de la surveillance et des stratégies de réponse vaccinale en calculant le nombre de cas évitables par vaccination et le nombre de doses de vaccins nécessaires par épidémie. En utilisant encore des courbes ROC, nous avons choisi les seuils épidémiques qui permettent de détecter les incidences annuelles qui dépassaient le 95<sup>ème</sup> et le 97,5<sup>ème</sup> percentiles des incidences annuelles des aires de santé de la base entière. Une épidémie était définie comme un taux d'incidence hebdomadaire dans une aire de santé qui dépasse le seuil choisi pendant au moins une semaine.

#### **4.3.4 Simulation de la situation d'élimination du NmA**

Nous avons également préparé une base de données de cas suspects simulant la situation d'élimination du NmA, en excluant toutes les aires de santé ayant eu au moins un cas de NmA dans l'année et les aires de santé pour lesquelles nous ne disposons pas de résultats de laboratoire dans l'année. C'est cette qui a servi à évaluer l'efficacité et l'efficience des stratégies de surveillance et vaccination en situation d'absence du NmA.

#### **4.3.5 Evaluation de l'efficacité et de l'efficience des stratégies de surveillance et de riposte vaccinale**

Nous avons évalué 3 stratégies: 1) surveillance incluant l'analyse des données et vaccination au niveau de l'aire de santé ; 2) surveillance au niveau de l'aire de santé et vaccination du district entier ; et 3) surveillance et vaccination au niveau du district. Nous avons calculé le nombre de cas potentiellement évitables par vaccination en appliquant la formule :

$$N_{vp} = N_{3w} \times P_{Nm} \times VC \times VE,$$

Où  $N_{3w}$  est le nombre de cas suspects dans l'aire de santé ou le district surveillé, 3 semaines après le dépassement du seuil (en supposant que la mise en place des campagnes et la protection effective des anticorps vaccinaux prendraient 3 semaines après la détection du

signal);  $PNm$  est le pourcentage de cas suspects confirmés comme  $Nm$ , estimé à 50% pendant les épidémies et les périodes endémiques;  $VC$  est la couverture vaccinale attendue pendant les campagnes de vaccination de masse en réponse aux épidémies, estimée à 80% ;  $VE$  est l'efficacité vaccinale attendue, estimée à 80 %. Nous avons calculé le nombre de doses de vaccins nécessaires par épidémie pour la population âgées de 1-29 ans, qui était de 74 % ; et le nombre total de cas évitables dans la population pour 100 000 doses de vaccin. Pour évaluer la sensibilité de nos estimations à un long délai entre le signal épidémique et la protection vaccinale, nous avons varié le délai de 3 à 6 semaines.

Pour évaluer l'efficacité et l'efficience des stratégies de réponse, nous avons calculé le nombre de cas potentiellement évitables par vaccination et le nombre de doses de vaccins nécessaires par épidémie. Trois stratégies ont été évaluées : 1- Surveillance et vaccination au niveau de l'aire de santé ; 2- Surveillance au niveau de l'aire de santé et vaccination du district ; 3- Surveillance et vaccination au niveau du district. Les épidémies ont été définies en utilisant un seuil choisi à partir d'une courbe ROC. Nous avons aussi calculé le nombre de cas évitables pour 100 000 doses de vaccin.

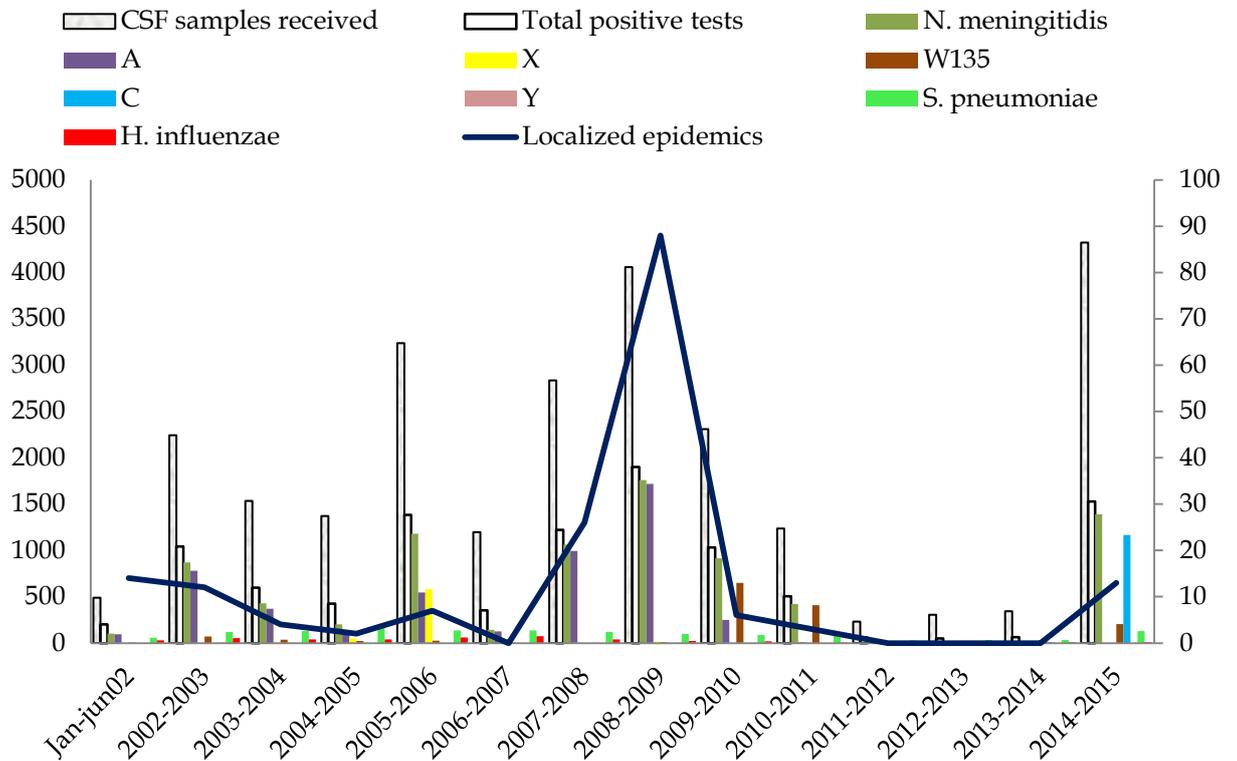
## 5 Résultats

### 5.1 [Quelle a été l'épidémiologie des méningites au Niger avant et après MenAfriVac®?](#)

#### 5.1.1 [Quelle a été l'évolution des épidémies et des sérogroupes?](#)

Depuis l'introduction du vaccin conjugué antiméningococcique A dans la CAM, l'incidence des cas suspects de méningite bactérienne aiguë a baissé dans les pays vaccinés et le  $NmA$  a été rarement identifié (Collard et al., 2013). Cependant d'autres sérogroupes de  $Nm$  comme le X, le W et le C peuvent continuer à causer des épidémies (MacNeil et al., 2014 ; Boisier et al., 2007a ; Gagneux et al., 2002). Dans un contexte de disponibilité limitée des vaccins et d'imprévisibilité des épidémies, il est important de continuer à décrire l'épidémiologie des méningites afin de suivre l'évolution des courbes d'incidence et celle des sérogroupes de  $Nm$ . Depuis l'introduction du vaccin MenAfriVac®, l'incidence globale des méningites a diminué au Niger, notamment entre 2011 et 2014 (**Tableau 4**) à l'instar d'autres pays de la CAM (Novak et al., 2012; Ferrari et al., 2014). Le séro groupe A a été prédominant jusqu'en 2009 (**Article I**). Il représentait environ 90% des méningocoques durant les années épidémiques et 60% en absence d'épidémie, sauf en 2006 où il a été retrouvé à part égale avec

le NmX (50% chacun) et en 2010 où l'épidémie était due au NmW (27% de NmA vs. 71% de NmW). La prédominance du NmW a persisté jusqu'en 2014 avant que le NmC ne prenne le dessus en 2015. Il faut noter qu'à partir de 2014, 33% des méningocoques identifiés au Niger étaient des C alors que seuls 2 cas ont été identifiés depuis 2002, l'un en 2004 et l'autre en 2008 (**Figure 8**).



**Figure 8. Distribution des foyers épidémiques, germes et sérogroupes de *Neisseria meningitidis* dans les liquides céphalo-rachidiens reçus au CERMES. Niger, Janvier 2002 à Juin 2015.**

### 5.1.2 Quelles ont été les tranches d'âge les plus atteintes par la méningite?

L'estimation des taux d'incidence par tranche d'âge est essentielle pour étudier les dynamiques et comprendre l'impact des mesures de contrôle, comme la vaccination, sur la transmission de la maladie. En outre, la connaissance des tranches d'âge les plus atteintes pourrait aider les décideurs à adapter les recommandations en termes de vaccination surtout dans un contexte de pénurie de vaccin, d'où l'intérêt d'étudier la distribution des incidences de la maladie par tranche d'âge. Dans notre travail, les tranches d'âge les plus représentées étaient celles des 5-9 ans et celle des 10-14 ans parmi les cas de méningite de 2002 à

2010(**Article I**). En 2012, 31% des cas de NmW du Burkina après MenAfriVac® appartenait au groupe d'âge des 5-9ans, suivie de la tranche des 1-4 ans (MacNeil et al., 2014). Les tranches d'âge des 5-9 ans et 10-14 ans ont été les plus atteintes parmi les cas de l'épidémie à NmC de 2015 alors que le taux d'incidence le plus élevé pour le NmC était celui des 15-19 ans suivi de celui des 10-14 ans (**Article IV, Tableau 4**).

**Tableau 4. Distribution selon l'âge des cas confirmés par PCR, , pourcentages et taux d'incidence annuelle de *Neisseria meningitidis C* pour 100 000 habitants, région de Dosso (Niger), 1<sup>er</sup> juillet 2014 au 30 juin 2015.**

| Groupes d'âge | Nombre de cas | Proportion | Taux d'incidence |
|---------------|---------------|------------|------------------|
| < 5 ans       | 195           | 18,14      | 21,92            |
| 5-9 ans       | 303           | 28,19      | 35,88            |
| 10-14 ans     | 309           | 28,74      | 50,25            |
| 15-19 ans     | 171           | 15,91      | 66,21            |
| 20-24 ans     | 38            | 3,53       | 18,54            |
| 25-29 ans     | 21            | 1,95       | 9,14             |
| 30-34 ans     | 10            | 0,93       | 4,98             |
| 35-39 ans     | 8             | 0,74       | 4,76             |
| 40-44 ans     | 8             | 0,74       | 5,91             |
| 45-49 ans     | 6             | 0,56       | 5,42             |
| 50-54 ans     | 2             | 0,19       | 1,43             |
| 55-59 ans     | 2             | 0,19       | 2,57             |
| > 60 ans      | 2             | 0,19       | 0,9              |

### 5.1.3 Existait-il une hétérogénéité entre les incidences annuelles de méningites des aires de santé d'un même district?

On notait une hétérogénéité de l'incidence annuelle cumulative de la méningite entre les aires de santé d'un même district (**Article II, article IV**), avec des incidences annuelles basses voire nulles dans certaines aires de santé et très élevées dans d'autres. De 2002 à 2012, au niveau de l'aire de santé les incidences annuelles les plus élevées dans chaque région étaient de 1384 cas pour 100000 habitants dans le district de Say, 960 pour 100 000 dans le district de Konni et 780 pour 100000 habitants dans le district de Boboye. Ces incidences élevées étaient retrouvées dans le sud-est du pays à la frontière avec le Nigéria (**Article I**). En 2014-2015, les taux d'incidence annuelle les plus élevés étaient de 624 cas pour 100000 habitants et 475 cas pour 100000 habitants retrouvés respectivement dans les aires de santé de Karakara (district de Gaya) et Tombokoirey (district de Dosso). Dans le même district, il y a des aires de santé avec des incidences annuelles basses voire nulles. Des études précédentes

ont montré la variabilité spatiale interannuelle de l'incidence des méningites au niveau régional, national (Gracia-Pando et al., 2014b) et au niveau du district (Paireau et al., 2012; Tall et al., 2012).

En conclusion, l'épidémiologie des méningites est mieux comprise à travers les sérogroupes circulant au Niger, les groupes d'âge et les aires de santé du pays les plus affectées depuis 2002. Celle-ci a changé après l'introduction du vaccin conjugué MenAfriVac® avec la disparition du NmA à partir de 2011 et la réémergence explosive du NmC en 2015. Les enfants et les adolescents constituent le groupe le plus affecté par la méningite. Le pic épidémique, survenu plus tardivement pour l'épidémie de 2015, était plus précocement détectable au niveau de l'aire de santé. Les incidences annuelles les plus élevées étaient retrouvées dans le sud-est du pays, à la frontière avec le Nigéria. Une forte hétérogénéité a été trouvée entre les incidences annuelles des aires de santé d'un même district. Cette description a été possible grâce à la surveillance de routine qui est à la fois importante pour décrire l'épidémiologie des méningites, évaluer l'efficacité des vaccins et aider à identifier les stratégies de riposte et de surveillance les mieux adaptées.

## 5.2 La présence du NmC entraîne-t-elle forcément une épidémie ?

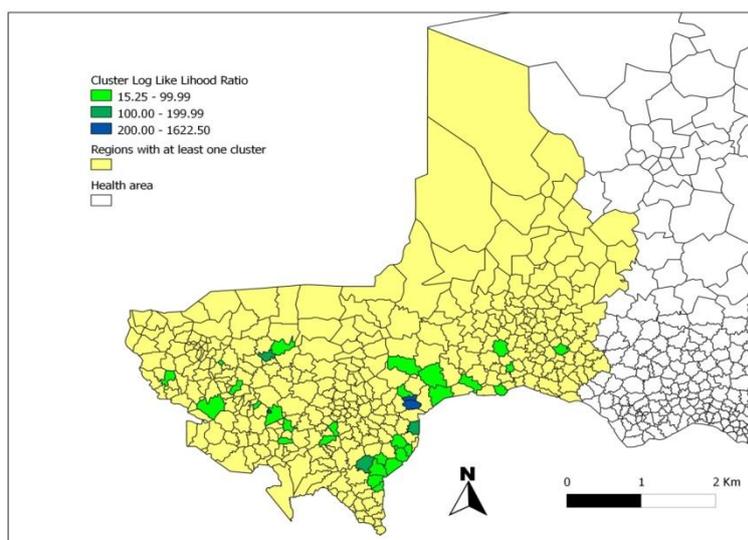
Nous avons étudié la distribution spatiale et cartographié l'incidence cumulative des cas confirmés de méningite à NmC survenues sur tout le territoire du Niger en 2015. Dans les 8 régions du pays, un total de 1 144 cas de NmC, 206 cas de NmW, 1 cas de NmX, 8 cas de Sp, 8 cas d'Hi ont été confirmés parmi 4 318 LCR envoyés au CERMES de juillet 2014 à juin 2015. Les incidences annuelles cumulatives de méningite dans les aires de santé variaient de 1,42 cas de NmC pour 100 000 habitants (Guidan Iddar\_Konni) à 135 cas pour 100 000 habitants (Ouallam). Au moins un cas de NmC a été retrouvé dans 12% (90/732) des aires de santé du pays (soit 5 régions sur les 8 et 24 districts sur les 42 que compte le pays) et 33% (31/94) des aires de santé de la région de Dosso (**Article IV**). Seule la moitié de ces aires de santé ont connu une épidémie suggérant l'intervention d'autres facteurs épidémiogènes. Ces facteurs épidémiogènes sont probablement plus présents à la frontière du Nigéria et le long du fleuve Niger qui est utilisé par les populations pour joindre le Nigéria au Mali. De tels facteurs peuvent être responsables d'une augmentation de la prévalence du portage (Mueller & Gessner, 2010) observés pendant les épidémies localisées (Koutangni et al., 2015), les micro-épidémies d'infections respiratoires d'origine virale peuvent aussi favoriser le déclenchement des épidémies de méningite. Les épidémies étaient plus fréquentes à la

frontière avec le Nigéria et la région de Dosso a été la première affectée par l'épidémie au Niger. Cela pourrait être le résultat de la présence du NmC sous forme d'épidémies localisées dans le nord du Nigéria en 2013 (Funk et al., 2014) associé à la baisse de l'immunité de la population au NmC. En effet, les vaccinations ont été moins fréquentes dans la population depuis 2010 avec l'introduction du vaccin MenAfriVac®. Les facteurs comportementaux et culturels comme les échanges commerciaux et les voyages entre le Niger et la frontière du Nigéria ont dû avoir interagi avec les facteurs précédents pour engendrer l'épidémie à NmC de 2015 au Niger. Pour une meilleure compréhension de l'émergence et de l'expansion du NmC, des études de portage devraient être réalisées dans la ceinture de la méningite en particulier pendant les foyers épidémiques de méningite à NmC.

En conclusion, la présence du NmC n'entraîne pas forcément une épidémie, la co-incidence avec quelques cofacteurs épidémiogènes semble être nécessaire.

### 5.3 Quels étaient la localisation et le risque de survenue des agrégats spatio-temporels de méningite à méningocoque C?

L'identification de la localisation des agrégats permet de focaliser la recherche des facteurs de risques dans des régions et sur des éléments qui sont spécifiques à ces régions. Au cours de l'année épidémiologique 2015, et sur toute la zone de l'étude incluant les 732 aires de santé du Niger, l'analyse par SatScan a permis d'identifier 33 probables agrégats de méningite à méningocoque C statistiquement significatifs ( $p < 0.05$ ). 4,5% des aires de santé, localisées dans 4 régions ont présenté des agrégats spatio-temporels. Ces agrégats sont représentés selon la probabilité de survenue (**Figure 9**) avec des ratios de vraisemblance variant de 15 à 1 622. Les aires de santé de Niamey et Doutchi avaient la probabilité la plus élevée d'avoir des agrégats non dus au hasard. Ces agrégats regroupaient respectivement 459 et 71 cas de méningite à NmC (**Tableau 5**). Les aires de santé ayant eu des agrégats à NmC au cours de l'année 2015 étaient localisés dans les régions du sud et de l'ouest du pays, notamment celles de Niamey, Dosso, Tahoua et Tillabéry. La localisation sud-est des agrégats de méningite a été déjà retrouvée au Niger (Maïnassara et al., 2010 ; Paireau et al., 2012).



**Figure 9. Agrégats spatio-temporels de méningite à méningocoque C au Niger au cours de l'année épidémiologique 2015.**

Les agrégats étaient identifiés dans les régions de Niamey, Dosso, Tahoua et Tillabéry.

Les risques relatifs de survenue de ces agrégats variaient de 31 (Konni urbain) à 476 (Tessa Dosso). Niamey et Douchi avaient des risques relatifs de 124 et 55 respectivement (Tableau 5).

**Tableau 5. Risque relatif de survenue d'agrégats spatio-temporels de méningite à méningocoque C au Niger au cours de l'année 2015**

| Aire de santé   | Durée des agrégats | Ratio de vraisemblance | Nombre de cas de NmC observés | Nombre de cas de NmC attendus | Risque relatif | P-value |
|-----------------|--------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------|---------|
| Boubon          | 50                 | 48,32                  | 12                            | 0,08                          | 152,23         | <0,001  |
| Koutoumbou      | 15                 | 49,18                  | 10                            | 0,03                          | 372,31         | <0,001  |
| Dioundiou       | 35                 | 50,99                  | 14                            | 0,14                          | 103,43         | <0,001  |
| Sansane Haoussa | 9                  | 52,91                  | 11                            | 0,03                          | 334,19         | <0,001  |
| Matankari       | 27                 | 52,92                  | 13                            | 0,08                          | 159,22         | <0,001  |
| Kollo           | 25                 | 61,60                  | 16                            | 0,13                          | 127,66         | <0,001  |
| Kara Kara       | 75                 | 66,82                  | 18                            | 0,16                          | 111,21         | <0,001  |
| Zabori          | 22                 | 70,93                  | 17                            | 0,10                          | 176,65         | <0,001  |
| Fadama          | 26                 | 89,39                  | 22                            | 0,14                          | 158,71         | <0,001  |
| Tera            | 20                 | 93,36                  | 21                            | 0,09                          | 233,05         | <0,001  |
| Ouallam         | 50                 | 114,44                 | 26                            | 0,12                          | 223,44         | <0,001  |
| Maikalgo        | 97                 | 118,58                 | 38                            | 0,64                          | 61,65          | <0,001  |
| Tessa_Dosso     | 20                 | 180,33                 | 35                            | 0,08                          | 476,49         | <0,001  |
| Douchi          | 143                | 212,43                 | 71                            | 1,38                          | 54,96          | <0,001  |
| Niamey          | 47                 | 1622,25                | 459                           | 6,37                          | 123,78         | <0,001  |
| Yeldou          | 11                 | 45,58                  | 11                            | 0,06                          | 171,14         | <0,001  |

|              |    |       |    |      |        |        |
|--------------|----|-------|----|------|--------|--------|
| Konni Urbain | 34 | 41,98 | 17 | 0,55 | 31,34  | <0,001 |
| Dankassari   | 46 | 41,99 | 13 | 0,19 | 68,13  | <0,001 |
| Say Urbain   | 18 | 40,26 | 10 | 0,07 | 152,05 | <0,001 |
| Allela       | 39 | 35,04 | 9  | 0,07 | 132,99 | <0,001 |
| Doumega      | 26 | 31,80 | 8  | 0,06 | 144,24 | <0,001 |
| Libore       | 31 | 27,56 | 10 | 0,24 | 41,94  | <0,001 |
| Dabnou       | 22 | 24,07 | 6  | 0,04 | 149,64 | <0,001 |
| Tillaberi    | 38 | 23,75 | 8  | 0,15 | 52,12  | <0,001 |
| Soukougoutan | 14 | 23,47 | 6  | 0,04 | 135,20 | <0,001 |
| Bouza        | 30 | 23,04 | 8  | 0,17 | 47,56  | <0,001 |
| Illela       | 13 | 19,65 | 6  | 0,08 | 71,02  | <0,001 |
| Birni Urbain | 39 | 18,29 | 7  | 0,19 | 36,18  | <0,001 |
| Harigana     | 17 | 17,39 | 5  | 0,06 | 87,34  | 0,002  |
| Toure        | 16 | 17,14 | 5  | 0,06 | 82,99  | 0,002  |
| Dogonkiria   | 15 | 16,29 | 5  | 0,07 | 69,83  | 0,005  |
| Guecheme     | 26 | 15,79 | 6  | 0,16 | 36,88  | 0,01   |
| Kiota        | 13 | 15,26 | 4  | 0,03 | 122,44 | 0,014  |

En conclusion, les agrégats spatio-temporels de méningite à NmC étaient localisés dans le sud-ouest du pays, bien que le méningocoque C soit répandu à travers tout le pays. Les risques relatifs étaient plus élevés dans la capitale et les aires de santé du sud du pays.

#### 5.4 Est-ce que les caractéristiques des foyers épidémiques étaient comparables par séro groupe ?

Avec la diminution des cas de méningite à NmA suite à l'introduction du vaccin MenAfriVac® (**Tableau 4**), il est important de voir si les sérogroupes restant montrent des dynamiques épidémiques similaires ou non à celles du NmA. Ceci pourrait aider les décideurs à ajuster les stratégies de réponses comme la définition des seuils d'alerte, d'épidémie et le niveau spatial de surveillance et de vaccination. En utilisant une définition de foyers épidémiques comme des taux d'incidence hebdomadaires  $\geq 20$  cas suspects hebdomadaire pour 100 000 habitants durant au moins 2 semaines, 162 foyers ont été identifiés pour la période de 2002 à 2012 et 13 pour la période de 2014 à 2015 (**Article III**). Le séro groupe a été attribué en fonction du résultat de la PCR. Les foyers à NmW ou NmX avaient une force épidémique plus élevée que ceux à NmA au niveau de l'aire de santé, mais ils étaient moins visibles au niveau du district, probablement du fait de la longue durée des épidémies de NmA. Parmi les 175 foyers épidémiques identifiés, le pic médian du taux d'incidence hebdomadaire des foyers dus au NmA, W, X et C étaient de 54, 39, 109 et 46 pour 100 000 habitants respectivement. Les nombres de cas de méningite les plus élevés survenaient aux mois de

mars et avril entre 2002 et 2012; alors qu'au cours de l'épidémie de 2015, les pics dans les districts étaient situés entre les 44<sup>ème</sup> et 45<sup>ème</sup> semaines épidémiologiques, soit pendant le mois de mai (**Article I, article IV**). Pendant ce temps, pour les cas confirmés à NmC, le pic était atteint dès la 40<sup>ème</sup> semaine dans certaines aires de santé (**Article IV**). Quoiqu'il en soit, les périodes de survenue des pics du niveau district pour le NmC se rapprochent de ceux trouvés avant l'introduction du vaccin. En effet, il a été montré que l'incidence de la méningite augmente au début de la saison sèche entre novembre et décembre, atteint son pic en février et mars pour chuter rapidement avec la survenue des premières pluies (Garcia-Pando et al., 2014b). Cependant ces pics étaient plus visibles au niveau de l'aire de santé pour l'épidémie de 2015 à NmC (**Article III**).

En conclusion, le NmC a montré des dynamiques épidémiques comparables à celles du NmA. Les stratégies de surveillance après élimination du NmA devraient tenir compte de ces caractéristiques.

### 5.5 Quelle est la meilleure stratégie de réponse contre les épidémies de méningite avant et après MenAfriVac®?

L'une des approches pour adapter les stratégies de réponse épidémique au changement de l'épidémiologie est de baisser le seuil d'incidence hebdomadaire à moins de 10 cas / 100 000 habitants, ce qui augmenterait le risque d'avoir plus de fausses alertes dans les petits districts. Une autre approche est d'analyser les données de surveillance à une échelle spatiale plus fine que le district car il a été démontré que les épidémies surviennent habituellement de façon localisée dans certaines formations sanitaires voisines (Tall et al., 2012 ; Paireau et al., 2012). Pour documenter les stratégies de réponse avant et après l'introduction du vaccin conjugué contre le méningocoque A, nous avons comparé l'efficacité et l'efficience de la surveillance et des stratégies de réponse vaccinale aux niveaux du district et de l'aire de santé en utilisant des seuils de taux d'incidence hebdomadaire. Nous avons de ce fait analysé des données provenant de 3 régions du Niger de 2002 à 2012 et simulé l'élimination du méningocoque A en excluant les aires de santé et les années avec identification de ce sérotype. En simulant l'élimination du NmA et en considérant la base entière, l'efficacité de la réponse aux épidémies était plus importante pour une surveillance au niveau de l'aire de santé et une vaccination du district alors que l'efficience était optimisée avec la vaccination au niveau de l'aire de santé (**Article II**). En simulant l'élimination du NmA, la vaccination du district qui était plus efficace nécessitait un nombre de dose de vaccin plus important.

Globalement, la différence d'efficacité ou d'efficience pour les différents niveaux géographiques d'intervention était plus importante que pour tout changement de seuil. Lorsque le délai entre le signal épidémique et la protection vaccinale augmente de 3 à 5 semaines, l'efficience et la différence entre les stratégies diminuent de moitié.

En conclusion, la stratégie de surveillance et vaccination au niveau de l'aire de santé était plus efficiente et demandait moins de doses de vaccins. L'efficience variait plus avec le niveau géographique de la stratégie que le seuil. Une réduction du délai de 2 semaines doublait l'efficience.

## 5.6 La stratégie de surveillance et de réponse actuelle est-elle adaptée au NmC ?

Depuis l'introduction du vaccin MenAfriVac® en 2010 suivi de la baisse du nombre de cas de méningites dans plusieurs pays de la ceinture, les populations n'ont pas reçu la vaccination réactive avec les vaccins polysaccharidiques AC ou ACW. Le NmC a alors ré émergé au Niger et au Nigéria causant de grandes épidémies. Dans ce contexte, il est important de continuer la surveillance pour la détection rapide des épidémies et une réponse vaccinale efficiente. Pour documenter les recommandations en matière de santé publique, nous avons évalué l'efficacité et l'efficience de la surveillance et des stratégies de réponse vaccinale contre le séro groupe C du méningocoque durant l'épidémie de 2015 au Niger. Pour cela, nous avons analysé les notifications de cas suspects de méningite de la région de Dosso au Niger durant 2014 – 2015. Sur la base de la définition d'un signal épidémique, nous avons évalué l'efficacité et l'efficience de la surveillance et des stratégies de réponse vaccinale en calculant le nombre de cas potentiellement évitables par vaccination et le nombre de doses de vaccin nécessaire par signal épidémique.

Pour l'épidémie à NmC de 2015, la stratégie de surveillance au niveau de l'aire de santé et vaccination du district était plus efficace bien que nécessitant un nombre de doses de vaccins similaires à la stratégie de surveillance et vaccination au niveau du district. Pendant ce temps, la stratégie de surveillance et vaccination au niveau de l'aire de santé consommait la moitié des doses des stratégies précédentes pour l'année 2015. L'efficience était plus faible pour la surveillance au niveau du district et plus élevée pour la surveillance au niveau de l'aire de santé. Dans tous les cas, l'efficience de la stratégie variait plus avec le niveau géographique de la riposte que tout changement de seuil (**Article IV**). L'efficience de toutes les stratégies baissait lorsque le délai entre la détection du signal et la protection vaccinale

augmentait, en particulier pour la stratégie de surveillance et vaccination de l'aire de santé. La baisse de l'efficacité des interventions avec le délai devrait convaincre les intervenants d'améliorer l'organisation des campagnes de vaccination afin de réduire autant que possible le délai entre le début de l'épidémie et la riposte vaccinale (Chippaux 2008) ou d'adapter carrément la stratégie de surveillance et vaccination au niveau subdistrict. La surveillance et la vaccination au niveau subdistrict auraient dû être plus appropriées pour l'épidémie de 2015.

En conclusion, dans cette analyse, nous avons trouvé que l'efficacité et l'efficacité étaient plus élevées pour la surveillance au niveau de l'aire de santé et la vaccination du district que pour les autres stratégies. L'utilisation de vaccins contre le méningocoque C en stratégie préventive devrait être reconsidérée, en particulier, par le fait que la plupart des stratégies de réponse vaccinale réactive dans nos analyses ont montré un impact limité sur l'expansion de la maladie.

## 6 Discussion

Les conclusions obtenues dans les réponses aux questions précédentes, sont successivement discutées :

### *L'épidémiologie des méningites a changé au Niger après l'introduction du MenAfriVac®*

Nos résultats ont montré une baisse globale de l'incidence des méningites au Niger en particulier celles dues au NmA et une réduction importante du nombre de foyers épidémiques après l'introduction du vaccin MenAfriVac®, appuyant le changement de l'épidémiologie des méningites. D'autres pays de la ceinture ont connu cette baisse de l'incidence du NmA après l'introduction du MenAfriVac®, en plus de la baisse de la prévalence du portage du NmA (MenAfriCar consortium, 2015; Kristiansen et al., 2013). Au Tchad, où le vaccin a été introduit en pleine épidémie de méningite à NmA, l'efficacité a été démontrée (Daugla et al., 2014; Gamougam et al., 2015). Cependant, il est à noter qu'au Niger, l'incidence de la méningite à NmA était déjà faible au moment de l'introduction du vaccin entre septembre 2010 et novembre 2011. En effet, seuls 2% des méningocoques étaient de sérotype A pendant cette période. Par conséquent, la baisse de l'incidence du NmA observée au Niger pourrait aussi bien être attribuée à une évolution naturelle de la maladie qu'à la vaccination seule. Il a d'ailleurs été reconnu que la faible incidence du NmA au Niger et l'absence de porteurs de NmA au Mali et au Niger durant les études pré-vaccinales du MenAfriVac® (MenAfriCar consortium, 2015) rendaient difficile l'évaluation effective de l'efficacité du

vaccin et de son impact sur le portage dans ces pays. D'autres auteurs ont aussi trouvé que le NmW a été le sérotype le plus fréquemment retrouvé dans la CAM depuis l'introduction du MenAfriVac® (MacNeil et al., 2014 ; Collard et al., 2013). Cependant, l'explosion du NmC qu'a connu le Niger en 2015, n'a été trouvée qu'au Nigéria en 2014 (Funk et al., 2014) sachant que la dernière apparition du germe dans la région datait de 1979 (Broome et al., 1983). La situation de 2015 du Niger pourrait laisser croire à un remplacement du NmA par le NmC. Cependant, étant donné la baisse de l'incidence de la méningite à NmA au Niger avant même l'introduction du vaccin MenAfriVac® et l'absence d'épidémie de NmC au Tchad où la vaccination a été menée en pleine épidémie de méningite à NmA, il est plus probable que ce changement soit une évolution naturelle de l'écologie du pathogène, connu pour de fréquentes mutations et évolutions. On aurait probablement observé ce schéma d'absence d'épidémies de méningite entre 2011 et 2014, puis une flambée en 2015 même en l'absence de la vaccination avec le MenAfriVac®. En outre l'écologie naturelle des méningites résulte en une variation des taux d'incidence de la maladie, des différences dans la distribution des sérotypes selon les régions et le temps. Sauf que, sans la vaccination, la flambée de 2015 aurait plus de probabilité d'être due au NmA, NmW ou NmX qui ont causé les récentes épidémies du Niger et celles de la CAM. Malgré cela, l'apparition brusque et explosive du NmC n'est pas plus étonnante que celle du NmX en 2006. Ce dernier avait frappé en même temps que le NmA des populations non immunisées contre le NmA. Donc, si on se permet une pareille réflexion, le NmC aurait été associé au NmA lors de l'épidémie de 2015 au Niger comme le NmX en 2006. Cela suggère que le NmA était juste absent au rendez-vous qui devrait se tenir en 2015 selon le cycle d'évolution de la maladie et des facteurs épidémiogènes, laissant exploser le NmC favorisé probablement par des caractères pathogènes différents de ceux du NmX. Les facteurs épidémiogènes semblaient être plus présents à la frontière avec le Nigéria et sur le long du fleuve Niger et pourraient être responsables de l'augmentation de la prévalence du portage (Mueller & Gessner, 2010). La région de Dosso, frontalière du Nigeria a été la première région touchée par l'épidémie de méningite à NmC, probablement dû au fait que le NmC était présent sous forme d'épidémie localisées dans le Nord du Nigéria depuis 2014 (Funk et al., 2014) associé à la baisse de l'immunité suite à l'introduction du vaccin MenAfriVac®. Ces facteurs pourraient aussi être liés à une évolution génétique du méningocoque, un cycle du climat dont les relations avec les méningites n'ont pas été encore bien investiguées. Des études longitudinales de portage ont montré des changements de sérotypes dans les isolats nasopharyngés à travers le temps (Gagneux et al. 2002). Cette variation naturelle de la prédominance des sérotypes serait

aussi probablement valable en cas de maladie. Ceci laisse penser que tout comme le NmX de 2006, le NmC peut disparaître sans qu'on ait le temps de comprendre pourquoi et comment.

La vaccination a sûrement eu un effet indéniable sur l'épidémiologie de la méningite au Niger. C'est cet effet qui explique la disparition complète du NmA dans le pays par la suite. Sans cela, ce germe aurait persisté en maladie et/ou en portage et serait probablement revenu avec force durant les années qui ont suivi l'introduction du vaccin. Ainsi, suivant les cycles des épidémies, le NmA aurait été probablement responsable de l'épidémie de 2015.

Donc, quoiqu'il en soit, le vaccin MenAfriVac® a eu un impact positif sur la disparition du NmA et un rôle important dans le changement de l'épidémiologie des méningites au Niger et dans toute la CAM. La faible prévalence du portage (MenAfriCar Consortium, 2015) aurait contribué à la grande susceptibilité de la population par insuffisance d'immunité acquise suite au portage et favorisé la survenue d'épidémies de grande ampleur. Le fait que la souche ST10217 du NmC circulant depuis 2013 au Nigeria (Funk et al., 2014) et 2015 au Niger soit un clone complètement nouveau (Sidikou et al., 2016) soutient fortement l'hypothèse d'une évolution naturelle de la maladie pour la flambée de NmC. D'autre part, le changement de l'épidémiologie des méningites était prévue (Dakar discussion group on priorities for research on epidemic meningococcal disease et al., 2013), sans savoir le sérotype qui allait prédominer, puisque l'expérience a montré que les autres sérotypes (W, X et C) ont aussi le potentiel de causer des épidémies (Forgor et al., 2005; Boisier et al., 2007b; Broome 1983). Cependant aucun des sérotypes X et W n'a causé d'épidémie aussi explosive que celle du C. Il est aussi important de reconnaître qu'il n'est pas évident, surtout dans le contexte du Niger, de distinguer exactement l'effet de la vaccination de l'évolution naturelle de la maladie. Ceci souligne l'intérêt de multiplier les études de portage pour une meilleure compréhension de l'épidémiologie des méningites, malgré la faible prévalence du portage et la faible diversité des sérotypes de portage dans les pays sahéliens de la CAM (MenAfriCar Consortium, 2015).

***Les tranches d'âge les plus atteintes de méningite à NmC étaient celles des jeunes enfants et des adolescents***

L'identification des tranches à risque permet de mieux cibler la partie de la population la plus affectée lors des campagnes de vaccination, dans un contexte de disponibilité limitée des vaccins. Les enfants de 5-14 ans étaient les plus touchés par les méningites à méningocoque que ce soit sur la période de 2002 à 2012 que lors de l'épidémie de 2015. En 2012, 31% des cas de NmW du Burkina après MenAfriVac® appartenaient au groupe d'âge

des 5-9ans, suivie de la tranche des 1-4ans 28% (MacNeil et al., 2014). En Angleterre, les taux d'attaque étaient plus importants chez les nourrissons, diminuaient pendant l'enfance et augmentaient secondairement chez les adolescents et les jeunes adultes (Guidance for public health management of meningococcal disease in the UK; 2012). Bien que le portage du NmW soit faible chez les enfants (Kristiansen et al., 2013), la présence du germe dans ce groupe implique que la CAM va continuer à faire face à des épidémies de méningite à NmW (MacNeil et al., 2014). Surtout, il a été démontré que le portage du NmW n'entraîne pas toujours une immunité protectrice au sein de la population et l'immunité naturelle contre le sérotype serait perdue (Yaro et al., 2003). Les jeunes sont les plus atteints probablement du fait que la transmission se fait très souvent dans les collectivités, les écoles, les aires de jeux, plus que dans les marchés. Cela pourrait aussi s'expliquer par la manière d'interaction des jeunes à travers les contacts et les comportements sociaux. En Angleterre, où le taux de portage avait été trouvé plus important chez les adolescents (Christensen et al., 2010), des études sur des enfants et des jeunes adultes ont montré que les taux de contact étaient plus élevés parmi les individus du même âge (Mossong et al., 2008) et l'augmentation du nombre de visites de clubs et de bises faites aux partenaires étaient associées à une augmentation du portage du méningocoque (MacLennan, 2006). Les adolescents de 15 – 19 ans avaient le taux d'incidence le plus élevé de méningite à NmC. Ceci devrait être pris en compte dans les lignes directrices lors des ripostes aux épidémies de méningite à NmC.

***Il existe une forte hétérogénéité dans les incidences annuelles des méningites des aires de santé au sein d'un même district et d'une année à l'autre***

Il a été suggéré que la variabilité spatio-temporelle inter annuelle des méningites à méningocoque résulterait des variations dans l'intensité et la durée des effets climatiques de la saison sèche sur le risque de méningite et impacterait les facteurs spatiaux de contact facilitant ainsi la transmission (Paireau et al., 2014). Particulièrement en Afrique de l'Ouest, la saison sèche a une relation avec les vents et la transmission de poussière. L'hétérogénéité spatiale de l'incidence des méningites suggère qu'une aire de santé peut être en épidémie sans que les autres aires du district ne le soient et que des facteurs spatiaux sous-jacents relatifs à l'hôte, à l'organisme, l'environnement et propres à chaque aire interagiraient d'une façon complexe pour engendrer les épidémies. Cela appuie l'hypothèse selon laquelle l'introduction d'un nouveau clone n'est pas suffisante pour expliquer la survenue des épidémies de méningite (Greenwood, 1987). Des interactions complexes entre l'hôte, le germe et l'environnement devraient intervenir (Moore et al., 1992). Des facteurs liés au climat, la densité de population,

le comportement des populations, les facteurs socio-culturels auraient sûrement interagit avec la baisse de l'immunité et le cycle des épidémies pour conduire à la situation de 2015. A l'idée de croire que la présence du NmA empêchait l'émergence, donc protégerait du NmC, il se pourrait que ce soit les campagnes de vaccination avec des vaccins incluant le sérotype C, faites pour juguler les épidémies dues aux NmA, qui auraient contribué à épargner les populations des épidémies à NmC. Dès lors qu'il y a eu l'introduction du MenAfriVac®, cet effet a disparu; par conséquent, la population est devenue vulnérable. Cette vulnérabilité a dû augmenter du fait que le NmC a été rarement trouvé dans les études de portage et que le vaccin polysaccharidique n'impacterait pas le portage. Cependant certains foyers à NmC étaient survenus dans des aires de santé voisines et groupées bien que n'appartenant pas à un même district. Cet argument devrait permettre de soutenir la stratégie de surveillance au niveau subdistrict et de vaccination non seulement de l'aire ayant présenté un signal mais aussi ses voisines. Si pour l'instant cela n'est pas faisable dans tous les pays de la CAM faute de disponibilité des données démographiques et d'autres moyens logistiques à l'échelle subdistrict, au Niger cela pourrait être testé car il existe une carte sanitaire à l'échelle des aires de santé, régulièrement mise à jour qui permettrait de cartographier la situation et d'avoir la population agrégée à ce niveau. Une fois que la stratégie s'avèrera efficace, il serait intéressant de l'appliquer dans les autres pays de la ceinture. Il suffirait d'évaluer la faisabilité de cette stratégie de surveillance au niveau de l'aire de santé dans quelques aires de santé afin de détecter les probables contraintes avant l'application à l'échelle du pays puis de la région.

### ***La présence du NmC n'entraîne pas forcément une épidémie***

Cela suggère que le méningocoque C n'a pas un grand potentiel d'expansion en termes d'épidémie. Autrement dit, il faut l'intervention d'autres facteurs pour qu'il y ait une épidémie à NmC en plus de la présence du germe. Il a été récemment démontré à Kaduna (Nigéria) que les années avec les plus importantes étendues d'urbanisation étaient plus affectées par la méningite (Umaru et al., 2015). Une association avait été retrouvée entre les méningites à méningocoque et les symptômes de grippe lors d'études faites dans la CAM (Mueller et al., 2011). Cependant d'autres hypothèses existent: plusieurs études ont mis en exergue la corrélation entre les méningites, les poussières véhiculées par les vents d'Harmattan et la sécheresse (Agier et al., 2013; Garcia-Pando et al, 2014a; Yaka et al., 2008). L'augmentation du nombre de cas de NmC depuis 2014 au Niger pendant les 3 années qui avaient suivi l'introduction du vaccin MenAfriVac® auraient permis de donner l'alerte sur l'épidémie de 2015. En effet, Greenwood suggère que l'apparition d'un nouveau clone,

l'accumulation des individus non-immunisés à travers les naissances et la perte de l'immunité sont les causes principales des épidémies (Greenwood 1999).

***Les agrégats spatio-temporels de méningite à NmC étaient localisés dans le sud-ouest du pays***

Le regroupement des personnes en petits agrégats augmenterait la possibilité de transmission de personne à personne. Umaru et ses collaborateurs ont trouvé des zones à risque élevé de méningite dans l'ouest et le centre de la métropole de Kaduna, et suggère de focaliser les recherches de facteurs de risque dans cette zone (Umaru et al., 2014). Il est très probable que pour la survenue des épidémies de méningite, il faut une interaction entre plusieurs facteurs spatiaux. L'identification des facteurs climatiques spécifiques qui entraînent les épidémies est difficile car ces derniers ont une évolution saisonnière qui co-varie avec l'incidence de la maladie. Ainsi, bien que les interactions entre les cellules de la muqueuse épithéliale et le Nm soient bien connues (Van Deuren et al., 2000), les effets du climat et des poussières sur la pathogénèse et la transmission de la bactérie ne sont pas encore étudiés in vivo (Palmgren et al., 2009). Les grandes différences ethniques et culturelles entre l'ouest et l'est du Niger influenceraient la localisation des agrégats de méningite (Maïnassara et al., 2010). L'humidité relative élevée entraîne la fin des épidémies dans la CAM où la plupart des gens savaient que la méningite survient quand il fait chaud et qu'elle s'arrête dès les premières pluies (Pandya et al., 2015). Plusieurs études ont été faites pour confirmer le rôle des facteurs environnementaux surtout climatiques dans la survenue des épidémies de méningites. Les facteurs climatiques notamment le vent et les poussières ne peuvent pas prédire seuls la saison méningitique (Garcia-Pando et al., 2014a), c'est qu'il y a sûrement d'autres facteurs qui interviennent. Ils peuvent cependant permettre de lancer une alerte précoce (Garcia-Pando et al., 2014a). Les facteurs sociaux tel que les comportements humains, les pratiques culturelles, les co-infections doivent être à leur tour suffisamment investigués et si possible en même temps que les facteurs environnementaux. Or, à ce jour aucune étude combinant les facteurs environnementaux, les facteurs liés aux comportements humains, la culture, la pathogénicité et les épidémies de méningite n'a été réalisée dans la ceinture CAM. Si au Niger les zones à haut risque de méningite retrouvées dans le sud-est du pays, frontalier du Nigéria peuvent être attribuées aux mouvements et échanges intenses des populations de cette zone avec le Nigéria (Maïnassara et al., 2010), la question qui resterait en suspens serait de savoir d'où viennent les épidémies du Nigéria. Quelle est l'origine même du germe et des foyers de méningite? Si c'est la densité humaine et le climat qui favoriseraient

les flambées, il devrait avoir d'autres facteurs épidémiogènes qui entretiennent les foyers, le climat n'étant pas variable entre les formations sanitaires d'un même district. Malgré qu'il soit très improbable de prédire les épidémies de méningite en se basant sur les facteurs climatiques seulement, il y a eu une évidence soutenue que l'humidité mettait fin aux épidémies et qu'elle pourrait être utilisée pour prédire les épidémies (Pandya et al., 2015). En effet, la méningite survient lorsque la température maximale est élevée et l'humidité relative basse (Dukic et al., 2012). Prandya et ses collaborateurs ont identifié plusieurs facteurs climatiques associés aux méningites (faible humidité relative, température élevée, augmentation du monoxyde de carbone, les vents), le tabagisme local et régional, mais ils n'ont pas pu trouver une compréhension suffisante des dynamiques de transmission des méningites pouvant déterminer les liens de transmission causale derrière ces corrélations ou comprendre comment le climat interagit avec les facteurs sociaux et biologiques.

### ***Les caractéristiques des foyers épidémiques à NmC étaient comparables à celles des foyers épidémiques à NmA***

Depuis l'introduction du vaccin MenAfriVac®, l'épidémiologie de la méningite a changé dans la CAM. Le sérotype A est devenu rare alors que les autres sérotypes comme le NmW et le NmC continuent de causer des épidémies. Pour une meilleure réponse aux épidémies futures, il est important de voir si les sérotypes restants ont des dynamiques épidémiologiques différentes ou identiques au NmA. Pour cela, nous avons comparé les caractéristiques épidémiologiques des foyers par sérotype en analysant les données de surveillance de 3 régions du Niger de 2002 à 2012 et d'une région concernée par le NmC en 2015. Nous avons trouvé que les dynamiques épidémiques des foyers dus au NmC étaient comparables à celles des foyers dus au NmA (**Article III**). La similarité entre les caractéristiques épidémiologiques des foyers dus au NmC et celles des foyers dus au NmA en termes d'ampleur et d'expansion spatiale augmenterait le risque d'avoir des épidémies explosives à NmC comme celles dues au NmA avant l'introduction de MenAfriVac®. Même si la présence du NmC n'entraîne pas forcément une épidémie, sa présence est nécessaire à l'expansion du germe dans les années à venir. En effet, au Nigéria l'épidémie à NmC était limitée en 2013 à l'Etat de Sokoto seulement, mais en 2014 déjà, on a assisté à un doublement des cas dans les Etats du Nord-Ouest (WHO, 2015a). Au Niger l'épidémie de 2015, partie du district de Douchi, dans une aire de santé frontalière du Nigéria, a gagné rapidement de l'ampleur en 2015 alors que seuls quelques cas de NmC étaient identifiés en 2014 dans cette même zone frontalière du Nigéria. Etant donné la rapidité et l'espace géographique

d'expansion de ce séro groupe, il est très probable que les futures épidémies de méningites de la région soient dues au NmC. Les pays comme le Bénin, le Burkina Faso, le Mali et la Côte d'Ivoire ayant présenté des cas de NmC en 2015 sont aussi considérés à risque d'épidémie dans les prochaines années par l'OMS (WHO, 2015b). La comparabilité des caractéristiques épidémiologiques des foyers à NmA et ceux à NmC suggère qu'il n'y aura pas beaucoup de changements à apporter aux stratégies de prévention, bien que le changement du niveau de surveillance soit crucial. Les épidémies à NmX présentaient un pic plus élevé que celles à NmA au niveau de l'aire de santé, pendant que le pic du NmW paraissait plus faible (**Article III**). Les différences entre séro groupes en termes de force épidémique. Selon l'hypothèse de Mueller et Gessner, les foyers épidémiques peuvent survenir avec n'importe quel séro groupe dès que les co-facteurs épidémiogènes augmentant la prévalence du portage sont présents au sein d'une population (Mueller & Gessner, 2010). Cela suggère que les différences entre séro groupes en termes de force épidémique tel que trouvées dans la présente étude représenteraient des dynamiques de transmission différentes ou des interactions différentes avec les co-facteurs épidémiques. Ces différences entre séro groupes pourraient être dues aux différences entre les complexes clonaux de Nm responsables des méningites sur la période de l'étude. Les Séquences types des complexes clonaux ST-5 associées au NmA et le complexe clonal ST-11 associé au NmW semblent être plus virulentes que le complexe clonal ST-751 associé au NmX (Gagneux et al., 2002). Cependant, le complexe clonal ST-181, responsable de toutes les épidémies de méningite à NmX en Afrique de l'ouest depuis 2005-2006, devrait être plus virulent que les autres complexes clonaux malgré sa proximité génétique avec le ST-751 (Boisier et al., 2007a). Comme dans beaucoup d'analyses écologiques, nous ne pouvons pas exclure l'interaction entre plusieurs co-facteurs comme les comportements et les conditions environnementales. Cependant, tous les foyers épidémiques à NmX sont survenus en 2005-2006, où le NmX a co-existé avec le NmA dans les régions épidémiques (Boisier et al., 2007a), suggérant que ces facteurs n'expliquent pas seuls ces différences entre les séro groupes. Par contre, en 2015 lorsque les foyers épidémiques à NmC ont été observés avec quelques cas de NmW, le NmA était absent suite à l'introduction du vaccin MenAfriVac®. Comme les interactions entre les séro groupes du méningocoque en termes de transmission et de circulation dans les populations sont largement inexplorées, des réserves doivent être émises lorsqu'on compare les dynamiques épidémiques des séro groupes en cas de présence ou d'absence du séro groupe A.

***La stratégie de surveillance et de riposte au niveau de l'aire de santé est plus adaptée après l'élimination du NmA et pour la situation réelle d'épidémie à NmC***

Pour la situation de l'épidémie de 2015 avec une prédominance du NmC, alors qu'elle est beaucoup plus efficace, la stratégie de surveillance au niveau de l'aire de santé et vaccination au niveau du district requiert un nombre de dose de vaccins similaire à la stratégie de surveillance et riposte au niveau du district. En Afrique les épidémies de méningite ne sont fréquemment reconnues que lorsqu'elles sont en cours. Ainsi, les mesures de contrôle sont instaurées trop tardivement pour être très efficaces. Ce serait donc une grande avancée de pouvoir prédire les épidémies. Ainsi le premier seuil de 15 cas pour 1000 habitants dans une population de plus de 100 000 habitants a montré une probabilité importante à prédire les épidémies (Moore et al., 1992). Cette approche de prédiction des épidémies requiert un bon système de surveillance, difficile à maintenir pendant les périodes inter épidémiques. La détection précoce et précise des épidémies est cruciale pour les stratégies de contrôle basées sur la vaccination réactive. Ainsi une incidence hebdomadaire de 15 cas pour 100 000 habitants, maintenue pendant 2 semaines consécutives était retenue pour confirmer une épidémie pour une aire de 30 000 à 100 000 habitants et 5 cas hebdomadaire pour 100 000 pour initier la vaccination en cas d'épidémie dans les aires voisines (WHO, 1995; Moore et al., 1992). L'expérience a montré qu'une fois les épidémies détectées, il n'y avait souvent pas suffisamment de temps pour organiser les campagnes de vaccination avant le pic de l'épidémie, entraînant une réponse tardive et un impact limité. Certains investigateurs ont suggéré que l'utilisation de seuils plus bas pourrait réduire le nombre de cas et les décès sans augmenter le nombre de fausses alarmes (De Chabalier et al., 2000). Or, nous avons trouvé que le changement de niveau géographique était plus efficace que tout changement de seuil. Les stratégies de riposte préconisées par l'OMS contre le NmC restent les mêmes que celles appliquées au NmA, sauf que la surveillance est renforcée. Dans ses dernières recommandations de renforcement de la surveillance, l'OMS tient compte du caractère localisé des épidémies en préconisant l'utilisation des données agrégées sur des populations de <100 000 habitants. Ceci est bien appréciable, mais une meilleure précision serait préférable en ce qui concerne la population, les foyers étant localisés dans des aires à populations plus faibles, que ce soit ceux à NmA ou ceux à NmC. Nos évaluations des stratégies de surveillance et de riposte ont montré une meilleure efficacité de la stratégie avec une surveillance au niveau de l'aire de santé dans tous les cas, couplée à une riposte au niveau de l'aire de santé pour la situation simulant l'élimination du NmA et au niveau du district pour la situation concrète d'épidémie à NmC. A cela s'ajoute le fait qu'au sein d'une même

stratégie, l'efficacité varie peu entre les seuils laissant comprendre qu'un changement de niveau d'intervention est plus bénéfique qu'un changement de seuil d'alerte ou d'épidémie. La réduction du délai entre le signal et l'intervention permet aussi de rendre les stratégies plus efficaces. Mais cela reste toujours conditionné par la difficulté pour l'ICG de rassembler les doses de vaccins nécessaires. La chimio prophylaxie n'est pas recommandée actuellement par l'OMS pendant les épidémies. Plusieurs formulations vaccinales: vaccins polysides (AC, ACW, ACWY) ou vaccins protéiniques conjugués (ACWY, C) peuvent être utilisées pour juguler les épidémies dues au NmC redoutées dans la CAM pour les prochaines années. Aussi toute vaccination préventive avec un vaccin conjugué contre le sérotype C n'est pas recommandée en dehors des flambées du fait de la disponibilité limitée des vaccins et de la difficulté à garantir une distribution équitable de ces produits (WHO, 2015b).

***Les raisons qui pourraient constituer une entrave à l'application de notre principale recommandation qui consiste à ramener la surveillance et la riposte au niveau subdistrict Au niveau de la confirmation des cas par le laboratoire***

Les laboratoires périphériques des CSI ne disposent pas de capacité pour faire le diagnostic des méningites en dehors des tests rapides de diagnostic par les bandelettes. Or la disponibilité de ces derniers en quantité suffisante lors des épidémies n'est pas garantie du fait de leur production manuelle assurée par le CERMES. Le personnel nécessaire n'est pas toujours disponible et les financements ne sont pas garantis. Par exemple, lors de l'épidémie de 2015 il y a eu une rupture de la production des bandelettes pour le test rapide rendant impossible la confirmation des cas au niveau périphérique. Les laboratoires des districts se sont aussi contentés de prélever les LCR et de les acheminer au CERMES, malgré la formation donnée aux agents de ces structures pour faire au moins le gram. Ainsi tous les LCR prélevés sur l'étendue du pays ont été acheminés au laboratoire national de référence du CERMES. L'hôpital National de Niamey (HNN) a confirmé les premiers cas de méningite déclarés à Niamey, mais n'a pas pu continuer l'activité à cause de la surcharge du travail et d'une rupture de réactifs. Or avec la surveillance cas par cas instaurée après MenAfriVac®, tout cas suspect doit être prélevé et confirmé au laboratoire. Cette recommandation de l'OMS a été difficile à réaliser compte tenu du dépassement des capacités de l'hôpital qui n'a finalement pas été en mesure d'examiner tous les LCR prélevés. Le CERMES a dû faire appel à du personnel supplémentaire. Les formations sanitaires n'arrivaient plus à remplir les fiches de notification engendrant de nombreux prélèvements sans information. Cette situation a nécessité l'appui du CDC Atlanta, l'OMS, Médecin Sans Frontière (MSF) Suisse, Belgique et

Espagne pour la dotation des laboratoires en matériels et consommables, le redéploiement temporaire et le recrutement du personnel; la mise en place d'ambulance pour le transfert des malades.

#### *Au niveau de l'analyse hebdomadaire des données dans les districts*

Il existe souvent un retard dans la transmission des données à certains endroits impactant sur la mise à jour de la situation épidémiologique au niveau national. Le comité technique de suivi de l'épidémie est souvent mis en place tardivement, engendrant un manque de compilation d'informations sur les premières épidémies. Des doublons sont enregistrés à certains endroits de la base de données. Les fiches de collecte sont incorrectement remplies et souvent avec des informations manquantes. Les fiches de collecte ne sont pas standards dans toutes les formations sanitaires. Il manque des moyens de communication dans certains districts. Toutes ces insuffisances pourraient se retrouver au niveau de l'aire de santé. Donc avant de transférer la surveillance au niveau de l'aire de santé, il faudrait réfléchir sur les moyens de surmonter les difficultés ci-dessus.

#### *Au niveau de la vaccination*

Après la confirmation du sérotype par le laboratoire, les campagnes de vaccination ont été lancées une fois que le seuil épidémique est atteint. Nous avons recommandé de faire des campagnes de vaccination par aire de santé après l'élimination du NmA. Cela sous-entend une décentralisation de l'organisation des campagnes de vaccination, du stock de matériel ainsi que du vaccin. Au lieu que ce soit le niveau central qui organise toutes les campagnes de vaccination par district, nos résultats ont montré une meilleure efficacité de l'intervention au niveau de l'aire de santé, donc une organisation au moins au niveau du district. Ce dernier va cibler ses aires en épidémie et dans la mesure du possible, les aires avoisinantes. Heureusement, les analyses des données de l'épidémie à NmC de 2015 ont montré une meilleure efficacité de la stratégie de surveillance au niveau de l'aire de santé et la vaccination de tout le district. Si la stratégie complète avait été appliquée, on aurait détecté les épidémies plus tôt et mis en marche les campagnes de vaccination à temps. Mais vu la pénurie de vaccin au niveau mondial, il n'est pas pour l'instant possible de partager le stock de vaccins entre les différents districts ou régions ou de les repositionner dans certains districts aux dépens d'autres, car on ne sait jamais où l'épidémie va surgir. Même si les épidémies sont détectées tôt, le processus d'acquisition des vaccins ne facilite pas une intervention rapide. Cependant, avec l'épidémiologie toujours surprenante des méningites, il n'est pas possible de prédire avec exactitude où va flamber l'épidémie, ni le sérotype qui sera en cause de l'épidémie. Par exemple, pour l'épidémie de 2015, après la confirmation par le laboratoire et l'atteinte du

seuil épidémique, les campagnes de vaccination ont été lancées dans la région de Dosso (districts de Dosso et Gaya) avec les 10 000 doses de vaccin tétravalent ACWY du stock tampon national disponible. La vaccination de tout le district est appréciable lors de l'épidémie de NmC au Niger et concorde avec nos recommandations sur le niveau de vaccination pour le NmC. Bien que l'épidémie ait été détectée dans une aire de santé, la vaccination n'a commencé que lorsque le district a atteint le seuil épidémique. La vaccination plus rapide du district, c'est-à-dire dès la détection du foyer au niveau de l'aire de santé aurait permis de diminuer la mortalité et la morbidité. La propagation de l'épidémie a engendré des besoins très élevés en vaccins qui ont amené le Ministère de la Santé Publique et ses partenaires à élaborer des requêtes de vaccins au niveau de l'ICG pour couvrir les localités concernées. En réponse à ces commandes, plusieurs types de vaccins ont été réceptionnés à compte-goutte du fait de la pénurie de l'offre au niveau mondial. Au vue de cette pénurie, des pays voisins non épidémiques comme le Mali ont prêté des doses de vaccin tétravalent au Niger en attendant la mise à disposition des vaccins par l'ICG. La pénurie de vaccin a entraîné une panique généralisée au sein de la population. Celles-ci essayaient de se procurer les vaccins par tous les moyens engendrant un réseau de fourniture de faux vaccins. La pénurie de vaccin a contraint le pays sur recommandation de l'ICG de vacciner la tranche d'âge de 2–15 ans, alors que nos analyses ont montré que pour le NmC, les adolescents de 14-19 ans étaient aussi très affectés.

## 7 Synthèse

Conformément au modèle hypothétique de Mueller et Gessner, nous soutenons l'hypothèse que les foyers épidémiques surviennent avec n'importe quel séro groupe dès que les co-facteurs épidémiogènes favorables au développement de la maladie sont présents au sein d'une population. En effet, les épidémies de méningite à NmA ou NmC surviennent sous forme de foyers au sein des communautés au niveau local lorsque les conditions sont réunies (présence du germe et des co-facteurs épidémiogènes). Dans le cas du NmC, la campagne de vaccination de masse de 2010 aurait conduit non seulement à la disparition du portage du NmA qui semble protecteur face aux épidémies de méningite à NmC probablement moins virulent; mais aussi à une baisse de l'immunité post-vaccinale de la population face au NmC, du fait de l'absence des vaccinations réactives par des vaccins contenant la valence C du méningocoque lors des épidémies de méningite à NmA. Ce fait a été déjà vécu en 2003, où la circulation de la souche 2881 au Niger aurait protégé les populations de l'épidémie due au

virulent complexe clonal ST11 qui a sévi au Burkina voisin. Mais comme il a été confirmé que la souche NmC circulant au Niger est récente et identique seulement à celle du Nigéria, il est plus probable qu'elle se soit introduite récemment dans la région ou qu'elle provienne d'une mutation. Les facteurs socio-culturels comme les rassemblements, le comportement, la densité de population, la fumée de cuisine, l'hygiène, les pratiques religieuses (entre autre ablutions) associés à la sécheresse, les co-infections (grippe, malnutrition, paludisme...), la pauvreté et l'introduction d'un nouveau clone sont des facteurs qui influenceraient le développement des épidémies au niveau local, au sein des communautés. La suite de notre hypothèse est que les foyers épidémiques se développeraient pour conduire aux épidémies régionales par la transmission du germe d'une communauté à une autre. L'expansion des épidémies au niveau régional serait favorisée par les mouvements de populations à travers les migrations, les rassemblements surtout dans les marchés qui s'animent de façon hebdomadaire et à tour de rôle dans toute la région; la direction du vent pour véhiculer le germe dans une direction ou une autre à travers les aérosols pendant la saison sèche propice aux épidémies. Les vagues épidémiques résulteraient de la récurrence des épidémies au fil des années jusqu'à l'intervention d'un phénomène capable d'engendrer une modification de la population de méningocoques, soit par mutation ou par introduction de nouveaux clones plus virulents. Ces vagues seraient surtout conditionnées par les cycles climatiques. Parallèlement, les foyers épidémiques, en cas de baisse d'immunité post-vaccinale couplée à l'absence d'une concurrence avec d'autres souches, seraient à l'origine de l'augmentation endémique ou hyper endémique de l'incidence en fonction de la saison et des facteurs climatiques. Le rapprochement des caractéristiques épidémiologiques du NmC à celles du NmA pourrait expliquer l'absence des épidémies de NmC au moment où il y'avait celles à NmA.

Beaucoup d'études de facteurs de risque ont été entreprises depuis un centenaire, et malgré les conclusions tirées çà et là surtout par rapport au climat, il est difficile de comprendre que jusqu'à présent, ces facteurs de risque ne sont pas utilisés pour prévenir les épidémies, ne serait-ce que celles à NmA. En 2009, il y a eu une épidémie de méningite à NmA au Niger alors que les facteurs de risques climatiques identifiés bien avant devraient permettre de prévenir cette épidémie. Plusieurs questions demeurent sans réponse sur les facteurs déterminant la transmission et l'invasion des méningocoques dans la CAM et sur les mécanismes de protection des bactéries. La pénurie de vaccin au niveau mondial ne facilite pas la prévention des épidémies de méningite. L'un dans l'autre, la solution finale réside dans la fabrication d'un vaccin conjugué multivalent, prenant en compte les sérogroupes les plus

fréquemment rencontrés et à coût abordable pour toute la CAM. Des études sont actuellement en cours pour la fabrication d'un vaccin conjugué tétravalent ACYW pour cette région.

## 8 Conclusion

Cette thèse a confirmé le changement de l'épidémiologie des méningites mettant en exergue l'intérêt de poursuivre voire d'améliorer la surveillance des méningites au Niger et dans la CAM. La vaccination de masse avec MenAfriVac® a entraîné la disparition des épidémies et du portage de méningite à NmA. L'efficacité et l'efficience des stratégies de surveillance et vaccination restent plus importantes lorsqu'elles sont conduites au niveau subdistrict. La surveillance de niveau subdistrict permet de réduire le délai entre la détection du signal épidémique et la protection vaccinale de la population, rendant l'intervention plus efficace. Nous avons trouvé le NmC dans des aires de santé qui n'ont pas connu d'épidémie suggérant la contribution d'autres facteurs au déclenchement des épidémies, en plus de la présence du germe. L'hétérogénéité spatio-temporelle de l'incidence des méningites suggère l'intervention de co-facteurs variables selon le temps et l'espace, propres à une communauté. La localisation sud-ouest des agrégats est en faveur de l'intervention de facteurs probablement socio-culturels propres à cette zone. Les espoirs de mettre fin aux épidémies restent focalisés sur la mise à disposition du vaccin conjugué tétravalent ACWY.

## 9 Recommandations

La priorisation de l'intervention au niveau subdistrict qui reste efficace et efficiente sur la durée, même lorsqu'elle est démarrée tardivement, devrait être considérée par les décideurs. Malgré l'existence d'un certain nombre d'éléments constituant un frein au changement de niveau géographique d'intervention, nous recommandons à l'OMS de convaincre et d'appuyer les pays dans la mise en œuvre de cette stratégie qui reste aujourd'hui l'alternative la plus pratique.

Nous recommandons également de maintenir voire d'améliorer la surveillance épidémiologique et microbiologique des méningites afin de saisir la durée exacte de la protection vaccinale du MenAfriVac®, l'évolution des quelques souches qui seraient trouvées et l'immunité de la population sur plusieurs années. Ceci permettrait de définir la périodicité à laquelle les vaccinations de masse doivent être entreprises dans la CAM.

Les analyses des données de surveillance devraient se faire au niveau subdistrict, afin de permettre une détection plus rapide des épidémies. Le méningocoque C a montré des dynamiques épidémiques similaires au NmA. Les stratégies de surveillance et vaccination devraient être adaptées selon les caractéristiques des sérogroupe prédominant et les similarités entre ces derniers.

Il faudrait en plus promouvoir une meilleure éducation pour la santé afin d'éviter les rassemblements pendant les périodes propices à la survenue des épidémies, surtout lorsque quelques cas sont confirmés. Ceci permettrait aux populations d'interagir tout en réduisant au mieux le risque de transmission de la méningite.

L'impact du climat étant indéniable dans la survenue des épidémies de méningite, il doit pouvoir être utilisé pour la prévention des épidémies et le lancement des alertes précoces. Il serait nécessaire que les épidémiologistes, les climatologistes, les géographes, les environnementalistes et les urbanistes se concertent afin d'optimiser la complémentarité de leurs actions dans la lutte contre les épidémies de méningite.

Les études de facteurs de risque et celles de comportements doivent se poursuivre en attendant la mise à disposition du vaccin conjugué tétravalent sur lequel sont fondés tous les espoirs d'élimination des épidémies de méningite dans la CAM.

## 10 Perspectives et priorité de recherche

La suite de ce travail serait d'évaluer la surveillance actuelle en la comparant avec celle du niveau subdistrict que nous recommandons. Ces études permettront de déceler les forces et faiblesses de la surveillance de niveau subdistrict afin qu'elle permette une détection rapide des épidémies et une réduction du délai entre la détection du signal et la riposte vaccinale. La faisabilité logistique et programmatique d'une surveillance à un niveau plus fin que le district devrait être étudiée dans les pays de la CAM. Les bénéfices escomptés d'une telle surveillance seraient une économie sur la quantité de doses de vaccins, une réduction du nombre de ressources humaines déployées et donc moins de perturbations dans les autres activités du district, une augmentation de l'efficacité des campagnes de vaccination et une diminution de la morbidité et mortalité liées aux méningites (**Annexe 13.5**).

Des études de relations entre le NmC et les facteurs environnementaux ainsi que des modélisations pour comprendre en profondeur les mécanismes qui régissent la survenue des épidémies et leur expansion, notamment celles à NmC, doivent être réalisées. Ceci devrait aboutir à la longue à la mise en place d'un système d'alerte précoce. La recherche pour

déterminer la durée de la protection contre la méningite à NmA que procure le vaccin conjugué MenAfriVac® est aussi une priorité de recherche en Afrique. Les études de portage pourraient appuyer la surveillance afin de permettre une meilleure compréhension de l'épidémiologie des méningites.

## 11 Bibliographie

1. Agier L, Stanton M, Soga G, Diggle PJ. A multi-state spatio-temporal Markov model for categorized incidence of meningitis in sub-Saharan Africa. *Epidemiol Infect* 2013 Aug;141(8):1764-71.
2. Altmann D, Aseffa A, Bash M, *et al.* Priorities for research on meningococcal disease and the impact of serogroup A vaccination in the African meningitis belt. *Vaccine* 2013;31:1453-7.
3. Artal FJC. Meningococcal meningitis: vaccination outbreak response and epidemiological changes in the African meningitis belt. *Int Health* 2015; 7(4):226-7.
4. Artenstein AW, LaForce FM. Critical episodes in the understanding and control of epidemic meningococcal meningitis. *Vaccine* 2012;30(31):4701-7.
5. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J. Centers for Disease Control and Prevention meningococcal disease. The pink book: epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 12<sup>th</sup> edition. *Public Health Foundation*; Washington, DC: 2011.
6. Attarpour-yazdi MM, Ghamarian A, Mousaviehzadeh M and Davoudi N. Identification of the serotypes of bacterial meningitis agents; implication for vaccine usage. *Iranian Journal of Microbiology* 2014;6(4):211-18.
7. Ba AK, Sanou I, Kristiansen PA, *et al.* Evolution of meningococcal carriage in serogroups X and Y before introduction of MenAfriVac in the health district of Kaya, Burkina Faso. *BMC Infectious Diseases* 2014;14:546.
8. Baethgen LF, Weidlickh L, Moraes C, *et al.* Epidemiology of meningococcal disease in southern Brazil from 1995 to 2003, and molecular characterization of *Neisseria meningitidis* using multilocus sequence typing. *Tropical Medicine and International Health* 2008;13 (1), 31-40.
9. Boisier P, Djibo S, Sidikou F, *et al.* Epidemiological patterns of meningococcal meningitis in Niger in 2003 and 2004: under the threat of N. meningitidis serogroup W135. *Tropical Medicine and International Health* 2005;10(5):435-43.

10. Boissier P, Maïnassara HB, Sidikou F, *et al.* Case-fatality ratio of bacterial meningitis in the African meningitis belt : We can do better. *Vaccine* 2007; 25S A24-A29.
11. Boissier P, Nicolas P, Djibo S, *et al.* Carriage of *Neisseria meningitidis* serogroup W135 ST-2881. *Emerg Infect Dis* 2006;12(9):1421-3.
12. Boissier P, Nicolas P, Djibo S, *et al.* Meningococcal meningitis: unprecedented incidence of serogroup X-related cases in 2006 in Niger. *Clin Infect Dis* 2007; 44:657–63.
13. Broome CV, Rugh MA, Yada AA, *et al.* Epidemic group C meningococcal meningitis in Upper Volta, 1979. *Bull World Health Organ* 1983;61(2):325-30.
14. Campagne G, Schuchat A, Djibo S, *et al.* Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Niger, 1981-96. *Bulletin of the World Health Organization* 1999; 77:499-508.
15. Campbell H, Andrews N, Borrow R, *et al.* Updated postlicensure surveillance of the meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modeling predictions of the duration of herd immunity serologic correlates of protection for evaluating the response to meningococcal vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:840–7.
16. Caugant DA, Kristiansen PA, Wang X, *et al.* Molecular characterization of invasive meningococcal isolates from countries in the African meningitis belt before introduction of a serogroup A conjugate vaccine. *PLoS One* 2012; 7:e46019.
17. Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease—population biology and evolution. *Vaccine* 2009;27(Suppl 2):B64 –B70.
18. Caugant DA. Genetics and evolution of *Neisseria meningitidis*: importance for the epidemiology of meningococcal disease. *Infect Genet Evol* 2008;8:558–65.
19. Caugant DA. Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. *APMIS* 1998; 106: 505–10.
20. Chanteau S, Dartevelle S, Mahamane AE, *et al.* New rapid diagnostic tests for *Neisseria meningitidis* serogroups A, W135, C, and Y. *PLoS Med* 2006;3(9):e337. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030337.
21. Chanteau S, Sidikou F, Djibo S *et al.* Scaling up of PCR-based surveillance of bacterial meningitis in the African meningitis belt: indisputable benefits of multiplex PCR assay in Niger. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:677–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.09.006>.
22. Chippaux JP. Control of meningococcal meningitis outbreaks in sub-Saharan Africa. *J Infect Dev Ctries* 2008;2(5):335-45.

23. Christensen H, May M, Bowen L, *et al.* Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:853–61.
24. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, *et al.* Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013;62(RR-2):1–28.
25. Collard JM, Issaka B, Zaneidou M, *et al.* Epidemiological changes in meningococcal meningitis in Niger from 2008 to 2011 and the impact of vaccination. *BMC Infect Dis.* 2013;13:576. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-576>.
26. Collard JM, Maman Z, Abani A, *et al.* Microbiological and epidemiological investigation of the *Neisseria meningitidis* serogroup A epidemic in Niger in 2009: Last wave before the introduction of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine? *Epidemiol Infect* 2011 ;139(11):1656-60.doi:10.1017/S0950268810003092;1-5.
27. Collard JM, Maman Z, Yacouba H, *et al.* Increase in *Neisseria meningitidis* serogroup W135, Niger, 2010. *Emerg Infect Dis* 2010;16(9):1496-8.
28. Collard JM, Wang X, Mahamane AE, *et al.* A five-year field assessment of rapid diagnostic tests for meningococcal meningitis in Niger by using the combination of conventional and real-time PCR assays as a gold standard. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2013; 108(1)doi:10.1093/trstmh/trt104.
29. Croxtall JD, Dhillon S. Meningococcal quadrivalent (serogroups A, C, W135 and Y) tetanus toxoid conjugate vaccine (Nimenrix™). *Drugs* 2012;72(18):2407–30.
30. Cuevas LE, Savory EC, Hart CA *et al.* Effect of reactive vaccination on meningitis epidemics in Southern Ethiopia. *Journal of Infection* 2007; 55 :425-30.
31. Dakar Discussion Group on Priorities for Research on Epidemic Meningococcal Disease in Africa, Altmann D, Aseffa A *et al.* Priorities for research on meningococcal disease and the impact of serogroup A vaccination in the African meningitis belt. *Vaccine* 2013;31:1453–7.
32. Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, *et al.* Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. *Lancet* 2014; 383:40–7.
33. Dbaibo G, El-Ayoubi N, Ghanem S, *et al.* Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) administered to adults aged 56 Years and older: results of an open-label, randomized, controlled trial. *Drugs Aging* 2013; 30(5):309–19.

34. De Chabalier F, Djingarey MH, Hassane A, Chippaux JP. Meningitis seasonal pattern in Africa and detection of epidemics: a retrospective study in Niger, 1990-98. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94:251-2.
35. de Souza AL, van de Beek D, Scheld WM. Meningococcal Disease. *Principles, Pathogens and Practice*. 3rd ed. *Tropical Infectious Diseases*; Edinburgh: W.B. Saunders; 2011:174–83.
36. Delrieu I, Yaro S, Tamekloé TAS, *et al*. Emergence of epidemic Neisseria meningitidis serogroup X meningitis in Togo and Burkina Faso. *PLoS ONE* 2011; 6:e19513.
37. Deroubaix A, Martiny N, Chiapello I, Marticorena B. Suitability of OMI aerosol index to reflect mineral dust surface conditions: preliminary application for studying the link with meningitis epidemics in the Sahel. *Remote Sens Environ* 2013; 133:116-27.
38. Diallo K, Trotter C, Timbine Y, *et al*. Pharyngeal carriage of Neisseria species in the African meningitis belt, *J Infect* 2016; 72(6):667-77.
39. Diokhane AM, Jenkins GS, Manga N, *et al*. Linkages between observed, modeled Saharan dust loading and meningitis in Senegal. *Int J Biometeorol* 2016; 60(4):557-75.
40. Diomande FKV, Djingarey MH, Daugla DM, *et al*. Public health impact after the introduction of PsA-TT: The first 4 years. *CID* 2015;61(S5):S467-72.
41. Djibo S, Nicolas P, Alonso JM, *et al*. Outbreaks of serogroup X meningococcal meningitis in Niger 1995-2000. *Trop Med Int Health* 2003; 8(12), 1118-23.
42. Djibo S, Njanpop-Lafourcade BM, Boisier P, *et al*. Evaluation of the Pastorex meningitis kit for the rapid identification of *Neisseria meningitidis* serogroups A and W135. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100(6), 573-8.
43. Dukic VM and Coauthors. The role of weather in meningitis outbreaks in Navrongo, Ghana: A generalized additive modeling approach. *J Agric Biol Environ Stat* 2012;17: 442–60.
44. Emele FE, Ahanotu CN, Anyiwo CE. Nasopharyngeal carriage of meningococcus meningitis in Sokoto, Nigeria. *Acta Paediatr* 1999; 88: 265-9.
45. Etienne J, Sperber G, Adamou A, Picq JJ. Epidemiological notes: meningococcal meningitis of serogroup X in Niamey (Niger) [in French]. *Med Trop* 1990; 50:227–9.
46. Ferrari MJ, Fermon F, Nackers F, *et al*. Time is (still) of the essence: quantifying the impact of emergency meningitis vaccination response in Katsina State, Nigeria. *Int Health* 2014;6:282–90.

47. Ferraro CF, Trotter CL, Nascimento MC, *et al.* Household crowding, social mixing patterns and respiratory symptoms in seven countries of the African meningitis belt. *PLoS ONE* 2014; 9(7): e101129. doi:10.1371/journal.pone.0101129
48. Forgor AA, Leimkugel J, Hodgson A, *et al.* Emergence of W135 meningococcal meningitis in Ghana. *Trop Med Int Health* 2005 Dec; 10(12):1229-34.
49. Frasch CE, Preziosi MP, LaForce FM. Development of a group A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac(TM). *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8(6):715–24.
50. Funk A, Uadiale K, Kamau C *et al.* Sequential outbreaks due to a new strain of *Neisseria meningitidis* serogroup C in northern Nigeria, 2013-14. *PLoS currents Outbreaks* 2014; doi: 10.1371/currents.outbreaks.b50c2aaf1032b3ccade0fca0b63ee518.
51. Gagneux SP, Hodgson A, Smith TA, *et al.* Prospective study of a serogroup X *Neisseria meningitidis* outbreak in northern Ghana. *J Infect Dis* 2002; 185:618–26. <http://dx.doi.org/10.1086/339010>.
52. Gamougam K, Daugla DM, Toralta J, *et al.* Continuing Effectiveness of Serogroup A Meningococcal Conjugate Vaccine, Chad, 2013. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(1):115-8.
53. García-Pando CP, Stanton MC, Diggle PJ, *et al.* Soil Dust Aerosols and Wind as Predictors of Seasonal Meningitis Incidence in Niger. *Environ Health Perspect* 2014;122(7):679-86.
54. García-Pando CP, Thomson MC, Stanton MC, *et al.* Meningitis and climate: from science to practice. *Earth Perspectives* 2014; 1:14.
55. Gardner P. Clinical practice. Prevention of meningococcal disease. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1466–73.
56. Giancchetti E, Toreli A, Piccini G, *et al.* *Neisseria meningitidis* infection: who, when and where? *Expert RevAnti Infect Ther* 2015;13(10) :1249-63.
57. Granoff DM, Pelton S, Harrison LH. Meningococcal vaccines. *Vaccines*. 6th ed. London: W.B. Saunders; 2013:388–418.
58. Greenwood B. Manson lecture. Meningococcal meningitis in Africa. *TransR Soc Trop Med Hyg* 1999; 93:341–53
59. Greenwood B. Priorities for research on meningococcal disease and the impact of serogroup A vaccination in the African meningitis belt. Conference report / *Vaccine* 31 (2013) 1453– 7.
60. Greenwood B. The changing face of meningococcal disease in West Africa. *Epidemiol infect* 2007; 135(5):703-5. ISSN 0950-2688 DOI: 0.1017/s0950268807008825.

61. Greenwood BM. The epidemiology of acute bacterial meningitis in tropical Africa. In: Williams JD, Burnie J, editors. Bacterial meningitis. London:Academic Press; 1987. p. 61-91.
62. Greenwood, B. 100 years of epidemic meningitis in West Africa – has anything changed? *Trop Med Int Health* 2006; 2(6):773-80.
63. Griffiss JM. Epidemic Meningococcal Disease: Synthesis of a Hypothetical Immunoepidemiologic Model. *Rev Infect Dis* 1982; 4(1):159-72.
64. Guiver M, Borrow R, Marsh J, *et al.* Evaluation of the Applied Biosystems automated Taqman polymerase chain reaction system for the detection of meningococcal DNA. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 28:173-9.
65. Hamidou AA, Djibo S, Mahamane AE, *et al.* Prospective survey on carriage of *Neisseria meningitidis* and protective immunity to meningococci in schoolchildren in Niamey (Niger): focus on serogroup W135. *Microb Infect* 2006; 8:2098-2104.
66. Hamidou AA, Djibo S, Mamane AE, *et al.* Serogrouping of non-interpretable *Neisseria meningitidis* Carriage strains, using Rapid Diagnostic Tests. *T Roy Soc Trop Med H* 2008; 102, 99—100.
67. Harrison LH, Shutt KA, Schmink SE, *et al.* Population structure and capsular switching of invasive *Neisseria meningitidis* isolates in the pre-meningococcal conjugate vaccine era-United States, 2000–2005. *J Infect Dis* 2010; 201:1208–24.
68. Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(1):142–64.
69. Hayden MH, Dalaba M, Awine T, *et al.* Knowledge, attitudes and practices related to meningitis in Northern Ghana. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89(2):265-70.
70. Hedari CP, Khinkerly RW and Dbaibo GS. Meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine: a new conjugate vaccine against massive meningococcal disease. *Infect Drug Resist* 2014; 7:85-99.
71. Hodgson A, Smith T, Gagneux S, *et al.* Risk factors for meningococcal meningitis in northern Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95(5):477-80.
72. Jackou-Boulama M, Michel R, Olivier L, *et al.* Corrélation entre la pluviométrie et la méningite à méningocoque au Niger. *Med Trop* 2005; 65: 329-33.
73. Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, *et al.* Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr* 2013; 11:17.
74. Joshi VS, Bajaj IB, Survase SA, *et al.* Meningococcal polysaccharide vaccines: A review. *Carbohydr Polym.* 2009;75(4):553–65.

75. Jusot JF, Tohon Z, Yazı AA and Collard JM. Significant sequelae after bacterial meningitis in Niger: a cohort study. *BMC Infect Dis* 2013; 13:228.
76. Kaninda AV, Belanger F, Lewis R, *et al.* Effectiveness of incidence thresholds for detection and control of meningococcal meningitis epidemics in northern Togo. *Int J Epidemiol* 2000;29: 933-40.
77. Kavalıotıs J, Manıos SG, Kansouzıdou A, Danielıdıs V. Treatment of childhood bacterial meningitis with ceftriaxone once daily: open, prospective, randomized, comparative study of short-course versus standard length therapy. *Chemotherapy* 1989; 35: 296–303.
78. Keiser PB, Broderick M. Meningococcal polysaccharide vaccine failure in a patient with C7 deficiency and a decreased anti-capsular antibody response. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8(5):582–86.
79. Khatami A and Pollard AJ. The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2010; 9(3), 285–98.
80. Kim SH, Pezzoli L, Yacouba H, *et al.* Whom and where are we not vaccinating? Coverage after the introduction of a new conjugate vaccine against group A meningococcus in Niger in 2010. *PLoS ONE* 2012;7:e29116.
81. Koumare B, Ouedraogo-Traore R, Sanou I, *et al.* The first large epidemic of meningococcal disease caused by serogroup W135, Burkina Faso, 2002. *Vaccine* 2007; 25:A37-A41.
82. Koutangni T, Boubacar Maïnassara H and Mueller JE. Incidence, Carriage and Case-Carrier Ratios for Meningococcal Meningitis in the African Meningitis Belt : A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015; 10(2); doi:10.1371/journal.pone.0116725.
83. Kratz MM, Weiss D, Ridpath A, *et al.* Community-Based outbreak of *Neisseria meningitidis* serogroup C infection in Men Who have sex with men, New York City, New York, USA, 2010-2013. *Emerg Infect Dis* (2015); 21(8): 1379-86.
84. Kretz CB, Retchless AC, Sidikou F, *et al.* Whole-Genome Characterization of Epidemic *Neisseria meningitidis* Serogroup C and Resurgence of Serogroup W, Niger, 2015. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(10):1762-8.
85. Kristiansen PA, Diomande F, Ba AK, *et al.* Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin Infect Dis* 2013; 56:354–63. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis892>.

86. Kristiansen PA, Jorgensen HJ and Caugant DA. Serogroup A meningococcal conjugate vaccines in Africa. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14(11):1441-58.
87. Kriz P, Kriz B, Svandova E, *et al.* Anti meningococcal herd immunity in the Czech Republic-influence of an emerging clone, *Neisseria meningitidis* ET-15/37. *Epidemiol Infect* 1999; 123:193-200.
88. LaForce FM, Okwo-Bele JM. Eliminating epidemic group A meningococcal meningitis in Africa through a new vaccine. *Health Affairs* 2011; 30:1049-57.
89. Lapeyssonnie L. Cerebrospinal Meningitis In Africa. *Bull World Health Organ* 1963; 28 (Suppl.), 3-114.
90. Leimkugel J, Hodgson A, Forgor AA, *et al.* Clonal waves of *Neisseria* colonisation and disease in the African meningitis belt: eight- year longitudinal study in northern Ghana. *PLoS Med* 2007; 27:e101.
91. Leimkugel J, Forgor AA, Gagneux S, *et al.* An outbreak of serotype 1 *Streptococcus pneumoniae* meningitis in Northern Ghana with features that are characteristic of *Neisseria meningitidis* meningitis epidemics *JID* 2005; 192-9.
92. Lewis R, Nathan N, Diarra L, *et al.* Timely detection of meningococcal meningitis epidemics in Africa. *Lancet* 2001; 358:287-93.
93. Lewis R, Varaine F, Belanger F, *et al.* Control of meningococcal disease in west Africa. *Lancet* 2000; 355:1185-6.
94. Lo H, Tang CM, Exley RM. Mechanisms of avoidance of host immunity by *Neisseria meningitidis* and its effect on vaccine development. *Lancet Infect Dis* 2009; 9(7).
95. MacLennan J, Kafatos G, Neal K, *et al.* Social behavior and meningococcal carriage in British teenagers. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 pp. 950-7.
96. MacNeil JR, Medah I, Koussoubé D, *et al.* *Neisseria meningitidis* serogroup W, Burkina Faso, 2012. *Emerg Infect Dis* 2014; 20:394-9.
97. Maïnassara HB, Demattei C, Molinari N and Fabbro-Peray P. The relative risk of spatial cluster occurrence and spatiotemporal evolution of meningococcal disease in Niger, 2002-2008. *Geospat Health* 2010; 5(1): 93-101.
98. Maïnassara HB, Djowel F, Chouppas C, *et al.* Case-fatality ratio and risk factors of death by bacterial meningitis in Niger, from November 2006 to June 2011. *Research* 2014; 1:1043. Doi: <http://dx.doi.org/10.13070/rs.en.1.1043>.
99. Maïnassara HB, Paireau J, Idi I, *et al.* Serogroup-specific characteristics of localized meningitis epidemics in Niger 2002-2012 and 2015: a serogroup-specific analysis of surveillance data. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163110. doi: 10.1371/journal.pone.0163110.

100. Mainassara HB, Paireau J, Idi I, *et al.* Response strategies against meningitis epidemics after elimination of serogroup A meningococci, Niger. *Emerg Infect Dis* 2015;21(8):1322-9.
101. Mainassara HB, Sidikou F, Djibo S, *et al.* Epidemiological patterns of bacterial meningitis in Niger from 2002 to 2010. *Science Journal of Public Health* 2014; 2(2):58-63.doi:10.11648/j.sjph.20140202.13.
102. Martin E, Hohl P, Gugli T, *et al.* Short course single daily ceftriaxone monotherapy for acute bacterial meningitis in children: results of a Swiss multicenter study. Part I: clinical results. *Infection* 1990; 18: 70–7.
103. MenAfriCar Consortium, Ali O, Aseffa A, *et al.* Meningococcal carriage in the African meningitis belt. *Trop Med Int Health* 2013; 18(8): 968–78.
104. MenAfriCar consortium. The diversity of meningococcal carriage across the African meningitis belt and the impact of vaccination with a group A meningococcal conjugate vaccine. *J infect Dis* 2015; 212(8): 1298-307.
105. Micoli F, Romano MR, Tontini M, *et al.* Development of a glycoconjugate vaccine to prevent meningitis in Africa caused by meningococcal serogroup X. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Nov 19; 110(47):19077-82. doi: 10.1073/pnas.1314476110.
106. Ministère de la Santé Publique – Secrétariat Général – Direction de la Surveillance et la Riposte aux Epidémies. Rapport de la gestion de l'épidémie de méningite de 2015 au Niger. Juillet 2015. 61 pages.
107. Ministère de la Santé Publique - Secrétariat général. Stratégie pour la résilience du secteur santé du Niger aux changements climatiques. 2013. 139 pages
108. Moore PS, Plikaytis BD, Bolan GA, *et al.* Detection of meningitis epidemics in Africa: a population based analysis. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 155-62.
109. MossongJ, HensN, JitM, *et al.* Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med*, 2008;5: p. e74.
110. Mueller JE and Gessner BD. A hypothetical explanatory model for meningococcal meningitis in the African meningitis belt. *Int J Infect Dis* 2010; 14: 553-9.
111. Mueller JE, Borrow R, Gessner BD. Meningococcal serogroup W135 in the African meningitis belt: epidemiology, immunity and vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2006; 5:319–36.
112. Mueller JE, Sangaré L, Njanpop-Lafourcade BM. Molecular Characteristics and Epidemiology of Meningococcal Carriage, Burkina Faso, 2003. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(6):847-54.

113. Mueller JE, Yaro S, Madec Y, *et al.* Association of respiratory tract infection symptoms and air humidity with meningococcal carriage in Burkina Faso. *Trop Med Int Health* 2008; 13: 1543–52.
114. Mueller JE, Yaro S, Njanpop-Lafourcade B, *et al.* Study of a localized meningococcal meningitis epidemic in Burkina Faso: incidence, carriage and immunity. *J Infect Dis* 2011; 204:1787–95.
115. Mueller JE. Conjugate vaccine introduction in the African meningitis belt: meeting surveillance objectives. *Trop Med Int Health* 2013; 18(I):58-64.
116. Mustapha MM, Marsh JW, Krauland MG, *et al.* Genomic epidemiology of hypervirulent serogroup W, ST-11 *Neisseria meningitidis*. *EBioMedicine* 2015; 2:1447-55.
117. Nicolas P, Décousset L, Riglet V, *et al.* Clonal expansion of sequence type (ST-)5 and emergence of ST-7 in serogroup A meningococci, Africa. *Emerg Infect Dis* 2001;7:849–54.
118. Nicolas P, Djibo S, Moussa A, *et al.* Molecular epidemiology of meningococci isolated in Niger in 2003 shows serogroup A sequence type (ST) -7 and serogroupe W135 ST-11 or ST-2881 strains. *J Clin Microbiol* 2005; 1437-8.
119. Nicolas P, Djibo S, Tenebray B, *et al.* Populations of pharyngeal meningococci in Niger. *Vaccine* 25S (2007) A53–A57.
120. Nicolas P, Norheim G, Garnotel E, *et al.* Molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis* isolated in the African meningitis belt between 1988 and 2003 shows dominance of sequence type 5 (ST-5) and ST-11 complexes. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5129-35.
121. Novak RT, Kambou JL, Diomandé FV, *et al.* Serogroup A meningococcal conjugate vaccination in Burkina Faso: analysis of national surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2012 Oct; 12(10):757-64.
122. Okwo-Bele JM, LaForce FM, Borrow R and Preziosi MP. Documenting the Results of a Successful Partnership: A New Meningococcal Vaccine for Africa. *Clin Infect Dis* 2015;61 (Suppl 5) S389-S390.
123. OMS. Rapport sur la santé dans le monde 2003. Façonner l’avenir 2003;WHO :Genève.
124. Ouangraoua S, Schlumberger M, Yaro S, *et al.* Impact of a conjugated antimeningococcal A vaccine on notification of bacterial meningitis in West Burkina Faso (2009-2012). *Bull Soc Pathol Exot* 2014; 107(1):27-30.
125. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine* 2012;30 Suppl 2:B3–B9.

126. Paireau J, Girond F, Collard JM, *et al.* Analysing spatio-temporal clustering of meningococcal meningitis outbreaks in Niger reveals opportunities for improved disease control. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(3):e1577.
127. Paireau J, Mainassara HB, Jusot J-F, *et al.* Spatio-Temporal Factors Associated with Meningococcal Meningitis Annual Incidence at the Health Centre Level in Niger, 2004–2010. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(5): e2899.
128. Palmgren H. Meningococcal disease and climate. *Glob Health Action* 2009; 2:1-17.
129. Pandya R, Hodgson A, Hayden MH, *et al.* Using weather forecastd to help manage meningitis in the west African Sahel. *Amer Meteor Soc* 2015: 103-15.
130. Papaevangelou V, Spyridis N. MenACWY-TT vaccine for active immunization against invasive meningococcal disease. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11(5):523–37.
131. Parent du Chatelet I, Traore Y, Gessner BD, *et al.* Bacterial meningitis in Burkina Faso: surveillance using field-based polymerase chain reaction testing. *Clin Infect Dis* 2005; 40(1):17-25.
132. Patel M, Lee CK. Polysaccharide vaccines for preventing serogroup A meningococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 1: CD001093.
133. Pizza M and Rappuoli R. *Neisseria meningitidis*: pathogenesis and immunity. *Current Opinion in Microbiology* 2015; 23:68–72.
134. Poolman J, Borrow R. Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2011; 10(3):307–22.
135. PuddicombeJB, Wali SS, Greenwood BM. A field trial of a single intramuscular injection of long-acting chloramphenicol in treatment of meningococcal meningitis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984; 78(3):399-403.
136. QGIS Development Team, 2012. QGIS Geographic information system. Open source geospatial foundation project.
137. R Core Team, 2012. R A language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing, Vienna Austria.
138. Raghunathan PL, Jones JD, Tiendrebéogo SR, *et al.* Predictors of immunity after a major serogroup W-135 meningococcal disease epidemic Burkina Faso, 2002. *JID* 2006; 193:607-16.
139. Read RC. *Neisseria meningitidis*; clone, carriage and disease. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 391–5.

140. Reingold AL, Broome CV, Hightower AW, *et al.* Age-specific differences in duration of clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide A vaccine. *Lancet* 1985;2:114–8.
141. Reisinger KS, Baxter R, Block SL, *et al.* Quadrivalent meningococcal vaccination of adults: phase III comparison of an investigational conjugate vaccine, MenACWY-CRM, with the licensed vaccine, Menactra. *Clin Vaccine Immunol.* 2009; 16(12): 1810-5.
142. Ridpath A, Greene SK, Byron F, *et al.* Risk factors for serogroup C meningococcal disease during outbreak among men who have sex with men, New York City, New York, USA. *Emerg Infect Dis* 2015; 21:8, 1458-61.
143. Roine I, Ledermann W, Foncea LAM, *et al.* Randomized trial of four vs seven days of ceftriaxone treatment for bacterial meningitis in children with rapid initial recovery. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 219–22.
144. Rose AM, Mueller JE, Gerstl S, *et al.* Meningitis dipstick rapid test: evaluating diagnostic performance during an urban *Neisseria meningitidis* serogroup A outbreak, Burkina Faso, 2007. *PLoS One* 2010; 5(6):e11086.
145. Rosenstein NE, Bradley BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal Disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1378–88.
146. Rouphael NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol* 2012;799:1–20.
147. Rouphael NG, Zimmer SM, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: Vaccines for Biodefense and Emerging and Neglected Diseases. London: *Academic Press* 2009:1061–79.
148. Sáfadi MAP, Berezin EN and Arlant LH. Meningococcal Disease: Epidemiology and Early Effects of Immunization Programs. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014; 2(3) :91–3.
149. Saliou F, Ouedraogo L, Muslin D, Rey M. L'injection unique de chloramphénicol dans le traitement de la méningite cérébro-spinale en Afrique tropicale. *Med Trop* 1977; 37:141–7.
150. Scholtz H, Hofmann T, Noack R, *et al.* Prospective comparison of ceftriaxone and cefotaxime for the short term treatment of bacterial meningitis in children. *Chemotherapy* 1998; 44: 142–7.
151. Shao PL, Chang LY, Hsieh SM, *et al.* Safety and immunogenicity of a tetravalent polysaccharide vaccine against meningococcal disease. *J Formos Med Assoc.* 2009; 108(7):539–47.

152. Sidikou F, Djibo S, Taha MK, *et al.* Polymerase chain reaction assay and bacterial meningitis surveillance in remote areas, Niger. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(11), 1486-88.
153. Sidikou F, Zaneidou M, Alkassoum I, *et al.* Emergence of epidemic *Neisseria meningitidis* serogroup C in Niger, 2015: an analysis of national surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(11):1288-94.
154. Soriano-Gabarró M, Toé L, Tiendrebeogo SRM, *et al.* Effectiveness of a trivalent serogroup A/C/W135 meningococcal polysaccharide vaccine in Burkina Faso, 2003. *Vaccine* 2007; 25(Suppl 1): A92-6.
155. Sow SO, Okoko BJ, Diallo A, *et al.* Immunogenicity and safety of a new meningococcal A conjugate vaccine in Africans. *N Engl J Med* 2011; 364:2293–304.
156. Stephens DS. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine* 2009; 27(Suppl 2):B71–7.
157. Stephens DS. Conquering the meningococcus. *FEMS Microbiol Rev* 2007; 31(1):3–14.
158. Taha MK, Achtman M, Alonso JM, *et al.* Serogroup W135 meningococcal disease in Hajj pilgrims. *Lancet* 2000; 356(9248):2159.
159. Taha MK. Simultaneous approach for non-culture PCR-based identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol* 2000; 38:855-7.
160. Taha, MK, Parent du Chatelet I, Schlumberger M, *et al.* *Neisseria meningitidis* serogroup W135 and A were equally prevalent among meningitis cases occurring at the end of the 2001 epidemics in Burkina Faso and Niger. *J Clin Microbiol* 2002; 40(3):1083-4.
161. Tall H, Hugonnet S, Donnen P, *et al.* Definition and characterization of localised meningitis epidemics in Burkina Faso: a longitudinal retrospective study. *BMC Infect Dis* 2012; 12(2):1-10.
162. Tan LK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med.* 2010; 362(16):1511–20.
163. Tapia MD, Findlow H, Idoko OT, *et al.* Antibody Persistence 1–5 Years Following Vaccination With MenAfriVac in African Children Vaccinated at 12–23 Months of Age. *CID* 2015; 61(S5):S514–20.
164. Theodoridou MN, Vasilopoulou VA, Atsali EE, *et al.* Meningitis registry of hospitalized cases in children: Epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. *BMC Infect Dis* 2007;7:101.
165. Tikomirov E, Santamaria M and Esteves K. Meningococcal disease: public health burden and control. *World Health Stat Q* 1997; 50(3-4):170-7.

166. Traore Y, Tameklo TA, Njanpop-Lafourcade BM, *et al.* Incidence, seasonality, age distribution and mortality of pneumococcal meningitis in Burkina Faso and Togo. *CID* 2009;48 (Suppl 2); S181-9.
167. Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. The natural history of meningococcal carriage and disease. *Epidemiol Infect* 2006;134(3):556-66.
168. Trotter CL, Greenwood BM. Meningococcal carriage in the African meningitis belt. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:797–803.
169. Umaru ET, Ludin AMN and Sabri S. Spatiotemporal analysis of the spread of meningococcal meningitis in Kaduna metropolis, 2007 – 2011. IOP Conf. Series: *Earth and Environmental Science* 2014 ;18: 012056.
170. Umaru TE, Morenikeji G, Martins IV and Owoyele SG. Effects of Urban Sprawl on Meningococcal Meningitis Incidence in Kaduna Urban Area, Nigeria. *Research on Humanities and Social Sciences* 2015; 5(8): 2224-5766.
171. van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(1):144–66.
172. Vernicos G, Medini D. Bexsero® chronicle. *Pathog Glob Health* 2014; 108(7):305-16.
173. Woods CW, Armstrong G, Sackey SO, *et al.* Emergency vaccination against epidemic meningitis in Ghana: implications for the control of meningococcal disease in West Africa. *Lancet* 2000; 355:30-3.
174. World Health Organization. Antimicrobial and support therapy for bacterial meningitis in children. Report of the meeting of 18–20 June 1997. Geneva: *World Health Organization*, 1997.
175. World Health Organization. Cerebrospinal meningitis in Africa. *Wkly Epidemiol Rec* 1996;41:311-2.
176. World Health Organization. Control of Epidemic Meningococcal Disease. WHO Practical Guidelines 1998, 2nd ed. Document WHO/EMC/BAC98.3. WHO, Geneva.
177. World Health Organization. Detecting meningococcal meningitis epidemics in highly-endemic African countries. WHO recommendation. *Wkly Epidemiol Rec* 2000;75:306–9.
178. World Health Organization. Enhanced surveillance of epidemic meningococcal meningitis in Africa: A 3-year experience. *Wkly Epidemiol Rec* 2005;80, 313-20.
179. World Health Organization. Joint recommendations for the development and introduction of conjugate vaccines against meningococcal disease in the African and eastern Mediterranean regions. Geneva: WHO 2000.

180. World Health Organization. Meningococcal disease control in countries of the African meningitis belt, 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015 Mar 27; 90(13):123-31.
181. World Health Organization. Meningococcal disease, serogroup W135, Burkina Faso. Preliminary report. *Wkly Epidemiol Rec* 2002; 77(18), 152-5.
182. World Health Organization. Meningococcal meningitis – Fact sheet 2015; N°141. WHO, Geneva, Switzerland.
183. World Health Organization. Outbreak news. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82(5):33-40.
184. World Health Organization. Preparedness for outbreaks of meningococcal meningitis due to *Neisseria meningitidis* serogroup C in Africa: recommendations from a WHO expert consultation. *Wkly Epidemiol Rec* 2015 Nov 20; 90(47):633-44.
185. World Health Organization. Revised guidance on meningitis outbreak response in sub-Saharan Africa. *Wkly Epidemiol Rec* 2014 Dec 19; 89(51-52):580-6.
186. World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. Lyon, France: Fondation Marcel Mérieux; 1995.
187. World Health Organization. Meningococcal disease in countries of the African meningitis belt, 2012 – emerging needs and future perspectives. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013;88 (12):129–36.
188. World Health Organization. Recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. WHO/V&B/03.01; 2003.
189. World Health Organization. The risk of epidemic meningitis in Africa: a cause for concern. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2007; 82:77–88.
190. Yaro S, Traoré Y, Tarnagda Z, *et al.* Meningococcal carriage and immunity in western Burkina Faso, 2003. *Vaccine* 2007; 25(Suppl1):A42–6.

### **Sites web**

1. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt08-mening.html>. MacNeil JR. Chapter 8: Meningococcal Disease; Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases (5th Edition, 2011) [webpage on the Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2011. Available from:
2. <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2013/1672036.shtml>. Novartis media releases. Novartis receives EU approval for Bexsero®, first vaccine to prevent the leading cause of life-threatening meningitis across Europe [webpage on the Internet]. Basel: Novartis International AG; 2013. Accessed on November 1, 2015.

3. [http://www.novartisvaccines.com/downloads/meningococcal-disease/Bexsero\\_Fact\\_Sheet.pdf](http://www.novartisvaccines.com/downloads/meningococcal-disease/Bexsero_Fact_Sheet.pdf). Accessed November 1, 2015. Novartis International AG. *Bexsero Fact sheet*. Basel: Novartis International AG.
4. <http://www.satscan.org>. Kulldorff M et information Managements Services, 2004; Kulldorf M, 1997.
5. [http://www.stat-nger.org/statistique/file/jms/CATALOGUE\\_jms2010.pdf](http://www.stat-nger.org/statistique/file/jms/CATALOGUE_jms2010.pdf). Institut National de la Statistique—Niger. Annuaire statistique “Séries longues 1990-2006.” Edition 2007 [cited 2013 Mar 25].
6. [http://www.stat-niger.org/statistique/file/Affiches\\_Depliants/Nigerenchiffres2013-versi.pdf](http://www.stat-niger.org/statistique/file/Affiches_Depliants/Nigerenchiffres2013-versi.pdf). Institut National de la Statistique-Niger 2013. Le Niger en chiffres 2013 [cited 2013 Mar22].
7. <http://www.who.int/csr.disease/meningococcal/epidemiological/en/index.html>. Multi-Disease Surveillance Centre Ouagadougou RMS, 2002-2015. Weekly feedback bulletinon cerebrospinal meningitis. Meningitis Weekly Bulletin World Health Organization.
8. <http://www.who.int/csr/disease/meningococcal/epidemiological/>. Organisation Mondiale de la Santé. Bulletin hebdomadaire de rétro-information sur la méningite cérébrospinale. Équipe d’appui interpays pour l’Afrique de l’Ouest de l’Organisation mondiale de la santé, Ouagadougou.
9. <http://www.who.int/csr/disease/meningococcal/epidemiological/en/>. Meningitis Weekly bulletins for 2015
10. <http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/guidelines2014/en/>. World Health Organization. Meningitis outbreak response in sub-Saharan Africa. WHO guideline [cited 2015 May 28].
11. [www.who.int/immunization/newsroom/press/9\\_01\\_2015\\_meningitis\\_vaccine\\_wh\\_o\\_approval/en/](http://www.who.int/immunization/newsroom/press/9_01_2015_meningitis_vaccine_wh_o_approval/en/). World Health Organization grants approval for safe, effective meningitis A vaccine for infants.
12. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/322008/Guidance\\_for\\_management\\_of\\_meningococcal\\_disease\\_pdf.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/322008/Guidance_for_management_of_meningococcal_disease_pdf.pdf). Guidance for public health management of meningococcal disease in the UK Health Protection Agency Meningococcus and Haemophilus Forum. Updated March 2012.
13. <http://www.who.int/csr/disease/meningococcal/epidemiological/>. OMS. Bulletin hebdomadaire de rétro-information sur la méningite cérébrospinale. Équipe

d'appui inter pays pour l'Afrique de l'Ouest de l'Organisation mondiale de la santé, Ouagadougou.

## 12 Production scientifique acquise au cours de la thèse

### 12.1 Liste des publications entrant dans le cadre de la thèse

- I. **Mainassara HB**, Sidikou F, Djibo S, Soussou AM, Issaka BB, Sidiki A and Rocourt J. (2014) Epidemiological patterns of bacterial meningitis in Niger from 2002 to 2010. *Science Journal of Public Health*, 2(2), 2014, 58-63. doi: 10.11648/j.sjph.20140202.13 (Annexe 13.1)
- II. **Mainassara HB**, Paireau J, Idi I, Moulia Pelat JP, Ouwe Missi Oukem-Boyer O, Fontanet A and Mueller JE. (2015) Response strategies against meningitis epidemics after elimination of serogroup A meningococci, Niger. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(8):1322-1329. doi:http://dx.doi.org/10.3201/eid2108.141361. (Annexe 13.2)
- III. **Mainassara HB**, Paireau J, Idi I, Jusot JF, Moulia Pelat JP, Ouwe Missi Oukem-Boyer O, Fontanet A and Mueller JE. (2016) Serogroup-specific characteristics of localized meningitis epidemics in Niger 2002-2012 and 2015: a serogroup-specific analysis of surveillance data. *PLoS One.* 2016 Sep 22;11(9):e0163110. doi: 10.1371/journal.pone.0163110. eCollection 2016. (Annexe 13.3)
- IV. **Mainassara HB**, Garba Idé Oumarou, Bassira Boubacar, Ali Sidiki, Issa Idi, Jean-Paul Moulia Pelat, Arnaud Fontanet et Judith E Mueller. (2016) Evaluation of response strategies against epidemics due to *Neisseria meningitidis* C in Niger. *Tropical Medicine & International Health.* DOI: 10.1111/tmi.12815. (Annexe 13.4)

### 12.2 Liste des communications orales dans le cadre de la thèse

- I. **Mainassara HB**, Paireau J, Idi I, Moulia Pelat JP, Ouwe Missi Oukem-Boyer O, Fontanet A and Mueller JE. - Compilation des données de notification hebdomadaire des méningites au niveau des aires de santé du Niger, de 2002 à 2012 – Multidisciplinary Approach of Meningitis Epidemiology and Modeling Africa (MAMEMA) Paris, 18-20 juin 2013 – Communication orale.
- II. **Mainassara HB**, Boubacar B, Sidiki A, Idi I, Sidikou F, Moulia Pelat JP, Fontanet A and Mueller JE. Patio-temporal clusters of meningococcal C and response strategies

against meningitis outbreaks in Niger. Serogroup C in the meningitis belt: Facing the challenge. WHO, HQ, Geneva 15-16 October **2015**. Communication orale.

- III. **Mainassara HB**, Boubacar B, Sidiki A, Idi I, Sidikou F, Moulia Pelat JP, Fontanet A and Mueller JE. Geographic extension of meningitis C in Niger and relation with environmental factors. 2nd annual MenAfriNet partners meeting. Niamey, 20-22 October **2015**. Communication orale.
- IV. **Mainassara HB**. Caractéristiques épidémiologiques des foyers épidémiques de méningite: analyse par séro-groupe des données de surveillance au Niger, 2002-2012 et 2015. Journées scientifiques nationales de l'université Abdou Moumouni. Niamey, 20 – 22 janvier **2016**. Communication orale.
- V. **Mainassara HB**, Oumarou GI, Boubacar B, Sidiki A, Moulia PelatJP, FontanetA and Mueller JE. Evaluation of response strategies against 2015 meningococcal C meningitis epidemic in Dosso region, Niger. Symposium International du RIIP. Paris, 29 novembre – 2 décembre 2016. Communication orale.

### 12.3 Liste des communications affichées dans le cadre de la thèse

- I. **Mainassara HB**, Paireau J, Idi I, Moulia Pelat JP, Ouwe Missi Oukem-Boyer O, Fontanet A and Mueller JE. Serogroup-specific characteristics of localized meningitis epidemics in Niger 2002-2012: analysis of health center level surveillance data. Scientific Symposium of the Institut Pasteur International Network. Paris, 14-16 octobre **2015**. Poster.
- II. **Mainassara HB**, Paireau J, Idi I, Moulia Pelat JP, Ouwe Missi Oukem-Boyer O, Fontanet A and Mueller JE. Serogroup-specific characteristics of localized meningitis epidemics in Niger: analysis of 2002-2012 and 2015 health center level surveillance data. Meningitis and Septicaemia in Children and Adults – Meningitis Research Foundation. London 4 & 5 November **2015**. Poster.
- III. **Mainassara HB**, Oumarou GI, Boubacar B, Sidiki A, Sidikou F, Moulia PelatJP, Fontanet A and Mueller JE. Evaluation des stratégies de riposte contre l'épidémie de méningite à méningocoque C de 2015 dans la région de Dosso au Niger. XXIIè actualités du Pharo. Marseille, 5 – 7 octobre **2016**. Poster.

## 12.4 Liste des publications hors sujet de thèse

- I. Paireau J, **Mainassara HB**, Jusot J-F, Collard J-M, Idi I, Moulia-Pelat J-P, Mueller JE and Fontanet A (2014). Spatio-Temporal Factors Associated with Meningococcal Meningitis Annual Incidence at the Health Centre Level in Niger, 2004-2010. *PLOS Negl Trop Dis*, 8(5):e2899. Doi:10.1371/journal.pntd.0002899.
- II. **Mainassara HB** and Tohon Z (2014). Assessing the Health Impact of the following Measures in Schools in Maradi (Niger): Construction of Latrines, Clean Water Supply, Establishment of Hand Washing Stations, and Health Education. *Journal of Parasitology Research*, vol. 2014, Article ID 190451, 8 pages, 2014. doi:10.1155/2014/190451.
- III. **Mainassara HB**, Lagaré A, Issaka B, Sidiki A, Sidikou BA, Moulia Pelat JP et Ouwe Missi Oukem-Boyer O (2014). Caractéristiques épidémiologiques de la grippe au Niger de Janvier à Décembre 2013. *Annales de l'Université de Niamey*, Tome XVII–A 2014, p 79-89.
- IV. **Mainassara HB**, Djowel F, Chouppas C, Sidikou F, Issaka B (2014). Bacterial meningitis case-fatality rates and fatality risk factors in Niger. *Research*;1:1043. Doi: <http://dx.doi.org/10.13070/rs.en.1.1043>.
- V. Koutangni T, **Mainassara HB** and Mueller JE (2015). Incidence, carriage and case-carrier ratios for meningococcal meningitis in the African meningitis belt: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 10(2): e0116725. doi:10.1371/journal.pone.0116725.
- VI. **Mainassara HB**, Lagare A, Tempia S, Sidiki A, Issaka B, Sidikou BA and Ouwe Missi Oukem-Boyer O. (2015) Influenza Sentinel Surveillance among Patients with Influenza-Like-Illness and Severe Acute Respiratory Illness within the Framework of the National Reference Laboratory, Niger, 2009-2013. *PLoS ONE* 10(7): e0133178. doi:10.1371/journal.pone.0133178.
- VII. Lagare A, **Mainassara HB**, Issaka B, Sidiki A, Tempia S (2015) Viral and bacterial etiology of severe acute respiratory illness among children <5 years of age without influenza in Niger. *BMC Infectious Diseases* 15:515. DOI 10.1186/s12879-015-1251-y.
- VIII. Ibrahim ML, Sadou F, Daou M, **Mainassara HB**, Abani M, Zamanka H, Arzika I, Boubacar M, Adehossi E. (2016) Comparaison de l'efficacité thérapeutique et de la

tolérance des combinaisons artémether-lumefantrine et artesunate-amodiaquine au Niger. *Mali médical* 2016. Tome XXXI, N°1.

## 13 Annexes

13.1 **Article I – Mainassara et al. Epidemiological patterns of bacterial meningitis in Niger from 2002 to 2010 (2014).**[Science Journal of Public Health, 2\(2\), 2014, 58-63.doi: 10.11648/j.sjph.20140202.13](#)

13.2 [Article II - Mainassaraet al. Response strategies against meningitis epidemics after elimination of serogroup A meningococci, Niger. Emerg Infect Dis., 2015, 21\(8\)Aug. doi:http://dx.doi.org/10.3201/eid2108.141361](#)

13.3 [Article III - Maïnassara et al. Serogroup-specific characteristics of localized meningitis epidemics in Niger 2002-2012 and 2015: a serogroup-specific analysis of surveillance data. PLoS One. 2016 Sep 22;11\(9\):e0163110. doi: 10.1371/journal.pone.0163110. eCollection 2016.](#)

13.4 [Article IV – Mainassara et al. Evaluation of response strategies against epidemics due to Neisseria meningitidis C in Niger.](#) *Tropical Medicine & International Health*. 2016 Nov 14. doi: 10.1111/tmi.12815. [Epub ahead of print].

### 13.5 Proposition de projet pour étudier la faisabilité de notre principale recommandation

13.6 Curriculum vitae