HAL
open science

Dynamique spatio-temporelle et écologie des méningites bactériennes en dehors de la ceinture de la méningite en Afrique : cas de la République démocratique du Congo

Serge Mazamay Ikony Engo

To cite this version:

Serge Mazamay Ikony Engo. Dynamique spatio-temporelle et écologie des méningites bactériennes en dehors de la ceinture de la méningite en Afrique : cas de la République démocratique du Congo. Sciences agricoles. Université Montpellier; Université de Kinshasa, 2019. Français. NNT : 2019MONTG093 . tel-02866688

HAL Id: tel-02866688

https://theses.hal.science/tel-02866688

Submitted on 12 Jun 2020

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.

THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Biologie des populations et écologie
École doctorale n°584 GAIA

Unité de recherche MIVEGEC, UMR IRD-CNRS-UM
En partenariat international avec l'Université de Kinshasa, République Démocratique du Congo

DYNAMIQUE SPATIO-TEMPORELLE ET ECOLOGIE DES MÉNINGITES BACTÉRIENNES EN DEHORS DE LA CEINTURE DE LA MÉNINGITE EN AFRIQUE : CAS DE LA RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE DU CONGO

Présentée et soutenue publiquement par
Serge Mazamay Ikony Engo

Le 18 décembre 2019

Devant le jury composé de

Bernard Cazelles, Professeur, Université de Sorbonne, Paris	Rapporteur
Judith Muller, Professeure, Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique, Paris	Rapporteur
Nadine Dessay, Ingénieur de Recherche, Université de Montpellier	Examinateur
Thierry de Meeus, Directeur de Recherche, Université de Montpellier	Président
Didier Bompangue Nkoko, Professeur, Université de Kinshasa, RDC	Examinateur
Jean-François Guégan, Professeur, Université de Montpellier	Directeur de thèse
Jean-Jacques Muyembe Tamfum, Professeur, Université de Kinshasa, RDC	Co-directeur de thèse
Hélène Broutin, Chercheur, CRCN CNRS, Montpellier	Invitée

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

Remerciements/Dédicaces

Enfin, je peux dire merci :

En premier lieu au laboratoire de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) Montpellier à travers l'équipe de recherche « Maladies Infectieuses et Vecteurs : Ecologie, Génétique, Evolution et Contrôle (MIVEGEC) » dirigé par le bon chef Frédéric Simard pour m'avoir accueilli en son sein, me permettant ainsi de réaliser ce travail.

Mes remerciements s'addressent ensuite aux professeurs **Jean-François Guégan** et **Jean-Jacques Muyembe Tamfum**, qui ont accepté de diriger ce travail malgré leurs multiples occupations.

Après les directeurs, naturellement, j'aimerais remercier de tout cœur mes encadrants de thèse, le professeur **Didier Bompangue Nkoko** et le docteur **Hélène Broutin** pour l'encadrement, la confiance et les encouragements tout au long de ces trois années qui resteront gravées dans ma mémoire…

Mes remerciements s'adressent également aux professeurs **Judith Muller**, **Bernard Cazelles**, au docteur **Thierry de Meeus**, au docteur **Nadine Dessay**, pour avoir accepté d'être membres du jury de cette thèse.

Mes remerciements s'adressent en suite à madame Christine Chevillon de l'IRD Montpellier pour ses sages conseils et aux personnels du Centre de Recherches en Climatologie (CRC) de Dijon en particulier le docteur Nadège Martiny ainsi et du service de Parasitologie-Mycologie de la Faculté de Médecine de l'Université Cheikh Anta Diop (UCAD) de Dakar dirigé par le Pr Babacar FAYE, qui m'ont acceuilli pour quelques semaines de stage dans leurs structures respectives.

Merci à tous mes collègues de l'Unité de Recherche et de Formation sur l'Ecologie et le Contrôle des Maladies Infectieuses, Service de Microbiologie, Département de Biologie Médicale, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa pour le soutien, les encouragements et leurs apports durant ces années de travail. Je pense particulièrement à mesdemoiselles Esther Tamukey, Fanny Mvioki et Farida Mwanza, à madame Annie Mutombo, aux docteurs Tonton Vita, Nadège Taty, Bien Aimé Mandja et sans oublier Doudou Batumbo Boloweti avec qui beaucoup de choses sont partagées…

Ce travail de recherche est dédié :

A mon épouse **Fifi Belo Basambi** et à ma fille **Catsie Mazamay Boduka** pour les sacrifices consentis et l'amour manifesté durant ces années des allers-retours Kinshasa-Besançon, Kinshasa-Montpellier et Kinshasa-Dakar.

A mon père, le docteur **Donatien Mazamay Mofu M'Feseke Mbongolumu** et à mes chères mamans en particulier **Bernadette Bonzali Lombelo** et **Charlotte Yee Nangbuka** pour vos sacrifices et efforts pour mon éducation…

A mes frères, soeurs, cousin(e)s, neveux, nièces, oncles et tantes pour l'attention et le soutien que vous apportez au quotidien même à distance dans ma vie et surtout pendant cette période de recherche et de formation…

A mes grands parents maternels et paternels, merci pour tout…

Aux Dr Jean-Pierre Lokonga, Brian Bakoko, respectivement président du conseil d'administration et secrétaire exécutif de l'organisation pour le développement durable de Mai-ndombe (ODDM-asbl) pour l'appui financier accordé à ce travail.

A mes papas, mamans et collègues de l'ODDM en particulier madame Rose Mossimbia, au Dr Baudouin Makuma et à mon papa de tous les temps Dr **Norbert Mputu Luengu** pour leur soutien, conseils et suivi tout au long de ces années de recherche…

A mes grand(e)s frères, sœurs, amis et connaisances du ministère de la santé et au travers de ce dernier pour leur attachement et soutien durant toutes ces années de formation, nous pensons aux Dr Alain Iyeti, Nestor Mukinay, Didier Gasigwa, Michel Kaswa, Godé Kanyeba, Simbi, Thomas Kataba, à madame Berthe Miwanda, à Jean Remy Mubiayi, Celestin Kaleka, Miriam Lopez San Martin, au professeur Fulbert Kwilu et autres que je n'ai pu citer, la liste étant longue…

Enfin, le travail est dédié aux familles Kayimba, Bompangue, aux pasteurs Billy Mbo, Marc Mputungolo et Bilens, à monsieur l'Abbé Bienvenu Bolinga, à madame Ekoko Mboyo, à tous mes ami(e)s et connaissances de la RD.Congo, de la République sud-africaine, du Botswana, du Brésil, de la Belgique, de la Suisse, de la France et de partout ; chacun se reconnaitra dans ce travail où qu'il soit pour son soutien aux multiples dimensions durant ces années de recherche.

Liste de publications et communications relatives aux travaux de thèse

Publications

Mazamay S., Bompangue D., Guégan J-F., Muyembe JJ., Raoul F. and Broutin H. *Understanding the spatio-temporal dynamics of meningitis epidemics outside the belt: The Case of Democratic Republic of Congo (DRC)*. (Accepté, *BMC infectious diseases*).

Mazamay S., Broutin H., Bompangue D., Muyembe JJ. and Guégan J-F. *The environmental drivers of meningitis epidemics in Democratic Republic of Congo (DRC), central Africa*. (En revue à *PLOS NTD*).

Mazamay S., Diallo N., Bompangue D., Bokabo E., Taty N., Vita TP., Muyembe JJ, Guégan J-F. and Broutin H. *An overview of bacterial meningitis epidemics in Africa from 1928 to 2018: a focus on "outside the belt"*. (à soumettre à *The Lancet Global Health*)

Poster

Mazamay S., Bompangue D., Guégan J-F., Muyembe JJ., Raoul F. and Broutin H (2019). Understanding the spatio-temporal dynamics of meningitis epidemics outside the belt: The Case of Democratic Republic of Congo. Conference Meningitis and Septicaemia in Children and Adults. London, England. 5-6 th November 2019. (*cf.* annexe 4)

Communication orale

Mazamay S. (2019). Dynamique spatio-temporelle des méningites bactériennes en dehors de la ceinture de la méningite : le cas de la RDC. *Séminaire VITALH (Vision Intégrée de la Transmission des Agents infectieux chez L'Homme), Service de Parasitologie, Faculté de Médecine, Univeristé Cheik Anta Diop*. Dakar, Sénégal. 20 juin 2019. (*cf.* annexes).

Mazamay S. (2019). Dynamique spatio-temporelle des méningites bactériennes en dehors de la ceinture de la méningite : le cas de la RDC. Séminaire EEPI-sci, MIVEGEC/IRD-CNRS-UM, Montpellier, 25 octobre 2019.

Table des matières

INTRODUCTION **13**

I. EPIDEMIOLOGIE ET ECOLOGIE DE LA TRANSMISSION DES AGENTS RESPONSABLES DES MENINGITES BACTERIENNES **13**

1. EPIDEMIOLOGIE GLOBALE DES MENINGITES BACTERIENNES 13

2. LES MENINGITES BACTERIENNES DANS LA « CEINTURE AFRICAINE » 15

3. LES MENINGITES BACTERIENNES EN AFRIQUE HORS DE LA « CEINTURE DE LA MENINGITE » 16

II. UN LIEN ENVIRONNEMENT-MENINGITES EVIDENT ET TOUJOURS A L'ETUDE **17**

III. SURVEILLANCE ET CONTROLE DES EPIDEMIES EN AFRIQUE **19**

1. ORGANISATION DE LA SURVEILLANCE ET CONTROLE DES MENINGITES EN AFRIQUE 19

2. LA VACCINATION REACTIVE 19

3. LA VACCINATION DE ROUTINE, EN DEHORS D'UN CONTEXTE EPIDEMIQUE 21

4. LE CAS DE LA RDC 23

IV. VERS UNE APPROCHE ECOLOGIQUE POUR COMPRENDRE LES MENINGITES **29**

V. HYPOTHESE ET OBJECTIFS **30**

VI. CONTEXTE ET PRESENTATION DE LA REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE DU CONGO **32**

1. HISTOIRE ET CONTEXTE POLITIQUE 32

2. APERÇUS GEOGRAPHIQUE ET DEMOGRAPHIQUE 34

3. LE RESEAU HYDROGRAPHIQUE EN RDC 35

4. UN PAYS, PLUSIEURS CLIMATS 36

5. SITUATION SOCIO-ECONOMIQUE ET FINANCIERE 38

6. SUR LE PLAN SANITAIRE 40

7. ORGANISATION DE LA SURVEILLANCE ET CONTROLE DE MENINGITES EN RDC 44

MATERIELS ET METHODES **49**

I. COLLECTE ET ORGANISATION DES DONNEES **49**

1. LES DONNEES D'EPIDEMIES DE MENINGITE RENCONTREES EN AFRIQUE (1928-2018) 49

2. DONNEES DEMOGRAPHIQUES 53

3. LES CARACTERISTIQUES ENVIRONNEMENTALES DES ZONES DE SANTE 53

4. LES DONNEES CLIMATIQUES OU SATELLITAIRES DE LA RDC 57

II. LES METHODES STATISTIQUES ET CARTOGRAPHIQUES **60**

1. ETUDE LA DISTRIBUTION SPATIALE DES CAS DE MENINGITE EN AFRIQUE ET EN RDC 60

2. ETUDE DE LA DYNAMIQUE TEMPORELLE 63

3. MODELISATION DES CAS DE MENINGITES 66

III. REFERENCES 70

CHAPITRE I : LES EPIDEMIES DE MENINGITES SUR LE CONTINENT AFRICAIN DE 1928 A 2018 : UN FOCUS "EN DEHORS DE LA CEINTURE". 76

I. INTRODUCTION ET RESUME 76

II. REFERENCES 79

III. ARTICLE 1 81

IV. CONCLUSION 98

V. REFERENCES 100

CHAPITRE II : ANALYSES SPATIO-TEMPORELLES DES CAS DE MENINGITES EN REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE DU CONGO 102

I. INTRODUCTION ET RESUME 102

II. REFERENCES 105

III. ARTICLE 2 107

IV. CONCLUSION 128

V. REFERENCES 130

CHAPITRE III : DETERMINANTS MACROECOLOGIQUES DES EPIDEMIES DE MENINGITES EN REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE DU CONGO 133

I. INTRODUCTION ET RESUME 133

II. REFERENCES 135

III. ARTICLE 3 136

IV. AUTRES RESULTATS 152

V. CONCLUSION 156

VI. REFERENCES 157

CHAPITRE IV : MODELISATION ET ANTICIPATION DU RISQUE INFECTIEUX A MENINGITES BACTERIENNES EN REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE DU CONGO (RDC) 160

I. INTRODUCTION ET RESUME 160

II. REFERENCES 161

III. ARTICLE 4 162

IV. CONCLUSION 186

V. REFERENCES 187

DISCUSSION-CONCLUSION GENERALE : APPORTS EN SANTE PUBLIQUE ET PERSPECTIVES 189

I. REFERENCES 204

Liste des abréviations et acronymes

ACD	Atteindre Chaque District
ADN	Acide désoxyribonucléique
AOT	Aerosol Optical Thickness
AR	Autoregressive
ARMA	Autoregressive moving average
BCZS	Bureau Central de la Zone de Santé
CCS	Critical Community Size
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CS	Centre de Santé
DGLM	Division Générale de la Lutte contre la Maladie
DLM	Direction de lutte contre la maladie
DPS	Division Provinciale de la Santé
DRC	Democratic Republic of Congo
ECZ	Equipe cadre de la zone de santé
FMI	Fonds monétaire international
FOSA	Formations sanitaires
GLM	Generalized Linear Models
GLMM	Generalized Linear Mixed Models
HGR	Hôpital Général de Référence
IBEE	Indice du Bien-être Economique
ICF International	Inner City Fund International
IDSR	Integrated Disease Surveillance and Response
INRB	Institut National de Recherche Biomédical
INS	Institut National de la Statistique
MACC	Monitoring Atmospheric Composition and Climate

MACV	Vaccin contre la méningite A
MAUP	Modifiable Areal Unit Problem
MCS	Méningite cérébrospinale
MCSm	Méningite cérébrospinale à méningocoque
MIE	Maladie infectieuse émergente
MPE	Maladie à potentiel épidémique
MPSMRM	Ministère du Plan et Suivi de la Mise en œuvre de la Révolution de la Modernité
MSF/F	Médecins sans Frontière France
MSP	Ministère de la Santé Publique
ODD	Objectifs de développement durable
OMD	Objectifs du millénaire pour le développement
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCA	Paquet Complémentaire d'Activités
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEV	Programme Elargi de vaccination
PFA	Paralysie Flasque Aigüe
PIB	Produit intérieur brut
PL	Ponction lombaire
PMA	Paquet Minimum d'Activités
PNDS	Plan national de développement sanitaire
POS	procédures opérationnelles standards
PPTE	Pays Pauvre Très Endetté
PS	Poste de santé
RDC	République Démocratique du Congo
RR	Risque Relatif

SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SIMR	Surveillance Intégrée des Maladies et Riposte
SNR	Systèmes Nationaux de Recherche
SRSS	Stratégie de Renforcement du Système de Santé
UNIKIN	Université de Kinshasa
USA	United States of America
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
WHO	Word Health Organization
ZS	Zone de santé

Table des illustrations

Liste des tableaux

Tableau 1 : Définition des seuils de l'OMS pour la surveillance des méningites en Afrique.. 20

Tableau 2 : Couvertures vaccinales MenAfrivac dans 6 provinces de la RDC, 2015 28

Tableau 3 : Synthèse des données de méningites en RDC et source de provenance 52

Tableau 4 : Définition et hypothèses des variables environnementales explicatives des cas de méningites en RDC 53

Tableau 5 : Association de mois par catégorie guidée par la distribution AOD et DUAOD... 59

Liste des Figures

Figure 1 : Distribution de sérogroupes du *Neisseria meningitidis* dans le monde 13

Figure 2 : Ceinture africaine de la méningite 16

Figure 3: Couvertures vaccinales en DTC3 et en vaccin contre la rougeole (dose 1-MCV1 et dose 2-MCV2), Région Afrique de l'Ouest et du Centre, 2000-2017. 26

Figure 4 : Cartes de 6 DPS ciblées par la vaccination au MenAfrivac 28

Figure 5 : Carte de la République Démocratique du Congo 34

Figure 6 : Le réseau hydrographique de la République Démocratique du Congo 36

Figure 7 : Répartition des zones climatiques de la République Démocratique du Congo 38

Figure 8 : Croissance économique en RDC et Afrique sub-saharienne, 2008-2013..... 39

Figure 9 : Niveaux institutionnels de la surveillance des maladies et types des données..... 41

Figure 10: Cartes des clusters et des sites sentinelles prévisonnels 51

Figure 11 : Carte de structures par sites sentinelles installés en 2018 51

Figure 12 : Distribution mensuelle des aérosols (AOD550) 58

Figure 13 : Distribution mensuelle des poussières minérales (DUAOD550) 59

Figure 14: Moyenne et variance des données de cas pour déterminer la stationnarité dans une série. D'après Cox et Miller (1965) et Dahlhaus (2012)..... 63

Figure 15 : Types de processus stochastiques pour déterminer le type d'analyse de séries chronologiques. 64

Figure 16 : Moyenne et variance mensuelles de données montrant la stationnarité de cas de méningites, RDC, 2000-2012. 65

Figure 17 : Relations entre le nombre total de cas de méningite enregistrés (à gauche) et le taux d'attaque moyen (à droite) en République Démocratique du Congo pour 320 zones de santé. Les relations statistiques sont non significatives (pour le nombre total de cas, *t*=-0,077, *p*=0,939 ; pour le taux d'attaque moyen, *t*=-0,557, *p*=0,578). Les courbes bleues donnent la droite de régression linéaire et leurs intervalles de confiance à 95 %. 130

Figure 18. En bleu, distribution des différentes zones de santé de RDC selon leur taille en nombre d'habitants (en abscisse) et la durée des extinctions locales (en ordonnée). La courbe bleue donne la tendance non-linéaire de la distribution selon une fonction LOWESS (*tension*=0.5). La courbe noire donne la régression linéaire simple. La courbe rouge, surimposée à ces résultats, correspond à quoi l'on s'attend selon la théorie des CCSs. Voir texte. 153

Figure 19. Lorsqu'on considère différentes classes de distance à Kinshasa, et que l'on cherche à vérifier la relation entre les extinctions locales et la taille de population par classes de distance (ici 5 classes), on s'aperçoit que les villes et villages par classe de distance montrent une relation très différente entre la classe de distance 2 et toutes les autres. Seule la classe de distance 2 répond bien aux principes de la théorie des CCSs. Ici, seuls les relations linéaires sont représentées. Voir texte. 154

Figure 20 : Carte d'espèces étiologiques d'agents inféctieux et parasitaires 190

Figure 21 : Cartographie des souches de bactéries responsables de méningites identifiées en RDC, 2000-2018 200

INTRODUCTION

INTRODUCTION

I. EPIDEMIOLOGIE ET ECOLOGIE DE LA TRANSMISSION DES AGENTS RESPONSABLES DES MENINGITES BACTERIENNES

1. EPIDEMIOLOGIE GLOBALE DES MENINGITES BACTERIENNES

D'après les statistiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les méningites bactériennes occasionnent chaque année 1,2 million de cas dans le monde dont 135 000 sont mortels, et elles sont principalement dues à trois bactéries : *Neisseria meningitidis* (Nm), *Streptococcus pneunomiae* (Sp) *et Haemophilus influenzae type* b (Hib) (WHO, 1998). Environ 500 000 de ces cas et 50 000 décès sont imputables au méningocoque (Nm), bactérie cosmopolite avec plusieurs sérogroupes impliqués, dont les majeurs sont A, C, W, X, B présentant des distributions géographiques très variées (Figure 1).

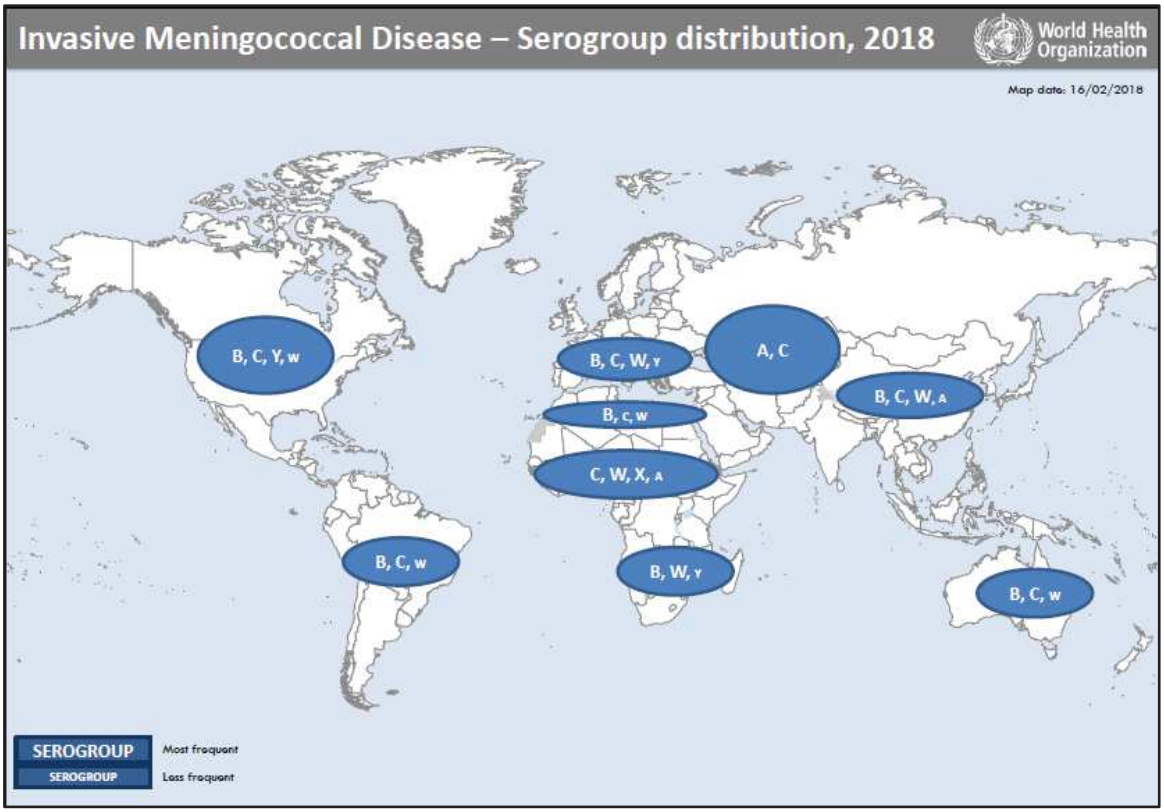


Figure 1 : Distribution de sérogroupes du *Neisseria meningitidis* dans le monde

Source : WHO, 2018

D'un point de vue clinique général, on parle de 2 formes essentiellement. Une première forme commune en 4 phases :

- une incubation brève de 2 à 10 jours (en moyenne : 4 jours) ;

- une invasion brutale chez un sujet en bonne santé apparente, avec fièvre (39°- 40°C), frissons, céphalées, vomissements, syndrome méningé qui en appelle à la réalisation d'une ponction lombaire (PL) ;

- un état : syndrome méningé franc, céphalées, rachialgies, contractures musculaires, syndrome méningé clinique, hyperesthésie cutanée, troubles neuropsychiatriques, syndrome infectieux, éruptions : herpès ; purpura pétéchial fait d'éléments de petite taille (1 à 2 mm) au niveau du tronc, des membres inférieurs, des zones de resserrements cutanées ;

- Une évolution :

- *sous traitement* : guérison complète en 10 jours, mais risques de séquelles neurosensorielles graves et invalidantes (10 à 30 % des cas) : surdité, épilepsie, déficit moteur, retard mental et troubles du comportement, en particulier chez le nourrisson, atteinte vestibulaire conduisant à un retard de la marche, même en l'absence d'atteinte neurologique avant l'âge de la marche. Facteurs associés : retard à l'antibiothérapie, hydrocéphalie au scanner à l'admission.

- la *mortalité est précoce*, dans les 24 à 48 heures suivant l'apparition des symptômes, malgré le traitement (10 % au moins des patients décèdent dans les 48 heures, d'où l'importance d'un traitement très précoce).

- la C-reactive protein (CRP) , qui permet de distinguer les méningites bactériennes et les méningites virales, a une valeur prédictive importante pour les évolutions défavorables des méningites bactériennes, intéressante dans les pays aux ressources limitées comme c'est le cas de la République Démocratique du Congo (RDC) (Aubry, 2018a).

Deux formes cliniques reparties :

- Selon l'âge : la méningite cérébrospinale à méningocoque (MCSm) est difficile à diagnostiquer chez le petit enfant. Elle est grave chez le nourrisson du fait de l'atypie des symptômes et de la fréquence des complications neurologiques rendant le début plus insidieux et le diagnostic plus difficile. On observe le refus de s'alimenter, la diarrhée, les vomissements, troubles du comportement (cris incessants), convulsions, la nuque molle avec bombement de la fontanelle. La fièvre est parfois absente. Une PL doit être faite au moindre doute.

- Selon les manifestations associées : manifestations immuno-allergiques ou suppurées - articulaires : arthralgies, arthrites aiguës, - cardiaques : péricardites septiques et aseptiques, endocardites, - cutanées : éruptions, purpura pétéchial, - pulmonaires : pneumonies.

Le purpura fulminant est la forme, due à une dissémination du germe dans l'ensemble de l'organisme par voie sanguine, associant un état infectieux brutal, une défaillance circulatoire et un purpura cutané étendu à tout le corps, ecchymotique voire nécrotique avec état de choc.

Le rhino-pharynx de l'homme étant la niche écologique des bactéries avec un taux de portage asymptomatique d'au moins 10 % de la population dans les zones d'endémie (Caugant et Maiden, 2009), la transmission de ces agents pathogènes est aérienne, directe, interhumaine, de rhino-pharynx à rhino-pharynx (transmission dite pflugienne) ou par contact direct avec les sécrétions respiratoires (malade ou porteur sain).

Les cas de méningites sont observés dans tous les pays du monde sous forme de cas sporadiques ou d'épidemies de différentes ampleurs, mais l'Afrique est le continent le plus affecté et cette maladie demeure un problème majeur de santé publique sur ce continent et touche principalement les enfants et les adolescents (entre 12 et 17ans) (WHO, 1998 ; Kante, 2008).

2. Les meningites bacteriennes dans la « ceinture africaine »

En Afrique, les premières épidémies de méningites, documentées par G. William, remontent à 1909, après une vague d'épidémies vécues entre 1906 et 1907, au nord du Niger, du Burkina Faso jadis Haute-Volta, et du Soudan (les nombres de cas et décès ne sont pas connus) (Nicolas *et al*., 1996 ; WHO, 1998 ; Mohammed *et al*., 2017). Si la méningite est présente au Soudan depuis des temps immémoriaux, elle ne semble pas avoir sévi sous forme épidémique en zone sahélienne avant 1870 (Lapeyssonnie, 1963 ; Leake *et al*., 2002).

Lapeysonnie décrit en 1963 la « ceinture de la méningite » qui s'étend du Sénégal à l'ouest jusqu'à l'Ethiopie à l'est. C'est une zone située entre 4 et 16 degrés de latitude nord avec une incidence élevée et des épidémies récurrentes saisonnières. La limite au sud est définie par les isohyètes (*i.e*. les lignes reliant des points d'égales quantités de précipitations tombées en une période déterminée) de 300 à 1 100 mm au sud du Sahara, comprenant une grande partie de l'Afrique sub-saharienne semi-aride et du Sahel (Lapeyssonnie, 1963). Ainsi, au nord de la ceinture, la densité de population moyenne est très faible, ce sont des zones pratiquement désertiques, ce qui expliquerait la quasi-absence de cas. Au sud, la limitation par les isohyètes définit des seuils de précipitations au-dessus desquels les épidémies n'ont pas lieu.

Dans cette zone bien étudiée et qui a peu évolué depuis Lapeyssonie (Molesworth *et al*., 2002a), les épidémies de méningites bactériennes sont très saisonnières, elles surviennent durant la saison sèche (février-mars) et s'éteignent avec les premières pluies vers mai-juin suivant les pays. Il existe aussi des vagues épidémiques plus larges tous les 5 à 12 ans (OMS, 1998 ; Broutin *et al*., 2007 ; Kante, 2008). Dès 1963**,** la ceinture africaine des méningites regroupe 18 pays. Aujourd'hui, l'OMS compte 26 pays à haut risque d'épidémie de méningites dont la RDC (Figure 2).

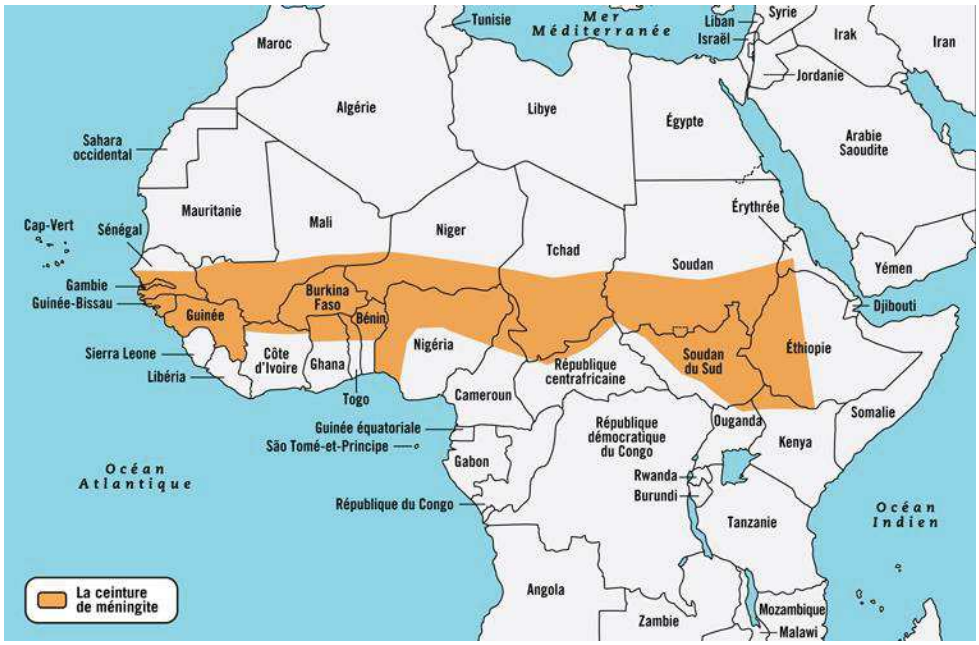


Figure 2 : Ceinture africaine de la méningite

Source : https://www.google.com/search

Au niveau pathogène, la ceinture africaine de la méningite présente une communauté de pathogènes la plus variée avec une forte présence historique du méningocoque A (Nm A) mais aussi du C (Nm C) et du *Streptocoque pneumoniae* au Niger et dans les dernières décennies, du méningocoque W (Nm W) au Niger et du X (Nm X) au Burkina Faso, au Burundi (Boisier *et al*., 2007 ; Trotter *et al*., 2017a).

3. Les meningites bacteriennes en Afrique hors de la « ceinture de la meningite »

Jusqu'à la fin des années 1990, toute la documentation sur l'épidémiologie de la méningite la décrivait comme localisée dans cette « ceinture méningitique », située entre la limite sud du désert du Sahara et la limite nord de la forêt équatoriale (Molesworth *et al*., 2002a)**.** Pourtant, depuis bientôt 20 ans, il est de plus en plus rapporté des épidémies de méningites dans des zones éloignées de la traditionnelle ceinture (Cuevas *et al*., 2007). C'est le cas des épidémies

de méningites rapportées dans les régions du bassin de la cuvette centrale de la forêt équatoriale, comme autour de Ngaoundéré au nord du Cameroun et dans la province de l'Equateur à l'ouest de la République Démocratique du Congo (RDC) (Cunin *et al*., 2003).

Depuis l'identification en 1937 du premier cas en RDC, ce pays rapporte chaque année à l'OMS des cas de méningites, une maladie classée parmi les maladies infectieuses émergentes (MIE) sous surveillance (WHO, 2006). Une MIE est considérée comme une entité nosologique d'origine infectieuse nouvellement apparue ou une pathologie infectieuse connue dont l'incidence a augmenté au cours des dernières années ou risque d'augmenter dans un proche avenir, ou qui a connu une nouvelle extension de sa distribution géographique, ou qui est devenue résistante aux médicaments (OMS, 1996 ; Artois *et al*., 2006 ; Leport and Guégan, 2011).

Ce phénomène d'épidémies de méningites rapporté hors de la « ceinture » est devenu récurrent dans les pays du bassin de la cuvette centrale du Congo en général (Gabon, Centrafrique, Congo Brazzaville, Cameroun, Rwanda, Burundi, Ouganda) et en RDC en particulier (OMS, 2012). Des cas sporadiques de méningites avaient été rapportés en RDC avant ces 20 dernières années (*Aru, 1937 ; Mahagi, 1937 ; Gemena, 1960 ; Kalemie, 1960 ; Rutshuru, 1960*). La recrudescence des épidémies de méningites dans ces anciennes zones de notification de cas sporadiques suscite l'intérêt pour comprendre la dynamique de cette maladie et ses déterminants en dehors de la ceinture sahélienne d'endémie connue (Sáfadi and McIntosh, 2011).

II. UN LIEN ENVIRONNEMENT-MENINGITES EVIDENT ET TOUJOURS A L'ETUDE

Sur le plan environnemental, la saisonnalité marquée des épidémies de méningites dans la ceinture africaine a alimenté les recherches de liens avec les facteurs climatiques et environnementaux. Plusieurs études à différentes échelles spatiales et dans différents pays ont été réalisées mettant en avant le rôle des poussières, de l'humidité relative et des vents de l'Harmattan dans les différentes phases des épidémies de méningites (Sultan *et al.*, 2005 ; Agier *et al*., 2012 ; Martiny and Chiapello, 2013 ; Paireau *et al*., 2014).

Dans une étude au Burkina Faso et au Niger basée sur des données climatiques, Yaka et ses collaborateurs auteurs ont constaté que la résurgence de la maladie dans ces deux pays serait probablement partiellement liée au climat hivernal grâce aux vents d'Harmattan renforcés. Ceci dans la mesure où les modèles statistiques basés uniquement sur les indices climatiques fonctionnent bien au Niger, montrant que 25 % de la variabilité interannuelle des cas de

méningites peuvent être expliqués par le climat hivernal, mais ne parviennent pas à représenter avec précision la dynamique de la maladie au Burkina Faso. Ceci dénote parfois la difficulté d'associer à priori le climat à la variabilité interannuelle des épidémies de méningites comme unique facteur (Yaka *et al*., 2008).

D'autres auteurs pensent qu'en région sahélienne, la transmission de la maladie est renforcée pendant la saison sèche avec les poussières et les vents de sable propagés par l'Harmattan. La variabilité saisonnière des cas de méningites semble être liée à celle des poussières désertiques et au pic des vents (Martiny and Chiapello, 2013b), les épidémies s'arrêtant généralement avec le début des pluies (Sultan *et al.*, 2005) ou quand il y a une hausse d'humidité (Martiny and Chiapello, 2013b ; Agier *et al.*, 2013).

D'un point de vue plus large, les infections des voies respiratoires supérieures sont aussi associées à l'incidence des cas de méningites au Burkina Faso (Mueller *et al.*, 2017).

La connaissance des éléments évoqués ci-dessus pourrait contribuer à définir un indice d'alerte par rapport à la méningite. Cet indice ou seuil, une fois atteint, suggèrerait de prendre des mesures idoines de riposte contre une éventuelle épidémie de méningites en Afrique de l'Ouest. Le développement d'un tel indice aiderait sans aucun doute les institutions et les politiques nationales et internationales de santé publique à mieux contrôler la maladie dans cette partie du globe.

L'hypothèse physiologique derrière ces observations est qu'une humidité très réduite, ainsi que les poussières, peuvent stimuler l'invasion du méningocoque en lésant directement la barrière muqueuse ou en inhibant les défenses immunitaires de surface des voies respiratoires supérieures (Mueller and Gessner, 2010) et faciliter ainsi le passage des bactéries dans la circulation générale. Des conditions climatiques défavorables peuvent également inciter les personnes à se regrouper, favorisant ainsi la transmission interhumaine (WHO, 1998).

Le lien entre climat-environnement et méningites devient de plus en plus évident dans la ceinture au travers de nombreux articles scientifiques et certains paramètres sont étudiés également dans les outils de prévention et d'alerte. En parallèle, la recrudescence des flambées épidémiques de méningites hors de la ceinture sahélienne est à l'origine de l'hypothèse d'une émergence d'une ceinture australe de la méningite (Molesworth *et al.*, 2002 ; Chippaux *et al.*, 2002 ; Greenwood, 2006). Cependant cette hypothèse trouve encore très peu d'explications et reste très peu étudiée malgré l'importance de cette maladie en santé publique dans ces régions.

III. Surveillance et controle des epidemies en Afrique

1. Organisation de la surveillance et controle des meningites en Afrique

Les méningites bactériennes font partie de la liste des maladies à déclaration obligatoire de l'OMS. L'organisation a également standardisé un système de surveillance renforcée, assuré grâce à l'application de procédures opérationnelles standards (POS) qui s'appuient sur le seuil d'alerte et le seuil épidémiologique spécifiquement fixés pour les pays d'hyperendémie.

Le traitement des méningites bactériennes est à la fois préventif par la vaccination et curatif sur la base d'une antibiothérapie adaptée non seulement à l'âge du patient mais aussi au lieu où il se trouve (en Occident, en ville ou dans les pays à faible niveau économique).

Le traitement curatif est composé de :

- la pénicilline G et les aminopénicillines : traitement de choix chez l'enfant de plus de 5 ans, l'adolescent et l'adulte (elles sont actives sur le méningocoque, le pneumocoque et l' *Haemophilus influenzae* non sécréteurs de bétalactamases) ;

- antibiotiques recommandés : amoxicilline (200 mg/kg/j), ampicilline (150 mg/kg/j). Cependant, la fréquence croissante des *Haemophilus influenzae* sécréteurs de bétalactamases impose le choix des C3G (ceftriaxone [Rocéphine®] 100 mg/kg) chez le nourrisson et le petit enfant. La forme retard du chloramphénicol huileux est toujours efficace au cours des épidémies à Nm A (100 mg/kg IM). Mais sa pérennité de production n'est pas assurée. La durée du traitement est de 7 jours, sauf pour le chloramphénicol huileux avec un traitement en dose unique (Aubry, 2018a).

2. La vaccination reactive

La vaccination réactive est déclenchée sous la menace épidémiologique détectée en utilisant les deux seuils épidémiologiques définis par l'OMS (WHO, 2000) (Tableau 1). Il sied de noter que l'introduction du vaccin polyosidique conjugué A (MenAfrVac®) a conduit à une modification des seuils opérationnels pour les épidémies de méningite cérébro-spinale à méningocoque (MCSm) dans les pays africains de la ceinture de la méningite en 2014.

Tableau 1 : Définition des seuils de l'OMS pour la surveillance des méningites en Afrique

Seuil d'alerte : - 5 cas de MCS pour 100 000 habitants pendant une semaine dans un district ayant une population comprise entre 30 000 et 100 000 habitants ; - 2 cas dans une semaine ou augmentation du nombre de cas par rapport aux années précédentes lorsque la population est inférieure à 30 000 habitants. Seuil épidémique : - 15 cas pour 100 000 habitants par semaine pendant une semaine dans un district ayant une population comprise entre 30 000 et 100 000 habitants ; - 5 cas en une semaine ou doublement des cas pendant 3 semaines pour une population de moins de 30 000 habitants. Toutefois, quand le risque épidémique est élevé (par exemple, aucune épidémie depuis 3 ans ou seuil d'alerte dépassé au début de la saison sèche), le seuil épidémique recommandé est de 10 cas/100 000 personnes par semaine.

Jusqu'en 2010 et l'introduction de la vaccination de masse (voir paragraphe suivant), la seule stratégie vaccinale utilisée était la vaccination réactive. Cette vaccination de circonstance n'est pas une arme prophylactique, mais un recours en cas d'épidémie avérée, basé sur les seuils épidémiologiques détaillés auparavant.

Cette prévention est compliquée à cause de la grande diversité des variantes appelées « sérogroupes » pour les méningocoques et « sérotypes » pour les pneumocoques, et de leur évolution rapide.

Actuellement, la vaccination est programmée avec le vaccin polyosidique capsulaire bivalent AC ou trivalent ACW en fonction du sérogroupe à l'origine de l'épidémie. Le vaccin ACW ne doit être utilisé que dans le cas d'épidémie à NmW, d'autant que comme tous les vaccins utilisant des antigènes polyosidiques, et à l'inverse des vaccins protéiques (pour lesquels l'antigène est une protéine), il n'est pas efficace avant l'âge de deux ans. En effet, il n'est pas capable de supprimer le portage du méningocoque dans la gorge (à l'origine de la transmission de personne à personne) et la protection qu'il confère est de courte durée (3 ans environ). De plus, il n'induit pas la production de lymphocytes B et T mémoire et n'est donc pas capable d'avoir un effet rappel en cas de nouvelle injection vaccinale (la quantité d'anticorps

n'augmente pas comme avec les vaccins protéiques). Lorsque le seuil épidémique est atteint, la vaccination de masse est mise en œuvre suivant les critères suivants :

- elle doit toucher le maximum de population cible : 1 à 15 ans ou mieux > 6 mois à 30 ans ;

- elle doit débuter à l'épicentre de l'épidémie débutante, puis le long des principales voies de déplacement ;

- elle doit débuter en un minimum de temps : multiplicité des équipes de vaccinateurs, pistolets injecteurs sans aiguille sous pression, flacons multi-doses de vaccins.

Les résultats sont rapidement favorables : la vaccination de masse entraîne une chute brutale du taux d'incidence en quelques jours.

La vaccination préventive des populations à risque intéresse les zones voisines des épidémies : le seuil d'alerte est de 5 cas/100 000 personnes/semaine.

3. La vaccination de routine, en dehors d'un contexte epidemique

Les stratégies vaccinales contre le méningocoque sont variables, reflétant l'épidémiologie mondiale complexe des méningites surtout à méningocoque : vaccins monovalents contre le sérogroupe C (et éventuellement B) chez les enfants et jeunes adultes en Europe, vaccin quadri-valent (ACWY) chez les adolescents aux USA, et vaccin monovalent (A) de 1 à 29 ans dans la ceinture africaine de la méningite et dans quelques autres pays africains.

Le vaccin polyosidique conjugué A (MenAfrVac®), premier vaccin conjugué contre la méningite cérébrospinale à méningocoques (MSCm), a été introduit en Afrique en 2010 dans les pays de la ceinture et en 2015 en RDC pour la vaccination de masse. Ce vaccin conjugué cible uniquement le sérogroupe A du méningocoque. Depuis son introduction au Burkina Faso, premier pays de la ceinture à le faire, plus de 150 millions de personnes ont été vaccinées (WHO, 2019).

Cependant, il est important de souligner que la littérature renseigne qu'en Afrique, une fourchette de prévalence de portage a été rapportée, allant de 3 % à plus de 30 %, ainsi qu'une variabilité de la distribution des sérogroupes (WHO, 1998 ; Trotter *et al.*, 2017a). Les facteurs influençant ce portage comprennent l'âge, le contact avec un cas et la situation épidémique ou endémique (Trotter et Greenwood, 2007). La saison et l'immunisation avec le vaccin polysaccharidique ont peu d'effet. Etant donné que la dynamique du portage dans une population donnée est complexe, des études longitudinales sont nécessaires pour une meilleure compréhension, mais à ce jour, peu d'études de ce type ont été réalisées.

Des études minutieuses sur le portage sont nécessaires pour mesurer et interpréter l'impact du vaccin conjugué contre le méningocoque du sérogroupe A (Trotter and Greenwood, 2007).

Cette vaccination de masse a permis de réduire largement les cas de méningites à MnA dans la zone ciblée. En parallèle, des épidémies à d'autres sérogroupes ont été déclarées, comme une large épidémie à Nm C au Niger (WHO, 2015). Presque 10 ans après le démarrage de cette vaccination de masse, la stratégie vaccinale concernant ce vaccin a évolué vers une utilisation en vaccination de routine dans le PEV.

Fort de l'expérience des pays de la ceinture de la méningite, le Soudan et le Ghana ont en 2010 été les deux premiers pays à introduire le MACV dans leur programme de vaccination systématique à l'échelon national, suivis en 2017 par le Burkina Faso, le Mali, le Niger, le Tchad et la RCA (Aubry, 2018). L'introduction du MACV a entraîné une baisse significative des cas de méningocoque A (Nm A) et des changements de la répartition des pathogènes non Nm A, dont Nm W135, Nm C, Nm X et les germes non méningococciques (*S. pneumoniae*, Hib).

Une étude menée sur l'impact du MenAfriVac dans neuf pays de la ceinture africaine de la méningite (Bénin, Burkina Faso, Chad, Côte d'Ivoire, Ghana, Mali, Niger, Nigéria et Togo), sur des données compilées de 2010-2015, a montré que ce vaccin a entraîné une réduction substantielle de l'incidence de cas présumés de méningites et du risque épidémique, et un effet important sur la méningite à méningocoque du groupe A confirmé. Toutefois il est important de continuer à renforcer la surveillance afin de surveiller la performance des vaccins et de rester vigilant face aux menaces d'autres sérogroupes méningococciques ainsi que d' autres agents pathogènes (Trotter *et al.*, 2017b).

L'OMS recommande que les pays ayant des taux d'endémie élevés (> 10 cas/100 000 habitants) ou intermédiaires (2-10 cas/100 000 habitants) de la méningococcie invasive et ceux qui sont touchés fréquemment par des épidémies introduisent des programmes de vaccination antiméningococcique à grande échelle.

Dans les pays où la maladie apparaît moins fréquemment (< 2 cas/100 000 habitants), la vaccination anti-méningococcique est recommandée pour des groupes à risque définis, tels que les enfants et les jeunes adultes résidant dans des communautés fermées, par exemple les internats d'étudiants ou d'élèves et les camps militaires.

Les personnels de laboratoire exposés au risque de méningococcie doivent également être vaccinés. Les voyageurs se rendant dans des régions de forte endémie doivent être vaccinés

contre le(s) sérogroupe(s) prévalent(s). De plus, la vaccination anti-méningococcique doit être offerte à tous les sujets présentant une immunodéficience, notamment une asplénie, des déficits terminaux du complément ou une infection à VIH/Sida.

Dans chaque pays, le choix du vaccin va dépendre du (des) sérogroupe(s) de *N. meningitidis* qui prédomine(nt) localement. Dans la ceinture africaine de la méningite, la classe d'âge élargie des 1-29 ans est la cible de la vaccination par le vaccin polyosidique conjugué A.

Les voyageurs se rendant dans des régions de forte endémie doivent être vaccinés contre le(s) sérogroupe(s) prévalent(s), au moment de la saison sèche favorable à la transmission du méningocoque ou dans toute autre zone où sévit une épidémie, dans des conditions de contact étroit et prolongé avec la population locale :

- pour les personnes âgées de 6 mois et plus, en cas d'épidémie due au méningocoque de sérogroupe A : avec le vaccin méningococcique A+C,
- pour les personnes âgées de 2 mois et plus, en cas d'épidémie due au méningocoque de sérogroupe C : avec le vaccin méningococcique C conjugué,
- pour les personnes âgées de 2 ans et plus, en cas d'épidémie due au méningocoque de sérogroupe W ou Y : avec le vaccin méningococique ACYW (de préférence conjugué, à partir de l'âge de 11 ans),
- pour les personnes se rendant dans une zone d'endémie pour y exercer une activité dans le secteur de la santé ou auprès des réfugiés, quelle que soit la saison.

La vaccination est obligatoire pour les personnes se rendant en pèlerinage à La Mecque avec le vaccin méningococique ACYW (de préférence conjugué) (Aubry, 2018b).

Il existe un vaccin contre 10 à 13 sérotypes de pneumocoques, lequel est recommandé par l'OMS pour les jeunes enfants dans la plupart des pays.

4. Le cas de la RDC

En RDC, la santé constitue une des priorités du programme du Gouvernement. La vaccination des enfants et des femmes est inscrite parmi les axes prioritaires.

La surveillance des maladies évitables par la vaccination se déroule dans le cadre global de la surveillance intégrée des maladies. Trente-cinq maladies et états sanitaires sont sous surveillance dont 20 à notification mensuelle et 15 à notification hebdomadaire. Parmi ces 15 maladies à notification hebdomadaire, 8 sont ciblées par le Programme Elargi de Vaccination (PEV). Il s'agit notamment de la poliomyélite (PFA), la rougeole, la fièvre jaune, le tétanos néonatal, la diphtérie, la coqueluche, les méningites épidémiques, les IRA (pneumonie à *Hib*

et à *Pneumocoque*). Il est important de noter que le pays a mis en place depuis 2000 la surveillance au cas par cas de la paralysie flasque aigue (PFA), de la rougeole, de la fièvre jaune et du tétanos néonatal. Cette surveillance au cas par cas a été une opportunité pour le renforcement de la surveillance intégrée des maladies infectieuses et de la riposte. Par ailleurs, depuis août 2009, un système de surveillance en sites sentinelles des méningites bactériennes en milieu pédiatrique pour la recherche des infections à *Haemophilus influenza du type b*, à *Streptococcus pneumoniae* et à *Neisseria meningitidis* couplée à celle des gastroentérites à Rotavirus a été mis en place. Celui-ci a pour but de mesurer le poids de ces infections parmi les méningites bactériennes et les gastroentérites sévères en milieu pédiatrique, dans le but de l'introduction et du suivi des nouveaux vaccins (Plan Pluri Annuel Complet du PEV de la République Démocratique du Congo, 2015-2019, 2014).

Le PEV a été mis en place en 1981. L'objectif était et demeure la réduction de la morbi-mortalité liée aux principales maladies évitables par la vaccination. Ce programme dépend de la DGLM, sous la tutelle du secrétariat général à la santé.

A partir de 1986, le PEV a connu une amélioration significative de la couverture vaccinale et réalisé l'objectif de l'immunisation « universelle des enfants » (80 % en DTC3) et la réduction des maladies cibles. Ces acquis ont pu être maintenus de 1988 à 1992, grâce à l'engagement du Gouvernement et au soutien de la coopération bi- et multilatérale (OMS, UNICEF et l'Association canadienne de Santé publique). Cet appui financier a continué jusqu'en 1996.

Les conflits sociaux et les mouvements de population qui se sont déroulés entre 1993 et 1999 en RDC ont fragilisé le système de santé. En effet, il s'en est suivi des pertes importantes des acquis dans les formations sanitaires, parmi lesquelles la destruction de la logistique de la chaîne de froid, la défection et la baisse consécutive des ressources humaines, matérielles et financières, qui ont eu pour conséquences le ralentissement ou l'interruption des activités de vaccination. Depuis le retour de la paix et la relance des activités de vaccination, on assiste progressivement à une inversion de la tendance, en termes d'augmentation de la couverture vaccinale et de baisse de l'incidence des maladies évitables par la vaccination.

Un plan pluriannuel 2004-2008 a été développé. Sa mise en œuvre, dans le cadre de l'approche Atteindre Chaque District (ACD) avec l'appui de GAVI-Alliance et des partenaires notamment dans l'approvisionnement et le transport des vaccins jusqu'au bénéficiaire (enfants et femmes enceintes), a permis d'améliorer la mise en œuvre du

programme. Les couvertures vaccinales de tous les antigènes sont en nette augmentation. La stratégie ACD est étendue et mise en œuvre dans tout le pays. Et l'audit interne de la qualité des données, qui a été progressivement mis en place, a permis d'améliorer la qualité de celles-ci.

En 2003, à l'occasion d'un projet sur le renforcement du PEV par l'introduction de la vitamine A, celle-ci a été introduite progressivement dans le PEV de routine, et à ce jour, elle l'est complètement. Il en est de même du vaccin contre la fièvre jaune et de la sécurité des injections depuis 2004 (les seringues autobloquantes ont été introduites dans le PEV de routine).

Cette relance du PEV et ces innovations réussies traduisent la volonté des autorités nationales, avec l'appui de la coopération bi- et multilatérale, d'œuvrer pour le bien-être des populations.

La RDC a comme bon nombre de pays adopté la nouvelle Vision Stratégique Mondiale pour la Vaccination (GIVS). Celle-ci vient à point nommé pour la RDC, car après une décennie de fréquents troubles sociopolitiques qui ont affecté le secteur santé en général et le PEV en particulier, des efforts sont entrepris depuis le retour de la paix pour relancer les activités de vaccination (WHO, 2019a).

Depuis l'introduction de plusieurs vaccins dans la routine en RDC, on observe une réduction du nombre de cas des maladies cibles, notamment des méningites à streptoccoque, à l'instar d'autres pays d'Afrique comme le Burkina Faso par exemple (Kambiré *et al.*, 2018) ; quand bien même les couvertures vaccinales moyennes restent faibles pour la plupart des antigènes à l'exemple des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite b, l'*Haemophilus influenzae (*DTCHepHib), contre la rougéole et aussi contre le pneumocoque (PCV-13) dans la région OMS Afrique de l'Ouest et du Centre dont fait partie la RDC (OMS, 2019) (Figure 3).

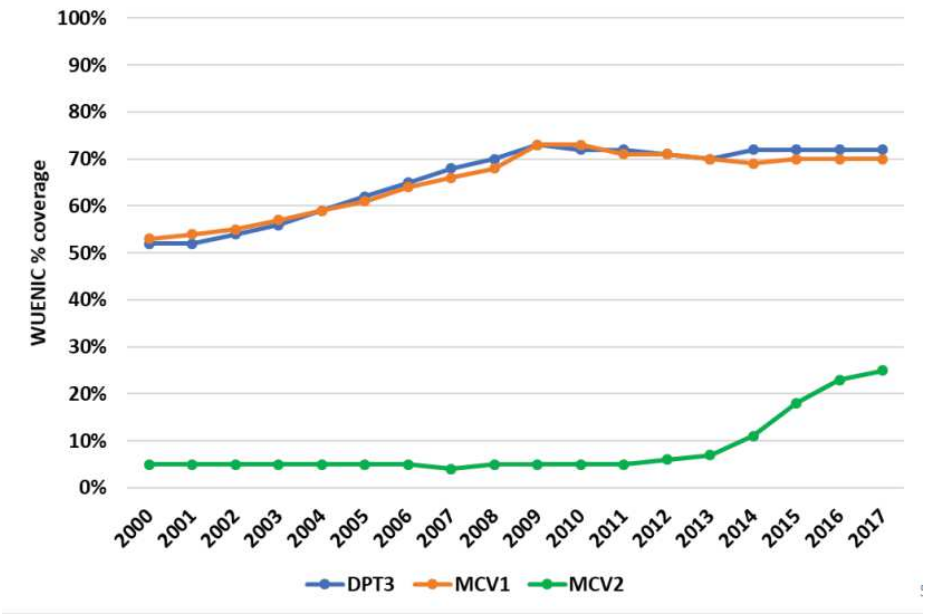


Figure 3: Couvertures vaccinales en DTC3 et en vaccin contre la rougeole (dose 1-MCV1 et dose 2-MCV2), Région Afrique de l'Ouest et du Centre, 2000-2017.

Source : OMS-Afro, Dakar.

Il faudrait cependant respecter les recommandations de l'OMS en matière de vaccination, notamment le calendrier vaccinal en vigueur dans le pays. Etre à jour de ses vaccins, c'est avoir reçu les vaccins recommandés par le calendrier vaccinal en vigueur avec le bon nombre d'injections en fonction de l'âge pour être correctement protégé (http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/index.asp).

La réduction de ces maladies a été un des objectifs des Objectifs du millénaire pour le développement (OMD 2000-2015), dans son Objectif 4 consacré à la Réduction de la mortalité infantile et l'Objectif 6 « Combattre le VIH/sida, le paludisme et d'autres maladies » (United Nations, 2010).

Ceci est relayé par un des Objectifs de Développement Durable (ODD 2016-2030) lié à l'Accès à la santé (ODD 3), dont une des cibles est d'éliminer les décès évitables de nouveau-nés et d'enfants de moins de 5 ans, tous les pays devant chercher à ramener la mortalité néo-natale à 12 pour 1 000 naissances vivantes au plus et la mortalité des enfants de moins de 5 ans à 25 pour 1 000 naissances vivantes au plus.

La vaccination réactive a récemment été adoptée comme outil de réponse à une épidémie de certaines maladies infectieuses, notamment la méningite à méningocoque, le choléra ou d'autres types de maladies. En raison du coût parfois élevé lié à la vaccination (tous facteurs compris jusqu'à la cible), les responsables de la santé doivent rapidement décider qui doit

distribuer les vaccins et où. La vaccination ciblée dans les points chauds de transmission (c'est-à-dire les zones à haute transmission) peut constituer une approche potentielle pour attribuer efficacement un vaccin, mais son efficacité dépendra probablement du contexte (Mount and Boyle, 2017 ; Cooper *et al.*, 2018).

La connectivité entre les populations, l'efficacité de la transmission, le calendrier de vaccination et la quantité de vaccin disponible conditionnent la performance des différentes stratégies d'allocation et surtout d'administration du vaccin. Dans les contextes très connectés (par exemple les villes), lorsque la vaccination intervient au début de l'épidémie, limiter la vaccination dans les points chauds de transmission est souvent optimal. Une fois que la vaccination est retardée, cibler le point chaud est rarement optimal et les stratégies qui répartissent le vaccin entre les zones ou celles qui ne ciblent pas les points chauds éviteront davantage de cas. Bien que les points chauds puissent constituer un objectif intuitif de contrôle des épidémies, dans de nombreuses situations, l'épidémie de points chauds évolue si vite que la vaccination réactive ciblée sur ces points chauds prévient relativement peu de cas ; la vaccination partagée dans plusieurs zones est souvent préférable (Azman and Lessler, 2014).

Le challenge de la vaccination réactive est de vacciner le plus précocément possible pour optimiser l'impact de celle-ci. Il est important de renforcer la surveillance au niveau de chaque zone de santé partant de l'aire de santé basée sur la connaissance et la maitrise des seuils d'alerte et épidémique, déclencheurs d'une phase d'une campagne de vaccination de masse réactive (Cooper *et al.*, 2018).

Le MenAfrivac a été introduit en RDC en 2015 dans 6 provinces notifiant le plus de cas d'après la DGLM, jadis direction de lutte contre la maladie (DLM). Il s'agit des provinces du Nord-Kivu, Sud Kivu, Ituri, Bas-Uélé, Haut-Uélé et de la province de la Tshopo (Figure 4).

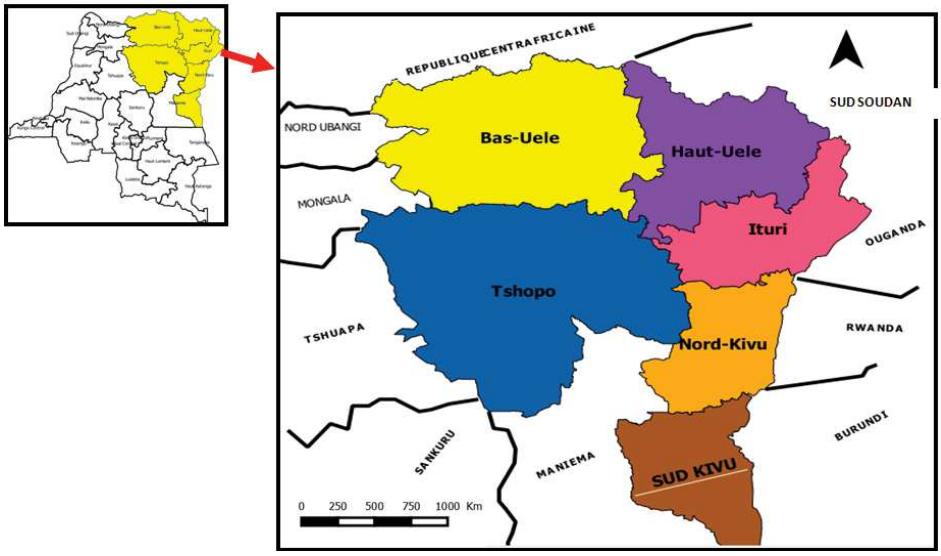


Figure 4 : Cartes de 6 DPS ciblées par la vaccination au MenAfrivac

Le tableau 2 présente les couvertures vaccinales (CV) administratives atteintes par province après la campagne de masse organisée pour les 6 provinces qui avaient été ciblées, à partir de populations cibles de chaque province. La couverture varie peu, allant de 96,5 % (Bas-Uélé) à 107,9 % (Tshopo). La couverture administrative est relativement acceptable, à 99,9 % au niveau national

Tableau 2 : Couvertures vaccinales MenAfrivac dans 6 provinces de la RDC, 2015

Provinces /DPS	Population Totale	Cible Men A (1 à 29 ans) = 71% Pop. totale	Vaccinés MenA				
			1 - 5 ans	6 - 15 ans	16 - 29 ans	Total Vaccinés	CV
Bas Uélé	1 216 164	863 477	183 870	352 798	296 592	833 260	96,5%
Haut Uélé	1 754 681	1 245 823	300 659	462 890	448 507	1 212 056	97,3%
Ituri	5 399 328	3 833 523	916 200	1 496 660	1 495 568	3 908 428	102,0%
Nord Kivu	7 793 758	5 533 568	1 339 026	2 151 640	1 917 227	5 407 893	97,7%
Sud Kivu	6 432 722	4 567 233	1 140 192	1 828 521	1 518 042	4 486 755	98,2%
Tshopo	3 045 296	2 162 160	516 521	954 919	862 182	2 333 622	107,9%
RDC (6 DPS)	**25 641 949**	**18 205 784**	**4 396 468**	**7 247 428**	**6 538 118**	**18 182 014**	**99,9%**

Source : Programme Elargi de vaccination (PEV-RDC), juin 2017

IV. VERS UNE APPROCHE ECOLOGIQUE POUR COMPRENDRE LES MENINGITES

Depuis quelques années, se développent plusieurs courants de pensée, dont les approches One Health, Ecohealth ou encore Global Health et un courant de pensée nommé *conservation medecine* ; une expression qui peut être traduite en français par « éco-médecine » ou encore « écologie de la santé ». Ces thématiques scientifiques ont pour objectifs une meilleure compréhension des liens et des interactions entre la santé humaine, la santé animale, et la dynamique des écosystèmes, ainsi que la promotion de ces approches auprès des responsables politiques, économiques et associations nationales et internationales (Aguirre, 2002 ; Faulkner *et al*., 2019).

Le monde connaît des bouleversements environnementaux sans précédent. Ces bouleversements l'exposent à une crise écologique et sanitaire majeure, marquée par la recrudescence de maladies infectieuses ou vectorielles, comme Ebola ou Zika, et l'augmentation des maladies chroniques telles que le diabète ou l'obésité. L'humanité voit ainsi son espérance de vie décroître. Pour optimiser la lutte contre ces maladies, il devient fondamental de réintégrer l'environnement dans les analyses. C'est ainsi que l'écologie de la santé étudie le rôle des facteurs environnementaux ou écologiques dans l'origine et la transmission de certaines maladies infectieuses et parasitaires (Morse, 1995 ; Galvani *et al.*, 2016 ; Blanc *et al.*, 2017 ; Yeh *et al.*, 2018).

Le terme « écologie » vient du grec *Oikos* (« maison », « habitat ») et (« discours »). C'est donc la science de l'habitat des organismes vivants. D'où l'importance de comprendre les paramètres fondamentaux qui régissent le fonctionnement de cet habitat et de sa biodiversité pour un meilleur futur de la santé des populations.

L'écologie de la santé cherche donc à comprendre les relations étroites qui existent entre santé, environnements et sociétés et qui varient en fonction du temps, de l'espace mais aussi des représentations culturelles de la maladie et du bien-être.

Considérons l'exemple de la Fièvre hémorragique à virus Ebola qui se transmet par contact direct avec les personnes infectées, vivantes ou décédées. Eviter toute manipulation directe des malades et des cadavres devrait donc permettre d'enrayer la propagation du virus. Ce qui est simple d'un point de vue médical tenant compte de la compréhension du fonctionnement de cette maladie. Cependant, la mise en place de cette précaution n'est pas si simple, car elle concerne des pratiques et des coutumes ancrées dans la société, en particulier des rituels funéraires surtout en Afrique (Blanc *et al.*, 2017).

L'écologie de la santé cherche donc à interpréter les données épidémiologiques et sanitaires, mais aussi et surtout à élaborer de nouvelles formes d'intervention dans le but d'une meilleure prévention. Elle prône des recherches aux frontières de l'écologie (milieu, environnement, évolution), des sciences biomédicales, et des sciences humaines et sociales en particulier anthropologiques, sociologiques, géographiques, économiques, juridiques (Guégan *et al.*, 2012 ; Blanc *et al.*, 2017).

La vision d'une pathologie comme simple résultante de la colonisation d'un organisme par un microbe est aujourd'hui dépassée. Les épidémiologistes lui préfèrent dorénavant celle d'un système complexe où des équilibres multiples régissent les relations entre un agent pathogène (le microbe), l'hôte (dans notre cas, l'humain), et l'environnement (au sens large, c'est-à-dire écologique, mais aussi social et politique) dans lequel tous deux évoluent (France *et al.*, 2011 ; Leport et Guégan, 2011).

Les recherches sur les méningites bactériennes devraient tenir compte de cette dimension intégrative afin d'espérer comprendre leur dynamique et leur répartition spatiale et ainsi de mieux contribuer à la lutte et garantir la santé de populations qui en sont affectées.

V. Hypothese et Objectifs

Le présent travail repose sur l'hypothèse selon laquelle les modifications environnementales, les mouvements de populations et d'autres facteurs anthropiques pourraient expliquer l'extension de la zone géographique d'expression des méningites en dehors de la ceinture sahélienne connue comme zone d'endémie en Afrique.

L'originalité de ce travail se situe en premier lieu sur sa cible géographique, qui constitue un environnement majoritairement forestier. En effet, les épidémies de méningites dans la ceinture sont clairement associées à la saison sèche, et les poussières semblent jouer un rôle majeur dans le déclenchement des épidémies (Moulin and Chiapello, 2004 ; Sultan *et al.*, 2005).

La présente étude qui s'étend sur une période de 18 ans en RDC se veut ainsi apporter les premiers éléments de réponse dans la compréhension de la dynamique des méningites bactériennes et de leurs déterminants socio-environnementaux en dehors de la ceinture décrite par Lapeyssonnie.

Les objectifs de ce travail sont de faire une première synthèse des épidémies de la méningite en Afrique « hors ceinture », c'est-à-dire :

- faire le bilan des épidémies de méningites reportées hors ceinture ;

- décrire la dynamique spatiale et temporelle des méningites en RDC : il s'agit ici en particulier de tester l'existence d'une éventuelle tendance saisonnière ;
- établir une cartographie des espaces à risque de méningites en RDC ;
- identifier les facteurs socio-environnementaux de cette dynamique ;
- intégrer l'ensemble des résultats afin de proposer des pistes d'ajustement des stratégies de lutte.

Pour répondre à ces objectifs, le travail de thèse s'organise en 4 chapitres qui suivent une introduction et une section « Matériel et Méthodes » commune.

La première partie de ce travail correspond à une revue systématique des épidémies de méningites sur le continent africain avec un focus sur la zone hors ceinture africaine (1 article en cours de rédaction).

La seconde partie sera consacrée à des analyses spatio-temporelles des cas de méningites en RDC, à l'échelle nationale et à l'échelle de provinces sur une période de temps 2000 à 2018 et en lien avec les facteurs environnementaux. Une description des pathogènes mis en évidence par culture et/ou *Polymerase Chain Reaction* (PCR) réalisées à l'INRB ou dans d'autres laboratoires de référence de santé publique sera faite. Les échantillons de liquide céphalo-rachidien (LCR) ont été prélevés sur les cas suspects de méningites suivant le protocole reconnu fiable à travers les zones de santé de la RDC (sites sentinelles compris) (1 article en revue et 1 article en cours de préparation).

La troisième partie sera quant à elle consacrée aux déterminants macroécologiques des épidémies de méningites en RDC. Une étude des facteurs de risque liés à l'environnement sera faite grâce à certaines variables environnementales collectées pour les 515 zones de santé de la RDC (1 article est en revue).

La quatrième partie sera consacrée à la modélisation et l'anticipation du risque infectieux à méningites bactériennes en RDC.

Une conclusion générale mettra un accent sur les apports des résultats de l'étude en santé publique et se terminera par les perspectives envisagées dans le but d'améliorer la lutte contre cette pathologie mortelle et invalidante.

VI. Contexte et presentation de la Republique Democratique du Congo

Pour mieux comprendre la problématique des méningites en RDC, une bonne connaissance de de ce pays, de l'organisation générale de son système de santé, de son système de surveillance intégrée des maladies (SIMR) et de riposte aux épidémies s'avère nécessaire. Le contexte particulier de ce pays aujourd'hui résulte de son histoire complexe.

1. Histoire et Contexte politique

L'actuelle République Démocratique du Congo a d'abord été une ancienne colonie privée du roi Léopold II de Belgique (1886-1908) avant de devenir une colonie du Royaume de Belgique à partir de 1908. Le pays devient indépendant le 30 juin 1960.

En 1971, Mobutu, qui a pris le pouvoir en 1965, rebaptise le pays Zaïre. Dirigé par un régime quasi monarchique, le pays n'a pas pu amorcer son développement économique et social près de 30 ans après avoir acquis son indépendance. Pourtant, malgré la cruauté du régime colonial du roi des Belges, Léopold II (Hochschild, 2007), et la dureté de la colonisation belge, le pays a hérité de quelques infrastructures : l'industrie cuprifère au Katanga (sud-est du pays), les palmeraies de l'Equateur (Nord-Ouest), des écoles techniques, des agents de santé rôdés par des coopérants belges, un port maritime, quelques routes principales, un réseau de chemin de fer…

Ces infrastructures lui promettaient un fort potentiel pour un décollage rapide après l'indépendance. Malheureusement, les crises économiques des années 1972 et 1982, ainsi que les conséquences des programmes d'ajustement structurel imposés par les institutions du Bretton Woods, la gouvernance du pays, ont précipité le Zaïre de l'époque dans une grave crise économique dont les conséquences se sont fait sentir surtout à partir des années 1985. C'est dans ce contexte de crise économique que le 24 avril 1990, le Maréchal Mobutu, président de l'époque, contraint par la conjoncture intérieure et internationale, décrète la démocratisation du pays.

En 1994, un peu plus d'un million de réfugiés rwandais s'intallent dans la partie est de l'ex-Zaïre. L'arrivée des réfugiés sera aussi le point de départ d'une période de très grande instabilité dans l'est du pays, entretenue par d'énormes enjeux politiques et économiques. Il est à noter que cette région du nord-est du pays acceuille souvent des réfugiés des pays voisins, dont le Sud-Soudan, le Rwanda, l'Ouganda et même le Burundi, avec des conséquences tant économiques, sécuritaires que sanitaires…

En 1996, un mouvement politico-militaire congolais (Alliance des Forces Démocratiques pour la Libération du Congo-AFDL) conduit, depuis les frontières Est de l'ex-Zaïre, un mouvement contre le régime de Mobutu. Le 17 mai 1997, les troupes de l'AFDL conduites par Laurent Désiré Kabila, entrent à Kinshasa, tandis que, quelques jours avant, Mobutu s'exilait au Togo (puis au Maroc où il trouvera la mort le 7 septembre 1997). La même année (en 1997), le Zaïre redevient la République Démocratique du Congo. Le 2 août 1998, une nouvelle rébellion éclate au Kivu (région frontalière du Rwanda). Elle dégénère rapidement en conflit régional opposant les forces congolaises appuyées par l'Angola, la Namibie, le Zimbabwe et le Tchad à des troupes rebelles appuyées par le Rwanda et l'Ouganda.

Après six ans d'affrontements armés (de 1998 à 2003), un traité de fin des hostilités est signé en 2003, un gouvernement de transition est mis en place et des élections sont organisées en 2006. Ce processus conduit à la pacification de la quasi-totalité du pays, à l'exception de deux districts de l'Ituri (au nord-est du Pays) et des deux Kivu où des groupes armés refusant le processus de paix ont continué à combattre les troupes loyalistes. Après plusieurs tractations, le processus de paix en Ituri finit par aboutir. Seuls les territoires du parc national de la Garamba (au nord-est de l'ancienne Province Orientale) avaient encore des poches de résistance de la rébellion ougandaise de L'Armée de Résistance du Seigneur (LRA de Joseph Koni). L'accord de paix issu du processus Amani, conclu à Goma en 2007 entre les différents belligérants, a constitué le socle sur lequel un accord durable a été conclu en 2009. Ce dernier accord a fait suite à une amélioration de la situation politico-militaire dans les deux Kivu, situation ayant conduit à la mise aux arrêts du général déchu Laurent Nkunda. En 2011, le deuxième cycle des élections a eu lieu et en décembre 2018, le troisième cycle des élections sous le Régime de Joseph Kabila a eu lieu, cloturé par une passation démocratique et historique du pouvoir à l'opposition après 18 ans de pouvoir de Kabila fils.

Même s'il persiste encore quelques poches de résistance des FDLR (Front Démocratique pour la Libération du Rwanda) dans certaines zones enclavées des deux provinces du Kivu, notamment dans la région de Minembwe**,** ajouté à cela sur le plan sanitaire, l'épidémie de la maladie à virus Ebola qui sévit en ce moment en Ituri et au Nord Kivu, la situation de cette dernière province est bien meilleure aujourd'hui qu'elle ne l'a été durant ces vingt dernières années. Elle devrait s'améliorer encore tant la volonté politique au niveau national et international est plus forte pour imposer la paix dans cette région de l'Afrique des Grands Lacs.

2. APERÇUS GEOGRAPHIQUE ET DEMOGRAPHIQUE

La RDC est située en Afrique centrale entre 5°30' de latitude Nord et 13°50' de latitude Sud. Elle est limitée par la République du Congo et l'Angola à l'ouest, la République Centrafricaine et le Soudan au nord, l'Ouganda, le Rwanda, le Burundi et la Tanzanie à l'est, l'Angola et la Zambie au sud (Figure 5). De par son étendue (2 345 000 km², pour une population estimée à près de 85,026 millions d'habitants, soit une densité de 21 habitants au km²), la RDC est le troisième pays d'Afrique après le Soudan et l'Algérie de par sa taille. Situé à cheval entre deux fuseaux horaires, le pays est quatre fois plus vaste que la France et 80 fois plus grand que la Belgique, son ancienne métropole. Le seul débouché maritime du pays est une étroite bande de territoire de 37 km sur la rive nord du fleuve Congo (ville de Moanda dans la province du Kongo central). C'est un pays qui a une population relativement jeune, dont environ 50 % est âgée de moins de 25 ans (INS-RDC, 2014). Le dernier recensement démographique remonte à 1984 et le taux de croissance de la population est de 3 % (source : Institut National de la Statistique, INS).

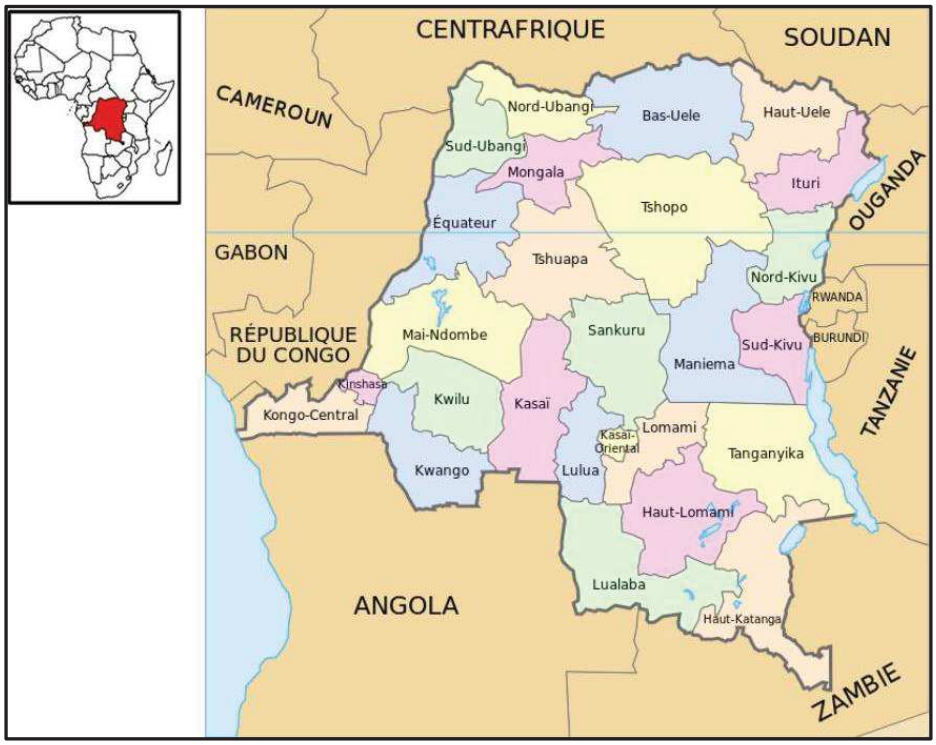


Figure 5 : Carte de la République Démocratique du Congo

Source : PNDS, 2016-2020

La population est répartie de façon très hétérogène, avec des densités de population plus fortes à l'Est (*i.e.* entre 40 habitants/km^2 sur les zones montagneuses et 75 dans certaines plaines en bordure des lacs) qu'à l'ouest. Jusqu'au début des années 1995, près de 80 % de la population

vivaient en milieu rural avec comme activités principales l'agriculture, la pêche, l'élevage et l'exploitation minière artisanale. A l'échelle du pays, le taux d'alphabétisation global des adultes est supérieur à 80 % pour les hommes et inférieur à 60 % pour les femmes (PNDS, 2016-2020, 2015). Ces chiffres sont ainsi plus faibles dans les zones rurales.

Les provinces les plus peuplées sont : le Nord-Kivu (6 655 000 hab., 59 483 km²), le Sud-Kivu (5 772 000 hab., 65 070 km²), le Kongo-central (5 575 000 hab., 53 920 km²), le Kasaï Oriental (5 475 398 hab., 9 545 km²), la province de l'Ituri (4 241 236 hab., 65 658 km²), théâtre d'affrontements interethniques depuis juin 2019, la province du Haut Katanga (3 960 945 hab., 132 425 km²) et la ville province de Kinshasa (12 071 463 hab., 9 965 km²), capitale du pays, à l'ouest, sur la rive gauche du fleuve Congo, juste en face de Brazzaville, capitale de l'autre Congo (INS, 2019 ; https://www.populationdata.net/pays/republique-democratique-du-congo/).

Depuis 1996, la grave crise socio-économique que traverse le pays, aggravée par des troubles politico-militaires, a entraîné un exode massif de population, des zones rurales vers les zones urbaines. C'est ainsi que selon certaines estimations, des villes comme Kinshasa, Mbuji Mayi, Lubumbashi, Goma, Bukavu et d'autres de moindre importance comme Kalemie, Mbandaka, Kisangani, Bunia, Beni, Butembo, auraient vu leur population augmenter de 25 à 50 % durant la dernière décennie. Cette explosion démographique des villes n'a pas été suivie d'un ajustement des infrastructures de base comme les réseaux de distribution d'eau potable, d'électricité ou les réseaux d'évacuation des eaux usées et de traitement des ordures, et les conditions de logement se sont dégradées avec une augmentation du nombre moyen d'habitants par ménage (augmentation d'une promiscuité).

3. LE RESEAU HYDROGRAPHIQUE EN RDC

Les ressources en eau de surface de la RDC représentent 52 % des réserves totales du continent et couvrent environ 86 080 km^2, soit 3,5 % de la superficie du pays (FAO, 2005). Le réseau hydrographique est très dense, il se compose de fleuves, de grandes rivières et de plusieurs lacs (Figure 6). Avec ses 4 320 km de longueur, un débit de 40 000 m^3/seconde, et un bassin vaste de 3,75 millions de km², le fleuve Congo est, après le Nil, le deuxième fleuve le plus long d'Afrique. C'est le premier fleuve d'Afrique par son débit et le deuxième fleuve du monde, après l'Amazone, par la taille de son bassin. Il prend sa source dans le sud du Katanga, dans le village de Musofi à une altitude de 1 435 mètres et porte le nom de Lualaba jusqu'à Kisangani.

La RDC compte aussi plusieurs lacs, tant dans sa partie est qu'à l'ouest. Bien plus à l'ouest, la cuvette centrale de la RDC possède aussi plusieurs étendues lacustres, dont les principales sont le lac Maidombe et le lac Tumba. On les considère comme les vestiges d'un lac plus important, qui aurait occupé une partie de la cuvette pendant une période courte dans l'histoire du réseau hydrographique du Zaïre. Ils sont peu profonds (la profondeur maximum du lac Maidombe dépasserait à peine 7 m et la profondeur moyenne du lac Tumba serait de 4 m seulement). Les rives sont généralement marécageuses.

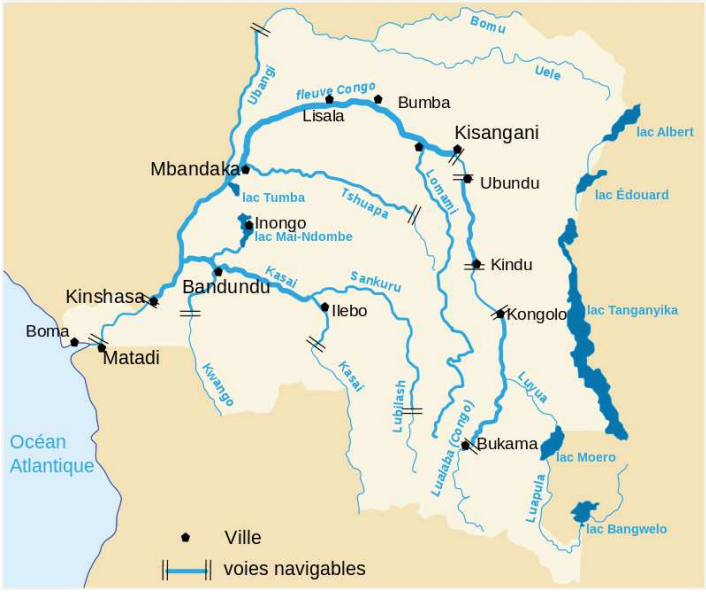


Figure 6 : Le réseau hydrographique de la République Démocratique du Congo

Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/G%C3%A9ographie_de_la_r%C3%A9publique_d%C3%A9mocratique_du_Congo#/media/Fichier:Fleuve_rdc.svg.

A l'exception des lacs Albert et Edward, qui appartiennent au bassin du Nil, tous les lacs de la RDC font partie du bassin du fleuve Congo. Certains jouent un rôle régulateur du régime des rivières en aval du lac (par exemple : les lacs de la dépression d'Upemba pour le régime du Lualaba aval). Mais cela implique que le niveau des lacs est dépendant de l'apport en eau par les rivières d'amont. Comme ces dernières ont souvent un régime caractérisé par des périodes d'étiage et de hautes eaux, le niveau des lacs varie d'une période de l'année à l'autre, et même d'une année à l'autre.

4. UN PAYS, PLUSIEURS CLIMATS

De manière générale, la République Démocratique du Congo bénéficie, sur la majeure partie de son territoire, de deux saisons : une saison sèche et une saison des pluies. Toutefois, les durées de la saison sèche et de la saison des pluies ne sont pas les même partout. Les

différences sont plus marquées à mesure que l'on s'éloigne de l'Equateur. Les saisons des pluies durent du mois d'avril à la fin du mois de juin et du mois de septembre à la fin du mois d'octobre, le reste des périodes étant occupé par la saison sèche qui dure en général deux mois (juillet à août). Toutefois, en fonction des particularités géographiques de chaque sous-région de ce vaste pays, on peut distinguer quatre micro-climats selon que l'on se trouve au nord, au sud ou au centre du pays (Figure 7) :

1. Un climat équatorial au Centre (saison des pluies de 8 à 10 mois), retrouvé dans la cuvette équatoriale, avec des précipitations autour de 2000 mm de pluie par an, sans véritable saison sèche, une humidité atmosphérique constamment élevée (70 à 85 %), et des températures variant autour d'une moyenne de 25 à 27 °C ;
2. Un climat tropical et humide au nord et au sud, retrouvé dans le Katanga méridional où six mois secs alternent avec six mois pluvieux, avec une pluviométrie moyenne annuelle variant entre 1 000 et 1 500 mm ;
3. Un climat tempéré en altitude à l'est, où les précipitations varient de 800 mm sur le littoral du lac Tanganyika à plus de 2 500 mm dans les régions montagneuses à l'ouest du Lac Kivu - ces hautes terres, aux températures tempérées, comparables à celles du Rwanda et du Burundi voisins, contrastent vigoureusement avec les étendues chaudes et humides de l'intérieur du bassin ;
4. Un climat de type montagnard dans l'extrême est, allant du lac Kivu au lac Albert, où les températures moyennes sont plus fraîches, oscillant entre 16 à 18 °C (Azzali et Menenti, 2000).

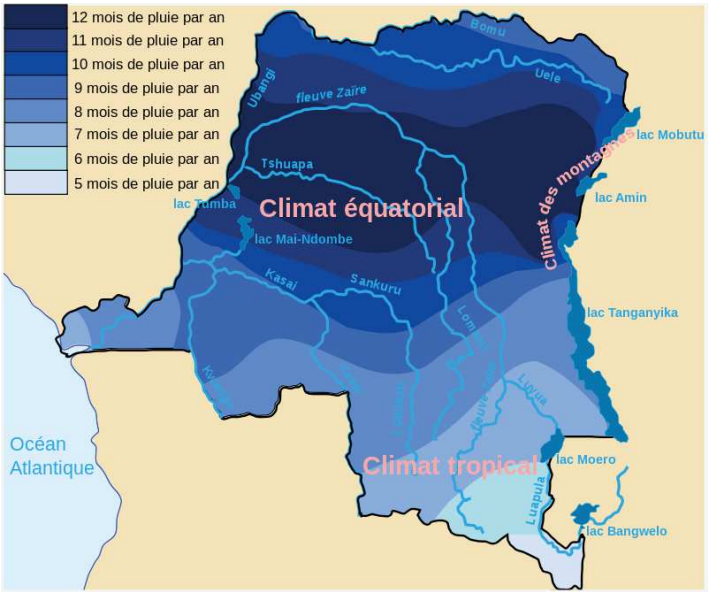


Figure 7 : Répartition des zones climatiques de la République Démocratique du Congo

Source **:** https://fr.wikipedia.org/wiki/G%C3%A9ographie_de_la_r%C3%A9publique_d%C3%A9mocratique_du_Congo#/media/Fichier:Pluie_rdc.svg.

5. SITUATION SOCIO-ECONOMIQUE ET FINANCIERE

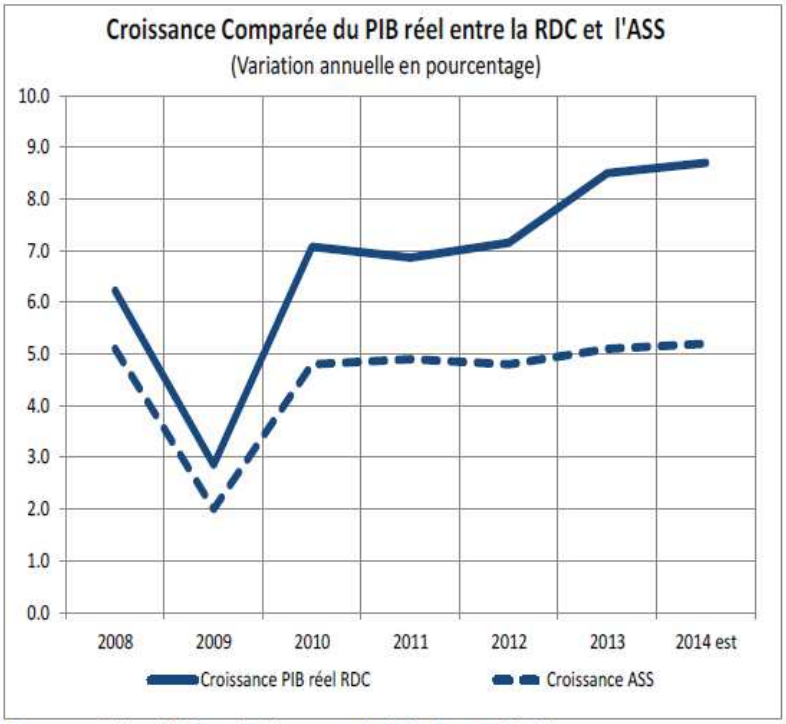
Les populations vivent dans la précarité, surtout dans les zones rurales où la population vit essentiellement de l'agriculture de subsistance, de la pêche et de la chasse.

Toutefois, la RDC a accompli des progrès considérables durant ces cinq dernières années sur le plan de la croissance économique et de la stabilité macroéconomique. Avec une moyenne de 7 % par an, le pays a connu une période de forte et durable croissance économique depuis 2009, selon les données issues de la Revue des dépenses publiques (PER/Banque Mondiale, 2014 ; FMI, 2014). En 2013, la RDC a enregistré une des croissances les plus fortes de la région, avec 8,5 % en termes réels, contre 5 % pour la moyenne régionale (Figure 8).

Cette performance économique est le fruit d'une reprise des investissements publics et privés dans un environnement de relative stabilité sécuritaire et politique. En effet, le dynamisme récent dans le secteur minier en plein essor et dans les secteurs manufacturiers (dont essentiellement l'industrie agro-alimentaire) et tertiaires (en particulier le commerce) ont largement contribué à la croissance du PIB du pays.

La réduction du déficit budgétaire et la restriction du financement monétaire des dépenses de l'Etat ont également contribué à contenir l'inflation, et à booster la croissance économique. Malgré cette performance, le PIB par habitant reste parmi les plus faibles d'Afrique sub-saharienne (514 US$ en 2014). L'économie informelle reste un secteur très important. Il

constitue la moitié de l'activité économique à l'échelle du pays et englobe près de la totalité (97 %) au sein du secteur agricole (Banque mondiale, 2014).



Source: World Bank, Economic Update, 2014

Figure 8 : Croissance économique en RDC et Afrique sub-saharienne (ASS), 2008-2013.

La dette extérieure de la RDC a fortement diminué depuis 2010, date à laquelle le pays a atteint le point d'achèvement de l'Initiative en faveur des Pays Pauvres Très Endettés (PPTE). Le rapport de la dette publique extérieure est passé de 75 % en 2009 à 18 % en 2013, suite à un allègement substantiel en 2010 (FMI, 2014). En effet, l'allégement considérable de la dette extérieure dans le cadre de cette initiative a certainement contribué à donner à l'Etat des moyens accrus en vue de mener à bien la politique de reconstruction.

Le démarrage de grands chantiers visant à doter le pays d'infrastructures socioéconomiques modernes pour soutenir la croissance a propulsé les investissements publics qui sont passés de 10,3 % du PIB en 2008 à 11,1 % du PIB en 2014.

Ce dynamisme de l'économie congolaise tient, entre autre, à la poursuite des réformes structurelles ayant permis au pays de libérer son potentiel de croissance et d'attirer davantage des capitaux étrangers aussi bien privés que publics. Il sied quand même de signaler un écart important entre les dépenses totales publiques et les dépenses en santé à cause de l'importance des dépenses en capital pour faire face à l'insécurité croissante dans certaines provinces de l'est de la République.

Actuellement, la RDC connaît une pauvreté de masses avec des grandes disparités du niveau de revenu entre les milieux urbain et rural. Toutefois, selon les données de l'Enquête 1-2-3 de 2012-2013, lorsque l'on considère l'incidence globale, la pauvreté monétaire s'est améliorée entre 2005 et 2012. Cette enquête rapporte que le nombre de personnes ayant un emploi est estimé à 27 700 000 d'habitants, dont près de la moitié est constituée de femmes. L'emploi dans le secteur tertiaire (produits et services) prédomine en milieu urbain avec plus des deux tiers des emplois, dont 83 % pour Kinshasa. Le secteur agricole informel occupe 59,7 % de la main d'oeuvre. Le secteur industriel est présent avec 20 % des emplois. Les emplois du secteur formel ne représentent que 11,5 % de l'ensemble des emplois.

Du fait de la forte dépendance sur l'informel, la population est confrontée à un phénomène de précarité qui accentue la pauvreté, la misère et l'iniquité dans l'accès et l'utilisation de services sociaux de base.

6. SUR LE PLAN SANITAIRE

La RDC a adhéré depuis 1981 à la politique des soins de santé primaires de l'OMS. Ainsi, le Ministère de la Santé Publique a pour mission de contribuer à l'amélioration de l'état de santé de l'ensemble de la population congolaise en organisant des services sanitaires de qualité et équitables pour la restauration de la santé des personnes et la promotion du meilleur statut sanitaire possible dans toutes les communautés (Ord n°014/078 du 7 Décembre 2014).

Plus concrètement, il s'agit :

- d'assurer la législation, la régulation, la normalisation et l'élaboration des politiques et stratégies en matières de santé ;

- d'assurer la production et la mobilisation des ressources internes et externes nécessaires à la mise en œuvre des politiques et stratégies du Gouvernement en matière de santé ;

- de fournir les prestations des soins de santé de qualité tant préventives, curatives que promotionnelles et de réadaptation à l'ensemble de la population vivant sur le territoire national ;

- d'assurer l'équité en matière de distribution et d'offre des prestations et services de santé.

L'article 47 de la Constitution de la RDC consacre la santé comme un des droits fondamentaux du peuple congolais. La Politique Nationale de la Santé, adoptée en 2001, met l'accent sur les soins de santé primaires (SSP). L'unité opérationnelle de mise en œuvre est la

zone de santé, qui organise les structures chargées de dispenser les soins de santé globaux, continus et intégrés.

Le Ministère de la Santé Publique est structuré en 3 niveaux, à savoir : le niveau central ou national, le niveau intermédiaire ou provincial et le niveau périphérique ou opérationnel (Figure 9).

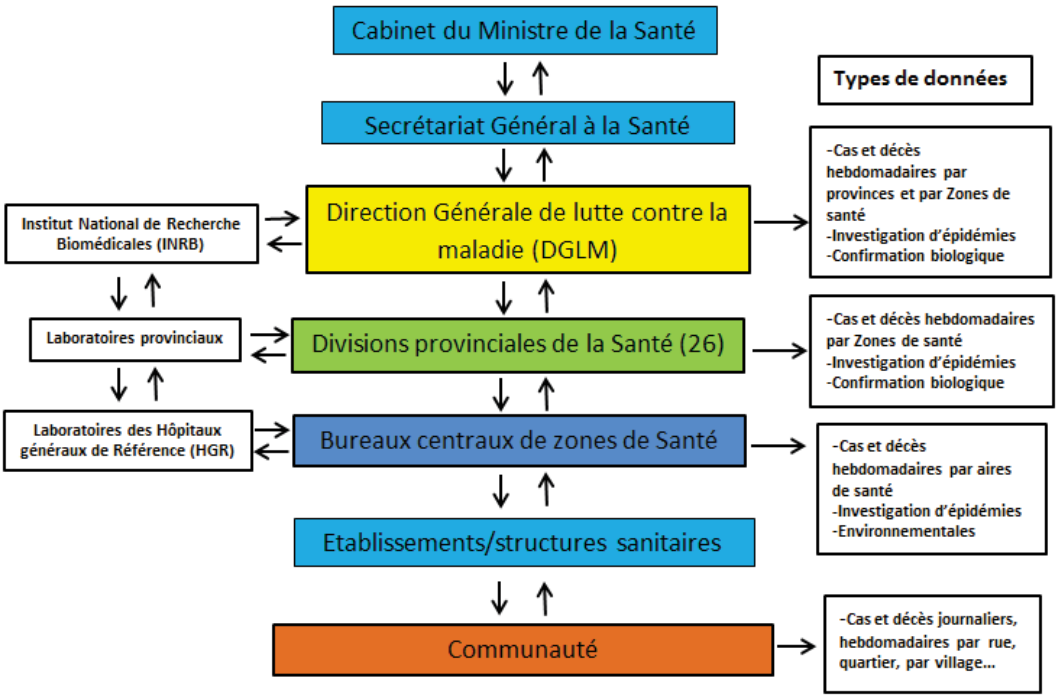


Figure 9 : Niveaux institutionnels de la surveillance des maladies et types des données.

- *Le niveau central*

Le niveau central est constitué du Cabinet du Ministre, du Secrétariat Général avec les Directions centrales, les Programmes Spécialisés, l'Inspection Générale de la Santé et les hôpitaux et autres structures à vocation nationale. Il a une responsabilité normative, de régulation et de prestation de soins tertiaires. Il définit les politiques, les stratégies, les normes et les directives. Il assure un appui conseil, le contrôle de conformité et le suivi de la mise en œuvre en provinces. Il joue aussi le rôle de mobilisation et de redistribution des ressources. Ce niveau est en pleine réforme administrative. Ainsi, le nouveau cadre organique prévoit de passer de 13 à 7 Directions dont la Direction générale de Lutte contre la Maladie (DGLM) en charge de la coordination de la lutte contre la maladie à travers le pays.

La réforme de l'administration publique et la réforme du secteur de la santé dans le cadre de la décentralisation aboutiront à une séparation des fonctions du Secrétariat général (Bureau avec les Services rattachés, Directions centrales, Programmes spécialisés, les hôpitaux et autres structures à vocation nationale), de celle de l'Inspection Générale de la Santé. Néanmoins tous ces services fonctionneront sous l'autorité du Ministre de la Santé Publique.

- Le niveau intermédiaire

Le niveau provincial est composé du Ministre Provincial en charge de la Santé, d'une Division Provinciale de la Santé, d'une Inspection Provinciale de la Santé, de l'hôpital provincial et des autres structures sanitaires à vocation provinciale. Ce niveau assure le rôle d'encadrement technique, le suivi et la traduction des directives, stratégies, politiques sous forme d'instructions et de fiches techniques pour faciliter la mise en œuvre des actions au niveau des zones de santé. Il assure la gestion et l'administration des services sanitaires provinciaux. Il a aussi la mission d'offrir les soins de santé de référence secondaire à travers l'Hôpital Provincial. Il assure aussi l'inspection et contrôle des établissements des soins, pharmaceutiques et de science de la santé.

La décentralisation confère au niveau provincial les attributions exclusives d'organisation et de gestion des soins de santé primaires. Les DPS sont des structures décentralisées redevables devant le Ministre Provincial en charge de la Santé (MPS). Les Inspections Provinciales de Santé (IPS) sont des structures « déconcentrées » qui exercent les fonctions de contrôle et d'inspection au niveau provincial, sous la tutelle du Gouverneur de Province.

- Le niveau opérationnel : la zone de santé (ZS)

Le niveau périphérique comprend actuellement 516 zones de santé (ZS) avec 393 Hôpitaux Généraux de Référence et 8 504 aires de santé (AS) planifiées dont 8 266 disposent d'un Centre de Santé. Ce niveau a pour mission la mise en œuvre de la stratégie des soins de santé primaires.

Une ZS est un espace géographiquement limité et couvrant une population théorique de 100 000 à 150 000 habitants avec un hôpital général de référence (HGR) offrant un paquet complémentaire d'activités (PCA). Elle est subdivisée en aires de santé (AS) qui, à travers un centre de santé (CS), couvrent environ 5 000 à 10 000 habitants, pour l'offre du paquet minimum d'activité (PMA).

La ZS est gérée par une équipe cadre de zone de santé (ECZ), elle-même dirigée par un médecin chef de zone (MCZ). L'ECZ assure le pilotage du développement de la ZS en tant

que système intégré qui offre des soins de santé de qualité, globaux, continus et intégrés. L'AS, couverte par le CS, est un lieu de déconcentration des services des soins de l'hôpital pour rapprocher les soins auprès des communautés humaines.

- Organisation de l'offre des soins

L'organisation de l'offre des soins est assurée par les structures publiques et les structures privées. Le secteur public est organisé autour des CS, des HGR, des Hôpitaux provinciaux, les hôpitaux nationaux et englobe d'autres structures étatiques, para-étatiques et privées confessionnelles impliquées dans la fourniture de soins.

Il est important de noter que le système de santé décrit ci-dessus intègre également des formations sanitaires du secteur privé à but lucratif et non lucratif (services de santé d'organisations non gouvernementales et d'organisations confessionnelles) ainsi que la médecine traditionnelle. Ce sont par exemple le service médical des armées, de la police et d'autres départements organisant des soins pour leurs travailleurs.

Le secteur privé lucratif est surtout florissant en milieu urbain et dans les pôles économiques. Il est constitué par les cabinets de consultations ou de soins, médicaux et paramédicaux, les cliniques ou polycliniques, les centres de diagnostic (laboratoires, imagerie), dont un recensement exhaustif n'est pas encore fait. Les agréments d'installation sont accordés par le Ministère de la santé publique tandis que la demande d'ouverture est approuvée par le gouvernement provincial. Néanmoins, les textes réglementaires devant clarifiés les attributions spécifiques du pouvoir central et provincial en cette matière concurrente ne sont pas encore pris. L'intrication entre ce secteur et le secteur public est très forte, tant sur le plan du personnel que du matériel.

Les praticiens privés sont associés à certaines formations, telles celles portant sur le VIH/Sida. Les formations sanitaires privées intégrées dans le système de santé bénéficient également de supervisions du Bureau de zone.

Ce secteur abrite également une partie des structures fonctionnant de manière anarchique en constant développement, en liaison avec les retards de recrutement des professionnels de santé par la Fonction publique.

Le secteur privé confessionnel et associatif est présent en RDC depuis la période coloniale, il représente environ 40 % de l'offre de soins (Etat des lieux du secteur de la santé, 2010).

Les principaux acteurs sont les églises catholiques, protestantes, kimbanguistes et salutistes. Elles gèrent des formations sanitaires (hôpitaux et centres de santé).

Le secteur pharmaceutique privé en RDC compte 29 industries pharmaceutiques de différentes tailles. L'approvisionnement et la distribution en gros sont assurés par 150 établissements autorisés. Ils sont en principe soumis à la réglementation pharmaceutique, donc au contrôle de la DPM. Dans la ville de Kinshasa, il y a des milliers de pharmacies illégalement ouvertes, et celles qui sont autorisées et en cours d'autorisation sont au nombre de 98.

En 2015, la valeur globale des importations des médicaments s'est élevée à 457 386 827 USD répartie comme suit : secteur public, 351 930 228 USD et secteur privé, 141 456 598 USD.

La vente illicite des médicaments est développée sur tout le territoire. Ils se retrouvent dans les marchés publics, chez les ambulants, dans les établissements non autorisés. Ils sont ensuite déversés aussi dans le circuit autorisé. Ces médicaments, souvent contrefaits, augmentent les dépenses des patients du fait que ceux-ci achètent des produits qui ne soignent pas mais qui peuvent aggraver leur état et même entraîner des décès.

La médecine traditionnelle constitue une part non négligeable de l'offre de soins. Elle est même dans certains milieux le premier recours, en lien avec l'absence de structures modernes, la faible accessibilité financière et certaines pathologies spécifiques (fractures, troubles mentaux, etc.). Il existe un programme national de médecine traditionnelle en place depuis 2001 qui réglemente l'offre de soins dans ce domaine.

Cependant, plusieurs facteurs entravent la collaboration avec les tradipraticiens et leur pleine intégration dans le système officiel de santé. Ce sont, entre autres, la méfiance entre les tradipraticiens et les professionnels de la médecine moderne, la non structuration de la profession de tradipraticiens, son infiltration par de nombreux charlatans, la difficile démarcation avec la médecine spiritualiste, retenant parfois certains malades dont ceux souffrant des méningites pendant plusieurs jours sans traitement adéquat (PNDS-MSP-RDC, 2016-2020).

7. ORGANISATION DE LA SURVEILLANCE ET CONTROLE DE MENINGITES EN RDC

La lutte contre la maladie est coordonnée au sein du Ministère de la Santé par la direction générale de Lutte contre la Maladie (DGLM) qui a en son sein la direction de la surveillance épidémiologique (DSE). La DGLM est chargée de l'organisation de la surveillance et de la

lutte contre les maladies à potentiels épidémiques (MPE) en RDC (Politique Sanitaire RDC, 2001; Guide technique pour la surveillance intégrée de la maladie et riposte en RDC, 2011). Les formulaires hebdomadaires de surveillance des MPE en RDC comprennent 14 maladies : le choléra, les diarrhées sanglantes, les fièvres hémorragiques virales, la fièvre jaune, le monkeypox, la rougeole, les Paralysies Flasques Aigues (cas suspects de poliomyélite aigue), la peste, le paludisme, la coqueluche, le tétanos néo-natal, le typhus, la grippe aviaire et la méningite.

Plusieurs types de données sont générés par ce système en fonction de l'échelle de surveillance (Figure 9) :

- La communauté : à partir de définitions simplifiées de cas suspects de méningites, elle alerte la structure de santé la plus proche (Centre de Santé-CS ou bureau central de la ZS-BCZS).
- Les établissements des soins (CS et Hôpital Général de Référence-HGR) : à partir de définitions de cas suspects de méningites à méningocoque définies par l'OMS, à savoir « toute personne présentant une forte fièvre d'apparition brutale (température rectale >38,5 ºC ou axillaire >38 ºC) et l'un des signes suivants : raideur de la nuque, altérations de la conscience ou autres signes méningés » (Guide technique pour la surveillance intégrée de la maladie et riposte en RDC, 2011). Les cas et décès sont rapportés au Bureau Central de la zone de santé (BCZS) qui les cumule chaque semaine.
- Le bureau central de la zone de santé (BCZS) : il compile et transmet à la province de façon hebdomadaire les données agrégées (cas et décès) provenant des structures de soins.
- La Division Provinciale de la Santé (DPS) : elle agrège à son tour les données de chaque zone de santé et les transmet à la DLM.
- La Direction Générale de la Lutte contre la Maladie (DGLM) : au sein de la DGLM, on y trouve des données hebdomadaires de cas et décès de méningites de chacune des zones de santé du pays.

Au sujet de la confirmation biologique de cas : en cas de suspicion d'un phénomène épidémique, les échantillons biologiques devraient être prélevés et envoyés au laboratoire national de santé publique de l'INRB.

Toutefois, à chaque niveau de la pyramide sanitaire, selon les compétences, un diagnostic est fait :

- diagnostic de cas suspects de méningites sur base de la définition clinique de cas de l'OMS comme évoqué ci-dessus, au niveau des centres de santé (CS) ;
- diagnostic des cas probables de méningites sur base de l'aspect macroscopique du liquide céphalo-rachidien (trouble), au niveau de centre de santé de référence (CSR) ou Hôpitaux pouvant réaliser la ponction lombaire (matériels et technique nécessaires) ;
- cas confirmés de méningites, cas suspects ou probables chez qui la recherche d'antigène d'un pathogène responsable est positive ou la culture positive du LCR ou du sang avec identification du pathogène. Ceci est réalisé dans les hôpitaux provinciaux équipés ou au niveau du laboratoire national de santé publique (INRB).

Au total, les données de méningite en RDC proviennent de trois types de sources :

- La surveillance passive : celle-ci est faite par une collecte des données suivant les différents niveaux de la pyramide sanitaire (Figure 9).
- Pour ce type de sources, la détection de cas suspects de méningites est basée sur la définition clinique de l'OMS.
- La surveillance active : celle-ci est faite à travers les sites sentinelles des provinces du Katanga (Lubumbashi) et de Kinshasa (Ligwala, Kalembelembe et Kingasani).
- Les investigations d'épidémies de méningites sont réalisées par différentes équipes intervenant dans la riposte aux épidémies en RDC (MSP sous la coordination de la DGLM, OMS, MSF, Epicentre, etc.).

Pour une prise de décision adéquate et prompte, les notions de seuil d'alerte et épidémique sont d'application en RDC :

<u>Seuil d'alerte</u> :

Pour les populations de 30 000 à 100 000 habitants : 5 cas pour 100 000 habitants par semaine.

Pour les populations de moins de 30 000 habitants : 2 cas en 1 semaine ou une augmentation du nombre de cas comparé à la même période des années précédentes non épidémiques.

<u>Répondre au seuil d'alerte</u> :

Informer le niveau supérieur du système de santé.

Enregistrer les cas sur une liste linéaire.

Investiguer les cas et demander leur confirmation par le laboratoire.

Traiter tous les cas suspects avec les antibiotiques appropriés (protocole national).

Intensifier la surveillance pour rechercher d'autres cas dans la région.

Se préparer à mener une campagne de vaccination de masse.

Seuil épidémique :

Pour les populations de 30 000 à 100 000 habitants : 15 cas pour 100 000 habitants par semaine. Quand le risque d'épidémie est élevé (pas d'épidémie au cours des 3 dernières années, seuil d'alerte atteint), le seuil épidémique est de 10 cas pour 100 000 habitants par semaine.

Pour les populations de moins de 30 000 habitants : 5 cas en 1 semaine ou doublement du nombre de cas sur 3 semaines.

Réponse au seuil épidémique :

Procéder immédiatement à une campagne de vaccination dans la zone de santé touchée par l'épidémie, ainsi que dans les ZS voisines en phase d'alerte.

Mobiliser la communauté pour permettre une détection et un traitement rapides des cas et améliorer la couverture vaccinale pendant les campagnes de vaccination de masse.

Poursuivre la collecte, la transmission et l'analyse des données.

Continuer à prélever régulièrement, chaque semaine, 5 à 10 échantillons de LCR, pendant toute la durée de la saison épidémique, dans toutes les ZS touchées, afin de détecter toute éventuelle modification de sérogroupes.

Et traiter tous les cas avec les antibiotiques appropriés, conformément au protocole national (Guide technique pour la surveillance intégrée de la maladie et riposte en RDC, 2011).

MATERIELS ET METHODES

Matériels et méthodes

I. Collecte et organisation des donnees

1. Les donnees d'epidemies de meningite rencontrees en Afrique (1928-2018)

Organisées en tableau Excel ®, ces données ont été collectées à travers les sites et travaux ci-dessous :

1. http://www.who.int/gho/epidemic_diseases/meningitis/epidemic_districts_text/en/;
2. https://apps.who.int/iris/handle/10665/72037
3. http://www.safetravel.ch/safetravel2/servlet/ch.ofac.wv.wv203j.pages.Wv203ActualitesCtrl?action=afficheDetail&refActu=000437,http://promedmail.chip./mailman/listinfo/promed; http://www.flutrackers.com/forum et
4. La thèse de Kante Fatoumata, université de Bamako, 2008.

Ces sources de données sont les seules fiables et disponibles en matière de notification d'épidémies documentées, reconnues par l'OMS.

Ces données comprennent le nombre de cas et décès annuels rapportés pour chaque pays d'Afrique (de la ceinture et hors de celle-ci). De ces données seront calculés l'incidence, la létalité par groupe de pays (ceinture et hors de la ceinture) afin de produire des graphiques et cartes thématiques.

1.1. Les donnees epidemiologiques en RDC (2000-2018)

Ces données sont issues de deux sources :

Les données de contexte de démarrage épidémique ont été collectées à partir des rapports d'investigations et annuels de la DGLM. L'analyse de ces différents rapports a permis d'obtenir des informations sur les circonstances de démarrage des épidémies de méningites, de leur mode de propagation, les caractéristiques environnementales des zones concernées et la liste des facteurs favorisant la survenue de celles-ci.

Les cas suspects et décès pour chaque zone de santé, rapportés chaque semaine pour la période 2000 à 2018, ont été obtenus à partir des bases de la DGLM, organisées et mises en concordance avec les fichiers cartographiques.

1.2. CONFIRMATION BIOLOGIQUE DES CAS DE LA SURVEILLANCE ACTIVE (2008-2018) DE LA MENINGITE EN RDC.

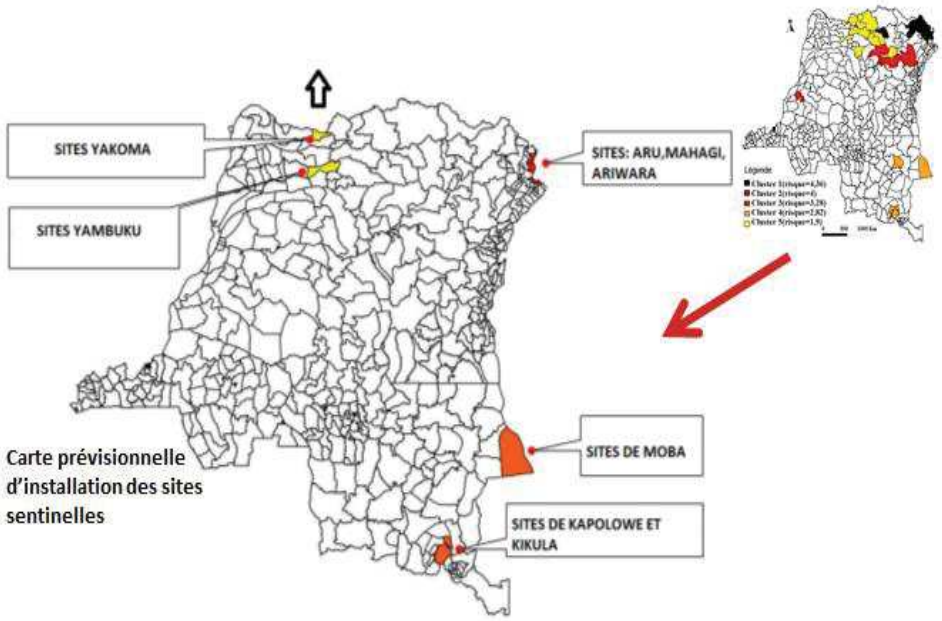
Les données obtenues à partir de la base de l'INRB ont été analysées afin d'en ressortir le taux de positivité pour l'ensemble du pays. Les échantillons étaient collectés tant dans les sites sentinelles (surveillance active) installés par l'OMS, que dans ceux installés par nous dans le cadre de cette étude ainsi que dans les autres formations sanitaires (FOSA) dans lesquelles se réalise la surveillance passive.

Pour l'étude, des 5 clusters identifiés (c'est l'un des résultats préliminaires à l'issue du master 2 en 2014), nous avions prévu d'installer 16 sites sentinelles pour 8 zones de santé ciblées faisant partie desdits clusters, à raison de 2 sites par zone de santé. Pour des raisons logistiques (réduction des vols commerciaux à destination de certaines régions de la RDC), seuls douze sites sentinelles sur les seize prévus (à raison de 2 dans 6 zones de santé ciblées) ont été installés dans les zones de santé faisant partie de ces clusters, comme illustré ci-dessous :

La figure 10, à droite, montre les clusters identifiés en 2014 en RDC, distingués par ordre d'importance en différentes couleurs (noir, rouge foncé, rouge vif, orange et jaune) ; Celle à gauche, montre les 8 sites sentinelles prévisionnels que sont Aru, Mahagi et Ariwara au Nord-est, Kapolowe, Kikula et Moba au Sud-Est, Yakoma et Yambuku au Nord-Ouest.

En dessous, la figure 11 montre les zones de santé avec les noms de FOSA qui ont été ciblées pour l'installation de différents sites sentinelles.

Le choix de FOSA a été fait avec le concours des équipes cadre de zones de santé (ECZS) et guidé par la notification plus au moins régulière de cas suspects de méningites, la transmission par le passé d'échantillons de LCR au bureau central de la ZS, la présence d'un personnel formé en SIMR et l'accessibilité géographique. Les sites de zones de santé de Yakoma et Yambuku faisant partie des endroits plus au moins enclavés du pays n'ont pas été installés à cause de la réduction d'activités tant aériennes (moyen le plus sûr et rapide) que d'autres et de la faible disponibilité du personnel de santé. En effet, la plupart de celui-ci a été réquisitionné pour la riposte à la neuvième épidémie de la Fièvre Hémorragique à Virus Ebola qu'a connu la RDC sur cette partie du pays avant celle en cours à l'est (Provinces du Nord Kivu et Ituri).



16 sites sentinelles à raison de 2 pour les 8 zones de santé ciblées 24

Figure 10: Cartes des clusters et des sites sentinelles prévisonnels

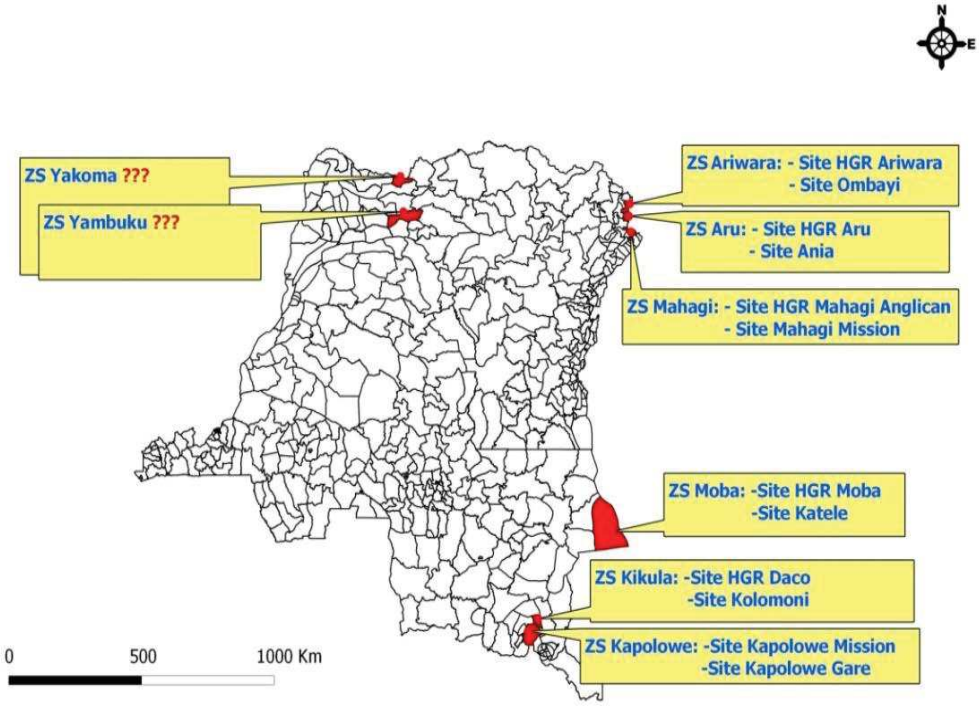


Figure 11 : Carte de structures par sites sentinelles installés en 2018

Tableau 3 : Synthèse des données de méningites en RDC et source de provenance

Types de données	Surveillance passive à travers le système national de surveillance SIMR	Surveillance active à travers les sites sentinelles	Investigations de flambées épidémiques
Données hebdomadaires de Cas et décès de méningite	DGLM	DGLM	
Données de confirmations biologiques	INRB	INRB	DPS et INRB
Données individuelles de patients traités pour suspicion de méningite	BCZS	BCZS	BCZS
Données de contextes issues de différents rapports	BCZS, DPS et DGLM	BCZS, DPS et DGLM	BCZS, DPS et GGLM

En outre, pour ce volet, nous avons collecté à partir du site web https://www.who.int/csr/don/archive/disease/meningococcal_disease/en/, les données relatives aux différentes souches de pathogènes mises en évidence pour chaque pays d'Afrique pour la période 2000-2017 (disponibles). Ces dernières ont été saisies sur une base Excel® pour analyses temporelles et spatiales afin de déterminer les différentes souches rencontrées ainsi que leur localisation sur l'espace africain.

La base Excel® a été organisée en rubriques suivantes : années, pays, nombre d'échantillon du LCR, LCR positif, NmA, NmB, NmW, NmC, NmX, NmY, autres pathogènes, *Streptococcus pneumoniae* et *H. influenzae* type b.

Les différents types de données et leurs sources sont synthétisés dans le tableau 3 ci-haut.

2. DONNEES DEMOGRAPHIQUES

Les tailles de populations humaines des zones de santé (ZS) sont celles utilisées par le PEV du MSP de la RDC. Ces données sont issues des projections effectuées en multipliant le taux de croissance annuel (1,03) par la population humaine issue du dernier recensement démographique de 1984. Ces données ont été utiles pour les calculs des taux d'attaque (TA), l'identification des clusters et la construction des modèles statistiques.

3. LES CARACTERISTIQUES ENVIRONNEMENTALES DES ZONES DE SANTE

Pour chaque ZS, les variables suivantes ont été collectées : la densité de la population de la ZS, le type de zone de santé (codifié : 1 = urbaine, 2 = rurale et urbano-rurale), le type de climat (codifié : 1 = montagnard, 2 = équatorial et 3 = tropical humide), l'altitude moyenne de la ZS, la végétation dominante dans la zone de santé (codifiée : 1 = forêt en zone de montagne, 2 = forêt dense, 3 = savane), la température minimale, la température moyenne, la température maximale, les feux de brousse, la latitude, la longitude, la présence de cheptel dans la ZS (codifiée : 1 = ZS sans élevage de gros bétail, 2 = ZS avec petite activité d'élevage de gros bétail et 3 = ZS avec grande activités d'élevage de gros bétail), les précipitations et l'indice de bien-être économique (IBEE), qui est un proxy pour l'estimation du niveau de pauvreté. Ces variables ont été obtenues auprès des équipes cadres des ZS des 26 provinces de la RDC, de l'Institut national de géographie de Kinshasa ainsi que de certaines bases des données spécifiques.

Tableau 4 : Définition et hypothèses testées concernant les variables environnementales explicatives des cas de méningites en RDC

Variable	Définition	Hypothèse
Densité	La densité de la population	Dans les ZS avec une forte pression démographique, les populations humaines se retrouvent souvent ensemble non seulement dans les milieux publics mais dans des ménages à taille moyenne élevée (supérieure à 5,3 qui est la moyenne nationale de source EDS 2014). Lorsque cette taille

		moyenne est élevée, il y a une promiscuité et donc facilité de transmission des maladies comme les méningites bactériennes (transmission interhumaine par des gouttelettes de pfluges ou contact direct avec les sécrétions respiratoires d'un malade ou d'un porteur sain) (Aubry, 2018).
Végétation	Type de végétation (la proportion de la superficie de la ZS couverte par un relief bien spécifique)	Les espaces les plus touchés ont une végétation dominante qui est faite de savane.
Climat	Type de climat	Les zones de santé dont le climat est de type montagnard enregistrent peu de cas de méningites car le vent est frais et l'humidité est élevée (Martiny *et al.*, 2012)
Zone de santé	Type de zone de santé (zone située en milieu urbain, rural ou urbano-rural)	Les ZS situées en milieu rural contiennent beaucoup de poussières qui contribuent à l'irritation de la muqueuse de l'oropharynx, par la suite la bactérie responsable s'acheminera vers les méninges (Martiny et Chiapello, 2013).
Altitude	L'altitude moyenne de la ZS	Les méningites sévissent essentiellement dans la cuvette centrale de la RDC située plus dans les basses altitudes que dans les altitudes élevées où les bactéries résistent moins au froid comme cela est démontré dans

		l'épidémiologie du paludisme (Meyus *et al.*, 1962 ; Delacollette *et al.*, 1990). L'incidence de cas de méningites diminue au fur et à mesure que l'altitude augmente.
Latitude	Latitude de la ZS (par rapport à un centroide)	La maladie pourrait se manifester plus dans les ZS situées à haute latitude
Longitude	Longitude de la ZS (par rapport à un centroide)	La longitude pourrait être un facteur important dans la catégorisation des ZS (à haut risque, moyen risque ou risque faible).
Précipitation	Les précipitations désignent les gouttes d'eau ou les cristaux de glace qui, formés après condensation et agglomération dans les nuages, deviennent trop lourds pour se maintenir en suspension dans l'air et tombent au sol ou s'évaporent (un proxy de l'humidité). Ce sont des données de précipitations moyennes sur 30 ans (1970-2000).	Une ZS avec valeur de précipitation basse est susceptible d'enregistrer beaucoup de cas de méningites à cause de la faible humidité dans l'air (Martiny and Chiapello, 2013 : Agier *et al.*, 2017).
Feux de brousse (Bushfire)	Les feux de brousse correspondent à la sommation des feux de brousse étant survenus de la première semaine à la douzième semaine (S1-S12) de l'année, on parle ici de feux précoces, période correspondant à la grande saison sèche de la région tropicale nord de la RDC, ou de la 20ième à la 44ième semaine (S20-S44), période correspondant à la grande	Une saisonnalité des méningites avait été mise en évidence lors des travaux du premier article. Cette saisonnalité avait deux périodes distinctes : • S20-S44 (2000-2012) ; • S1-S12 (2000-2012). L'hypothèse est de vérifier s'il y a

	saison sèche de la région tropicale sud de la RDC.	un lien entre les feux de brousse et la saisonnalité de méningites d'autant que l'on sait que les feux de brousse pourraient contribuer à l'augmentation de la quantité d'aérosols carbonés (aussi sources de lésion de la muqueuse de l'oropharynx (Martiny et Chiapello, 2013).
IBEE	L'Indice de bien-être Economique. Il est utilisé comme proxy pour estimer l'état de pauvreté d'une population. Il est déterminé lors des enquêtes démographiques et de santé (EDS) à partir de la possession de certains biens par les ménages (télévision, radio, etc.) et des caractéristiques du logement (disponibilité de l'électricité, type d'approvisionnement en eau de boisson, etc.). L'indice est construit de la manière suivante : 1) affectation d'un poids ou d'un score à chacun des biens ou caractéristiques des ménages (score ou coefficient) généré à partir d'une analyse en composantes principales ; 2) standardisation des scores selon une distribution normale standard de moyenne 0 et d'écart-type 1; 3) attribution et sommation de tous les scores pour chaque ménage ; 4) classement des ménages par ordre croissant de score total selon cinq catégories d'effectifs égaux appelées	L'extrême pauvreté obligerait souvent les personnes à habiter ensemble dans un espace contigu et augmenterait les contacts interhumains et ainsi favoriserait la transmission de bactéries à travers les gouttes de pfluges ou sécrétions respiratoires (Aubry, 2018).

	quintiles, allant de 1 (le quintile le plus bas) à 5 (le quintile le plus élevé). Nous avons utilisé la classification de différents districts selon cet indice trouvé lors de cette enquête. Nous avons fait la sommation de la quintile la plus basse avec la seconde quintile pour correspondre à un proxy de pauvreté que nous avons affecté aux ZS du district correspondant.	
Cheptel	Présence ou absence d'activité d'élevage de gros bétail.	Les éleveurs de gros bétail sont souvent appelés à se déplacer avec leur bétail à la recherche de meilleures terres de pâturage vers le sud lorsque la saison sèche est rude dans le Sahel et le Sahara, amenant avec eux non seulement de la marchandise mais aussi les divers agents inféctieux (hypothèse d'importation bactérienne).
Température	Les données de températures minimales, moyennes et maximales sur 30 ans (1970-2000).	Les méningites surviennent principalement dans les zones équatoriale et tropicale de la RDC des températures moyennes.

4. LES DONNEES CLIMATIQUES OU SATELLITAIRES DE LA RDC

Pour notre étude, nous avons collecté des données relatives à la distribution mensuelle des aérosols et des poussières minérales fines dans l'espace atmosphérique de la RDC, que nous avons inférées à l'échelle des provinces. Ces données ont été collectées au Centre de Recherche en Climatologie (CRC) de Dijon à partir des données MACC (Monitoring Atmospheric Composition and Climate), qui donnent une moyenne de distribution des aérosols pour l'Afrique de 2003 à 2012 avec une mise à jour effectuée en 2014.

Le projet MACC II (Surveillance de la composition atmosphérique et du climat II ; http://www.copernicusatmosphere.eu) est un service fourni dans le cadre du programme européen d'observation de la Terre Copernicus (anciennement GMES, Surveillance mondiale de l'environnement et de la sécurité). Le projet MACC consiste en une ré-analyse à long terme (2003-2012) des distributions d'aérosols et de particules solides adossées à une assimilation de nouvelles données sur les traces de gaz et les propriétés des aérosols. La composante globale du service MACC comporte une activité de validation dédiée à la documentation de la qualité de la pollution atmosphérique (Eskes, 2015).

Les données de distributions mensuelles d'aérosols (AOD550) et de poussières minérales (DUAOD550) ont été comparées aux mois et semaines épidémiologiques correspondants. Les résultats ont été agrégés à l'échelle des provinces dans la mesure où nous disposons de données de cas de méningites à l'échelle des zones de santé, mais les données de poussières et de particules atmosphériques ne sont pas disponibles à des niveaux d'échelle aussi fins mais elles restent fiables et mieux visualisées à l'échelle du pays.

Sur la base de clichés de distribution mensuelle des AOD 550 et DUAOD 550 pour l'Afrique centrale (Figures 12 et 13), nous avons choisi de rassembler les mois montrant une distribution semblable des nuages d'aérosols et de poussières (Tableau 5), et ce pour obtenir un regroupement entre mois identiques conformes aux données du tableau 5.

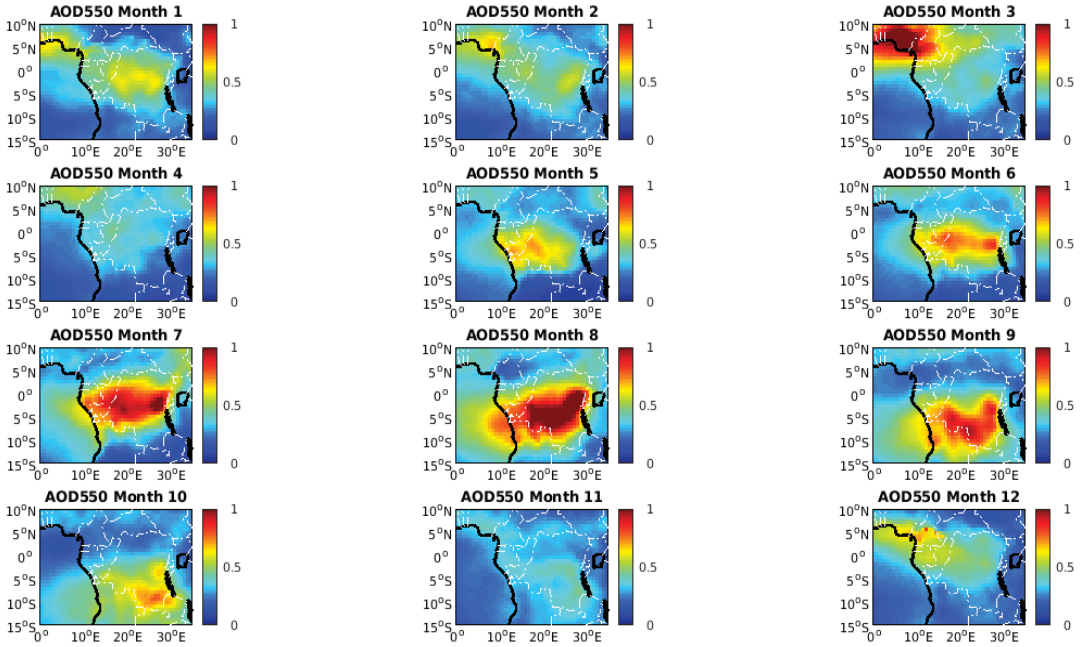


Figure 12 : Distribution mensuelle des aérosols (AOD550)

Source : Données MACC (2003-2012), CRC Dijon

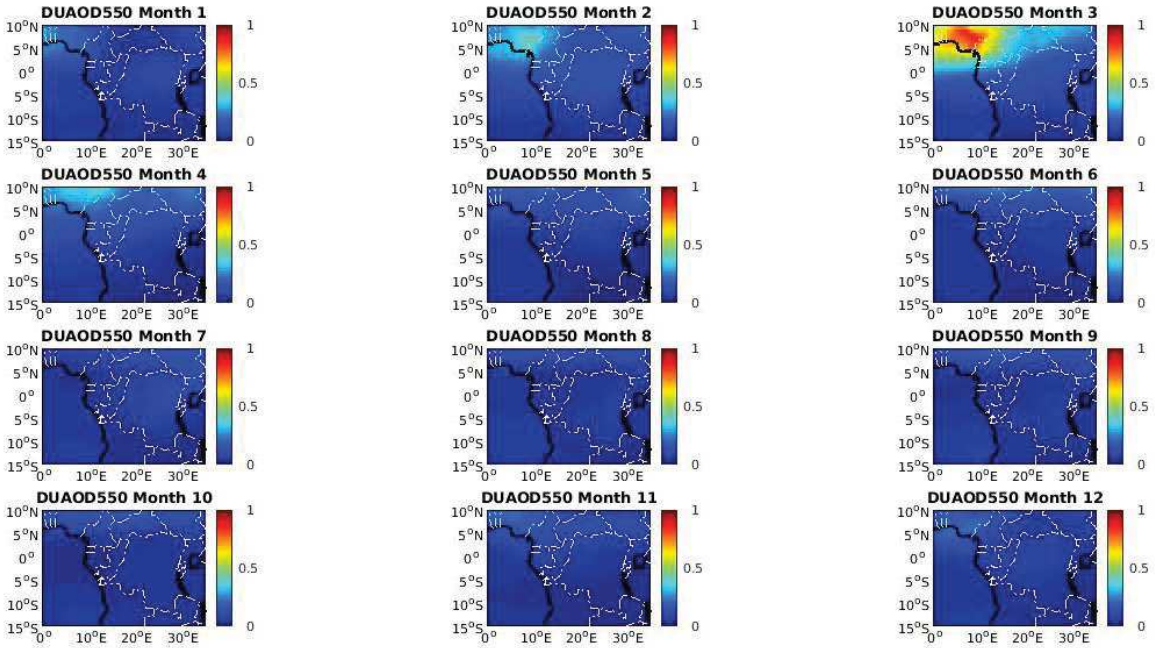


Figure 13 : Distribution mensuelle des poussières minérales (DUAOD550)

Source : Données MACC (2003-2012), CRC Dijon

Tableau 5 : Association de mois par catégorie guidée par la distribution AOD et DUAOD

Catégorie	Mois	Semaine épidémiologique
Catégorie A	Novembre	S41 à S45
Catégorie B	Décembre	S46 à S51
	Janvier	S1 à S4
	Février	S5 à S8
Catégorie C	Mars	S9 à S12
Catégorie D	Avril	S13 à S16
Catégorie E	Mai	S 17 à S20
	Juin	S 21 à S24
	Juillet	S25 à S28
	Août	S 29 à S32
	Septembre	S33 à S36
Catégorie F	Octobre	S37 à S40

Dans le cadre de ce travail, nous avons utilisé deux seuils épidémiques différents à l'échelle des provinces afin d'identifier celles d'entre elles ayant atteint ou franchi ces seuils. Tout comme la notion d'épidémie qui reste très relative puisque par définition une épidémie est tout état de cas de personnes infectées supérieurs à la moyenne générale constatée (autrement dit une épidémie peut être 2 cas si la moyenne au cours de l'année a été de 1 cas par semaine ou par mois), la notion de seuil épidémique reste aussi peu précise et s'évalue de manière très empirique. Nous avons utilisé deux seuils épidémiques par province, soit un seuil supérieur ou égal à 15 cas (seuil ≥15 cas) qui est actuellement utilisé en RDC et un second seuil supérieur ou égal à 10 cas (seuil ≥10 cas). Le risque d'avoir des seuils trop bas est de mettre systématiquement en alerte les services de santé nationaux de RDC, et celui de produire des seuils trop élevés est celui d'alerter ces services alors que les épidémies se sont déjà dramatiquement propagées sur le territoire. Les provinces de RDC ayant atteint un seuil épidémique d'au moins 10 cas dans un premier temps et de 15 cas dans un second temps, par semaine, ont été caractérisées et une cartographie a été réalisée à l'aide du logiciel QGIS 2.14. Les calculs statistiques et la production des figures ont été réalisés à l'aide du logiciel *R* et en complément avec Stata ver. 16. Ceci dans un but de mettre en évidence les provinces devant renforcer la surveillance des méningites à un temps *t* en vue de prévenir les épidémies non seulement dans ces régions mais aussi dans le reste du pays (provinces témoins). Au final, un modèle conceptuel de compréhension du rôle des aérosols et des poussières minérales sur le déclenchement des épidémies de méningites a été proposé.

II. LES METHODES STATISTIQUES ET CARTOGRAPHIQUES

1. ETUDE LA DISTRIBUTION SPATIALE DES CAS DE MENINGITE EN AFRIQUE ET EN RDC

1.1. ELABORATION DES CARTES THEMATIQUES ET GRAPHIQUES SPECIFIQUES

Les cartes représentant les taux d'attaque moyens couvrant les périodes de 2000-2012 dans un premier temps (sur le premier article) par province et par ZS ont été élaborées à l'aide du logiciel QGIS (2.18.4). Ont été considérées comme ZS les plus atteintes, les ZS avec taux d'attaque ≥ 30 pour 100 000 habitants.

A partir des coordonnées géographiques (latitude et longitude) des centroides de 515 ZS, extraits du shapefile Healthmapper® produit par l'OMS pour la RDC, nous avons élaboré sous le logiciel *R* des figures représentant le gradient mensuel de distribution des cas entre 2000 et 2018. Les données de latitude et longitude ont été regroupées à 1 degré d'intervalle.

Les analyses de l'évolution des cas et du taux d'attaque en fonction de la longitude, du type de zone de santé, du type de climat et de végetation ont aussi été faites en utilisant des analyses statistiques non paramétriques à l'aide du logiciel Stata ver. 16 (StataCorp, LLC, 2019).

1.2. IDENTIFICATION DES CLUSTERS

Une recherche des clusters de cas à l'échelle des ZS a été réalisée à l'aide du logiciel SaTScan (Software for the spatial and Space-Time Scan Statistic), développé par Kulldorff, et mis en œuvre dans le logiciel SaTScan v9.1.1 (Kulldorff et Nagarwalla, 1995a).

Les analyses ont été faites à l'aide du modèle discret de probabilité de Poisson (on cherche à détecter les clusters comportant des valeurs anormales au-dessus des valeurs attendues d'une distribution binomiale).

La méthode de balayage de Kulldorff est devenue la plus utilisée lors de l'analyse et de l'identification des clusters. La statistique de balayage permet de détecter les clusters purement spatiaux, purement temporels ou spatio-temporels. Cette méthode est basée sur le balayage (scan) progressif de chaque unité étudiée à l'aide d'une fenêtre mobile. Cette dernière peut être représentée sous forme d'un intervalle ou d'une ligne (dans le temps), d'un cercle ou d'une ellipse (dans l'espace) ou d'un cylindre à base circulaire ou elliptique (en espace-temps). Ces fenêtres sont de tailles variables et leur diamètre varie de façon continue entre zéro et une valeur limite prédéfinie par l'utilisateur. Pour chaque fenêtre, une statistique est estimée, basée sur la détermination du nombre de cas observés et attendu tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de la fenêtre et par le calcul du rapport de vraisemblance (*Likelihood Ratio Test*) de la manière suivante :

$$\left(\frac{c}{E[c]}\right)^{c}\left(\frac{C-c}{C-E[c]}\right)^{C-c} I()$$

où : C est le nombre total de cas, c est le nombre de cas observés dans la fenêtre, E [c] est la co-variable ajustée du nombre attendu de cas dans la fenêtre sous l'hypothèse nulle et I () est une fonction d'indicateur, qui est égale à 1 lorsque la fenêtre a plus de cas observés que les attendus sous l'hypothèse nulle, et 0 autrement.

L'hypothèse nulle est qu'il existe le même risque à l'intérieur et à l'extérieur de la fenêtre. Selon la nature et le type de données, la statistique de balayage peut suivre plusieurs distributions mais deux modèles sont souvent utilisés : le modèle de Poisson (données agrégées ou de comptage) et le modèle de Bernoulli (données des cas et des témoins). Le cluster le plus probable, ou principal, est celui qui a la statistique maximale du rapport de vraisemblance. La méthode de balayage permet de hiérarchiser les clusters selon les valeurs du rapport de vraisemblance et identifier des clusters secondaires. A chaque cluster est affectée une valeur de *p*-value à l'aide de simulations de Monte Carl par la réalisation de plusieurs répétitions en comparant les valeurs du rapport de vraisemblance dans l'ensemble de données réelles et aléatoires (Kulldorff *et al.*, 2006 ; Kulldorff et Nagarwalla, 1995a).

Un logiciel SaTScan® est gratuit et a été développé pour implémenter la statistique de balayage. Ce logiciel peut être utilisé pour :

a) Effectuer la surveillance géographique de la maladie, afin de détecter les clusters spatiaux ou spatio-temporels des maladies, et pour voir si elles sont statistiquement significatives.

b) Tester si une maladie est répartie au hasard dans l'espace, dans le temps ou dans l'espace et le temps.

c) Évaluer la signification statistique des alarmes ou les débuts de clusters de la maladie.

e) Effectuer une surveillance des maladies en temps réel ou de manière prospective ou périodique pour la détection précoce des flambées épidémiques des maladies.

Une des limites reprochées à cette méthode est le choix a priori de la forme (classiquement circulaire) et de la fixation de la taille maximale de l'agrégat (50 % de la population à risque ou 25 % de la période de temps), qui pourraient influencer la détection des clusters. En outre, cette méthode tend à identifier des clusters trop larges en incluant des régions voisines dans lesquelles le risque n'est pas élevé (Tango et Takahashi, 2005). Pour remédier à cela, d'autres méthodes d'identification d'agrégats utilisant d'autres formes de fenêtres ont été élaborées (Anderson and Titterington, 1997 ; Tango and Takahashi, 2005).

2. ETUDE DE LA DYNAMIQUE TEMPORELLE

2.1. ETUDE DE LA STATIONNARITE DANS L'ANALYSE DES SERIES CHRONOLOGIQUES

Lorsque l'on traite des séries chronologiques, il est important de déterminer si les données ont été générées par un processus stationnaire (tester la stationnarité des cas de méningites au fil du temps afin de vérifier si les propriétés statistiques du processus de série chronologique ne changeaient pas dans le temps) (Faraway and Chatfield, 1998 ; Chatfield, 2016).

Le test de la stationnarité a été réalisé sur base des moyennes et variances des données de cas de méningites pour la période comprise entre 2000-2012, et comparé à l'image de la figure 14.

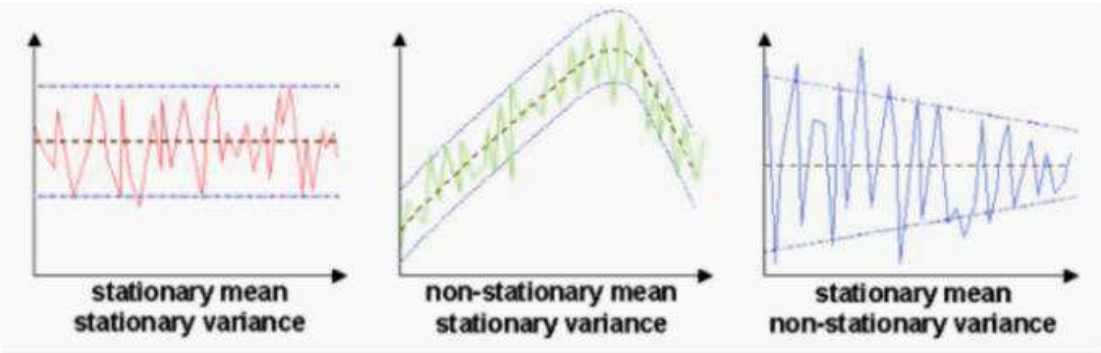


Figure 14: Moyenne et variance des données de cas pour déterminer la stationnarité dans une série.
D'après Cox and Miller (1965) et Dahlhaus (2012).

En outre, la détermination de la stationnarité est important avant l'usage de certains modèles, notamment le modèle autorégressif (AR ou ARMA) que nous avons utilisé pour la recherche de la saisonnalité. La typologie suivante, même partielle, peut aider à comprendre les relations entre différents types de modèles de processus stochastiques et les caractéristiques de modèles du même qualificatif (https://towardsdatascience.com/stationarity-in-time-series-analysis-90c94f27322; Cox and Miller, 1965 ; Dahlhaus, 2012).

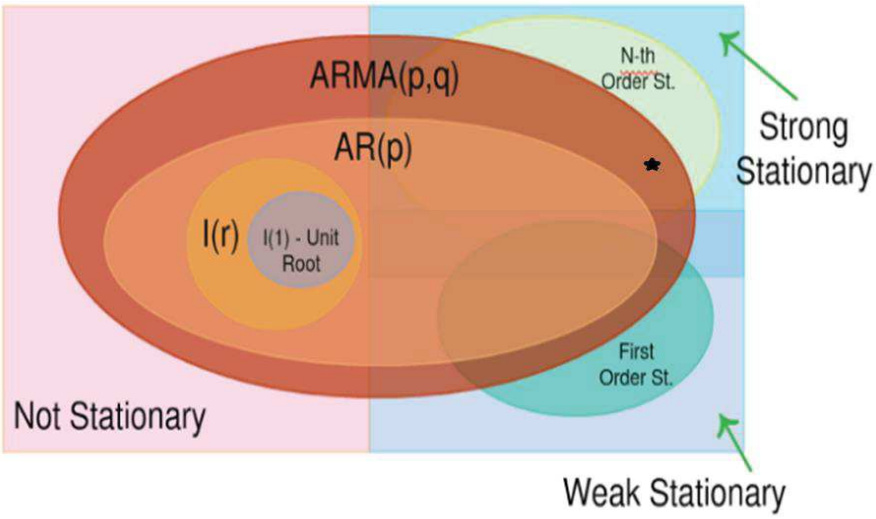


Figure 15 : Types de processus stochastiques pour déterminer le type d'analyse de séries chronologiques.

* = niveau dans lequel on se retrouve.

D'après Cox and Miller (1965) et Dahlhaus (2012).

Afin d'utliser les méthodes autorégressives (AR) ou de moyenne mobile (MA) ou mixte (ARMA), il est important de vérifier la sationnarité de la chronologie de la série des cas (s'il n'y a pas de fortes dispartités dans la notification mensuelle). Ainsi, nous avons testé la stationnarité des cas de méningites à l'échelle globale de la RDC afin de s'assurer que les propriétés statistiques du processus de série chronologique ne changeaient pas dans le temps. Pour cela, nous avons d'abord retiré de l'analyse suivante trois points aberrants avec les valeurs de variance les plus élevées correspondant aux mois 16, 23 et 38 (Figures 14 et 15). Nous avons observé une très légère non-stationnarité des valeurs moyennes des cas de méningites par zone de santé avec le temps (df = 164, z = 2,311, p = 0,022) et une stationnarité des valeurs de variance (df = 164, z = -0,700, p = 0,485) (Figure 16). D'après ces résultats, nous avons ensuite décidé d'utiliser des analyses de séries chronologiques comme recommandé pour les données stationnaires.

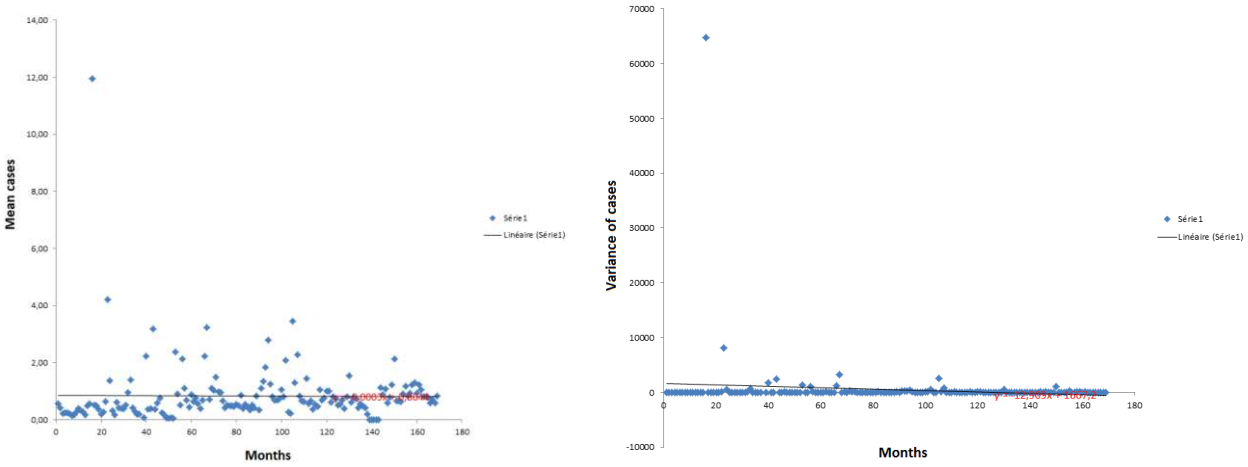


Figure 16 : Moyenne et variance mensuelles de données montrant la stationnarité de cas de méningites, RDC, 2000-2012.

2.2. RECHERCHE DE LA SAISONNALITE

La recherche d'un déterminisme saisonnier sur les séries temporelles a été réalisée en les décomposant en une tendance générale, une composante saisonnière et en résidus selon Cleveland *et al.* (1990) à l'aide de l'algorithme de Cleveland sous *R*. L'auto-corrélation dans les résidus a été prise en compte en utilisant les méthodes autorégressives (AR) ou de moyenne mobile (MA) ou mixte (ARMA) (Dokumentov and Hyndman, 2015).

Cette décomposition a été faite à l'échelle des provinces, sur les séries temporelles de 26 provinces de la RDC.

Une exploration des résidus a aussi été faite pour les 26 provinces en extrayant les valeurs résiduelles. Après extraction des valeurs résiduelles, nous avons calculé la moyenne de ces dernières, ce qui nous a permis d'élaborer une carte afin d'identifier les régions ou zones ayant des valeurs de résidus basses. Le modèle est considéré être le meilleur lorsque les valeurs des résidus sont basses.

Une exploration du déterminisme saisonnier a également été faite sur les séries temporelles (voir Figure 7) issues de 8 clusters identifiés (voir Figure 3), présentés dans l'article 1 de cette thèse.

3. MODELISATION DES CAS DE MENINGITES

Les liens entre le nombre de cas de méningites dans les zones de santé et les paramètres environnementaux (type de zone de santé, type de climat, altitude moyenne de la ZS, latitude, longitude, type de végétation dominante, température minimale, température moyenne, température maximale, précipitations, feux de brousse (Bushfire), présence de cheptel, indice de bien-être économique (IEW) ont été recherchés.

Tenant compte du type de données des paramètres cités ci-dessus en notre possession, nous avons choisi les modèles GLMM (pour Generalized Linear Mixed Models).

On parle de GLMM « mixte », car il comporte au moins un effet dit « fixe » (la variable dont on souhaite évaluer l'effet) et au moins un effet dit « aléatoire » (la variable de regroupement) (https://statistique-et-logiciel-r.com/introduction-aux-glmm-avec-donnees-de-proportion/).

Les GLMM sont des modèles linéaires généralisés à effets mixtes. Ils sont employés pour analyser des réponses qui ne sont pas numériques continues non bornées – c'est le cas des données de comptages, des réponses binaires (homme/femme par exemple) ou encore, des proportions (pour la partie GLM), et lorsque les données ne sont pas indépendantes (pour la partie mixte) (https://statistique-et-logiciel-r.com/introduction-aux-glmm-avec-donnees-de-proportion/).

Les données de type comptage ne sont pas distribuées selon une loi Normale, mais selon une loi de Poisson. Et compte tenu de cette loi de distribution, la variance des résidus n'est pas constante mais proportionnelle aux comptages moyens prédits par le modèle.

En utilisant ces paramètres, le nombre de cas attendus et le taux d'attaque est donné par la formule de la structure suivante:

Nbcas ou TAM = f (PopDensity+Popsize+Type of climate+Type of vegetation+Altitude+Latitude+Longitude+mean Precipitation+Tempmin+Tempmax+Tempmoy+BushFire+IEW, random=~1|health zone, method="ML") (Equation 1).

Avec

Nbcas = nombre de cas de méningites attendus

TAM = Taux d'attaque moyen

PopDensity = densité de la population de la zone de santé

TypeZS = Type de zone de santé (1 = urbaine et 2 = rurale et urbano-rurale)

Tyclimat = Type de climat (1 = Montagnard, 2 = Equatorial et 3 = Tropical humide)

Vegetation_type = type de végétation (1 = forêt en zone de montagne, 2 = forêt dense et 3 = savane)

Altitude = Altitude de la zone de santé

Longitude = Longitude de la zone de santé

Latitude = Latitude de la zone de santé

Précipitation = quantité moyenne de précipitation en millimètres

Tempmin = Température minimale en dégré celcius

Tempmax = température maximale en dégré celcius

Tempmoy = Température moyenne en dégré celcius

Bushfire = Feux de brousse

IBEE = indice de bien-être économique

Cheptel = activité d'élevage de gros bétail dans la zone de santé (1 = zone de santé sans activités d'élévage de gros bétail, 2 = zone de santé avec faible activités d'élévage de gros bétail, 3 = zone de santé sans activités d'élévage de gros bétail).

L'hypothèse de départ était que le maintien de cas de méningites est favorisé par la conjonction de plusieurs paramètres environnementaux, dont les 14 recherchés dans les 515 ZS de la RDC. Ainsi, plusieurs modèles de Poisson et binomiaux négatifs ont été construits en combinant les différents paramètres dans un premier temps sans randomisation puis dans un second temps avec randomisation tour à tour de différentes variables indépendantes. Les modèles minimaux ayant le plus petit AIC ont été retenus.

Nous avons aussi utilisé le test statistique non paramétrique de Kruskal-Wallis afin de déterminer si le total de cas et taux d'attaque sont différents en fonction du type de climat, du type de végétation ou du type de zone de santé.

A partir de données épidémiologiques et environnementales collectées essentiellement au Ministère de la Santé de la RDC pour la période de 2000 à 2018, nous avons construit trois types des modèles linéaires « GLMM » (pour Generalized Linear Mixed Models). Tour à tour pour la variable ou le paramètre environnemental randomisé, nous avons utilisé premièrement, le modèle global binomial négatif en GLMM et en random une des variables pour expliquer le total cases puis le modèle minimal binomial négatif en GLMM et en random

la même variable pour expliquer le total cases. Ensuite nous avons procédé de la même manière pour expliquer le taux d'attaque. En second lieu, nous avons utilisé le modèle global zero-inflated binomial negative (avec Popdens et Popsize en inflated) et chaque variable en random tour à tour puis le modèle minimal zero-inflated binomial negative (avec Popdens et Popsize en inflated) et tour à tour, chaque variable en random. Troisièmement, nous avons utilisé le modèle global multilevels binomial negative puis le modèle minimal multilevels binomial negative et à chaque fois nous avons associé 2 variables statistiquement significatives, l'une étant incluse dans l'autre selon le nombre d'associations possibles. La même procédure a été faite pour expliquer le taux d'attaque. Seuls les variables environnementales statistiquement significatives, issues des modèles minimaux binomiaux négatifs, zero-inflated binomiaux négatifs et multi-hiérarchiques binomiaux négatifs ont été retenues comme étant celles pouvant expliquer les incidences de cas de méningites en RDC.

Les analyses ont été effectuées avec le logiciel Stata ver. 16 (StataCorp. LLC, 2019).

Nous avons également utilisé le test statistique non paramétrique de Kruskal-Wallis pour déterminer si le nombre total de cas et les taux d'attaque sont diffèrents en fonction du type de climat, du type de végétation ou du type de zone de santé.

L'hypothèse de départ était que la survie d'agents pathogènes de méningites bactériennes est favorisée par la conjonction de plusieurs paramètres environnementaux dont les 11 recherchés dans les 515 ZS de la RDC. Ainsi, plusieurs modèles de Poisson et binomiaux négatifs ont été construits en combinant les différents paramètres et celui ayant le plus petit AIC a été retenu.

3.1. Analyse de mesures de tendance centrale et du risque en rapport avec les facteurs socio-economiques et Anthropologiques

Un questionnaire (en annexe) a été élaboré et administré aux cas suspects de méningites reçus dans les 12 sites sentinelles installés (Figure 9) et les personnes de leur entourage.

Les données collectées sont en rapport avec les caractéristiques sociodémographiques, l'attitude et le comportement devant un cas de méningite (connaissance de la maladie) et avec les habitudes alimentaires.

Cependant, entre décembre 2018 et juillet 2019, seules six fiches d'enquêtes ont été remontées de sites sentinelles à l'INRB grâce à l'apport des réseaux sociaux (WhatsApp, etc.). Pour cause le frein dans l'organisation globale du SIMR en période d'épidémie de la Fièvre Hémorragique Virale Ebola qui sévit en RDC depuis août 2018 et comme cela a été

observé dans les pays de l'Afrique de l'Ouest (Camara *et al.*, 2017 ; Kagabadouno *et al.*, 2018). Cette partie de l'étude a donc été reportée pour l'année d'après thèse, notamment avec un projet de master 1 du Master en écologie des maladies infectieuses, Aléas et gestion des risques de l'université de Kinshasa (Master ECoM-Alger).

III. References

Agier, L., Deroubaix, A., Martiny, N., Yaka, P., Djibo, A., Broutin, H., 2013. Seasonality of meningitis in Africa and climate forcing: aerosols stand out. J. R. Soc. Interface 10. https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0814

Agier, L., Deroubaix, A., Martiny, N., Yaka, P., Djibo, A., Broutin, H., 2012. Seasonality of meningitis in Africa and climate forcing: aerosols stand out. J. R. Soc. Interface 10, 20120814–20120814. https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0814

Agier, L., Martiny, N., Thiongane, O., Mueller, J.E., Paireau, J., Watkins, E.R., Irving, T.J., Koutangni, T., Broutin, H., 2017. Towards understanding the epidemiology of Neisseria meningitidis in the African meningitis belt: a multi-disciplinary overview. Int. J. Infect. Dis. 54, 103–112. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.032

Aguirre, L.F., 2002. STRUCTURE OF A NEOTROPICAL SAVANNA BAT COMMUNITY. J. Mammal. 83, 775–784. https://doi.org/10.1644/1545-1542(2002)083<0775:SOANSB>2.0.CO;2

Anderson, N.H., Titterington, D.M., 1997. Some methods for investigating spatial clustering, with epidemiological applications. J. R. Stat. Soc. Ser. A Stat. Soc. 160, 87–105.

Artois, M., Caron, A., Leighton, F.A., Bunn, C., Vallat, B., 2006. La faune sauvage et les maladies émergentes. https://doi.org/10.20506/rst.25.3.1701

Aubry, P.P., 2018a. Méningite cérébro-spinale à méningocoques 11.

Aubry, P.P., 2018b. Du Programme Elargi de Vaccinations aux Programmes Nationaux de Vaccination systématique 17.

Azman, A.S., Lessler, J., 2014. Reactive vaccination in the presence of disease hotspots. Proc. R. Soc. B Biol. Sci. 282, 20141341–20141341. https://doi.org/10.1098/rspb.2014.1341

Azzali, S., Menenti, M., 2000. Mapping vegetation-soil-climate complexes in southern Africa using temporal Fourier analysis of NOAA-AVHRR NDVI data. Int. J. Remote Sens. 21, 973–996. https://doi.org/10.1080/014311600210380

Blanc, S., Boëtsch, G., Renaud, F., Simard, F., Broutin, H., 2017. Écologie de la santé : pour une nouvelle lecture de nos maux | CNRS [WWW Document]. URL http://www.cnrs.fr/fr/ecologie-de-la-sante-pour-une-nouvelle-lecture-de-nos-maux (accessed 10.13.19).

Boisier, P., Maïnassara, H.B., Sidikou, F., Djibo, S., Kairo, K.K., Chanteau, S., 2007. Case-fatality ratio of bacterial meningitis in the African meningitis belt: We can do better. Vaccine 25, A24–A29. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.036

Broutin, H., Philippon, S., Constantin de Magny, G., Courel, M.-F., Sultan, B., Guégan, J.-F., 2007. Comparative study of meningitis dynamics across nine African countries: a global perspective. Int. J. Health Geogr. 6, 29. https://doi.org/10.1186/1476-072X-6-29

Camara, B.S., Delamou, A., Diro, E., Béavogui, A.H., El Ayadi, A.M., Sidibé, S., Grovogui, F.M., Takarinda, K.C., Bouedouno, P., Sandouno, S.D., Okumura, J., Baldé, M.D., Van Griensven, J., Zachariah, R., 2017. Effect of the 2014/2015 Ebola outbreak on reproductive health services in a rural district of Guinea: an ecological study. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 111, 22–29. https://doi.org/10.1093/trstmh/trx009

Caugant, D.A., Maiden, M.C.J., 2009. Meningococcal carriage and disease—Population biology and evolution. Vaccine 27, B64–B70. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.061

Chatfield, C., 2016. The Analysis of Time Series: An Introduction, Sixth Edition. CRC Press.

Chippaux, J.-P., Debois, H., Saliou, P., 2002. Revue critique des stratégies de contrôle des épidémies de méningite à méningocoque en Afrique subsaharienne. Bull. Société Pathol. Exot. 94, 37–44.

Cooper, L.V., Stuart, J.M., Okot, C., Asiedu-Bekoe, F., Afreh, O.K., Fernandez, K., Ronveaux, O., Trotter, C.L., 2018. Reactive vaccination as a control strategy for pneumococcal meningitis outbreaks in the African meningitis belt: Analysis of outbreak data from Ghana. Vaccine. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.069

Cuevas, L.E., Jeanne, I., Molesworth, A., Bell, M., Savory, E.C., Connor, S.J., Thomson, M.C., 2007. Risk mapping and early warning systems for the control of meningitis in Africa. Vaccine, Meningococcal Meningitis in the African Meningitis Belt: Epidemiology and Vaccines 25, A12–A17. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.034

Cunin, P., Fonkoua, M.-C., Kollo, B., Bedifeh, B.A., Bayanak, P., Martin, P.M.V., 2003. Serogroup A Neisseria meningitidis outside Meningitis Belt in Southwest Cameroon. Emerg. Infect. Dis. 9, 1351–1353. https://doi.org/10.3201/eid0910.030170

Dokumentov, A., Hyndman, R.J., 2015. STR: A Seasonal-Trend Decomposition Procedure Based on Regression 33.

Eskes, H., n.d. MACCII_VAL_DEL_D_83.6_REAreport04_20140729 96.

Faraway, J., Chatfield, C., 1998. Time Series Forecasting with Neural Networks: A Comparative Study Using the Airline Data. J. R. Stat. Soc. Ser. C Appl. Stat. 47, 231–250.

France, Haut conseil de la santé publique, Leport, C., Guégan, J.-F., France, Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, 2011. Les maladies infectieuses émergentes état de la situation et perspectives. La Documentation française, Paris.

Galvani, A.P., Bauch, C.T., Anand, M., Singer, B.H., Levin, S.A., 2016. From the Cover: Human–environment interactions in population and ecosystem health. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 113, 14502. https://doi.org/10.1073/pnas.1618138113

Greenwood, B., 2006. Editorial: 100 years of epidemic meningitis in West Africa – has anything changed? Trop. Med. Int. Health 11, 773–780. https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2006.01639.x

Guégan, J.F., Constantin De Magny, G., Durand, P., Renaud, F., 2012. Ecologie de la santé : le macroscope, un nouvel outil !, in: Thomas, F., Guégan, J.-F., Renaud, F. (Eds.), Ecologie et évolution des systèmes parasités, Licence Maitrise Doctorat Biologie. De Boeck, Bruxelles, pp. 303–342.

Kagabadouno, M., Camara, O., Camara, Mamadou, Ilboudo, H., Camara, Mariame, Rayaisse, J.-B., Diaby, A., Traoré, B., Leno, M., Courtin, F., Jamonneau, V., Solano, P., Bucheton, B., 2018. Ebola outbreak brings to light an unforeseen impact of tsetse control on sleeping sickness transmission in Guinea. bioRxiv. https://doi.org/10.1101/202762

Kambiré, D., Soeters, H.M., Ouédraogo-Traoré, R., Medah, I., Sangaré, L., Yaméogo, I., Sawadogo, G., Ouédraogo, A.-S., Ouangraoua, S., McGee, L., Srinivasan, V., Aké, F., Congo-Ouédraogo, M., Ky Ba, A., Whitney, C.G., Novak, R.T., Van Beneden, C., 2018. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis—Burkina Faso, 2014–2015. J. Infect. 76, 270–279. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.12.002

Kante, F. Epidémies de méningite en Afrique de 1996 à 2006, Thèse, Université de Bamako, 2008. http://www.keneya.net/fmpos/theses/2008/med/pdf/08M153.pdf (accessed 10.13.19).

Kulldorff, M., 2006. Tests of spatial randomness adjusted for an inhomogeneity: a general framework. J. Am. Stat. Assoc. 101, 1289–1305.

Kulldorff, M., 1997. A spatial scan statistic. Commun. Stat.-Theory Methods 26, 1481–1496.

Kulldorff, M., Huang, L., Pickle, L., Duczmal, L., 2006. An elliptic spatial scan statistic. Stat. Med. 25, 3929–3943. https://doi.org/10.1002/sim.2490
Kulldorff, M., Nagarwalla, N., 1995a. Spatial disease clusters: Detection and inference. Stat. Med. 14, 799–810. https://doi.org/10.1002/sim.4780140809
Kulldorff, M., Nagarwalla, N., 1995b. Spatial disease clusters: detection and inference. Stat. Med. 14, 799–810.
Lapeyssonnie, L., 1963. La méningite cérébrospinale en Afrique. Bull. World Health Organ. V 28 Suppl.
Leake, J. a. D., Kone, M.L., Yada, A.A., Barry, L.F., Traore, G., Ware, A., Coulibaly, T., Berthe, A., Mambu Ma Disu, H., Rosenstein, N.E., Plikaytis, B.D., Esteves, K., Kawamata, J., Wenger, J.D., Heymann, D.L., Perkins, B.A., 2002. Early detection and response to meningococcal disease epidemics in sub-Saharan Africa: appraisal of the WHO strategy. Bull. World Health Organ. 80, 342–349.
Martiny, Nad?ge, Chiapello, I., 2013a. Assessments for the impact of mineral dust on the meningitis incidence in West Africa. Atmos. Environ. 70, 245–253. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2013.01.016
Martiny, Nad?ge, Chiapello, I., 2013b. Assessments for the impact of mineral dust on the meningitis incidence in West Africa. Atmos. Environ. 70, 245–253. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2013.01.016
Martiny, Nadège, Chiapello, I., 2013. Assessments for the impact of mineral dust on the meningitis incidence in West Africa. Atmos. Environ. 70, 245–253. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2013.01.016
Martiny, N., Dessay, N., Yaka, P., Toure, O., Sultan, B., Rebaudet, S., Broutin, H., Piarroux, R., Chiapello, I., Sagara, I., Fontaine, B., Sissoko, M., Jeanne, I., Doumbo, O.K., Gaudart, J., 2012. Le climat, un facteur de risque pour la santé en Afrique de l'Ouest. La Météorologie 73–79. https://doi.org/10.4267/2042/48135
Mohammed, I., Iliyasu, G., Habib, A.G., 2017. Emergence and control of epidemic meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa. Pathog. Glob. Health 111, 1–6. https://doi.org/10.1080/20477724.2016.1274068
Molesworth, A.M., Thomson, M.C., Connor, S.J., Cresswell, M.P., Morse, A.P., Shears, P., Hart, C.A., Cuevas, L.E., 2002a. Where is the meningitis belt? Defining an area at risk of epidemic meningitis in Africa. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 96, 242–249. https://doi.org/10.1016/S0035-9203(02)90089-1
Molesworth, A.M., Thomson, M.C., Connor, S.J., Cresswell, M.P., Morse, A.P., Shears, P., Hart, C.A., Cuevas, L.E., 2002b. Where is the meningitis belt? Defining an area at risk of epidemic meningitis in Africa. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 96, 242–249.
Morse, S.S., 1995. Factors in the Emergence of Infectious Diseases - Volume 1, Number 1—January 1995 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. https://doi.org/10.3201/eid0101.950102
Moulin, C., Chiapello, I., 2004. Evidence of the control of summer atmospheric transport of African dust over the Atlantic by Sahel sources from TOMS satellites (1979-2000): SUMMER ATMOSPHERIC TRANSPORT OF AFRICAN DUST. Geophys. Res. Lett. 31. https://doi.org/10.1029/2003GL018931
Mount, H.R., Boyle, S.D., 2017. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention 96, 9.
Mueller, J.E., Gessner, B.D., 2010. A hypothetical explanatory model for meningococcal meningitis in the African meningitis belt. Int. J. Infect. Dis. 14, e553–e559. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.08.013
Mueller, J.E., Woringer, M., Porgho, S., Madec, Y., Tall, H., Martiny, N., Bicaba, B.W., 2017. The association between respiratory tract infection incidence and localised

meningitis epidemics: an analysis of high-resolution surveillance data from Burkina Faso. Sci. Rep. 7, 11570. https://doi.org/10.1038/s41598-017-11889-4

Nicolas, P., Chippaux, J.P., Martet, G., 1996. [Epidemic of meningococcal meningitis in Africa in 1996: current data]. Med. Trop. Rev. Corps Sante Colon. 56, 203–204.

OMS, 1996. OMS | Rapport sur la santé dans le monde, 1996 – L'état de la santé dans le monde [WWW Document]. WHO. URL https://www.who.int/whr/1996/fr/ (accessed 10.13.19).

Paireau, J., Ma?nassara, H.B., Jusot, J.-F., Collard, J.-M., Idi, I., Moulia-Pelat, J.-P., Mueller, J.E., 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, e2899. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002899

Sáfadi, M.A.P., McIntosh, E.D.G., 2011. Epidemiology and prevention of meningococcal disease: a critical appraisal of vaccine policies. Expert Rev. Vaccines 10, 1717–1730. https://doi.org/10.1586/erv.11.159

Sultan, B., Labadi, K., Guégan, J.-F., Janicot, S., 2005. Climate drives the meningitis epidemics onset in West Africa. PLoS Med 2, e6.

Tango, T., Takahashi, K., 2005. A flexibly shaped spatial scan statistic for detecting clusters. Int. J. Health Geogr. 4, 11.

Trotter, C.L., Greenwood, B.M., 2007. Meningococcal carriage in the African meningitis belt. Lancet Infect. Dis. 7, 797–803. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70288-8

Trotter, C.L., Lingani, C., Fernandez, K., Cooper, L.V., Bita, A., Tevi-Benissan, C., Ronveaux, O., Préziosi, M.-P., Stuart, J.M., 2017a. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010–15: an analysis of surveillance data. Lancet Infect. Dis. 17, 867–872. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30301-8

Trotter, C.L., Lingani, C., Fernandez, K., Cooper, L.V., Bita, A., Tevi-Benissan, C., Ronveaux, O., Préziosi, M.-P., Stuart, J.M., 2017b. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010–15: an analysis of surveillance data. Lancet Infect. Dis. 17, 867–872. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30301-8

WHO, 2019. La RDC renforce son engagement envers le programme de vaccination et de l'éradication de la polio. [WWW Document]. Reg. Off. Afr. URL https://www.afro.who.int/fr/news/la-rdc-renforce-son-engagement-envers-le-programme-de-vaccination-et-de-leradication-de-la (accessed 10.13.19).

WHO, 2015. OMS | Une épidémie de maladie à méningocoque progresse rapidement au Niger [WWW Document]. WHO. URL https://www.who.int/mediacentre/news/situation-assessments/meningitis-niger/fr/ (accessed 10.13.19).

WHO, 2006. WHO | Setting priorities in communicable disease surveillance [WWW Document]. WHO. URL https://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO_CDS_EPR_LYO_2006_3/en/ (accessed 10.13.19).

WHO, 1998. WHO | Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. 2nd edition [WWW Document]. WHO. URL https://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/WHO_EMC_BAC_98_3_EN/en/ (accessed 10.13.19).

WHO, W.H., 2000. Detecting meningococcal meningitis epidemics in highly-endemic African countries : WHO recommendation = Détecter une épidémie de méningite à méningocoque dans les pays à forte endémicité en Afrique : Recommandation de l'OMS. Wkly. Epidemiol. Rec. Relevé Épidémiologique Hebd. 75, 306–309.

Yaka, P., Sultan, B., Broutin, H., Janicot, S., Philippon, S., Fourquet, N., 2008. Relationships between climate and year-to-year variability in meningitis outbreaks: a case study in

Burkina Faso and Niger. Int. J. Health Geogr. 7, 34. https://doi.org/10.1186/1476-072X-7-34
Yeh, H.-Y., Chen, K.-H., Chen, K.-T., 2018. Environmental Determinants of Infectious Disease Transmission: A Focus on One Health Concept. Int. J. Environ. Res. Public. Health 15. https://doi.org/10.3390/ijerph15061183

CHAPITRE I :

Les épidémies de méningites sur le continent africain de 1928 à 2018 : un focus « en dehors de la ceinture ».

Article correspondant : *An overview of bacterial meningitis epidemics in Africa from 1928 to 2018: a focus on "outside the belt"*. **Mazamay S**., Diallo N., Bompangue D., Bokabo E., Taty N., Vita TP., Muyembe JJ, Guégan J-F. and Broutin H (to be submitted)

CHAPITRE I :
Les épidémies de méningites sur le continent africain de 1928 à 2018 : un focus "en dehors de la ceinture".

I. INTRODUCTION ET RESUME

Les méningites bactériennes en Afrique sont surtout connues pour affecter les habitants vivant dans ce qui est nommé la ceinture de la méningite ou la ceinture dite de Lapeyssonnie (Lapeyssonnie, 1963 ; Greenwood, 1999 ; Molesworth *et al.*, 2002a ; Alonso *et al.*, 2006). Cette région transcontinentale comprend les côtes du Sénégal à l'Ouest jusqu'à celles de la Mer morte et de l'Océan indien en Ethiopie et en Somalie dans la corne de l'Afrique. Elle est limitée au nord et au sud par les 10ème et 15ème parallèles Nord, et englobe donc tous les territoires couverts par ce périmètre. Si les méningites bactériennes ont fait l'objet de nombreux travaux depuis leur découverte au XIXème siècle à l'intérieur de cette ceinture, peu de travaux scientifiques et médicaux se sont préoccupés de la situation à l'extérieur de cette ceinture. Or, la situation apparaît grave en termes de morbidité et de mortalité pour plusieurs pays éloignés de cette ceinture. C'est dans ce contexte que nous avons choisi d'organiser une vue d'ensemble des épidémies de méningites en Afrique en nous focalisant sur la situation en dehors de la ceinture africaine. Les résultats sont décrits sous le format d'un article scientifique prêt à la soumission (voir Article 1).

Nous avons synthétisé les données de cas de méningites bactériennes, ainsi que de mortalité, pour les 53 pays africains de 1928 à 2018, et pour lesquels nous disposons de données enregistrées par les systèmes de surveillance internationaux. Nous avons profité d'une thèse récente réalisée au Mali (Kante, 2008) pour compléter nos propres informations. Concernant le diagnostic biologique des différents agents responsables de méningites bactériennes en Afrique, nous avons aussi synthétisé pour la période courant de 2000 à 2017, qui représente la période la plus fiable pour mener cet exercice, les différentes souches et espèces bactériennes circulant par région et causant des épisodes épidémiques dans les populations. A l'aide des outils traditionnels de la géomatique et des statistiques temporelles, nous avons analysé ces données pour rechercher l'existence de tendances spatio-temporelles dans l'évolution épidémiologique de cette maladie infectieuse sur le continent africain.

Notre travail met tout d'abord en évidence qu'au cours de ces 90 dernières années, l'épidémiologie des méningites en Afrique a profondément changée. Circonscrites aux

régions sahélo-soudaniennes, les méningites au cours du temps ont progressivement colonisé l'ensemble des populations africaines ces vingt à trente dernières années pour aujourd'hui être très présentes en Afrique centrale et de l'Est. Bien que représentant toujours un fléau dans la ceinture traditionnelle sahélo-soudanienne, plusieurs pays situés en dehors de cette ceinture, comme la République Démocratique du Congo (RDC), la Tanzanie et le Rwanda pour l'Afrique centrale, mais aussi des pays comme le Ghana aux bordures de la ceinture, paient aujourd'hui un tribut important à ce type d'infections. Nous discutons à la fois du poids important que la caractérisation ancienne de la ceinture de la méningite a pu avoir sur la non-reconnaissance ou le déni d'existence d'épidémies importantes en dehors de cette ceinture (Out-of-the-belt hypothesis), sur de très possibles biais d'échantillonnage et de surveillance qui affectent les données historiques, dont nous sommes entièrement conscients, et sur la nécessité de développer des approches d'écologie et d'évolution de la santé qui prendraient mieux en compte ces défauts inhérents (Murray *et al.*, 2018a). Une très grande majorité des cas rencontrés sur la période 2000 à 2017 sont dus à l'espèce bactérienne *Neisseria meningitidis* du sérogroupe A, qui est la souche qui a permis d'apporter un tableau clinique et de définir la méningite bactérienne en tant que telle (Boisier *et al.*, 2007 ; Funk *et al.*, 2014 ; Aubry, 2018). Cependant, plusieurs souches bactériennes de la même espèce dominante *N. meningitidis* coexistent et peuvent co-circuler en Afrique. Plusieurs autres groupes bactériens comme des *Pseudomonas* ou des virus de type Coxsackie, des Echovirus et Enterovirus peuvent aussi être rendus responsables de symptômes cliniques définis comme étant ceux de méningites bactériennes, et ce surtout chez les enfants (Thoelen *et al.*, 2003 ; Dalwai *et al.*, 2010). Si la souche au préalable dominante Nm A apparaît être aujourd'hui supplantée par d'autres souches, Nm W et Nm C notamment, aucune explication n'est à ce jour proposée. La vaccination actuelle massive contre le Nm A est évidemment l'explication la plus simple pour rendre compte de cette très nette diminution d'occurrences de cas de méningites dus à Nm A constatée en Afrique. Nous suggérons que le remplacement de Nm A par d'autres souches du même groupe bactérien mime un processus écologique et évolutif bien connu des spécialistes en écologie et évolution des maladies infectieuses de remplacement ou d'interférence écologique associé à la vaccination. Nous recommandons que des vaccins non plus monovalents mais plurivalents puissent être utilisés pour combattre ce type d'infections en Afrique si l'on veut espérer éliminer ce type de maladie infectieuse et non pas voir les agents responsables s'adapter par remplacement de sérotypes, et continuant donc à affecter les populations. A cet effet, des régions particulières comme le Rwanda, l'Ouganda, la RDC, la Tanzanie montrent des diversités de souches et d'espèces d'agents pathogènes causant les

méningites les plus élevées. C'est en particulier vers ces pays que l'utilisation de vaccins polyvalents devrait être priorisée car ces territoires pourraient constituer des zones possibles de recolonisation d'espaces et de populations vaccinées contre le seul Nm A.

Cette étude tend à montrer que les grands bouleversements environnementaux que connaît actuellement l'Afrique, et en particulier la modification de l'usage des sols et la déforestation, pourraient constituer des déterminants importants de cette transmission à large échelle des méningites. La déforestation importante, en particulier en Afrique centrale, pourrait constituer un immense couloir pour la pénétration des agents responsables de méningites bactériennes dans des régions forestières connues ou acceptées être indemnes de ce type d'infections. Connues pour être très dépendantes des conditions bioclimatiques qui favorisent leurs installations en Afrique sahélo-soudanienne (température, hygrométrie, vents, poussières, etc.), plusieurs hypothèses alternatives pourraient expliquer la recrudescence d'épidémies en Afrique centrale dans des régions situées « out-of-the-belt ». La plus grande pénétration des poussières dans des zones protégées, l'installation de nouvelles conditions environnementales dans des régions nouvellement déforestées, une plus grande adaptabilité de certaines souches bactériennes, mais aussi évidemment des flux migratoires importants dans des territoires d'Afrique centrale fortement affectés pourraient rendre compte de ce mouvement expansif des épidémies de méningites africaines.

L'extrême pauvreté des données actuelles sur le diagnostic biologique des agents étiologiques responsables, associée aux difficultés de terrain et d'échantillonnage, auxquelles nous avons nous-même dû faire face, compliquent ainsi les explications. Toutefois, ce type de travaux doit représenter l'une des priorités en recherche scientifique et médicale si nous voulons mieux combattre ces infections, et notamment obtenir une meilleure efficacité vaccinale.

Ainsi, si les méningites bactériennes représentent bien en Afrique doublement des maladies tropicales émergentes ou ré-émergentes sans appartenir à celles-ci (Tukei, 1996 ; Olival and Daszak, 2005 ; Loh *et al.*, 2015) et des maladies tropicales négligées en ce qui concernent leur existence « out-of-the-belt » peu reconnue, notre synthèse permet de nous rendre compte du caractère urgent à mieux définir la surveillance contre ces infections et à adopter des approches plus intégratives inspirées par l'écologie et l'évolution des maladies infectieuses (Guégan and Choisy, 2009). En particulier, une meilleure prise en compte de la réalité de la situation épidémiologique africaine (cas observés et épidémies importantes en dehors de la ceinture traditionnelle, différentes souches co-circulantes) adossée au constat que la vaccination contre Nm A tend à voir remplacer cette souche par d'autres souches de la même

espèce bactérienne militent en faveur d'une plus grande inter-disciplinarité pour comprendre ce type d'infections pluri-factorielles, et pour lesquelles l'environnement abiotique et biotique revêt un caractère déterminant. Il faudrait donc encourager davantage d'écologues, de biologistes évolutifs et de biogéographes à collaborer avec des professionnels de la santé (et inversement) en vue d'améliorer notre compréhension des systèmes infectieux et identifier de nouvelles stratégies de gestion pour améliorer la santé locale, nationale et mondiale (Murray *et al.*, 2018a).

II. References

Alonso et al., J.-M., 2006. Ceinture africaine de la méningite : de la génomique aux stratégies de surveillance, de lutte et de prévention. Bull Soc Pathol Exot 5.

Aubry, P.P., 2018. Méningite cérébro-spinale à méningocoques 11.

Boisier, P., Maïnassara, H.B., Sidikou, F., Djibo, S., Kairo, K.K., Chanteau, S., 2007. Case-fatality ratio of bacterial meningitis in the African meningitis belt: We can do better. Vaccine 25, A24–A29. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.036

Dalwai, A., Ahmad, S., Al-Nakib, W., 2010. Echoviruses are a major cause of aseptic meningitis in infants and young children in Kuwait. Virol. J. 7, 236. https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-236

Funk, A., Uadiale, K., Kamau, C., Caugant, D.A., Ango, U., Greig, J., 2014. Sequential outbreaks due to a new strain of Neisseria meningitidis serogroup C in northern Nigeria, 2013-14. PLoS Curr. 6. https://doi.org/10.1371/currents.outbreaks.b50c2aaf1032b3ccade0fca0b63ee518

Greenwood, B., 1999. Meningococcal meningitis in Africa. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 93, 341–353. https://doi.org/10.1016/S0035-9203(99)90106-2

Guégan JF et Choisy Marc, 2009. Introduction à l'épidémiologie intégrative des maladies infectieuses et parasitaires [WWW Document]. URL /produit/114/9782804159481/Introduction%20a%20lepidemiologie%20integrative%20des%20maladies%20infectieuses%20et%20parasitaires (accessed 9.3.19).

Lapeyssonnie, L., 1963. La méningite cérébrospinale en Afrique. Bull. World Health Organ. V 28 Suppl.

Loh, E.H., Zambrana-Torrelio, C., Olival, K.J., Bogich, T.L., Johnson, C.K., Mazet, J.A.K., Karesh, W., Daszak, P., 2015. Targeting Transmission Pathways for Emerging Zoonotic Disease Surveillance and Control. Vector Borne Zoonotic Dis. 15, 432–437. https://doi.org/10.1089/vbz.2013.1563

Molesworth, A.M., Thomson, M.C., Connor, S.J., Cresswell, M.P., Morse, A.P., Shears, P., Hart, C.A., Cuevas, L.E., 2002. Where is the meningitis belt? Defining an area at risk of epidemic meningitis in Africa. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 96, 242–249. https://doi.org/10.1016/S0035-9203(02)90089-1

Murray, K.A., Olivero, J., Roche, B., Tiedt, S., Guégan, J.-F., 2018. Pathogeography: leveraging the biogeography of human infectious diseases for global health management. Ecography 41, 1411–1427. https://doi.org/10.1111/ecog.03625

Nicolas, P., Chippaux, J.P., Martet, G., 1996. [Epidemic of meningococcal meningitis in Africa in 1996: current data]. Med. Trop. Rev. Corps Sante Colon. 56, 203–204.

Olival, K.J., Daszak, P., 2005. The ecology of emerging neurotropic viruses. J. Neurovirol. 11, 441–446. https://doi.org/10.1080/13550280591002450

Thoelen, I., Lemey, P., Van Der Donck, I., Beuselinck, K., Lindberg, A.M., Van Ranst, M., 2003. Molecular typing and epidemiology of enteroviruses identified from an outbreak of aseptic meningitis in Belgium during the summer of 2000. J. Med. Virol. 70, 420–429. https://doi.org/10.1002/jmv.10412

Tukei, P.M., 1996. Emerging and re-emerging Infectious diseases: a global health threat. Afr. J. Health Sci. 3, 27.

III. ARTICLE 1

An overview of bacterial meningitis epidemics in Africa from 1928 to 2018: a focus on "outside the belt"

Serge Mazamay[1,2#], Neby Diallo[1], Didier Bompangue[3,1], Eric Bokabo[1], Jean-Jacques Muyembe[1], Nadège Taty[1], Tonton Paul Vita[1], Jean-François Guégan[2,5,6] and Hélène Broutin[2,4,7]

[1] Département de Microbiologie, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Democratic Republic of Congo
[2] MIVEGEC, IRD, CNRS, Université de Montpellier, 911 avenue Agropolis, BP 64501, 34394 Montpellier cedex 5, France,
[3] Chrono-Environnement, UMR CNRS 6249 Université de Franche-Comté, Besançon, France
[4] Département de Parasitologie-Mycologie, Faculté de Médecine, Université Cheikh Anta Diop (UCAD), Dakar, Sénégal
[5] ASTRE, INRA, Cirad, Université de Montpellier, Campus international de Baillarguet, 34398 Montpellier Cedex 5, France
[6] oneHEALTH Global Research Programme, FutureEarth programme, Paris, France
[7] Centre de Recherche en Ecologie et Evolution de la Santé (CREES), Montpellier, France.
Corresponding author: sergemazamayiko@gmail.com

ABSTRACT

Background:
Bacterial meningitis occurs worldwide but Africa remains the most affected continent, especially in the "Meningitis belt" that extends from Senegal to Ethiopia. Three main bacteria are responsible for meningitis, i.e., *N. meningitidis* (Nm), *S. pneumoniae* and *H. influenzae* type b. Among Nm, serogroup A used to be responsible for up to 80 to 85% of meningococcal meningitis cases in Africa. Since 2000, other Nm serogroups including W, X and C have also been responsible for epidemics. This overview aims to describe the spatial distribution of meningitis cases and pathogens from 1928 to 2018 in Africa with a focus on the "out of the belt" area, usually unexplored.
Methods:
Based on basic spatio-temporal methods, and a 90-years database of reported suspected meningitis cases and death from the World Health Organization, we used both geographic information system technics and spatio-temporal statistics to identify the major localizations of meningitis epidemics in Africa.
Results:
Bacterial meningitis extends today outside its historical limits of the meningitis or meningitis belt. Since the introduction of MenAfrivac vaccine in 2010, there as been a dramatic decrease in NmA cases while other pathogens including *N. meningitidis* W (NmW), *N. meningitidis* C (NmC) and *Streptococcus pneumoniae* have become more prevalent reflecting a greater diversity of bacterial strains causing meningitis epidemics in Africa.
Conclusion:
Meningitis remains a major public health problem in Africa. Formerly concentrated in the region of the meningitis belt with sub-Saharan and Sudanian environmental conditions, this disease extends today outside these historical limits to reach more forested regions in the central parts of the continent. With global environmental changes and massive vaccination targeting an unique serogroup, an epidemiological transition of bacterial meningitis is ongoing, requiring a better consideration of the etiological nature of the responsible agents.

Key words: Meningitis, epidemics, epidemiology, pathogens, time-series, spatial analysis, in- and outside the meningitis belt.

Backgrounds

Bacterial meningitis affects all countries of the world but mainly Africa, especially the "Meningitis belt" that extends from Senegal near the Atlantic coast to Ethiopia and Somalia. At least 1.2 million cases of bacterial meningitis are estimated to occur every year, 135,000 of which are fatal – of these, ~500,000 and ~50,000 respectively are caused by meningococci with great heterogeneity in epidemiological pattern observed between different countries (Verma and Khanna, 2012). Even when the disease is diagnosed early and adequate treatment is started, 8–15% of patients die, often within 24 to 48 hours after the onset of symptoms (WHO, 2018).

Three main bacterium groups are responsible for causing meningitis, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b and *Neisseria meningitidis* most likely to cause major epidemics of CSM (WHO, 1998). Historically, *N. meningitidis* (Nm) Serogroup A has been responsible for 80 to 85% of meningococcal meningitis cases in the meningitis belt (WHO, 1998; Molesworth *et al.*, 2002 ; Bertherat *et al*., 2002 ; Alonso *et al*., 2006 ; Boisier *et al*., 2007; Delrieu *et al*., 2011 ; Sidikou *et al*., 2016).

Within the traditional meningitis belt, major epidemics occur every 5 to 12 years, with an attack rate of up to 1,000 cases per 100,000 individuals (Broutin *et al*., 2007). Research studies carried out at the interface between epidemiology and climatology since the mid-twentieth century have demonstrated the existence of a strong seasonal pattern of epidemics, which occur during the dry season (Lapeyssonnie, 1963 ; Greenwood *et al*., 1987 ; Cheesbrough *et al*., 1995 ; Besancenot *et al*., 1997 ; Greenwood, 1999 ; Broutin *et al*., 2007b ; Martiny *et al*., 2012a ; Sultan *et al*., 2005) i.e., from January to April. During this season, the dry winds of the Harmattan blow in Western Africa, carriers of dust and sand particles, and may irritate the mucous membranes of the upper respiratory tract, promoting the development of these bacterial infections (Mueller and Gessner, 2010 ; Agier *et al.*, 2013 ; Jusot *et al*., 2017).

The management of bacterial meningitis is both preventive (vaccines) and curative (antibiotics). Among the vaccines there are polysaccharides and conjugated polysaccharide vaccines, including monovalent NmA, bivalent NmA and C, trivalent NmA, C and W, quadrivalent NmA, C, Y and W, the conjugated vaccine Meningococcal NmC and the Nm serogroup B vaccines (Russo, 2014 ; Crum-Cianflone and Sullivan, 2016 ; WHO, 2018).The recommended antibiotics are penicillin, ampicillin, chloramphenicol and ceftriaxone in monotherapy, especially in low-income countries (Kumar and Verma, 1993 ; Van de Beek *et al*., 2016 ; WHO, 2018).

The conjugate vaccine MenAfriVac was developed rapidly and has been deployed extensively since 2010 in all countries of the belt, with the goal of protecting populations against the most prevalent meningococcal meningitis serogroup (WHO, 2015 ; LaForce *et al*., 2018). Vaccination campaigns have been a great success particularly in Burkina Faso, Mali and Niger in 2010. Nearly 20 million people aged 1 to 29 years were vaccinated during these campaigns and the following epidemic season showed a dramatic reduction of Nm serogroup A cases (Trotter *et al*., 2017). However, after the introduction of the MenAfrivac vaccine, other bacterial strains such as NmW and NmC have been responsible for epidemics with a very high lethality rate. In addition, some epidemics of meningitis have been shown to occur with irregular cycles within some countries of the belt (Sidikou *et al*., 2016 ; Kwambana-Adams *et al*., 2018), suggesting that vaccine campaigns could have affected the spatio-

temporal dynamics of meningitis or that ecological or evolutionary interferences could happen between the different bacterial strains causing meningitis.
At the same time, several other African countries outside the belt have faced sporadic cases significant epidemics of meningitis (Luo *et al*., 1998 ; Ceyhan *et al*., 2012 ; WHO, 2019). A possible extension of the African meningitis belt to other African territories has raised the possibility that it may become necessary to extend vaccination programs beyond the previously targeted countries.
In this study based on a 90-year time-series of suspected meningitis cases and death reported in 53 states in Africa by the World Health Organization (WHO), we provide spatio-temporal analyses of continent-wide meningitis epidemics in order to characterize the existence of spatio-temporal patterns. Data with pathogen identification is also available. Our work has allowed us to extract several important conclusions about the circulation of meningitis pathogens and their recent spread continent-wide, and to propose recommendations for the surveillance and control of these infections in Africa.

MATERIALS AND METHODS

Study area

With its 53 independent countries and a population of approximately 1,216 billion of people with a density of 40 inhabitants per km², Africa is currently considered to be the second largest and most populated continent after Asia (United Nations, 2015).
The topography of the continent is dominated by uplands cut in hard rocks and often lined with cliffs. The majority of the uplands are triangular in shape that can reach a height of 1500 m. There are also plains and higher mountains which are mainly concentrated in the eastern part of the continent.
The climate is determined by the crossing of the Equator and the Tropics. There are four types of climate: 1) The *equatorial climate* (around the equator) with two varieties, a humid variety in the center and the west (1500 mm to over 2000 mm of water per year) and a drier variant in the east (rainfall less than 1mm); 2) *The tropical climate* (between the tropics, except the equatorial zone) with two varieties, a wet variety (1200 to 1500 mm of rainfall per year) with 3 to 6 months of dry season and a dry variety (between 500 to 1200 mm of rain per year) with 6 to 9 months of dry season; 3) *The desert climate* (north of the Tropics) with less than 200 mm of rain a year; and 4) *The Mediterranean climate* at the top and bottom of the continent, with an average of 700 mm of water per year.
Each climate has a characteristic type of vegetation or biome. The equatorial climate is characterized by a dense forest, a fauna and a developed flora, the vegetation of the tropical climate is distinguished from the others by the quasi-absence of forest or presence of the savannah or savannah-like ecosystems while that of the Mediterranean climate, by pine forests, scrubland and chaparral, and the desert climate by a dry savannah (Chudeau, 1916 ; Obiero and Onyando, 2013). Meningitis has been associated with the sub-Saharan and Sudanian, desert-like and dry-savannah, environments, thus suggesting that bacterial meningitis is associated with the environmental conditions prevailing in those types of ecosystems (Molesworth *et al*., 2003 ; Cuevas *et al*., 2007).
In the context of public health actions related to bacterial meningitis, the epidemiological surveillance currently carried out in sub-Saharan and Sudanian Africa in general and more particularly in the countries of the meningitis belt has the ultimate goal of contributing to reducing morbidity and mortality linked to these infections. By strengthening the health surveillance system all over the 53 African countries, and not only countries belonging to the meningitis belt, we can improve the regional capacities to fight against this severe disease (WHO, 2000).

Epidemiological data

We collected epidemiological data for 53 african countries from two different sources:

- Data from passive surveillance

We collected the annually numbers of suspected cases and deaths due to meningitis reported during the meningitis epidemics periods from the different national health systems to WHO using the different following official websites:

Iris/who/int (Weekly Epidemiological Record 1930)

https://apps.who.int/iris/handle/10665/72037

https://www.who.int/csr/don/archive/disease/meningococcal_disease/en/

http://www.who.int/gho/epidemic_diseases/meningitis/epidemic_districts_text/en/

http://www.safetravel.ch/safetravel2/servlet/ch.ofac.wv.wv203j.pages.Wv203ActualitesCtrl?action=afficheDetail&refActu=000437.

We obtained data on suspected cases and deaths of meningitis between 1928 and 2018, as defined according to WHO guidelines (WHO, 2001) at the health area spatial scale in the different countries. We also collected additional data from previous research on meningitis epidemics in Africa from 1996 to 2006 (Kante, 2008). These data are freely available and accessible at: http://promedmail.chip./mailman/listinfo/promed and http://www.flutrackers.com/forum et).

- Data from laboratory analysis (*confirmed cases*)

We obtained the database of confirmed cases from 1928 to 2017 in Africa from WHO, which presents the information about all Cerebrospinal fluid (CSF) samples received for meningitis diagnosis, including the date of sampling, number of positive samples, the pathogen identified by latex test, culture or polymerase chain reaction (PCR). Due to the lack of data precision, only data from the years 2000 to 2017 were used in the present review. All data were collected on the WHO website at Iris/who/int and https://www.who.int/csr/don/archive/disease/meningococcal_disease/en/).

Shapefile data

Issued from WHO logiciel Healthmapper®.

Data analysis

Spatial analyses of meningitis cases were performed with the softwares QGIS 2.14 (QGIS project, 2013) and Excel®.

- **Graphics**: Annual evolution of meningitis cases and deaths was performed with data from 1928 to 2018, using the Excel® software.
- **Development of thematic maps:** Maps showing cases distribution in Africa (meningitis belt or outside the belt) from 1928 to 2018 by states were performed using QGIS, using base maps extracted from Healthmapper® software produced by WHO. States with the highest attack rates ≥ 100, 000 cases were considered to be the most affected by this infection.

We also developed maps showing the different pathogen spatial distribution according to positive meningitis samples collected in Africa from 2000 to 2017 (see above) by states, and performed using QGIS, using base maps extracted from Healthmapper® software produced by WHO. Annual time-series of meningitis and death cases we also studied using the software Stata ver. 14 ®.

RESULTS

From 1928 to 2018, 2 628 283 cases including 151 808 deaths were reported to WHO-AFRO in the 53 African countries during the meningitis epidemics period, with a mean case-fatality rate of 5.7%. The highest case numbers were reported in 1996 (184 487cases) associated with

high mortality (see Figure 1 and 2). That epidemic wave represents the most important meningitis epidemics in the belt that initiated the project of development of a specific meningitis vaccine for Africa. The mean annual incidence of meningitis cases in Africa from 1928 to 2018 was 216 per 100, 000 inhabitants (SD ±14.8). Regarding the 20 countries in the meningitis belt, Nigeria recorded the highest number of cases (552821 cases, 21%) during this study period followed by Soudan (359434 cases, 13.6 %), Burkina Faso (359346 cases, 13.6 %) and Niger (344794 cases, 13.1 %) (Figure 3-a).
Since 1960,s cases are largely notified in Out-of-the-belt areas, Ghana recorded the highest number of cases (70 508 cases, 2.6 %) followed by the Democratic Republic of Congo (66 741 cases, 2.5 %) and Egypt (40 014 cases, 1.5%) (Figure 3-b).
The last large epidemics was in 2009 and followed by the massive implementation of MenAfriVac in all countries of the Belt et some outside the belt.

Spatial dynamic trends (1928 to 2018)

The spatial distribution of meningitis epidemics from 1928 to 2018, illustrated through 10-years period of time (see Figure 4), shows several important spatial trends. During the 1970s to the 1990s, meningitis epidemics were distributed widely on the African continent, with almost all the countries of the continent reporting cases. Towards the end of the 1990s and from the 2000s, meningitis epidemics appeared to decline in the south of the continent and in Northern Africa (see Figure 4). From an epidemic point of view, the 1970s to the present show a near-universal distribution of major epidemics, with the late 1980s and 1990s showing the greatest outbreaks of major meningitis epidemics. From the 2000s until now, epidemics seem less important and concentrated in the upper meningitis belt and central part of the continent (Figure 4). From 2008 to now, Tanzania, DRC and Burundi located outside-the-belt are currently the countries reporting an important burden of meningitis cases (42857/254327 cases or 16. 9%).

Laboratory confirmation

CSF isolates

The distribution of 11,585 positive CSF samples is shown in Table 1. *N. meningitidis* accounted for 66.87 % of the total of meningitis cases from 2000 to 2017. During this period *S. pneumoniae* and *H. influenzae* represented 27.51 % of cases and other pathogens account for 5.35 % of all meningitis cases only. 30 CSF samples which had Gram strains compatible with *N. meningitidis* but with no growth on culture, and in which PCR was not done represented 0.26 % for the period 2000 to 2017. Overall, meningitis cases were highly dominated by *N. meningitidis* (different strains) over the period, with Nm strains C and W dominating in terms of confirmed cases.

Temporal distribution of bacterial meningitis agents

Since 2010, corresponding to the progressive introduction of MenAfrivac vaccine in Africa, there has been a downward trend in notifications of *N. meningitidis* strain A (NmA). *N. meningitidis* W (NmW), *N. meningitidis* C (NmC) and *Streptococcus pneumoniae*, increased from 2010. The NmC strain showed a peak of case notifications between 2015 and 2017, and thus appears to have significantly increased in occurrence in Africa following the introduction of MenAfriVac. The strain of *S. pneumoniae*, for its part, also seems to be increasing in Africa and experienced a peak of case notifications in 2016 and in 2017 (Figure 5).

Spatial distribution of bacterial meningitis agents

Between 2000-2017, it is evidenced that Western African countries, particularly Niger, Nigeria and Burkina Faso (three countries of the meningitis belt) and a country in Eastern Africa, i.e., Burundi and one central Africa ie. DRC, located outside the belt, experienced a greater diversity of bacterial strains causing meningitis. Six distinct species or groups for Niger (NmA, NmC,Nm W, NmX, *S. pneumoniae* and *H. influenzae*), 6 for Burkina Faso (NmA, NmW, NmC, NmX, *S. pneumoniae* and *H. influenzae*), 6 for Burundi (NmA, NmW, NmC, NmX, *S. pneumoniae* and *H. influenzae*), 5 for Nigeria (NmA, NmW, NmC, *S. pneumoniae* and *H. influenzae*), and 5 strains for DRC (NmA, NmW, NmC, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*). Specifically, these four African countries appear today as an important cradle for the circulation of co-existing strains of bacteria causing meningitis (Figures 6 and 7). The differences observed in the spatial distribution of pathogen strains as listed on Figures 5 and 6 and the spatial distribution of meningitis cases (see Figure 4) corresponds to a significant absence of clinical identification for a very large number of situations and countries.

DISCUSSION

Meningitis, in its epidemic phases, has strongly affected Africa since the XIXth century (Djohy *et al*., 2015 ; Greenwood, 1999). Meningitis outbreaks occurred well before modern times and African communities must have suffered from severe epidemics of meningitis in the past. However, the first censuses of meningitis cases date from this time, i.e., 1909 in West coast of Africa (WHO, 1998). Meningitis epidemics usually affect countries in sub-Saharan and Sudanian Africa grouped under the so-called "African meningitis belt" (or Lapeyssonnie belt, named after the French military medical doctor who described it in 1960) (Lapeyssonnie, 1963 ; García-Pando *et al*., 2014 ; Djohy *et al*., 2015).

Known as a characteristic infectious disease of the Sahelo-Sudanian region in Africa, punctuated by the breath of Harmattan winds (WHO, 1998 ; Chippaux *et al*., 2002 ; Yaka *et al*., 2008 ; Trzaska, 2011), the persistence of long dry seasons and the effect of desert aerosols made of dust and sand particles are environmental and ecological determinants that have been put forward to explain epidemic development phases of meningitis epidemics in the belt (Sultan *et al*., 2005 ; Philippon *et al*., 2009 ; Agier *et al*., 2012 ; Martiny and Chiapello, 2013 ; García-Pando *et al*., 2014a ; Paireau *et al*., 2014 ; Woringer *et al*., 2018).

Since 1905, there has been a multiplication of meningitis epidemics in Africa, but also in countries outside the traditional so-called meningitis belt, often located in remoted regions of Africa (East, Central and South), and which were not referenced as centers of meningitis notifications before. This continent-wide spread of meningitis confirms its status as an emerging or re-emerging infectious disease (EID) in Africa (Greenwood, 1999) although it is not fully classified as such, and a neglected tropical disease (NTD) due to the less health consideration currently made for countries outside-the-belt (the present work).

The epidemics of bacterial meningitis reported outside the belt inevitably have not been well studied. A lack of international recognition today of the existence of important meningitis epidemics outside its well-known historical spatial distribution.

Despite some limitations on the completeness of data especially on aetiology used in this review paper which is known to suffer from underreporting and potential sampling biases (Doyle *et al*., 2002) that can be improved in subsequent studies, this first synthesis on bacterial meningitis on the African continent for a long period not only makes it possible to

contribute to the knowledge of meningitis burden and patterns in Africa but especially to highlight the often-emerging and still neglected hypothesis of a spatial and progressive trend towards the gradual "out-of-the-belt" widening of the actual distribution area of meningitis epidemics in Africa (Molesworth *et al*., 2002 ; Chippaux *et al*., 2002). Through our overview study, we have been able to highlight a steady increase of meningitis epidemics on the African continent during the twentieth century, with a very large majority of African countries being affected and being actually out of the radar of international public health programs.

Year-1996 represents the period of time in which Africa experienced the highest number of cases of bacterial meningitis, with a threshold reached of 180,000 cases (Agier *et al*., 2017). This makes it not only an emerging or re-emerging disease but also one of the most worrying infections for the health of African citizens today.

On the basis of the cases reported by the different countries located outside the African meningitis belt, our work highlights that three countries, Ghana, the Democratic Republic of Congo and Egypt, constitute during the twentieth century the most affected countries by meningitis epidemics in this new extension outside-the-belt zone. To a lesser extent, Tanzania and Burundi may also constitute two important countries to be systematically surveyed and diagnosed for these types of bacterial infections.

Although the geographic spread of meningitis epidemics outside the meningitis belt is convincing, the regions located inside the belt still stay the most affected. Indeed, more than three quarters of the cases of bacterial meningitis reported in Africa from 1928 to 2018, or 84.8%, still occur in the meningitis belt (Molesworth *et al*., 2002 ; Alonso *et al*., 2006 ; Savory *et al*., 2006). This constitutes a rationale for still accepting the existence of the meningitis belt between the parallels 10°N and 15°N. Nevertheless, accepting that meningitis is today spreading all over the African continent, and particularly in Central and Eastern Africa should be accepted as a regional and international health priority.

Two hypotheses could account for geographic extension of meningitis epidemics outside the meningeal belt. The first hypothesis concerns the links that exist between the current climatic disturbances and their consequences on African ecosystems, and consequently on the most incriminated bacterium *N. meningitidis* and its adaptation to new environmental contexts favorable for its development and spread (Patz and Olson, 2006 ; Patz *et al*., 2008 ; Abdussalam *et al*., 2014 ; Sintayehu, 2018 ; Demissew and Mikissa, 2018). The second is an anthropogenic hypothesis related to the continuous and accelerated deforestation and fragmentation of tropical rainforest areas in Central Africa for half a century, notably in Africa's central basin, and which is adjacent to forested regions of Southern Africa. These important large-scale environmental perturbations would cause an immense corridor for the circulation and spread of germs responsible for infectious diseases including meningitis (Wilcox and Ellis, 2006 ; Lindahl and Grace, 2015 ; Guégan *et al*., 2018 ; Guégan *et al*. 2019). This has been particularly well documented recently with the example of the tropical infectious disease Buruli ulcer caused by Mycobacterium ulcerans, which is benefitting from man-made deforested landscapes to proliferate and cause new infections (Morris *et al*., 2016). A third hypothesis concerns the lack of assistance and the strengthening of sanitary capacities to fight against meningitis, despite the fantastic progress that has been made in recent years (Zunt *et al*., 2018).

A total of 2628283 cases and 151808 deaths caused by meningitis were reported by 53 African countries from 1928 to 2018, which places meningitis as the leading bacterial cause of morbidity and mortality in children by its importance and severity on the African continent (Peltola, 2001).

The average lethality rate of 5.7% over the period covered by our own work (1928-2018) indicates that this infectious disease is still a scourge for many African populations. We estimate that this average rate is very heterogeneous from one region of Africa to another, and

is very probably underestimated, particularly in view of the weakness in the completeness of the current recorded data, itself dependent on precariousness of surveillance systems in some areas, and the inherent difficulties to proceed to clinical and laboratory confirmations (WHO, 2005).

The diversity of bacterial strains and species responsible for meningitis epidemics in Africa is another important explanatory factor for the uncertainty surrounding lethality. Indeed, in a study of the meningitis epidemics of the meningeal belt published in 2002, Chippaux and his collaborators showed that lethality due to meningitis varies according to bacterial strains (Chippaux *et al*., 2002). According to WHO estimates, the lethality of meningitis caused by *N. meningitidis* serogroup A is 5 to 10% (WHO, 2018) but the estimated lethality for other strains is still absolutely unclear. The high frequency of *N. meningitidis* A may also explain why it is the most studied strain to date, and the one that remains the most representative of the symptoms responsible for meningitis (Hart and Cuevas, 1997).

Since the massive introduction of meningococcal serogroup A conjugate vaccine (MenAfriVac) in 2010, a transitional change in the epidemiology of meningitis epidemics in Africa has occurred as illustrated in the present work, with a dramatic decrease in the number of outbreaks caused by *N. meningitidis* serogroup A (Lingani *et al*., 2015). This decrease is particularly marked in some countries, for example in the case of Niger, Western Africa where NmA serogroup has disappeared while serogroups NmC, NmX, and NmW are now responsible for recurrent epidemics in that country.

Our study from 1928 to 2018 indicates that since 2010 a downward trend in the reporting of *N. meningitidis* strains of serogroup A has begun. With the largest case peak in 2010, strain NmC was the most common from 2015 to 2017 in Africa. The NmW strain coexisted with the latter from 2010 to 2012. The bacterial species *S. pneumoniae* was also prevalent in 2016, and in 2017 the strain NmX was responsible for a large case peak. The increasing trend of other strains of meningitis (other than NmA) is currently worrying (Boisier *et al*., 2007), in particular because it seems that the elimination of NmA by vaccination leads to its almost immediate replacement in human populations by other bacterial strains, as in an ecological process of occupation of ecological niches rendered empty or the existence of ecological interference and competition across bacterial strains. Increased surveillance of multiple serogroups throughout the African region is absolutely necessary, as well as consideration of vaccination with combination vaccines rather than just using a single strain as is currently the case against Nm A (Funk *et al*., 2014). Definitely this constitutes a priority challenge in the future to control these meningitis multi-strain infections if we want to decrease the burden due to this type of bacterial diseases in Africa in the near future.

CONCLUSION

The present study has shown that the burden of meningitis is still high in Africa today, and progress in control is significantly lower than for other vaccine-preventable diseases (Feikin *et al*., 2014 ; Mihigo *et al*., 2018 ; Zunt *et al*., 2018). Special attention needs to be paid to the development of vaccines with wider coverage against the different pathogens responsible for meningitis epidemics. Efforts should be made to make these vaccines available to the health services in the most affected countries, to increase people's acceptance of these vaccines, and finally to improve access to diagnostics and treatment in case of outbreaks (Zunt *et al*., 2018). Meningitis remains a major public health problem in Africa. Formerly concentrated in the region of the meningitis belt with desert or sub-desert climates, this disease extends today outside these historical limits to reach forested regions in the heart of Africa. With environmental changes undergoing today, an epidemiological transition of meningitis appears to be taking place, requiring a better consideration of the etiological nature of the

responsible agents, coupled with cross-cutting and integrative studies on the ecology and the evolution of the transmission of these African outbreaks. The challenges are many, certainly difficult, but by associating different disciplines and adopting an approach of ecology and evolution of health, the so-called One Health and Ecohealth approaches; we will better understand the different determinants responsible for the maintenance and the epidemic propagation of meningitis and diseases like Ebola virus disease, measles and others epidemic infections in Africa. Inside-the-belt still is definitely true, but the international health community should be aware that bacterial meningitis has progressively reached regions outside-the-belt.

Author's contributions: SM, ND and DB equally contributed in study design, data collection, analyses and interpretation, and writing paper. EB participated to the statistical analyses and interpretation, and the writing of the paper. NT participated to the statistical analyses and interpretation. TPV participated to the statistical analyses and interpretation. HB participated to the study design, data analyses and interpretation, and the writing of the paper. JJM participated to the study design. JFG participated to the study design, data analyses and interpretation, and the writing of the paper.

Ethics approval and consent to participate: This research was not considered human subjects research. Therefore, consultation of an ethics committee and consent to participate is not required.

Consent for publication: Not applicable.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Acknowledgments
Authors thank members of URF-ECMI (Training and Research Unit in Ecology of infectious diseases, Medicine Faculty, University of Kinshasa, DRC) for data entry and librarian at the WHO office in Brazzaville. We thank Brian Greenwood for his comments on the paper.

Fundings
The study was funding by the NGO « Organisation pour le Développement Durable de Mai-ndombe » (NGO ODDM), the URF-ECMI (Training and Research Unit in Ecology of infectious diseases, Medicine Faculty, University of Kinshasa, DRC) and IRD/MIVEGEC, UMR CNRS IRD UM, Montpellier, France. JFG is supported by an "Investissement d'Avenir" managed by Agence Nationale de la Recherche (LABEX CEBA: ANR-10-LABX-25-01), and is also supported by Institut de recherche pour le développement (IRD), Institut national de la recherche agronomique (INRA), Université de Montpellier and Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP).

REFERENCES

Abdussalam, A.F., Monaghan, A.J., Steinhoff, D.F., Dukic, V.M., Hayden, M.H., Hopson, T.M., Thornes, J.E., Leckebusch, G.C., 2014. The Impact of Climate Change on Meningitis in Northwest Nigeria: An Assessment Using CMIP5 Climate Model Simulations. Weather Clim. Soc. 6, 371–379. https://doi.org/10.1175/WCAS-D-13-00068.1

Agier, L., Deroubaix, A., Martiny, N., Yaka, P., Djibo, A., Broutin, H., 2013. Seasonality of meningitis in Africa and climate forcing: aerosols stand out. J. R. Soc. Interface 10. https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0814

Agier, L., Martiny, N., Thiongane, O., Mueller, J.E., Paireau, J., Watkins, E.R., Irving, T.J., Koutangni, T., Broutin, H., 2017. Towards understanding the epidemiology of Neisseria meningitidis in the African meningitis belt: a multi-disciplinary overview. Int. J. Infect. Dis. 54, 103–112. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.032

Alonso et al., J.-M., 2006. Ceinture africaine de la méningite : de la génomique aux stratégies de surveillance, de lutte et de prévention. Bull Soc Pathol Exot 5.

Bertherat, E., Yada, A., Djingarey, M.H., Koumare, B., 2002. [First major epidemic caused by Neisseria meningitidis serogroup W135 in Africa?]. Med. Trop. Rev. Corps Sante Colon. 62, 301–304.

Besancenot, J.P., Boko, M., Oke, P.C., 1997. Weather conditions and cerebrospinal meningitis in Benin (gulf of Guinea, West Africa) 9.

Boisier, P., Maïnassara, H.B., Sidikou, F., Djibo, S., Kairo, K.K., Chanteau, S., 2007. Case-fatality ratio of bacterial meningitis in the African meningitis belt: We can do better. Vaccine 25, A24–A29. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.036

Broutin, H., Philippon, S., Constantin de Magny, G., Courel, M.-F., Sultan, B., Guégan, J.-F., 2007. Comparative study of meningitis dynamics across nine African countries: a global perspective. Int. J. Health Geogr. 6, 29. https://doi.org/10.1186/1476-072X-6-29

Ceyhan, M., Anis, S., Htun-Myint, L., Pawinski, R., Soriano-Gabarró, M., Vyse, A., 2012. Meningococcal disease in the Middle East and North Africa: an important public health consideration that requires further attention. Int. J. Infect. Dis. 16, e574–e582. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.03.011

Cheesbrough, J.S., Morse, A.P., Green, S.D., 1995. Meningococcal meningitis and carriage in western Zaire: a hypoendemic zone related to climate? Epidemiol. Infect. 114, 75–92.

Chippaux, J.-P., Debois, H., Saliou, P., 2002. Revue critique des stratégies de contrôle des épidémies de méningite à méningocoque en Afrique subsaharienne. Bull. Société Pathol. Exot. 94, 37–44.

Chudeau, 1916. Annales de Géographie, t. 25, n°138, 1916. 25.

Crum-Cianflone, N., Sullivan, E., 2016. Meningococcal Vaccinations. Infect. Dis. Ther. 5, 89–112. https://doi.org/10.1007/s40121-016-0107-0

Cuevas, L.E., Jeanne, I., Molesworth, A., Bell, M., Savory, E.C., Connor, S.J., Thomson, M.C., 2007. Risk mapping and early warning systems for the control of meningitis in Africa. Vaccine, Meningococcal Meningitis in the African Meningitis Belt: Epidemiology and Vaccines 25, A12–A17. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.034

Delrieu, I., Yaro, S., Tamekloé, T.A.S., Njanpop-Lafourcade, B.-M., Tall, H., Jaillard, P., Ouedraogo, M.S., Badziklou, K., Sanou, O., Drabo, A., Gessner, B.D., Kambou, J.L., Mueller, J.E., 2011. Emergence of Epidemic Neisseria meningitidis Serogroup X Meningitis in Togo and Burkina Faso. PLoS ONE 6. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019513

Demissew, S., Mikissa, J.-B., 2018. MEMBERS OF THE MANAGEMENT COMMITTEE WHO PROVIDED GUIDANCE FOR THE PRODUCTION OF THIS ASSESSMENT: 52.

Djohy, G., Edja, A.H., Djohy, M.S., 2015. Représentations populaires de la méningite épidémique dans un contexte de changement climatique au Nord-Bénin. Sci. Soc. Sante Vol. 33, 47–74.

Doyle, T.J., Glynn, M.K., Groseclose, S.L., 2002. Completeness of notifiable infectious disease reporting in the United States: an analytical literature review. Am. J. Epidemiol. 155, 866–874. https://doi.org/10.1093/aje/155.9.866

Feikin, D.R., Scott, J.A.G., Gessner, B.D., 2014. Use of vaccines as probes to define disease burden. The Lancet 383, 1762–1770. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61682-7

Funk, A., Uadiale, K., Kamau, C., Caugant, D.A., Ango, U., Greig, J., 2014. Sequential outbreaks due to a new strain of Neisseria meningitidis serogroup C in northern Nigeria, 2013-14. PLoS Curr. 6. https://doi.org/10.1371/currents.outbreaks.b50c2aaf1032b3ccade0fca0b63ee518

García-Pando, C.P., Stanton, M.C., Diggle, P.J., Trzaska, S., Miller, R.L., Perlwitz, J.P., Baldasano, J.M., Cuevas, E., Ceccato, P., Yaka, P., Thomson, M.C., 2014a. Soil Dust Aerosols and Wind as Predictors of Seasonal Meningitis Incidence in Niger. Environ. Health Perspect. 122, 679–686. https://doi.org/10.1289/ehp.1306640

García-Pando, C.P., Thomson, M.C., Stanton, M.C., Diggle, P.J., Hopson, T., Pandya, R., Miller, R.L., Hugonnet, S., 2014b. Meningitis and climate: from science to practice. Earth Perspect. 1, 14. https://doi.org/10.1186/2194-6434-1-14

Greenwood, B., 1999. Meningococcal meningitis in Africa. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 93, 341–353. https://doi.org/10.1016/S0035-9203(99)90106-2

Greenwood, B.M., Greenwood, A.M., Bradley, A.K., Williams, K., Hassan-King, M., Shenton, F.C., Wall, R.A., Hayes, R.J., 1987. Factors influencing susceptibility to meningococcal disease during an epidemic in The Gambia, West Africa. J. Infect. 14, 167–184. https://doi.org/10.1016/S0163-4453(87)92052-4

Guégan, J.-F., Thoisy, B.D., Ayouba, A., Cappelle, J., 2018. Forêts tropicales, changements d'usage des sols et risques infectieux émergents 22.

Hart, C.A., Cuevas, L.E., 1997. Meningococcal disease in Africa. Ann. Trop. Med. Parasitol. 91, 777–785. https://doi.org/10.1080/00034989760536

Jusot, J.-F., Neill, D.R., Waters, E.M., Bangert, M., Collins, M., Bricio Moreno, L., Lawan, K.G., Moussa, M.M., Dearing, E., Everett, D.B., Collard, J.-M., Kadioglu, A., 2017. Airborne dust and high temperatures are risk factors for invasive bacterial disease. J. Allergy Clin. Immunol. 139, 977-986.e2. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.062

Kumar, P., Verma, I.C., 1993. Antibiotic therapy for bacterial meningitis in children in developing countries. Bull. World Health Organ. 71, 183–188.

Kwambana-Adams, B.A., Amaza, R.C., Okoi, C., Rabiu, M., Worwui, A., Foster-Nyarko, E., Ebruke, B., Sesay, A.K., Senghore, M., Umar, A.S., Usman, R., Atiku, A., Abdullahi, G., Buhari, Y., Sani, R., Bako, H.U., Abdullahi, B., Yarima, A.I., Sikiru, B., Moses, A.O., Popoola, M.O., Ekeng, E., Olayinka, A., Mba, N., Kankia, A., Mamadu, I.N., Okudo, I., Stephen, M., Ronveaux, O., Busuttil, J., Mwenda, J.M., Abdulaziz, M., Gummi, S.A., Adedeji, A., Bita, A., Omar, L., Djingarey, M.H., Alemu, W., D'Alessandro, U., Ihekweazu, C., Antonio, M., 2018. Meningococcus serogroup C clonal complex ST-10217 outbreak in Zamfara State, Northern Nigeria. Sci. Rep. 8. https://doi.org/10.1038/s41598-018-32475-2

LaForce, F.M., Djingarey, M., Viviani, S., Preziosi, M.-P., 2018. Successful African introduction of a new Group A meningococcal conjugate vaccine: Future challenges and next steps. Hum. Vaccines Immunother. 14, 1098–1102. https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1378841

Lapeyssonnie, L., 1963. La méningite cérébrospinale en Afrique. Bull. World Health Organ. V 28 Suppl.

Lindahl, J.F., Grace, D., 2015. The consequences of human actions on risks for infectious diseases: a review. Infect. Ecol. Epidemiol. 5. https://doi.org/10.3402/iee.v5.30048

Lingani, C., Bergeron-Caron, C., Stuart, J.M., Fernandez, K., Djingarey, M.H., Ronveaux, O., Schnitzler, J.C., Perea, W.A., 2015. Meningococcal Meningitis Surveillance in the African Meningitis Belt, 2004-2013. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 61 Suppl 5, S410-415. https://doi.org/10.1093/cid/civ597

Luo, N., Perera, C., Holton, J., Ayles, H., Zumla, A., 1998. Spread of Neisseria meningitidis Group A Clone II1-1Meningitis Epidemic into Zambia 3.

Martiny, N., Chiapello, I., 2013. Assessments for the impact of mineral dust on the meningitis incidence in West Africa. Atmos. Environ. 70, 245–253. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2013.01.016

Martiny, N., Dessay, N., Yaka, P., Toure, O., Sultan, B., Rebaudet, S., Broutin, H., Piarroux, R., Chiapello, I., Sagara, I., Fontaine, B., Sissoko, M., Jeanne, I., Doumbo, O.K., Gaudart, J., 2012. Le climat, un facteur de risque pour la santé en Afrique de l'Ouest. La Météorologie 73–79. https://doi.org/10.4267/2042/48135

Mihigo, R., Okeibunor, J., Masresha, B., Mkanda, P., Poy, A., Zawaira, F., Cabore, J., 2018. IMMUNIZATION AND VACCINE DEVELOPMENT: Progress towards High and Equitable Immunization Coverage in the Africa Region. J. Immunol. Sci. Suppl, 1–9.

Molesworth, A.M., Cuevas, L.E., Connor, S.J., Morse, A.P., Thomson, M.C., 2003. Environmental Risk and Meningitis Epidemics in Africa. Emerg. Infect. Dis. 9, 1287. https://doi.org/10.3201/eid0910.030182

Molesworth, A.M., Thomson, M.C., Connor, S.J., Cresswell, M.P., Morse, A.P., Shears, P., Hart, C.A., Cuevas, L.E., 2002. Where is the meningitis belt? Defining an area at risk of epidemic meningitis in Africa. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 96, 242–249. https://doi.org/10.1016/S0035-9203(02)90089-1

Morris, A.L., Guégan, J.-F., Andreou, D., Marsollier, L., Carolan, K., Le Croller, M., Sanhueza, D., Gozlan, R.E., 2016. Deforestation-driven food-web collapse linked to emerging tropical infectious disease, Mycobacterium ulcerans. Sci. Adv. 2. https://doi.org/10.1126/sciadv.1600387

Mueller, J.E., Gessner, B.D., 2010. A hypothetical explanatory model for meningococcal meningitis in the African meningitis belt. Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis. 14, e553-559. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.08.013

Obiero, J., Onyando, J., 2013. Climate, in: Developments in Earth Surface Processes. pp. 39–50. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59559-1.00005-0

Paireau, J., Ma?nassara, H.B., Jusot, J.-F., Collard, J.-M., Idi, I., Moulia-Pelat, J.-P., Mueller, J.E., 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, e2899. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002899

Patz, J.A., Olson, S.H., 2006. Climate change and health: global to local influences on disease risk. Ann. Trop. Med. Parasitol. 100, 535–549. https://doi.org/10.1179/136485906X97426

Patz, J.A., Olson, S.H., Uejio, C.K., Gibbs, H.K., 2008. Disease Emergence from Global Climate and Land Use Change. Med. Clin. North Am., New and Emerging Infectious Diseases 92, 1473–1491. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2008.07.007

Peltola, H., 2001. Burden of Meningitis and Other Severe Bacterial Infections of Children in Africa: Implications for Prevention. Clin. Infect. Dis. 32, 64–75. https://doi.org/10.1086/317534

Philippon, S., Broutin, H., Constantin de Magny, G., Toure, K., Diakite, C.H., Fourquet, N., Courel, M.-F., Sultan, B., Guégan, J.-F., 2009. Meningococcal meningitis in Mali: a long-term study of persistence and spread. Int. J. Infect. Dis. 13, 103–109. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.05.1223

Russo, R., 2014. A new meningococcal B vaccine. Ital. J. Pediatr. 40, A2. https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-S1-A2

SAVORY, E.C., CUEVAS, L.E., YASSIN, M.A., HART, C.A., MOLESWORTH, A.M., THOMSON, M.C., 2006. Evaluation of the meningitis epidemics risk model in Africa. Epidemiol. Infect. 134, 1047–1051. https://doi.org/10.1017/S0950268806005929

Sidikou, F., Zaneidou, M., Alkassoum, I., Schwartz, S., Issaka, B., Obama, R., Lingani, C., Tate, A., Ake, F., Sakande, S., Ousmane, S., Zanguina, J., Seidou, I., Nzeyimana, I., Mounkoro, D., Abodji, O., Wang, X., Taha, M.-K., Moulia-Pelat, J.P., Pana, A., Kadade, G., Ronveaux, O., Novak, R., Oukem-Boyer, O.O.M., Meyer, S., 2016. Emergence of epidemic Neisseria meningitidis serogroup C in Niger, 2015: an analysis of national surveillance data. Lancet Infect. Dis. 16, 1288–1294. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30253-5

Sintayehu, D.W., 2018. Impact of climate change on biodiversity and associated key ecosystem services in Africa: a systematic review. Ecosyst. Health Sustain. 4, 225–239. https://doi.org/10.1080/20964129.2018.1530054

Sultan, B., Labadi, K., Guégan, J.-F., Janicot, S., 2005. Climate Drives the Meningitis Epidemics Onset in West Africa. PLoS Med. 2, e6. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020006

Trotter, C.L., Lingani, C., Fernandez, K., Cooper, L.V., Bita, A., Tevi-Benissan, C., Ronveaux, O., Préziosi, M.-P., Stuart, J.M., 2017. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010–15: an analysis of surveillance data. Lancet Infect. Dis. 17, 867–872. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30301-8

United Nations [WWW Document], 2015. URL https://www.un.org/en/sections/issues-depth/population/index.html (accessed 9.5.19).

van de Beek, D., Cabellos, C., Dzupova, O., Esposito, S., Klein, M., Kloek, A.T., Leib, S.L., Mourvillier, B., Ostergaard, C., Pagliano, P., Pfister, H.W., Read, R.C., Sipahi, O.R., Brouwer, M.C., 2016. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clin. Microbiol. Infect. 22, S37–S62. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007

Verma, R., Khanna, P., 2012. Meningococcal vaccine. Hum. Vaccines Immunother. 8, 1904–1906. https://doi.org/10.4161/hv.21666

WHO, 2018. WHO | Meningitis [WWW Document]. WHO. URL http://www.who.int/emergencies/diseases/meningitis/en/ (accessed 10.15.19).

WHO, 2015. WHO | Meningococcal meningitis [WWW Document]. WHO. URL http://www.who.int/immunization/diseases/meningitis/en/ (accessed 10.15.19).

WHO, 1998. WHO | Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. 2nd edition [WWW Document]. WHO. URL https://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/WHO_EMC_BAC_98_3_EN/en/ (accessed 10.13.19).

WHO | Managing epidemics [WWW Document], 2018. . WHO. URL http://www.who.int/emergencies/diseases/managing-epidemics/en/ (accessed 9.5.19).

WHO | Meningococcal disease [WWW Document], 2019. . WHO. URL http://www.who.int/csr/don/archive/disease/meningococcal_disease/en/ (accessed 9.5.19).

Wilcox, B., Ellis, B., 2006. Forests and emerging infectious diseases of humans. Unasylva 57, 11–18.

Woringer, M., Martiny, N., Porgho, S., Bicaba, B.W., Bar-Hen, A., Mueller, J.E., 2018. Atmospheric Dust, Early Cases, and Localized Meningitis Epidemics in the African Meningitis Belt: An Analysis Using High Spatial Resolution Data. Environ. Health Perspect. 126. https://doi.org/10.1289/EHP2752

Yaka, P., Sultan, B., Broutin, H., Janicot, S., Philippon, S., Fourquet, N., 2008. Relationships between climate and year-to-year variability in meningitis outbreaks: A case study in Burkina Faso and Niger. Int. J. Health Geogr. 7, 34. https://doi.org/10.1186/1476-072X-7-34

Zunt, J.R., Kassebaum, N.J., Blake, N., Glennie, L., Wright, C., Nichols, E., 2018. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 17, 1061–1082. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30387-9

List of legends

Table 1: Confirmed cases of meningitis, Africa, 2000-2017. *Other pathogens include *Streptococcus* spp., *Streptococcus* group D, *Salmonella* sp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli, Klebsiella sp., Candida sp., Acinetobacter sp., Listeria sp., Cryptococcus neoformans* and *Pseudomonas sp*. (Source: WHO).

Figure 1: Annual meningitis cases (blue bars) and death (red line) in Africa, 1928-2018

Figure 2: Annual meningitis cases (blue bars) in the meningitis belt and outside meningitis belt (red line) in Africa, 1928-2018

Figure 3: Annual cases (blue bars) and deaths (red lines) of meningitis reported from 1928 to 2018 in countries within the belt (a) and outside the belt (b). Countries are ranked from left to right according to the number of cases registered

Figure 4: Spatial distribution of meningitis cases by country in Africa from 1928 to 2018.

Figure 5: Time series of meningitis pathogens identified in Africa from 2000 to 2017.

Figure 6: Spatial distribution of pathogens causing meningitis in Africa by country from 2000 to 2010.

Figure 7**:** Spatial distribution of pathogens causing meningitis in Africa by country from 2011 to 2017.

Table 1: Confirmed cases of meningitis, Africa, 2000-2017. *Other pathogens include *Streptococcus* spp., *Streptococcus* group D, *Salmonella* sp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli, Klebsiella sp., Candida sp., Acinetobacter sp., Listeria sp., Cryptococcus neoformans* and *Pseudomonas sp*. (Source: WHO).

Pathogens	Number of Positive CSF	Percentage
Streptococcus pneumoniae	2826	**24.39**
Haemophilus influenzae	362	3.12
Neisseria meningitidis A	1161	10.02
Neisseria meningitidis B	1	0.01
Neisseria meningitidis C	2771	**23.92**
Neisseria meningitidis W	2796	**24.13**
Neisseria meningitidis X	552	4.76
Neisseria meningitidis Y	6	0.05
Other *Neisseria meningitidis*	460	3.97
Other pathogens*	620	5.35
Positive Latex test *	30	0.26
Total of positive CSF	**11585**	**100.00**

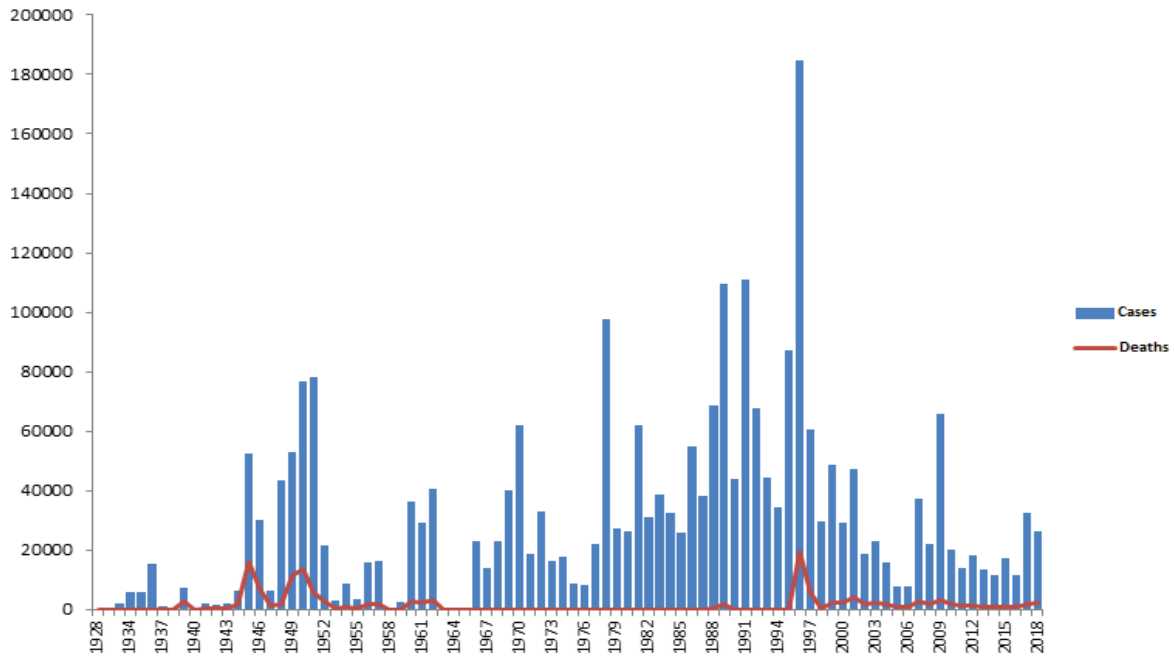


Figure 1: Annual meningitis cases (blue bars) and death (red line) in Africa, 1928-2018.

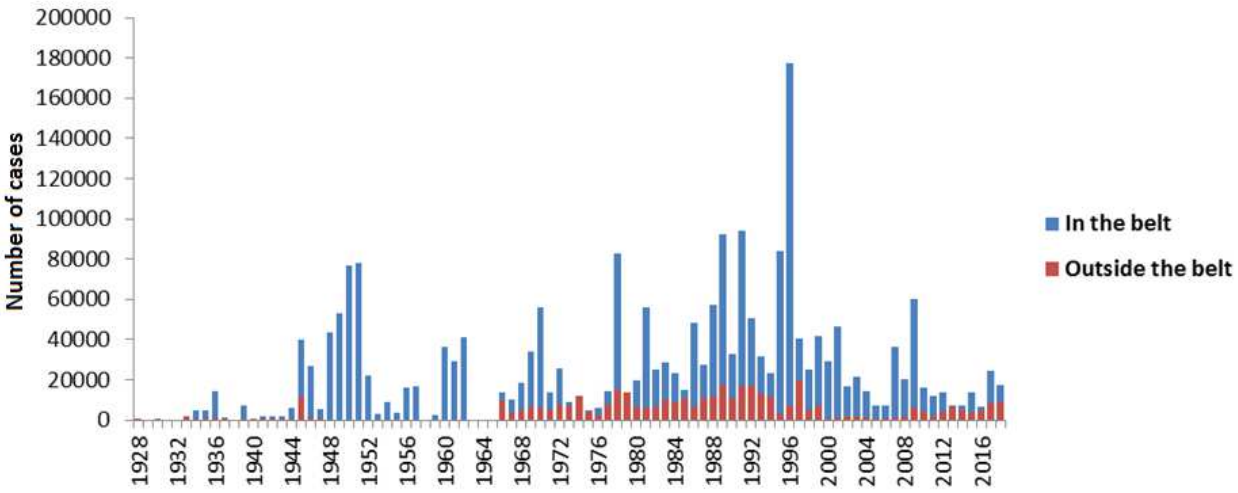
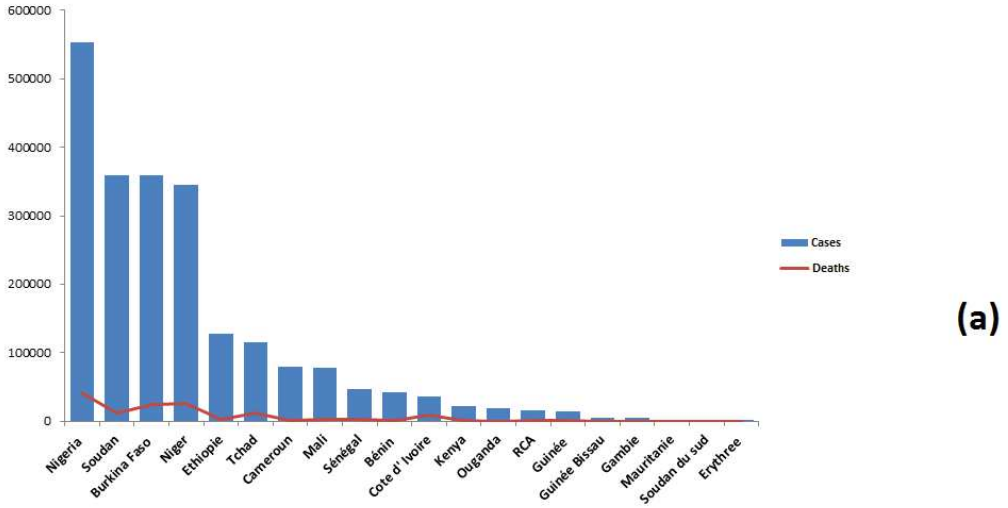


Figure 2: Annual meningitis cases (blue bars) in the meningitis belt and outside meningitis belt (red line) in Africa, 1928-2018.



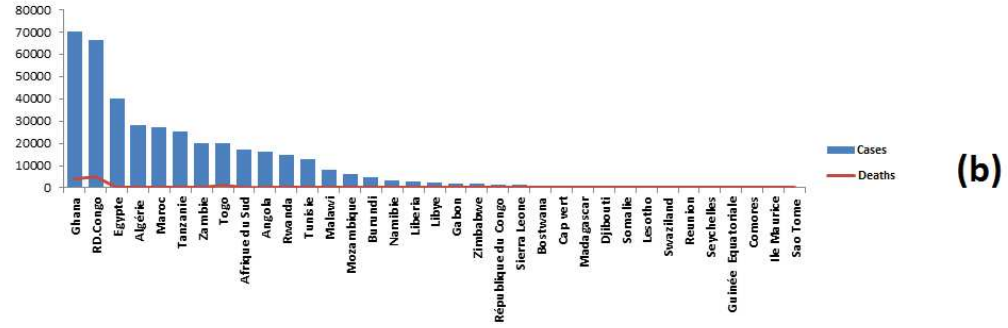


Figure 3: Annual cases (blue bars) and deaths (red lines) of meningitis reported from 1928 to 2018 in countries within the belt (a) and outside the belt (b). Countries are ranked from left to right according to the number of cases registered.

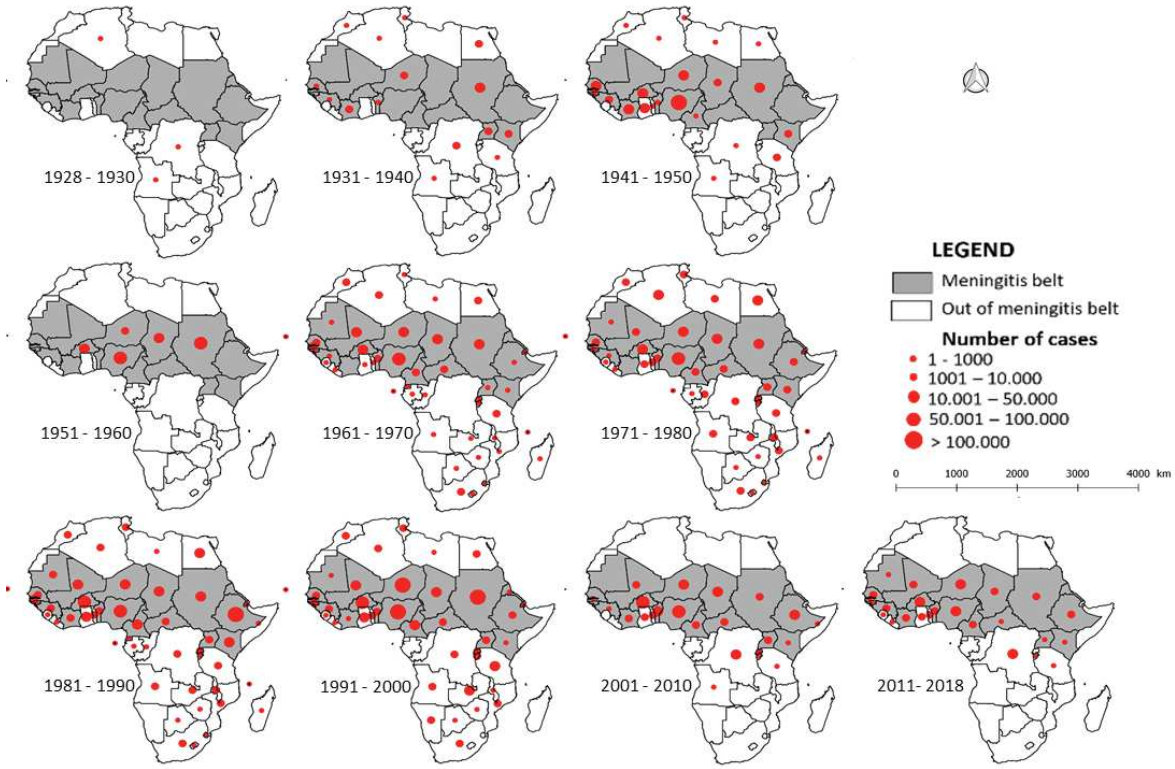


Figure 4: Spatial distribution of meningitis cases by country in Africa from 1928 to 2018.

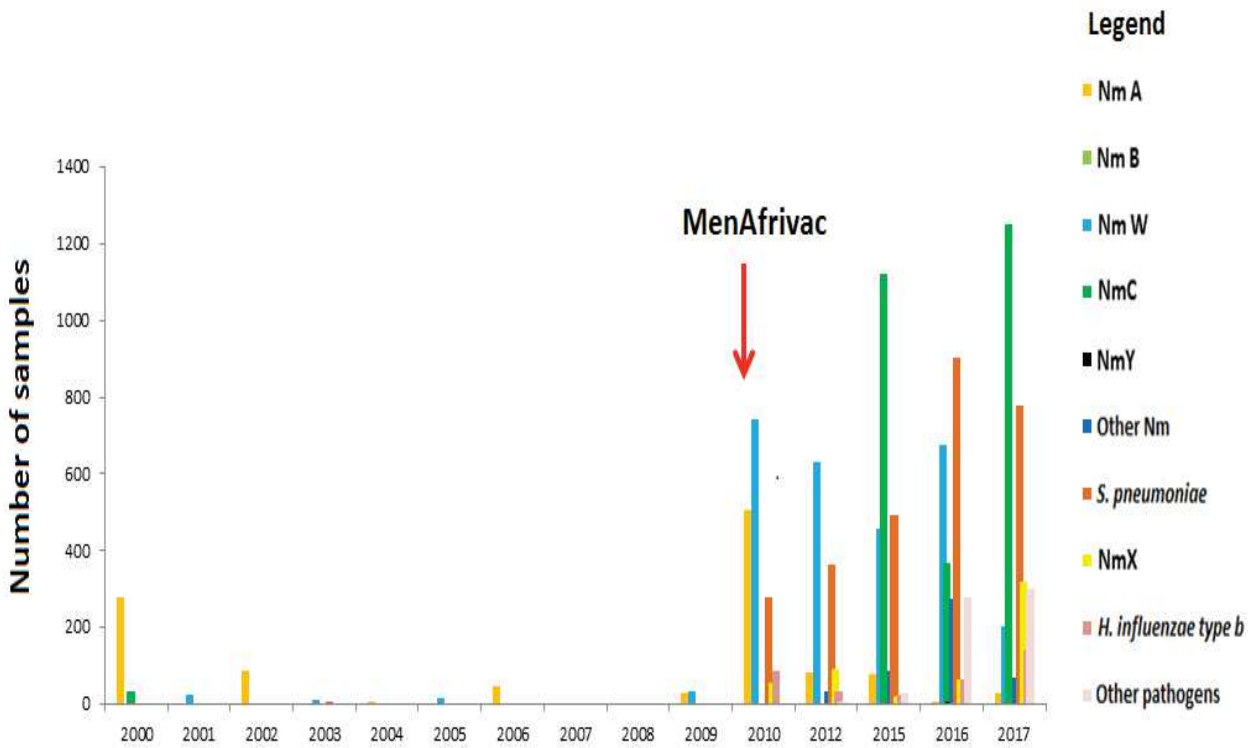


Figure 5: Time series of meningitis pathogens identified in Africa from 2000 to 2017.

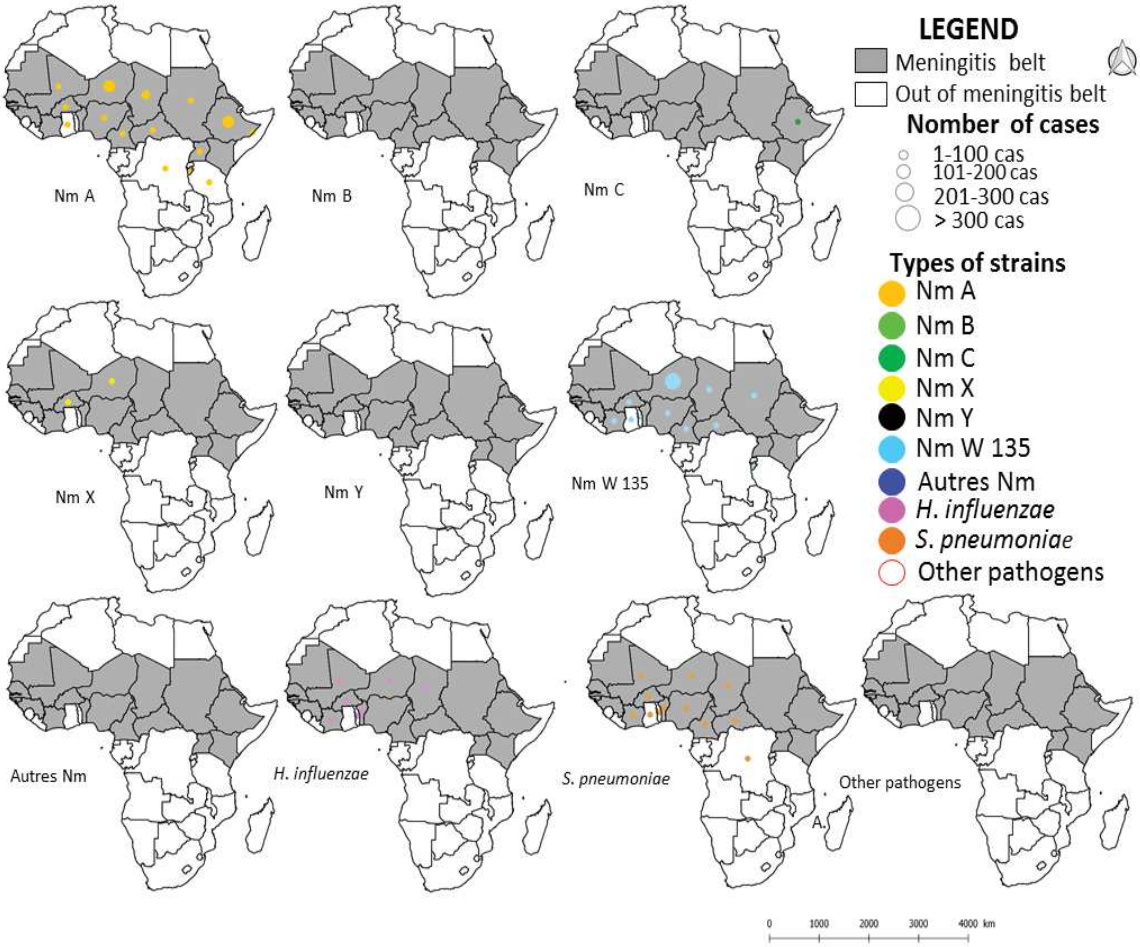


Figure 6: Spatial distribution of pathogens causing meningitis in Africa by country from 2000 to 2010. Nm: *Nesseiria meningitidis*, other pathogens include *Streptococcus* spp., *Streptococcus* group D, *Salmonella* sp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli, Klebsiella sp., Candida sp., Acinetobacter sp., Listeria sp., Cryptococcus neoformans* and *Pseudomonas sp*..The size of dots reflect the number of cases.

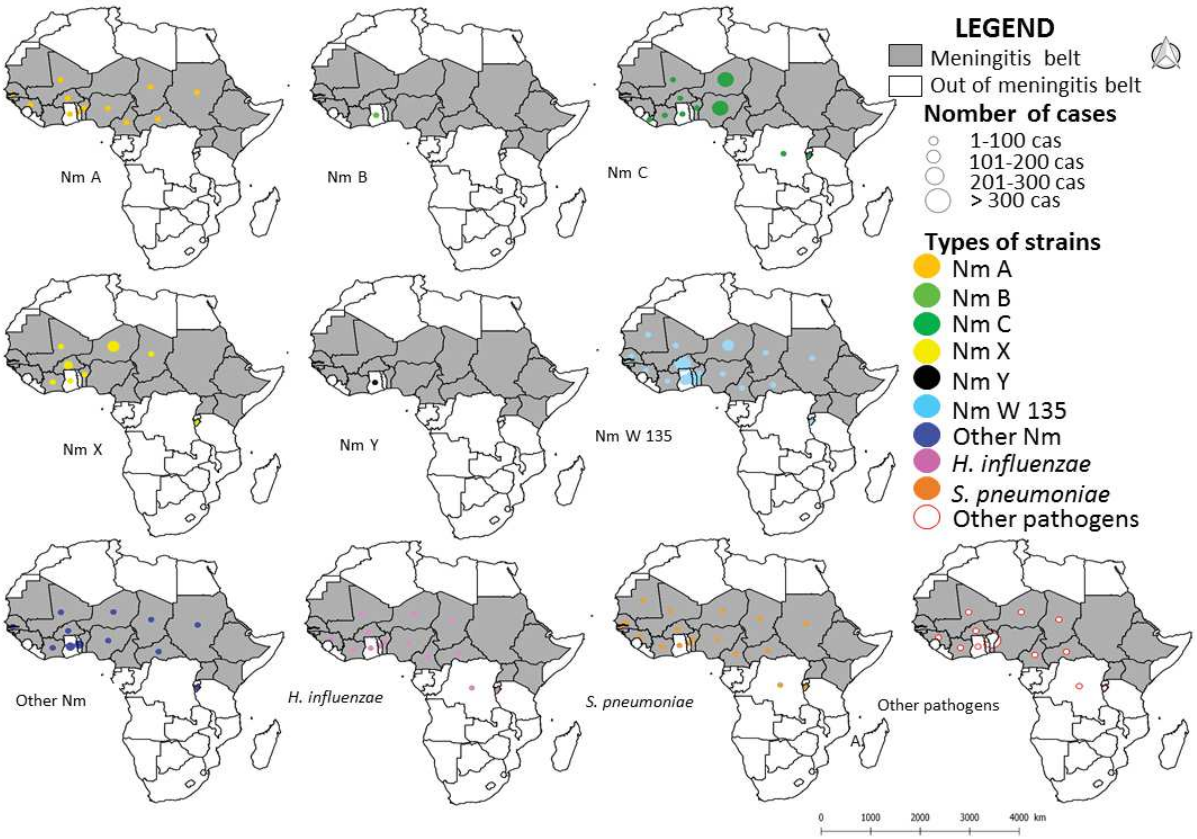


Figure 7: Spatial distribution of pathogens causing meningitis in Africa by country from 2011 to 2017 (i.e. during the MenAfriVac implementation). Nm: *Nesseiria meningitidis*, other pathogens include *Streptococcus* spp., *Streptococcus* group D, *Salmonella* sp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli, Klebsiella sp., Candida sp., Acinetobacter sp., Listeria sp., Cryptococcus neoformans* and *Pseudomonas sp.*The size of dots reflect the number of cases.

IV. CONCLUSION

Dans ce chapitre 1 consacré à une synthèse sur les méningites bactériennes en Afrique, nous montrons que de nombreuses épidémies, pour beaucoup dues à la bactérie *Neisseria meningitidis* sérogroupe A, ont sévi de 1908 à 2008 et sévissent encore, occasionnant de très nombreux morts. Les méningites bactériennes font parties ainsi en Afrique des premières infections mortelles, notamment parmi les classes d'âge les plus jeunes (Mazamay *et al.* 2019). Circonscrites probablement - mais un biais d'échantillonnage pourrait aussi constituer la fondation du dogme - à la ceinture de la méningite, dite encore ceinture de Lapeyssonnie en Afrique sahélo-soudanienne, les épidémies de méningites échappent à cette zone, ont colonisé tous les territoires africains, et aujourd'hui sont actuellement très présentes en Afrique centrale et de l'Est. L'existence d'une situation épidémiologique extra-ceinture que nous

appelons « out-of-the belt » apparaît ainsi marquer la fin du XXème siècle et le début du XXIème siècle. Pour autant, cette situation « out-of-the belt » n'est pas décrite, elle est actuellement non prise en compte par les programmes de santé publique internationale, et de surcroît elle est marquée par une transition épidémiologique importante. Une évolution dans la distribution des sérogroupes est clairement observée actuellement avec une disparition du Nm A et une augmentation des cas liés à d'autres sérogroupes comme le NmC ou NmW. D'autres espèces bactériennes, en particulier le Streptocoque encore négligé dans les protocoles de réponse aux épidémies malgré une augmentation de sa fréquence, mais aussi virales peuvent occasionner des méningites ou des syndromes méningés, et la République Démocratique du Congo (RDC), la Tanzanie, le Burundi, le Rwanda et le Ghana constituent de véritables foyers présentant une diversité importante de ces agents pathogènes. Selon nous, ces régions doivent être surveillées en priorité, d'autant que certaines d'entre elles se trouvent en dehors de la ceinture.

Les changements environnementaux, sociaux-économiques, démographiques, politiques et géopolitiques importants que connaît l'Afrique depuis plusieurs décennies ne sont évidemment pas indifférents à cette nouvelle situation épidémiologique des méningites bactériennes. Nous émettons l'hypothèse que les grands bouleversements écosystémiques que connaît l'Afrique centrale, avec en particulier la déforestation et la fragmentation du bloc forestier tropical et équatorial, peuvent marquer cette transition épidémiologique en constituant de nouveaux couloirs pour la propagation de ces infections (Armstrong *et al.*, 1999). Les nouvelles conditions environnementales prévalentes par transformation des forêts en systèmes agropastoraux mixtes peuvent aussi révéler l'adaptation de nouvelles souches ou espèces bactériennes, existantes au préalable mais très faiblement distribuées. Enfin, les troubles civils présents ces dernières années en Afrique centrale du nord-est, en particulier le Sud-Soudan et l'Ouganda, entrainent des déplacements importants de populations avec leurs lots d'infections et de parasitoses (Tatem *et al*., 2006). Cette transition épidémiologique importante adossée à des transitions environnementales, démographiques et socio-politiques majeures au cœur de l'Afrique (Gottdenker *et al*., 2014) ne doit pas obérer aujourd'hui une reconnaissance rapide et internationale de l'existence de situations sanitaires graves « out-of-the-belt » pour les méningites.

Nous proposons au cours de ce mémoire de discuter certains de ces éléments à la lumière d'une étude originale et argumentée, relativement nouvelle, et tenant compte de cette évolution spatio-temporelle dynamique des épidémies de méningites bactériennes au sein de

l'Afrique, en RDC, patrie qui m'est chère et où j'exerce le métier de médecin de santé publique. Au lecteur ou à la lectrice, je souhaite la bienvenue en territoire « out-of-the-belt ».

V. References

Armstrong, G.L., Conn, L.A., Pinner, R.W., 1999. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. JAMA 281, 61–66. https://doi.org/10.1001/jama.281.1.61

Gottdenker, N.L., Streicker, D.G., Faust, C.L., Carroll, C.R., 2014. Anthropogenic land use change and infectious diseases: a review of the evidence. EcoHealth 11, 619–632. https://doi.org/10.1007/s10393-014-0941-z

Tatem, A.J., Rogers, D.J., Hay, S.I., 2006. Global transport networks and infectious disease spread. Adv. Parasitol. 62, 293–343. https://doi.org/10.1016/S0065-308X(05)62009-X

CHAPITRE II:

Dynamique spatio-temporelle des méningites en RDC

Article correspondant: *Understanding the spatio-temporal dynamics of meningitis epidemics outside the belt: The Case of Democratic Republic of Congo (DRC)*. **Mazamay S**., Bompangue D., Guégan J-F., Muyembe JJ., Raoul F. and Broutin H. (Accepted, BMC infectious diseases).

CHAPITRE II : Analyses spatio-temporelles des cas de méningites en République Démocratique du Congo

I. INTRODUCTION ET RESUME

Comprendre les dynamiques spatio-temporelles d'agents infectieux est devenue aujourd'hui de plus en plus informatif (Hay *et al.*, 2013) au fur et à mesure que des données sont enregistrées par les systèmes de surveillance sanitaire et deviennent de plus en plus fiables (voir Diekmann et Heesterbeek, 2000 ; Keeling et Rohani, 2008 pour ne citer que ces deux ouvrages). De très nombreux travaux ont permis de mieux comprendre la propagation d'épidémies dans l'espace comme, par exemple, pour le virus de la rougeole humaine ou de la bactérie responsable de la coqueluche (Rohani *et al.* 1999, 2002 ; Bjørnstad, 2000). Concernant des agents infectieux d'origine zoonotique, des travaux très récents ont permis de mettre en évidence l'importance de la déforestation dans le processus d'éclosion d'épidémies à virus Ebola en Afrique centrale et de l'Ouest, et révélant l'existence d'un temps de latence d'environ deux ans entre ces perturbations environnementales et l'apparition des premiers cas de malades à virus Ebola dans les populations humaines (Olivero *et al.*, 2017). Les études de séries temporelles de cas ont aussi révélé l'existence de régularités plus ou moins fortes dans la saisonnalité d'apparition de cas pour de nombreux agents infectieux mais ont aussi montré l'existence de cyclicités plus longues dans le temps (Rohani *et al.*, 1999 ; Morris *et al.*, 2014). En particulier, plusieurs travaux se sont intéressés à comprendre les effets de la variabilité climatique associée au phénomène El Niño - La Niña dans l'apparition d'épidémies à moyen terme (Morris *et al.* 2014, Wu *et al.* 2016), mettant en évidence l'importance de forçages extérieurs, d'ordre environnementaux et bioclimatiques en particulier, dans la dynamique de transmission de certaines infections. Aujourd'hui, la dynamique temporelle du virus de la rougeole ou de la bactérie causant la coqueluche est relativement bien comprise, montrant des épidémies régulières tous les 2,5 à 3 ans pour la première maladie et tous les 4,5 à 5 ans pour la seconde, et essentiellement dues à la dynamique interne à ces deux infections ou encore aux interactions écologiques qui existent entre elles (Rohani *et al.* 1999). Ainsi, les dynamiques spatio-temporelles d'agents infectieux (de l'humain, de l'animal ou de la plante) résultent non seulement des caractéristiques internes au système infectieux, mais aussi des interactions avec les hôtes, avec l'environnement ou, encore, des interférences qui peuvent exister entre deux ou plusieurs agents pathogènes.

Très curieusement cependant, une étude récente a montré qu'à partir de près de 2000 agents infectieux et parasitaires infectant/parasitant la population humaine, nous disposons d'informations plus ou moins partielles concernant 1420 d'entre elles. Sur ces 1420 agents pathogènes, 335 seulement pourraient faire l'objet d'études sur leur distribution spatiale, mais seulement 174 (49 %) disposent d'informations suffisamment fiables pour entamer des études de dynamique spatiale. Etonnamment, seulement 7 d'entre elles (4 %) (Maladies à Coltivirus se manifestant par un syndrome pseudo-grippal, dengue, fièvre de Lassa, maladie à virus Mayaro, monkeypox, *Plasmodium falciparum* et *P. vivax*) ont fait l'objet d'études sur leur distribution spatiale, et nous disposons donc d'une très bonne connaissance de leur répartition (Hay *et al.* 2013b). Ces résultats peuvent apparaître extraordinaires, mais constituent cependant un frein énorme à leur possible contrôle. Avec le regain d'intérêt actuel concernant les données en général, les données de santé en particulier, les études sur des séries spatiales et temporelles de cas prennent tout leur sens mais aussi leur importance. Imaginerait-on, par exemple, vouloir en biologie de la conservation, conserver une espèce particulière sans connaître ou avoir une estimation de ses effectifs, et de sa distribution actuelle ?

Les méningites bactériennes en Afrique étaient principalement connues dans ce que l'on nomme couramment la ceinture méningitidique ou encore la ceinture de Lapeyssonnie, et qui coure de la façade atlantique du Sénégal jusqu'aux confins de la corne de l'Afrique à l'Est. De nombreux travaux ont mis en évidence le caractère récurrent des épidémies de méningites en Afrique de l'Ouest (Greenwood, 1999 ; Teyssou and Muros-Le Rouzic, 2007 ; Agier *et al.*, 2017a), révélant une saisonnalité régulière rythmée essentiellement par les vents de l'Harmattan soufflant dans cette région de l'Afrique et les poussières, et dans une moindre mesure par le niveau d'hygrométrie de l'air (Sultan, 2005b ; Martiny and Chiapello, 2013). Ces recherches ont initié le développement de ce que l'on nomme des systèmes d'alerte précoce (Ma *et al.*, 2007 ; Yang *et al.*, 2017), ou *early warning system*, et qui permettent d'informer les organisations sanitaires régionales et nationales sur l'arrivée imminente d'un danger infectieux, incitant donc à communiquer aux populations de se protéger. Ces approches, dites d'anticipation, sont aujourd'hui préconisées par les institutions internationales et font partie des priorités des Objectifs du Développement Durable, et en particulière l'ODD 3 sur la santé et le bien-être (Guégan *et al.*, 2018).

En parallèle, la région africaine « out of the belt » est largement sous-étudiée, comme expliqué dans le chapitre 1. Dans cette zone, en République Démocratique du Congo (RDC) en particulier, aucune étude scientifique n'a été menée jusqu'à ce jour à notre connaissance,

pour comprendre la propagation épidémique des méningites. Observe-t-on de même une saisonnalité marquée des épidémies de méningites en RDC ? Si une régularité saisonnière est observée, intervient-elle aux mêmes mois et mêmes semaines par rapport à ce qui est aujourd'hui bien connu dans les pays de la bande sahélo-soudanienne ? Existe-t-il des régions ou des provinces ou, encore, de zones de santé de RDC plus frappées par des épidémies de méningites, et à quoi le doit-on ? Sur la base d'analyses spatiales, peut-on mettre en évidence des foyers épidémiques principaux qui permettraient d'orienter prioritairement la surveillance et la lutte contre cette infection ?

Ce chapitre a pour ambition de répondre à ces questions tout en nous permettant de nous'acculturer à certaines techniques statistiques dans les domaines spatial et temporel, et qui sont importantes pour notre travail de médecin épidémiologiste en RDC.

Dans ce travail basé sur des données de surveillance (cas suspects), nous mettons en évidence que les épidémies de méningites en RDC montrent une saisonnalité faible, mais toutefois existante, avec des épidémies qui apparaissent au début de la saison sèche, et qui sont relativement bien en phase avec celles observées dans la ceinture principale de la méningite. Une augmentation du nombre de cas au cours des 13 ans de suivi est observée, mais notre étude montre qu'une grande part de la variance explicative à l'apparition des cas et des épidémies de méningites n'est actuellement pas encore résolue. Nous montrons aussi à l'échelle de la RDC, l'existence d'une très forte hétérogénéité spatiale dans la distribution des cas et des épidémies, avec cependant 8 foyers principaux à distinguer. Ces premières informations sont importantes pour cibler la lutte contre ces épidémies et envisager une nouvelle organisation du système de surveillance sanitaire en RDC. L'existence d'une faible saisonnalité dans les épidémies de méningites en RDC, comparativement à ce qui est observé plus au Nord, peut être comparée avec ce qui été mis en évidence récemment concernant la transmission du virus de la grippe saisonnière, avec des épidémies très marquées dans les régions septentrionales et une quasi-absence de saisonnalité plus on se rapproche des régions tropicales (Viboud *et al.*, 2006 ; Lipsitch et Viboud, 2009). Les trois hypothèses sous-jacentes à cette saisonnalité des infections humaines seront discutées plus avant dans notre conclusion à ce chapitre.

Notre étude sur la dynamique spatio-temporelle des cas de méningites en RDC révèle l'existence des premiers patrons spatio-temporels pour cette maladie infectieuse en Afrique centrale, et nous discutons de l'intérêt de mieux organiser le système de surveillance sanitaire pour obtenir des données plus fiables et ainsi préparer la RDC à mieux comprendre la

propagation d'épidémies des méningites sur son territoire. Ce chapitre a donné lieu à un article scientifique actuellement en revue (voir Article 2) sur la compréhension de la dynamique spatio-temporelle des épidémies de méningites en RDC.

II. References

Agier, L., Martiny, N., Thiongane, O., Mueller, J.E., Paireau, J., Watkins, E.R., Irving, T.J., Koutangni, T., Broutin, H., 2017. Towards understanding the epidemiology of Neisseria meningitidis in the African meningitis belt: a multi-disciplinary overview. Int. J. Infect. Dis. 54, 103–112. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.032

Bjørnstad, O.N., 2000. Cycles and synchrony: two historical "experiments" and one experience. J. Anim. Ecol. 69, 869–873. https://doi.org/10.1046/j.1365-2656.2000.00444.x

Greenwood, B., 1999. Meningococcal meningitis in Africa. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 93, 341–353. https://doi.org/10.1016/S0035-9203(99)90106-2

Guégan, J.F., Suzán, G., Kati-Coulibaly, S., Bonpamgue, D.N., Moatti, J.-P., 2018. Sustainable Development Goal #3, "health and well-being", and the need for more integrative thinking. Vet. México OA 5. https://doi.org/10.21753/vmoa.5.2.443

Hay, S.I., George, D.B., Moyes, C.L., Brownstein, J.S., 2013. Big Data Opportunities for Global Infectious Disease Surveillance. PLoS Med. 10. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001413

Lipsitch, M., Viboud, C., 2009. Influenza seasonality: Lifting the fog. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 106, 3645–3646. https://doi.org/10.1073/pnas.0900933106

Ma, J.-Q., Wang, L.-P., Qi, X.-P., Shi, X.-M., Yang, G.-H., 2007. Conceptual Model for Automatic Early Warning Information System of Infectious Diseases Based on Internet Reporting Surveillance System 4.

Martiny, N., Chiapello, I., 2013. Assessments for the impact of mineral dust on the meningitis incidence in West Africa. Atmos. Environ. 70, 245–253. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2013.01.016

Morris, A., Gozlan, R.E., Hassani, H., Andreou, D., Couppié, P., Guégan, J.-F., 2014. Complex temporal climate signals drive the emergence of human water-borne disease. Emerg. Microbes Infect. 3, e56. https://doi.org/10.1038/emi.2014.56

Olivero, J., Fa, J.E., Real, R., Márquez, A.L., Farfán, M.A., Vargas, J.M., Gaveau, D., Salim, M.A., Park, D., Suter, J., King, S., Leendertz, S.A., Sheil, D., Nasi, R., 2017. Recent loss of closed forests is associated with Ebola virus disease outbreaks. Sci. Rep. 7. https://doi.org/10.1038/s41598-017-14727-9

Rohani, P., Earn, D.J., Grenfell, B.T., 1999. Opposite patterns of synchrony in sympatric disease metapopulations. Science 286, 968–971. https://doi.org/10.1126/science.286.5441.968

Rohani, P., Keeling, M.J., Grenfell, B.T., 2002. The interplay between determinism and stochasticity in childhood diseases. Am. Nat. 159, 469–481. https://doi.org/10.1086/339467

Sultan, B., 2005. Influence du climat sur la survenue des épidémies de méningite en Afrique de l'ouest. médecine/sciences 21, 470–471. https://doi.org/10.1051/medsci/2005215470

Teyssou, R., Muros-Le Rouzic, E., 2007. Meningitis epidemics in Africa: A brief overview. Vaccine 25, A3–A7. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.032

Viboud, C., Bjørnstad, O.N., Smith, D.L., Simonsen, L., Miller, M.A., Grenfell, B.T., 2006. Synchrony, Waves, and Spatial Hierarchies in the Spread of Influenza. Science 312, 447–451. https://doi.org/10.1126/science.1125237

Yang, W., Li, Z., Lan, Y., Ma, J., Jin, L., Lai, S., Liao, Y., Lv, W., Sun, Q., Wang, J., 2017. China Infectious Diseases Automated-Alert and Response System (CIDARS), in: Early Warning for Infectious Disease Outbreak. Elsevier, pp. 133–161. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812343-0.00007-2

III. ARTICLE 2

Understanding the spatio-temporal dynamics of meningitis epidemics outside the belt: The Case of Democratic Republic of Congo (DRC)

Serge Mazamay[1,2*#], Didier Bompangue[3,1*], Jean-François Guégan[2,4], Jean-Jacques Muyembe[1], Francis Raoul[3] and Hélène Broutin[2,5]

[1] Département de Microbiologie, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Democratic Republic of Congo
[2] MIVEGEC, UMR IRD CNRS UM, 911 avenue Agropolis, BP 64501, 34394 Montpellier cedex 5, France,
[3] UMR CNRS 6249 Chrono-Environnement, Besançon, France
[4] ASTRE UMR INRA Cirad UM, Campus international de Baillarguet, 34398 Montpellier Cedex 5, France
[5] Département de Parasitologie-Mycologie, Faculté de Médecine, Université Cheikh Anta Diop (UCAD), Dakar, Sénégal
*Authors equally contributed

ABSTRACT

Background:
Bacterial meningitis remains a major threat for the population of the African Meningitis Belt. Between 2004 and 2009, in the countries of this belt, more than 200.000 people were infected with a 10% mortality rate. However, for almost 20 years, important meningitis epidemics are also reported outside this belt in Africa. Research is still very poorly developed in this part of the word like in the Democratic Republic of Congo (DRC), which suffers recurrent epidemics. This article describes for the first time the spatio-temporal patterns of meningitis cases and epidemics in DRC, in order to provide new insight for surveillance and control measures.

Methods:
Based on spatio-temporal analyses, we developed time-series studies of 13-years of suspected cases and weekly deaths of meningitis notified by the health structures and reported through Health Ministry. We used both geographic information systems and geostatistics to identify spatial clusters of cases. Both using conventional statistics and the Cleveland's algorithm for decomposition into general trend, seasonal and residuals, we searched for seasonality.

Results:
There is a low rate of biological confirmation of cases (11%). The main strains found are *Streptococcus pneumoniae*, *Heamophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis* (A and C) serogroups. Based on reported cases time-series from 2000 to 2012, we identified 8 distinct spatial clusters, located in the northeastern and southeastern part of DRC, and in the capital city district, Kinshasa. A low seasonal trend is observed with higher incidence and attack rate of meningitis during the dry season, with a high heterogeneity occurring across the different districts and regions of DRC.

Conclusion:
Identified clusters of meningitis could be used for a better sentinel meningitis surveillance and optimization of vaccine strategy in new affected countries. Meningitis dynamics show lower seasonality in DRC compared to the African belt, suggesting that climatic factors might be less preponderant in shaping seasonal patterns. Improving biological monitoring of suspected cases should be a priority for future eco-epidemiological studies to better understand the emergence and spread of meningitis pathogens, and the potential ecological drivers of this severe disease.

Key words: Meningitis, epidemics, eco-epidemiology, spatial clusters, time-series, seasonality, meningitis belt.

Backgrounds

Bacterial meningitis represents more than 1.2 million of cases and 135.000 deaths worldwide, mainly due to three major bacteria: *Neisseria meningitidis* (Nm), *Streptococcus pneumonia*e (Sp) and *Haemophilus influenzae type B* (Hib) [1]. Bacterial meningitis remains a major public health in Africa and in particular in the Sub-Saharan region stretching from Senegal to Ethiopia, called the « Meningitis Belt » or "Lapeyssonnie belt" [2, 3, 4, 5].

In this highly infected region, seasonality of epidemics is clearly described with peaks during the dry season. Climatic parameters are more and more described as main factor of the epidemics pattern, including aerosols, Harmattan winds and humidity [6, 7, 8, 9]. Very low humidity and dust can stimulate meningococcal invasion by directly damaging the mucosal barrier or by inhibiting immune defenses of the upper respiratory tract surface in humans [10]. The epidemiology and the dynamics of bacterial meningitis is largely described and now better understood in the African Belt [8].

In contrast, the dynamics of bacterial Meningitis outside the belt in Africa is still poorly explored despite epidemics occurring regularly such as in Uganda [11], in Kenya [12, 13], in Southwest Cameroon and the Democratic Republic of Congo (DRC) [14, 15], which reports cases annually to the World Health Organization (WHO) since 1937 [2, 14].

Sporadic cases of meningitis have been reported previously in different districts of DRC for more than 20 years: Aru in 1937, Mahagi in 1937, Gemena in 1960, Kalemie in 1960, Rutshuru in 1960. The main strain found was *Neisseria meningitides* A. The resurgence of meningitis epidemics in these former sporadic case reporting areas, such as Aru in 1996 with 86 cases including 11 deaths and Inongo (former Bandundu Province) in 2002 caused by the *Nesseiria meningitidis* A, raises interest in understanding the epidemiology of this disease outside the known endemic Sahelo-Sudanian belt [16]. Outbreaks of meningitis outside the Meningitis belt, likely due to the impact of global change including climate change and human migration, are behind the hypothesis of the emergence of a southern meningitis belt as evoked in many studies, remain unexplained [3, 17, 18].

In this study, based on a 13-year time-series of suspected meningitis cases reported in 515 health districts, we provide a first spatio-temporal analysis of meningitis in DRC in order to better describe the seasonal and medium-time scale dynamics of meningitis outside the Lapeyssonnie belt, in a region of a predominantly forested environment which is highly distinct from regions where meningitis usually occurs.

METHODS

Study area

The DRC is an African country crossed by the Equator, located between the 5°North latitude and 13° South Latitude, with a 2.345.409 km2 surface area. The population size is estimated at 65.8 million inhabitants with about 50% of under 15 years old, and 55-60% of the total population living in rural areas. Up to 2015, the country shares limits with 9 countries and is divided into 11 provinces and 515 health zones [19].

DRC presents diverse reliefs including a basin in the center of the country (48 % of the total surface), with a mean altitude of 350 m and covered by dense tropical forests. Uplands surround this part of the country up to the borders except in the east part where uplands end with mountains with a mean altitude higher than 1000m. This geographic mosaic also induces 4 different climates across the country: an equatorial climate in the center of the country (basin), a tropical and humid climate in North and South, a temperate climate in the east and a mountain climate in the extreme east [20].

Additionally to the dense tropical forest in the basin, the important river network (i.e. the Congo river of 4700 km and its numerous tributaries and lakes), constitutes an important

geographic characteristic of the country. The socio-economic situation of the population is very poor, especially in rural areas where populations live from agriculture, fishing and hunting.
The health system is organized into 3 administrative levels, central, intermediary and peripheric. Up to 2013, the country was divided into 11 sanitary provinces, 65 sanitary districts, 515 health zones (a geographical entity of an average of 6000 to 10.000 Km2 including a population of at least 100.000 inhabitants) and 8504 health areas (a geographical entity of an average of 300 to 500 Km2 including a population of at least 10.000 inhabitants) [24].

Epidemiological data
We collected epidemiological data from 3 different sources:

- Passive surveillance
We collected the weekly numbers of suspected cases and deaths reported from Integrated Diseases Surveillance System (IDSR) implanted by the national health system from the Ministry of Health, between 2000 and 2012, at the health area spatial scale. Suspected cases were defined according to the WHO guidelines [25].
- Active surveillance
Data were collected from sentinel health zone sites, attached to health areas in the former province of Katanga (Lubumbashi), from the city-province of Kinshasa (Lingwala, Kalembelembe and Kingasani) and others provinces (Bandundu, Bas-Congo, Equateur, Kasai Oriental, Kasai Occidental, Maniema, Province Orientale, Nord Kivu and Sud Kivu).
The dataset includes suspected cases identified and for which a cerebrospinal fluid (CSF) sample was taken by the health staff of reference structures which attached to health areas too, trained both in the sentinel sites structures and in the surrounding health facilities mainly through a case search in the different data management tools.
Patients with suspected meningitis who were evaluated at reference structures or at sentinel sites structures had a lumbar puncture performed to collect CSF for laboratory testing by Gram stain and culture or latex agglutination, where these were available or Polymerase Chain Reaction (PCR) at the Institut National de Recherche Biomédicale (INRB).
- Reports
We collected data and contextual information from reports on meningitis epidemic investigations performed by the Ministry of health and different health non-governmental organizations who intervene in the epidemic response (Médecins sans Frontières, WHO, Epicenter…).

Laboratory Data (confirmed cases)
We obtained the database of confirmed cases from 2008 to 2012 in DRC from the Institut National de Recherche Biomédicale (INRB) which presents the information about all CSF samples received for the meningitis diagnostic, including the date of sampling, the pathogen identified by culture or polymerase chain reaction (PCR).

Population data
Population sizes of health areas were collected from the Expanded Programme on Immunization (EPI), program of Public Health Ministry (Programme Elargi de vaccination - PEV). They correspond to estimations based on census performed in 1984 with a calculated annual growth rate of 1.03% applied for the following years.

Shapefile data
Issued from WHO Healthmapper® (a WHO information and mapping application for public health).

Data analysis
Analyses were performed with softwares QGIS® 1.8.0 (QGIS project 1.8.0, 2013), SaTScan® v9.1.1 (Kulldorff and Nagarwalla, 1995) [21, 22, 23], Stata® ver. 16 (StataCorp. LLC, 2019) and *R*® (3.0.1 *R* version, 2013).

- **Development of thematic maps:** Maps showing average attack rates (2000 to 2012) by province and health zones (per 100.000 inhabitants) were performed using QGIS, using base maps extracted from Healthmapper® software produced by WHO. Health zone (HZ) with the highest attack rates ≥ 30 per 100.000 inhabitants were considered to be the most affected by this infection according to DRC Health Ministry directives[25];

- **Cluster analysis**: Detection of spatial clusters of a disease is one of the most important techniques in epidemiology. HZ-scale case-cluster search was performed with data from 2000 to 2012, using the Software for the Space and Space-Time Scan Statistic (SaTScan). It is a space statistics Scan method for the detection and cluster inference in time-space under the relative risk (RR) hypothesis. The program applies a likelihood function to circular windows originating at defined locations of increasing size and compares observed and expected case numbers inside and outside the scan window to detect clusters that are least likely to have occurred by chance. The analyses were made using the discrete Poisson probability model (detection of clusters with values abnormally above the expected values of a binomial distribution). The geographic coordinates (latitude and longitude) were extracted from the DRC shapefile using the *R* software.

- **Stationarity of meningitis cases**: We tested the stationarity of meningitis cases in global scale over time in order to check whether the statistical properties of the time-series process do not change over time [26]. For this, we first withdrawed from further analysis three outlier points with highest variance values corresponding to months 16, 23 and 38. We observed a very slight non-stationarity of mean values of meningitis cases per districts with time (df=164, z=2.311, p=0.022), and a stationarity of variance values (df=164, z=-0.700, p=0.485). According to these findings, we then decided to use time-series analyses as recommended for stationary data.

- **Seasonal trend:** The study of the temporal dynamics was first done in checking the existence of a seasonal variation across years drawing box-plot diagrams of total and mean cases per month. We also used the same procedure to visualize the mean and max attack rate values. Then we decomposed the total time-series and the time-series for the 3 clusters, i.e. primary cluster, secondary clusters 4 and 5, exhibiting more or less regular case notifications during 13 years (2000 to 2012) into a general tendency, a seasonal and residual components according to Cleveland et al. (1990) using Cleveland's algorithm in *R*. Autocorrelation in residual values was taken into account using autoregressive (AR), moving average (MA) or mixed (ARMA) methods [27, 28]. The use of the autocorrelation function (ACF) calculated on the residuals of the autoregressive model of order 1 was sufficient to obtain non-self-correlated residues.

RESULTS
From 2000 to 2012, 92 492 cases including 11 630 deaths were reported in the 515 health zones (The case-fatality rate is 8408 cases and 1057 deaths, and the average annual cumulative incidence for the whole country is 12.57%). The annual average of meningitis

case notifications from the routine surveillance per 100.000 inhabitants is 10.67 (S.D ±2.78). The highest lethal rate was observed in the former province of Bandundu (19.02%) and the lowest in the former Province Orientale (10.29%). The highest attack rates are observed in the provinces of Maniema (19.61 per 100.000 inhabitants), Kinshasa (18.72 per 100.000 inhabitants), in the former Orientale province (15.41 per 100.000 inhabitants), in the former Katanga (11.14 per 100.000 inhabitants), and in the former Kasai Oriental province (9.60 per 100.000 inhabitants) (Table 1).

Laboratory confirmation

Between 2008 and 2012, 486 CSF were analyzed, and a general description is given in **Table 2.**With a positivity rate of 11%, samples were infected by *Streptococcus pneumoniae* (50%), *Neisseria meningitidis* (13%), *Haemophilus influenza* (2%) or other pathogens (35%) identified by CSF culture or PCRs performed.

***Spatial dynamics* (2000 to 2012)**

The spatial distribution of suspected meningitis cases revealed a strong spatial heterogeneity both at the provincial level and in the different health zones (Figure 1 and Figure 2). The spatial analysis of meningitis cases at the scale of 515 health zones identified 8 distinct clusters for meningitis, the most important of which being located in the former Orientale province and Kinshasa province. The former Orientale province is represented in 3 main clusters of which the most important (primary cluster) where Ebola epidemics is currently occurring, is represented by the HZ of Faradje, Makoro, Watsa, Laybo, Aba, Aungba, Ariwara, Adia, Adi, Aru and Biringi (Relative Risk = 4.37, p-value <0.0001); the second is secondary cluster 3 formed by Bafwabogbo, Bafwasende, Wamba, Pawa and Isiro HZ (Relative Risk = 3.30, p-value <0.0001); and the third is the part of secondary cluster 5 (Relative Risk = 1.90, p-value <0.0001). A secondary cluster 1 in the Kinshasa province is constituted by Kingasani, Kimbanseke, Ndjili, Kisenso and Biyela HZ (Relative Risk = 4.21, p-value <0.0001) (Figure 3 and Table 3).

Clusters are distributed in provinces with high average attack rates, notably in the former Orientale province (average attack rates = 15.41 per 100,000 inhabitants, $p<0.0001$), which overlaps on 3 clusters (primary, secondary 3 and 5), in Kinshasa (average attack rates = 18.72 per 100,000 inhabitants, $p<0.0001$), in Maniema province (average attack rates = 19.61 per 100,000 inhabitants, $p<0.0001$), in the former province of Kasai Oriental (average attack rates = 9.6 per 100000 inhabitants, $p<0.0001$) and in the former Katanga (average attack rates = 11.14 per inhabitants, $p<0.0001$) (see table 1).

Seasonal and medium-time trends

At the national level, since 2000, there has been a steady trend in the number of cases over time to 2012 (Figure 4). Concentrating on meningitis cases in the 8 clusters, the analysis of the periods of occurrence of major epidemics throughout the duration of the study and in the reports of investigations shows the concentration of these episodes during the short dry season in South Tropical Zone or North Tropical Zone [from the beginning of February to fall March, or epidemiological week 5th (W5) to week 14th (W14). Thus, epidemic peaks are mainly observed in 2001 (W7 to W12), in 2005 (W6 to W13), in 2007 (W5 to W10), in 2008 (W4 to W12) and in 2012 (W4 to W9) (Figure 5). Low seasonal fluctuations of meningitis cases are observed when plotting both total and mean cases during years, with higher cases number observed from October to March and lower cases number from April to June (see Figure 6). The same results are obtained for mean and max attack rate values (see Figure 6).

Figures in supplementary materials (Figures S1 and S2) show the different seasonal trends for the different years.

Seasonal trends are sought by decomposing the time-series resulting from the clustering of geographically close and contiguous HZ by clusters. This decomposition in the time-series was done in the clusters where there is a regularity of case reporting of at least 4 years. Outbreaks were observed during the little dry season (week4 to week12) in all clusters but we have also some peaks in the rainy season (W40 to W48) (Figure 7).
At primary cluster, an outbreak is observed from W7 to W44 in 2007 with a peak of 128 cases at W9 corresponding to February (dry season in this region), and the trend is increasing from 2004 (Figure 5). However, seasonality explains a low proportion of the variability in disease cases with an order of 5 % (6/120, six is the absolute average value of seasonality and 120 is the highest number of cases).
For secondary cluster 4, a case outbreak is observed from W1 to W17 with a peak of 68 cases at W4 in 2004 (little dry season in the southeast of the country) and another peak from W13 to W31 with an acme of 23 cases at W13 (small and large dry season in the southeast). The general trend of meningitis cases in time tends to show fluctuations since 2004. Seasonality explains in this cluster 12% of variation (3/25, three is the absolute average value of seasonality and 25 is the highest number of cases) (Figure 7).
For secondary cluster 5, located in the northwest of DRC, an epidemic peak is observed from W1 to W18 in 2003 with a peak of 78 cases at W2 corresponding to February (dry season in this region). The trend is increasing since 2003 while seasonality explains only 4% in the variability of cases with time (3/80, three is the absolute average value of seasonality and 80 is the highest number of cases) (Figure 7). The decomposition of time-series for clusters reveals a low seasonal trend favoring the dry season for the development and spread of meningitis cases.

DISCUSSION

Known as a disease of the Sahelo-Sudanian region, punctuated by the breath of Harmattan winds [1, 17, 29, 30], meningitis cases reported outside the Lapeyssonnie belt raises the problem of knowledge of the epidemiology of epidemic meningitis in these non-endemic areas.
In the DRC, considering its current spatial distribution and mortality rate, bacterial meningitis is a public health problem in many different provinces. At the health zone scale, the cluster analyses have revealed the existence of eight clusters to be at higher risk for the development of meningitis outbreaks. These clusters are distributed in provinces with high average attack rates, notably in the former Orientale province, which overlaps on 3 clusters (primary, secondary 4 and 6) where the main strain was *Neisseria meningitis* A, in Kinshasa where the main strains were *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* A and C, in Maniema province, in the former province of Kasai Oriental, in the former Katanga where the main strains were *Streptococcus pneumoniae*, *Heamophilus influenzae* and a secondary cluster 7 consisting by 11 HZ and 3 HZ respectively of former Equateur and Bandundu provinces where the main strain was *Neisseria meningitidis* C. It is now crucial to try to better understand the environmental, ecological and population parameters that can explain the spatial diversity in the past and current meningitis distribution as observed in DRC. Environmental parameters including humidity, dusts and solid particles are likely to play a role along with population parameters including population movements due to insecurity in the northeast part of the country, and the difficulty to access to health centers for some human communities in the DRC [9, 24]. The next step is to quantify these parameters to explore their links with meningitis epidemics and patterns.

Regarding the laboratory data, 486 CSF were collected during the period of 2008-2012 which represents a low proportion of suspected cases, due to the weaknesses of the meningitis surveillance system in the DRC. On top of that, among theses samples, only 11% were positive. Indeed, 7 % were contaminated, 35% were sterile and 47 % negative samples (Table 1). These failures in diagnosis highlight the difficulties encountered by field health workers in DRC to perform disease samples and in good conditions of safety and transport [31, 25].

Additionally, the lethality observed (12.57%) is close to those observed in the countries of the Lapeyssonnie belt (10 to 14%) [32], arguing again for the strong necessity to improve the laboratory diagnosis, strengthen surveillance and treatment of patients in these HZ in the DRC. In this country the diagnosis is mainly made by clinical definition of cases for surveillance of this infectious disease.

Despite the low numbers of confirmed cases, we observe a diversity in pathogens responsible (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and other pathogens) for causing meningitis in RDC.

Since 2015, MenAfricVac vaccine which contributes to the decline in the incidence of suspected meningitis cases in Africa [33, 34], and which only targets MenA, has been implemented in DRC in former province Orientale, Nord Kivu and Sud Kivu provinces with high incidence, while MenC (against which the vaccine is not efficient) is circulating in other provinces, e.g., former Bandundu Province and Kinshasa. This issue deserves further exploration in order to adapt the vaccination strategy with the current epidemiological situation by notably using polyvalent vaccines especially in the routine vaccination.

In the African meningitis belt, it is well known now that the influence of Harmattan winds and dust during the dry season can explain the seasonality of the disease [17, 29, 35, 30, 9]. In areas outside the belt, meningitis epidemics may occur in tropical forest-type conditions as for DRC, and sometimes in very isolated and sparsely populated areas such as the one that occurred in the Inongo area in the former Bandundu province in 2002 [36].

From our present study, low defined seasonality of meningitis was observed with higher number of cases mainly observed during the dry season, i.e., from October to March. Even if these results are similar to those of other studies conducted in the countries of the meningitis belt [2, 3, 18, 37], the low seasonal trend that we observe in our study is new. However, we observed an important heterogeneity in seasonal variation across different years and different health districts of DRC. Indeed a low seasonal for 3 clusters reveals trend favoring the dry season for the development and spread of meningitis cases although it is not the only factor associated with seasonal outbreaks of meningitis. Some disease peaks may also occur during the rainy season.

For instance, global patterns of influenza seasonal activity have shown that influenza virus dynamics displays strong seasonal cycles in temperate areas of the world and less defined seasonality in tropical regions, suggesting that bioclimatic factors may drive these seasonal disease patterns [38, 39]. Our observation for meningitis dynamics would tend to indicate the existence of the same global patterns, with less defined seasonality for meningitis in regions close to the Equator. However, disease data are still scarce in many African countries in order to more critically test proposed mechanisms responsible for the amplitude and timing of seasonal variation in meningitis cases.

Hence the hypothesis of a combination of factors including low humidity, increasing the amount of dust, freshness promoting irritation of the mucous membranes of the upper respiratory tract, promiscuity especially for children of school age (holiday season) and other parameters would promote human-to-human transmission. However, the strong observed residues in the decomposition into time-series of three clusters prove that, apart from low seasonality, there are other factors that explain this temporal dynamic, which remains entirely to be explored in regions located outside the meningitis belt.

Several hypotheses can be proposed from the influence of climate change on ecosystems to the adaptation of pathogens to ecosystems that until then were probably not very favorable to the development and spread of meningitis in central Africa. An anthropogenic hypothesis could also be discussed. Indeed, the continuous and accelerated deforested areas over the past half-century in the central basin of enlarged Africa to neighboring forest regions of southern Africa [40], would probably reveal through these epidemics one of these most unexpected consequences.
Deforestation could contribute to the creation of a corridor that can facilitate wind circulation and probably of the germs responsible for the disease. The global warming that is already manifesting itself in the ecosystems modification of Central and Southern Africa [41] could certainly be a factor of amplification and acceleration of these health issues. Migratory movements and increased population pressure could also contribute to the spread of the disease [42].

CONCLUSION

The present study has identified major meningitis clusters in the DRC, bringing together 8 health zones at higher risk of outbreaks of epidemics (attack rate varying between 10-50 per 100.000 inhabitants). Most of clustered areas for meningitis are located in the northeast and southeast regions of the country and in Kinshasa Province located in the southwest.
These clusters provide the first localization of areas potentially at risk of meningitis development in DRC, and this could constitute a first approach for targeting the sentinel site surveillance strategies in the country. In addition, we show a slight seasonal variation in meningitis patterns, with the highest number of cases observed during the dry period, which is consistent with what is already observed for meningitis epidemics in the Meningitis belt. Nevertheless, the low seasonal variation observed in DRC compared to meningitis trend observed in Sahelo-Soudanian countries would tend to indicate that environmental, bioclimatic factors are less important in driving seasonal patterns, or that other factors may scramble this seasonal trend.
Subsequent work in health zones belonging to these clusters searching for environmental factors that may explain the occurrence of cases and epidemic patterns should be promoted in order to better understand the eco-epidemiology of this infectious disease in central Africa. The next step is now to explore the environmental, geographic, demographic and socio-anthropological parameters to explain the temporal and spatial distribution of meningitis cases in this region located outside the so-called meningitis belt. An enhanced surveillance is highly recommended and such spatial study can also provide the health authorities with insights that help to target high risk population in order to prevent the development of meningitis epidemics and others diseases like Ebola virus disease, measles and others.

List of legends

Table 1: Lethality, average meningitis attack rate by province, DRC, 2000-2012.
Table 2: Confirmation of meningitis cases, DRC, 2008-2012.
Table 3: Spatial clusters associated to the risk of meningitis in 515 health zones, DRC, 2000-2012.

Figure 1: Evolution of the annual attack rate of meningitis by province, DRC, 2000-2012.
Figure 2: Average Attack Rate (per 100.000 inhabitants) by Health Zone, DRC, 2000-2012.
Figure 3: Spatial clusters risk of meningitis in the 515 health zones, DRC, 2000-2012.
Figure 4: Weekly time-series of suspected meningitis cases, DRC, 2000-2012.

Figure 5: Weekly time-series of meningitis suspected cases in the 8 clusters, DRC, 2000-2012.
Figure 6: Box-plot illustrations showing for upper panel, left mean cases of meningitis, right total cases of meningitis, lower panel, left max attack rate, and right mean attack rate, the variations during years. The red curves show the locally weighted non parametric regressions using a LOESS function (tension, t=0.5). See also the Supplementary materials file.
Figure 7: Time-series decomposition using LOESS regression for meningitis, for primary cluster, secondary cluster 4 and secondary cluster 5, DRC, 2000-2012.

Additional files:

Additional file 1: data case and deaths from 2000 to 2012, allowing the calculation of annual attack rates by province and the average attack rate by health zone and by province and the standard deviation from 2000 to 2012. File in .xlsx extension.

Additional file 2: Case database, average population from 2000 to 2012 and geographic coordinates (latitude and longitude), which allowed the identification of primary and secondary clusters using Satscan software. File in .xlsx extension.

Additional file 3: The data file used to produce weekly time-series of meningitis suspected cases in the 8 clusters, DRC, 2000-2012 and Time-series decomposition using LOESS regression for meningitis of primary cluster, secondary cluster 4 and secondary cluster 5. File in .xlsx extension.

Additional file 4: File of average and variance of the cases in the Health zones for the data stationarity's study. File in .xls extension

Abbreviations:

ACF: autocorrelation function
AR: autoregressive
ARMA: autoregressive moving average
CSF: cerebrospinal fluid
df: degree of freedom
DRC: Democratic Republic of Congo
EPI: Expanded Programme on Immunization
Hib: Haemophilus influenzae type B
HZ: Health zone
IDSR: Integrated Diseases Surveillance System
INRB : Institut National de Recherche Biomédicale
MA: moving average
Nm: Neisseria meningitidis
p: p-value
PCR: Chain Reaction
PEV: Programme Elargi de vaccination
S.D: standard deviation
Sp: Streptococcus pneumoniae
W: week
WHO: World Health Organization

Ethics approval and consent to participate:
This research was not considered human subjects research. Therefore, consultation of an ethics committee and consent to participate is not required.

Consent for publication: Not applicable.

Availability of data and material: All data generated or analysed during this study are included in this published article [and its supplementary information files]

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Funding:
The study was funding by the NGO « Organisation pour le Développement Durable de Mai-ndombe » (NGO ODDM), the URF-ECMI (Training and Research Unit in Ecology of infectious diseases, Medicine Faculty, University of Kinshasa, DRC) and IRD/MIVEGEC, UMR CNRS IRD UM, Montpellier, France. JFG is supported by an "Investissement d'Avenir" managed by Agence Nationale de la Recherche (LABEX CEBA: ANR-10-LABX-25-01), and is also supported by Institut de recherche pour le développement (IRD), Institut national de la recherche agronomique (INRA) and Université de Montpellier.

Authors' contributions:
SM and DB equally contributed in study design, data collection, analyses and interpretation, and writing paper. JFG participated to the statistical analyses and interpretation, and the writing of the paper. FR participated to the study design and data analyses and interpretation. JJM participated to the study design. HB participated to the study design, data analyses and interpretation, and the writing of the paper.

Acknowledgments:
Authors thank INRB, in particular Miss Berthe Miwanda for providing the laboratory data; the ministry of Health for providing the surveillance data (DLM: Direction de Lutte contre la Maladie) and the population data (PEV).

REFERENCES

1. World Health Organization. Guidelines on the control of epidemic meningococcal disease. 2nd ed. Geneva: WHO. Report Number WHO/EMC/BAC/98.3.84.1998
2. Lapeyssonnie, L., Organization, W.H., 1963. La méningite cérébrospinale en Afrique. Bull. World Health Organ. V 28 Suppl.
3. Molesworth AM, Thomson MC, Connor SJ, Cresswell MP, Morse AP, Shears P, et al. Where is the meningitis belt? Defining an area at risk of epidemic meningitis in Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2002 Jun;96(3):242–9.
4. Trotter CL, Greenwood BM. Meningococcal carriage in the African meningitis belt. : 7.2007
5. Agier L, Martiny N, Thiongane O, Mueller JE, Paireau J, Watkins ER, et al. Towards understanding the epidemiology of Neisseria meningitidis in the African meningitis belt: a multi-disciplinary overview. Int J Infect Dis. 2017 Jan;54:103–12.
6. Sultan B, Labadi K, Guégan J-F, Janicot S. Climate Drives the Meningitis Epidemics Onset in West Africa. Hales S, editor. PLoS Med. 2005 Jan 25; 2(1):e6.
7. Molesworth AM, Cuevas LE, Connor SJ, Morse AP, Thomson MC. Environmental Risk and Meningitis Epidemics in Africa. Emerg Infect Dis. 2003 Oct;9(10):1287–93.
8. Agier L, Deroubaix A, Martiny N, Yaka P, Djibo A, Broutin H. Seasonality of meningitis in Africa and climate forcing: aerosols stand out. J R Soc Interface. 2012 Dec 5;10(79):20120814–20120814.
9. Martiny N, Chiapello I. Assessments for the impact of mineral dust on the meningitis incidence in West Africa. Atmos Environ. 2013 May; 70:245–53.
10. Mueller JE, Gessner BD. A hypothetical explanatory model for meningococcal meningitis in the African meningitis belt. Int J Infect Dis. 2010 Jul; 14(7):e553–9.
11. Santaniello-Newton A, Hunter PR. Management of an outbreak of meningococcal meningitis in a Sudanese refugee camp in Northern Uganda. Epidemiol Infect. 2000 Feb; 124(1):75–81.
12. Materu S, Cox HS, Isaakidis P, Baruani B, Ogaro T, Caugant DA. Serogroup X in Meningococcal Disease, Western Kenya. Emerg Infect Dis. 2007 Jun;13(6):944–5.
13. Gituro CN, Nyerere A, Ngayo MO, Maina E, Githuku J, Boru W. Etiology of bacterial meningitis: a cross-sectional study among patients admitted in a semi-urban hospital in Nairobi, Kenya. Pan Afr Med J [Internet]. 2017 Nov 4 [cited 2019 Jul 15];28(Suppl 1). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6113691/
14. Cunin P, Fonkoua M-C, Kollo B, Bedifeh BA, Bayanak P, Martin PMV. Serogroup A Neisseria meningitidis outside Meningitis Belt in Southwest Cameroon. Emerg Infect Dis. 2003 Oct;9(10):1351–3.

15. Who « on line ». http://www.who.int/gho/epidemic_diseases/meningitis/epidemic_districts_text/en/. Accessed 14 may 2014.
16. Sáfadi, M.A et al. Epidemiology and prevention of meningococcal disease: a critical appraisal of vaccine policies. Expert Rev Vaccines. 2011.
17. Chippaux J-P, Debois H, Saliou P. Revue critique des stratégies de contrôle des épidémies de méningite à méningocoque en Afrique subsaharienne. Bull Société Pathol Exot. 2002;94(1):37–44.
18. Greenwood B. Editorial: 100 years of epidemic meningitis in West Africa – has anything changed? Trop Med Int Health. 2006 Jun 1;11(6):773–80.
19. Ministère du Plan. Rapport sur l'Enquête démographique et de la santé de la République Démocratique du Congo (EDS-RDC). Kinshasa : 2007 ; 482 p.
20. Azzali, S., and Menenti, M. Mapping vegetation-soil-climate complexes in southern Africa using temporal Fourier analysis of NOAA-AVHRR NDVI data. International Journal of Remote Sensing. 2000; 21(5): 973-996.
21. Kulldorff M. A spatial scan statistic. Commun Stat-Theory Methods. 1997;26(6):1481–1496.
22. Kulldorff M. Tests of spatial randomness adjusted for an inhomogeneity: a general framework. J Am Stat Assoc. 2006;101(475):1289–1305.
23. Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: detection and inference. Stat Med. 1995;14(8):799–810.
24. Ministère de la Santé Publique de la RDC. Plan National de Développement Sanitaire (PNDS 2011-2015). Kinshasa: 2010.
25. Ministère de la Santé publique. Guide pour la surveillance intégrée de la maladie et riposte en République Démocratique du Congo. Kinshasa: 2011, 262p.
26. Chatfield,C., 2003. The Analysis of Time Series. An Introduction 6th Edition. New York, NY Chapman and Hall/CRC Pages 352 pages
27. Cleveland, R. B., Cleveland, W. S., McRae, J.E., and Terpenning, I. STL: A Seasonal-Trend Decomposition Procedure Based on Loess. Journal of Official Statistics .1990 ; 6, 3–73.
28. Dokumentov A, Hyndman RJ, others. STR: A Seasonal-Trend Decomposition Procedure Based on Regression [Internet]. Monash University, Department of Econometrics and Business
29. Yaka P, Sultan B, Broutin H, Janicot S, Philippon S, Fourquet N. Relationships between climate and year-to-year variability in meningitis outbreaks: a case study in Burkina Faso and Niger. Int J Health Geogr. 2008;7(1):34.
30. Trzaska, S., Thomson, M., Madajewicz, M., Dinku, T., Ceccatu, P., Cibrelus, L., Adamo, S., Levy, M., Yetman, G., Perlwitz, J., Miller, R., Kalashinokova, O. Environnemental factors and population dynamics as determinants of meningococcal meningitis epidemics in the sahel : an investigation of NASA and NOAA products, 2011.
31. Nicolas, P. Épidémies de méningite à méningocoques dans la ceinture de la méningite (1995-2011) et introduction du vaccin méningococcique A conjugué. Med Trop 2012 ; 22 : 246-258.
32. WHO. « On line ».Meningococcal disease: 2013 epidemic season in the African Meningitis Belt. http://www.who.int/csr/don/2013_06_06_menin/fr/. Accessed 21 may 2014.
33. WHO. «One line». utilisation du MenAfriVac™ (vaccin contre la méningite A). https://apps.who.int/iris/handle/10665/111621?locale-attribute=en&. Accessed 3 August 2019.
34. Trotter CL, Lingani C, Fernandez K, Cooper LV, Bita A, Tevi-Benissan C, et al. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010–15: an analysis of surveillance data. Lancet Infect Dis. 2017 Aug;17(8):867–72.
35. Sultan B. Influence du climat sur la survenue des épidémies de méningite en Afrique de l'ouest. médecine/sciences. 2005 May;21(5):470–1.
36. Ministère de la santé Publique de la RDC. Rapport d'investigation de l'épidémie de méningite dans la zone de santé d'Inongo province de Bandundu: 2002.
37. Broutin H, Philippon S, Constantin de Magny G, Courel M-F, Sultan B, Guégan J-F. Comparative study of meningitis dynamics across nine African countries: a global perspective. Int J Health Geogr. 2007;6(1):29.
38. Viboud C, Bjørnstad ON, Smith DL, Simonsen L, Miller MA, Grenfell BT. Synchrony, Waves, and Spatial Hierarchies in the Spread of Influenza. Science. 2006 Apr 21; 312 (5772):447–51.
39. Lipsitch M, Viboud C. Influenza seasonality: Lifting the fog. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Mar 10; 106 (10):3645–6.
40. Guégan J-F, Thoisy BD, Ayouba A, Cappelle J. Forêts tropicales, changements d'usage des sols et risques infectieux émergents. 2018; 22.
41. Meadows, M.E., 2006. Global Change and Southern Africa. Geogr. Res. 44, 135–145. https://doi.org/10.1111/j.1745-5871.2006.00375.x
42. Feng S, Krueger AB, Oppenheimer M. Linkages among climate change, crop yields and Mexico–US cross-border migration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Aug 10;107(32):14257–62.

Tables

Table 1: Description of meningitis surveillance data in DRC, 2000-2012. (Source: Passive surveillance data, DLM, DRC).

N°	Provinces	Cases	Global lethality (%)	Attack rate average (p. 100.000 inhab.)	Standard Deviation (±)
1	Bandundu	7401	19.02	8.40	3.94
2	Bas Congo	1694	12.81	5.05	5.13
3	Equateur	9261	12.50	8.97	7.77
4	Kasaï Occidental	7105	13.89	9.31	5.44
5	Kasaï Oriental	9840	14.04	9.60	3.16
6	Katanga	14051	10.31	11.14	4.60
7	Kinshasa	13819	11.92	18.72	10.64
8	Maniema	4497	15.65	19.61	10.40
9	Nord Kivu	3682	12.68	5.38	2.45
10	Province Orientale	17732	10.29	15.41	9.80
11	Sud Kivu	3410	11.35	6.08	2.69
	Total	**92492**	**12.57**	**10.67**	**2.78**

Table 2: Confirmation of meningitis cases, DRC, 2008-2012.

	Serogroups/ Serotypes	Number	Percentage	Provinces
Collected samples		486		
Received samples		486	100	
Positive		54	11	
Streptococcus pneumoniae		27	50	Kinshasa, Katanga
Haemophilus influenzae		1	2	
	Hi b	0	0	
	Hi A	0	0	
	Hi not serotyped	1	100	Katanga
Neisseria meningitisdis		7	13	Province Orientale, Bandundu, Kinshasa
	Nm A	3	43	Province Orientale
	Nm B	0	0	
	Nm C	4	57	Bandundu, Kinshasa
	Nm W	0	0	
*Other pathogens**		19	35	Kinshasa, Katanga and Bas-Congo
Contaminated samples		33	7	
Sterile samples		170	35	
Negative samples		229	47	

Note: Bacterial meningitis is mainly due to *Neisseria meningitidis* (Nm), *Streptococcus pneumonia*e (Sp) and *Haemophilus influenzae type b* (Hib). *Other pathogens causing meningitis include *Streptococcus* spp (n=1)., *Streptococcus* group D (n=5), *Salmonella* spp (n=1)., *Enterobacter* spp (n=2)., *Citrobacter* spp (n=3)., *Staphylococcus aureus*(n=1), *Escherichia coli* (n=1) and *Pseudomonas aeruginosa* (n=1). (Source: INRB).

Table 3: Meningitis spatial clusters, DRC, 2000 -2012.

N° Clusters	Relative Risk	Observed/ expected cases	*p*-value	Provinces	Number of Health Zones	Health Zones
Primary cluster	4,37	4,11	<0.0001	Orientale	11	Faradje, Makoro, Watsa, Laybo, Aba, Aungba, Ariwara, Adia, Adi, Aru and Biringi
Secondary cluster 1	4,21	4,00	<0.0001	Kinshasa	6	Kingasani, Kimbanseke, Ndjili, Kisenso and Biyela
Secondary cluster 2	4,09	4,02	<0.0001	Maniema	4	Kailo, Kinda, Alunguli and Kalima
Secondary cluster 3	3,30	3,25	<0.0001	Orientale	5	Bafwabogbo, Bafwasende, Wamba, Pawa and Isiro
Secondary cluster 4	2,81	2,77	<0.0001	Katanga	7	Kambove, Likasi, fungurume, Bunkeya, Kapolobwe, Kikula and Panda
Secondary cluster 5	1,90		<0.0001	Equateur	5	Yakoma, Abuzi, Wapinda, Wasolo and Yamongili
				Orientale	5	Bondo, Likati, Bili, Monga and Aketi
Secondary cluster 6	1,77	1,77	<0.0001	Kasaï Oriental	2	Djalo-Djeka and Katoko-Kombe
Secondary cluster 7	1,64	1,61	<0.0001	Equateur	11	Lotumbe, Ingende, Iboko, Boende, Bikoro, Bolonge, Wangata, Monika, Bolomba, Mbandaka and Basankusu
				Bandundu	3	Penzwa, Kiri and Inongo

Figures

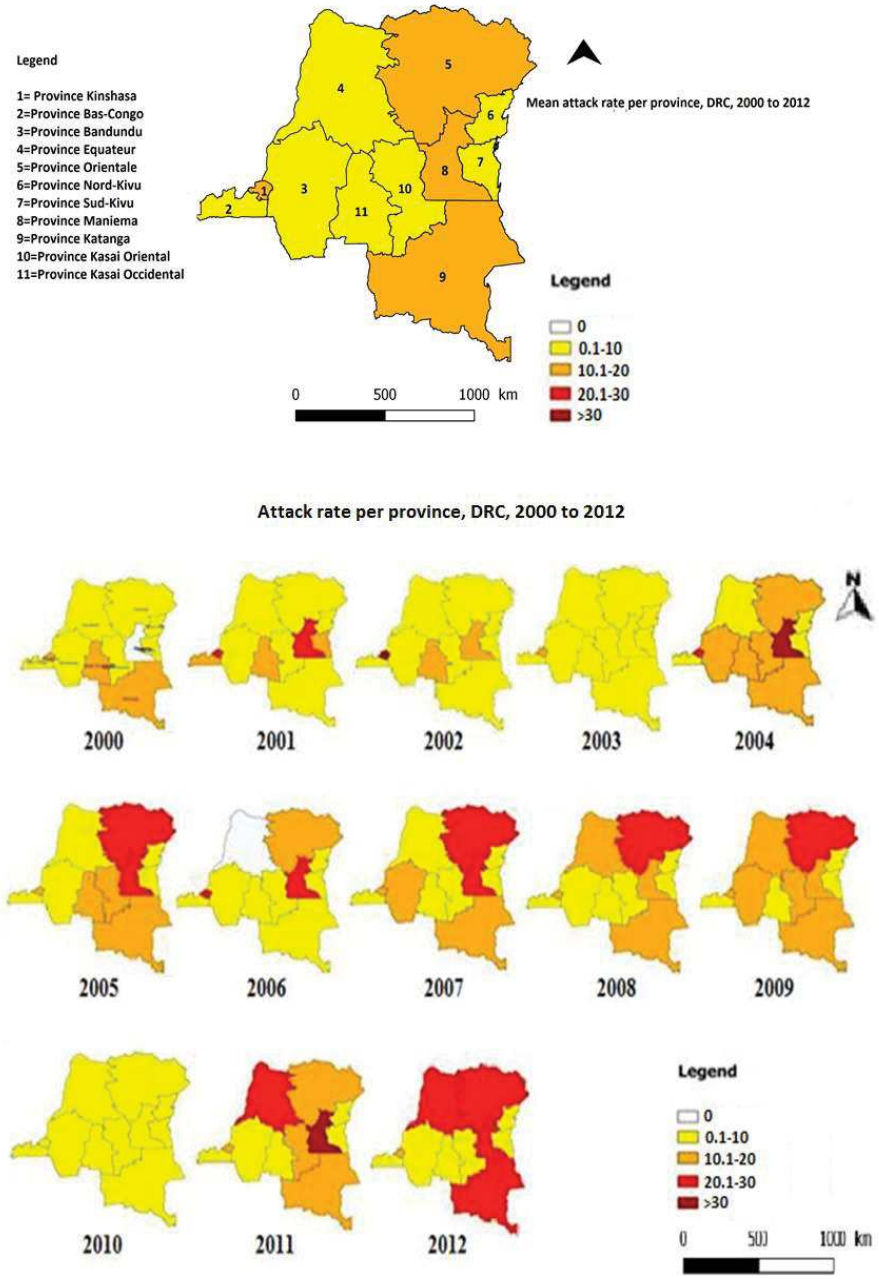


Figure 1: Evolution of the annual attack rate (per 100.000 inhabitants) of suspected cases of meningitis by province, DRC, 2000-2012. The map of the top represents the mean attack rate over the study period.

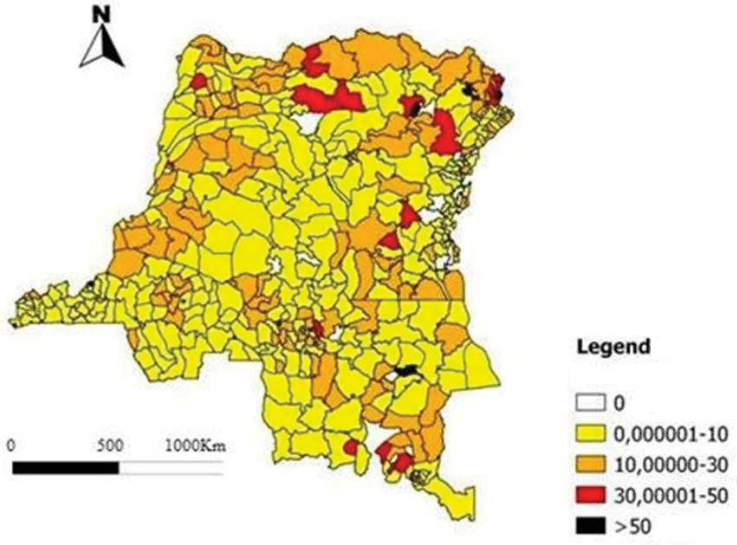


Figure 2: Average Attack Rate (per 100.000 inhabitants) by Health Zone, DRC, 2000 -2012.

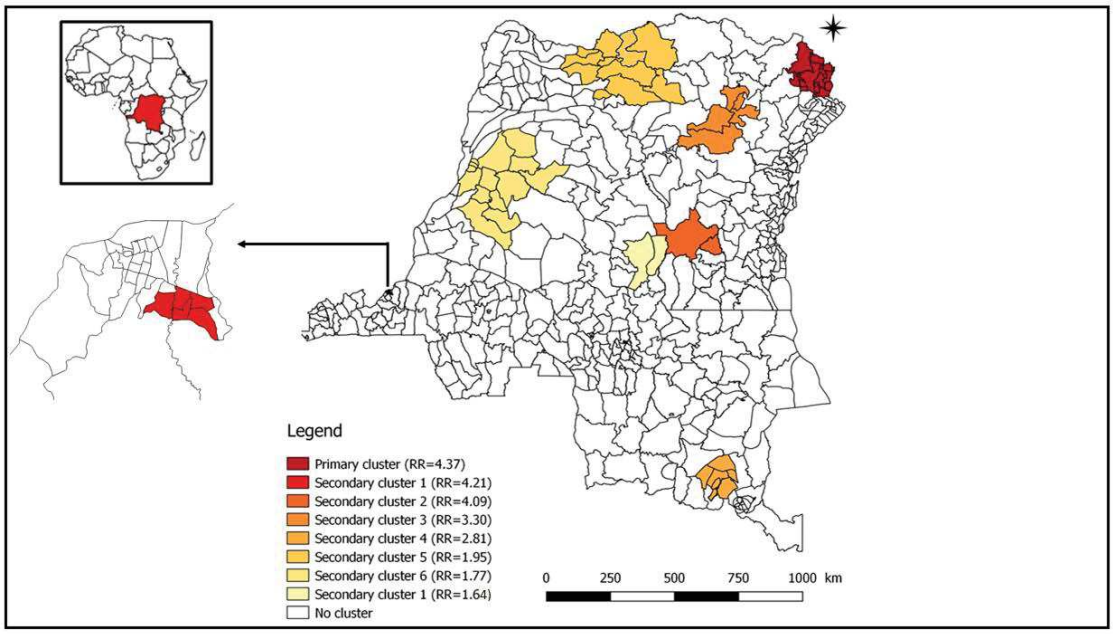


Figure 3: Spatial clusters associated to the risk of meningitis in 515 health zones, DRC, 2000-2012.

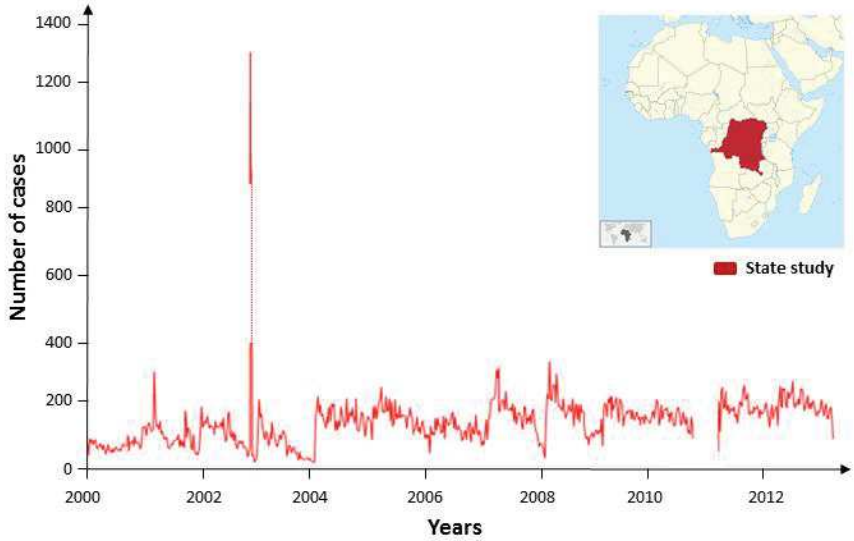


Figure 4: Weekly time-series of suspected meningitis cases, DRC, 2000-2012.

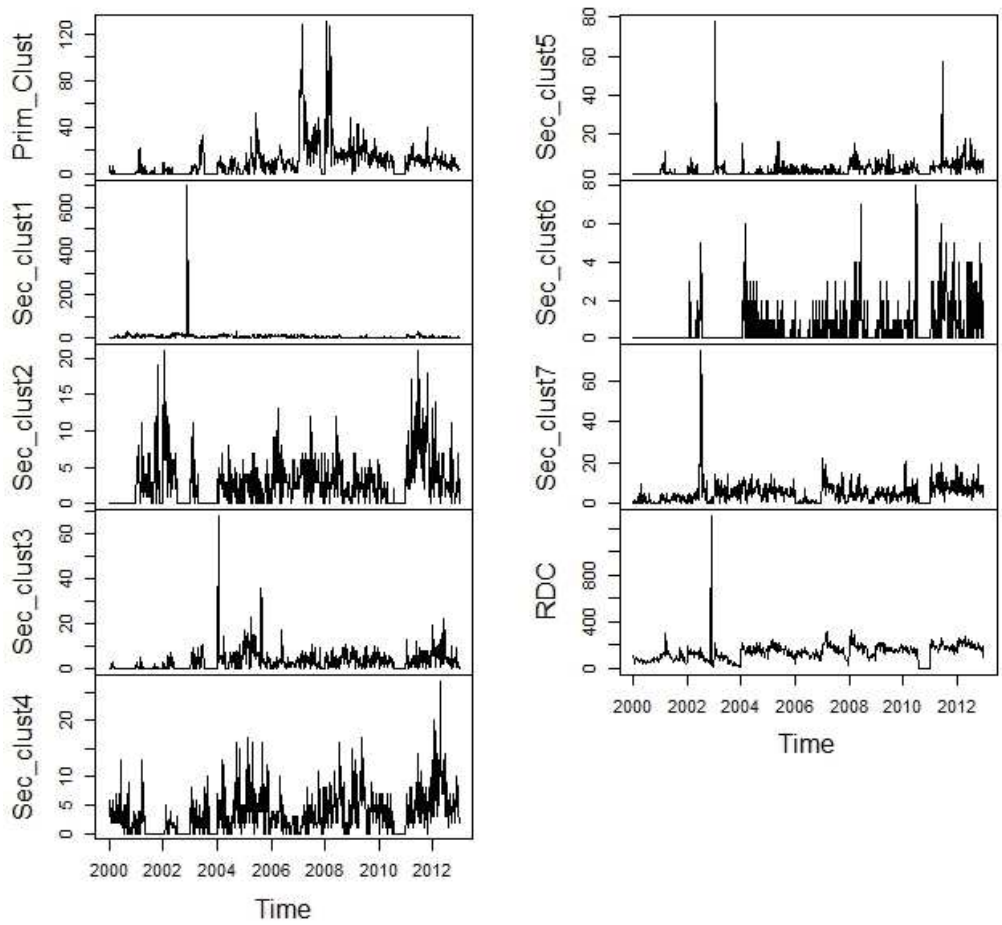


Figure 5: Weekly time-series of meningitis suspected cases in the 8 clusters, DRC, 2000-2012.

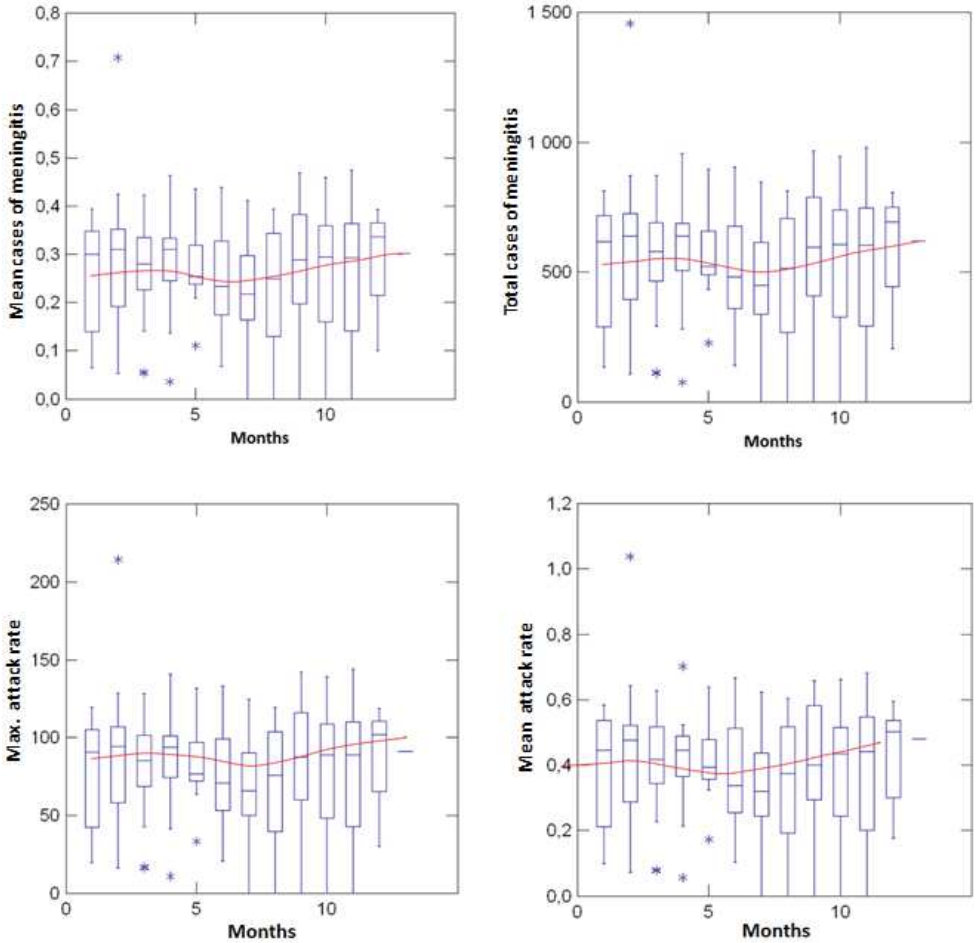


Figure 6: Box-plot illustrations showing for upper panel, left mean cases of meningitis, right total cases of meningitis, lower panel, left max attack rate, and right mean attack rate, the variations during years. The red curves show the locally weighted non parametric regressions using a LOESS function (tension, t=0.5), DRC, 2000-2012

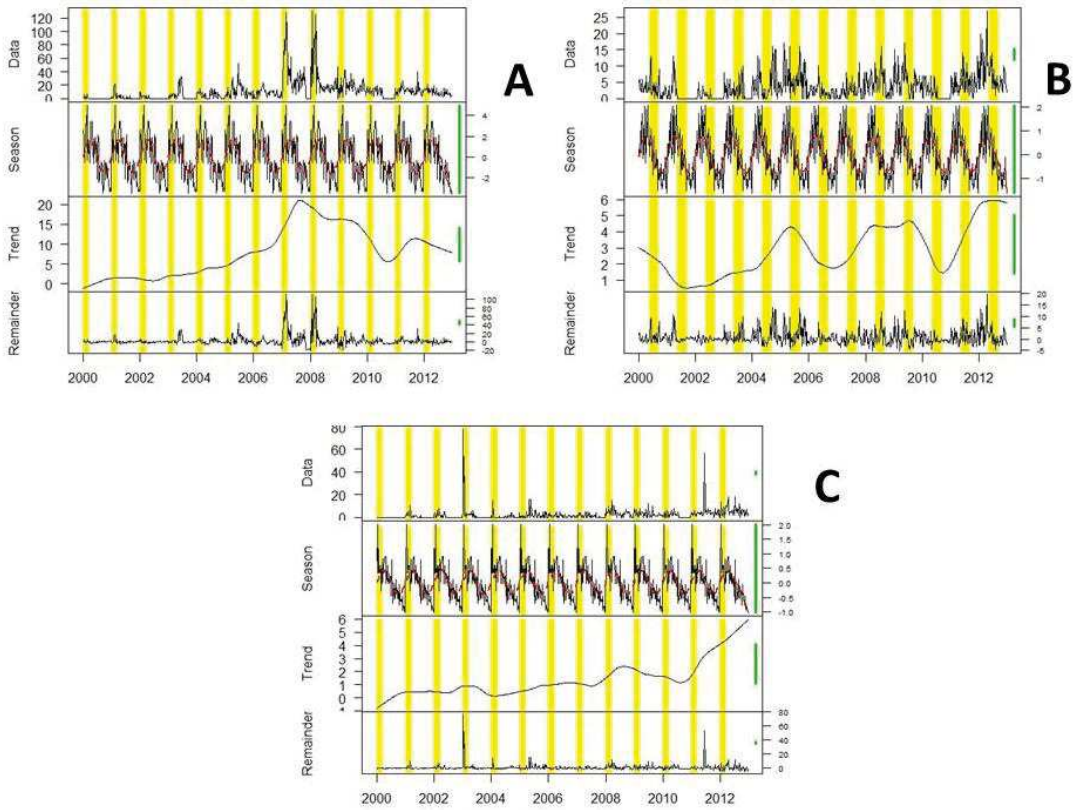


Figure 7: Time-series decomposition using LOESS regression for meningitis, for the primary cluster, DRC, 2000–2012. Meningitis slightly varies seasonally. The general trend of meningitis cases is increasing from 2004 to 2007-2008, and then is dropping down. Remainder (residuals) explained 83 % of model variance, trend 15% and seasonality 5% only. Green line indicates average values for seasonality, trend and residuals axes **(A)**; Time-series decomposition using LOESS regression for meningitis, for the secondary cluster 4, DRC, 2000–2012. Meningitis slightly varies seasonally. The general trend of meningitis cases shows the existence of waves on a medium-time scale since 2003-2004. Remainder (residuals) explained 80 % of model variance, trend 5% and seasonality 12 % only. Green line indicates average values for seasonality, trend and residuals axes **(B)** and Time-series decomposition using LOESS regression for meningitis, for the secondary cluster 5, DRC, 2000–2012. Meningitis slightly varies seasonally. The general trend shows an increase of meningitis cases since 2003. Remainder (residuals) explained 80% of model variance, trend 4% and seasonality 4% only. Green line indicates average values for seasonality, trend and residuals axes **(C).** Disease case trends for these three clusters indicate a non-stationarity, which for the present work was not explored further and would merit a more powerful statistical analysis.

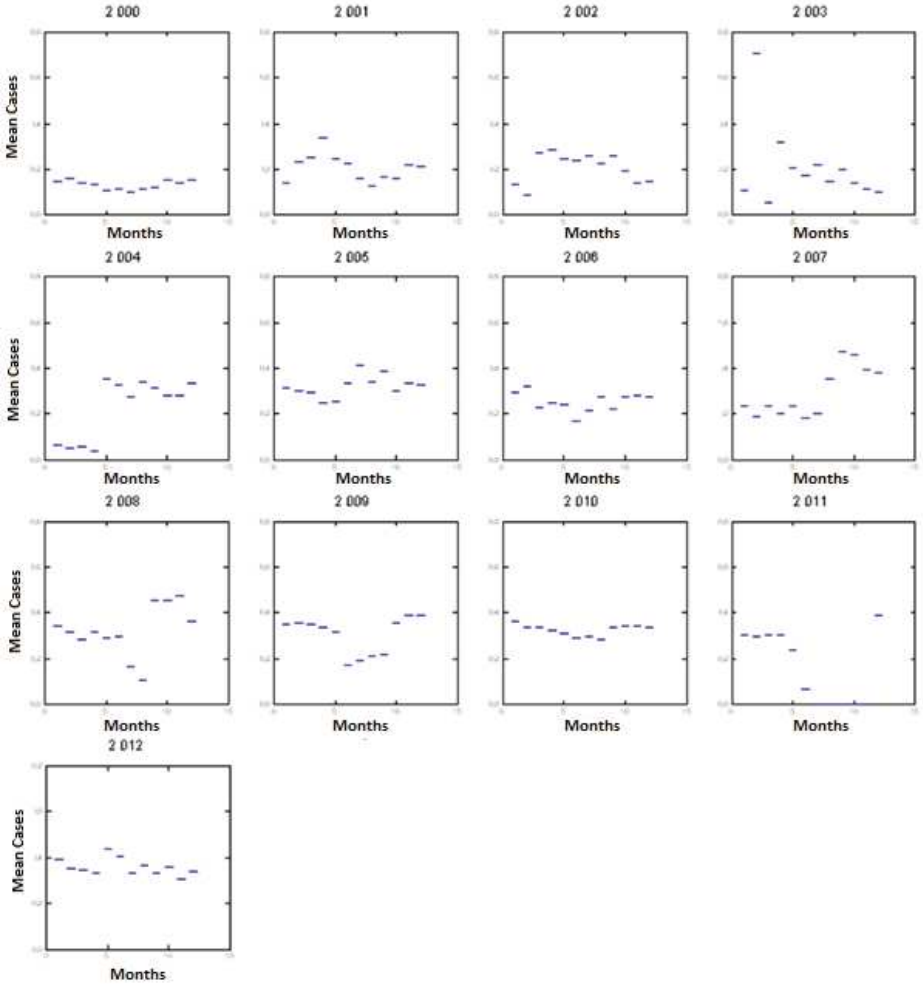


Figure S1: Monthly average trend of meningitis cases, DRC, 2000-2012

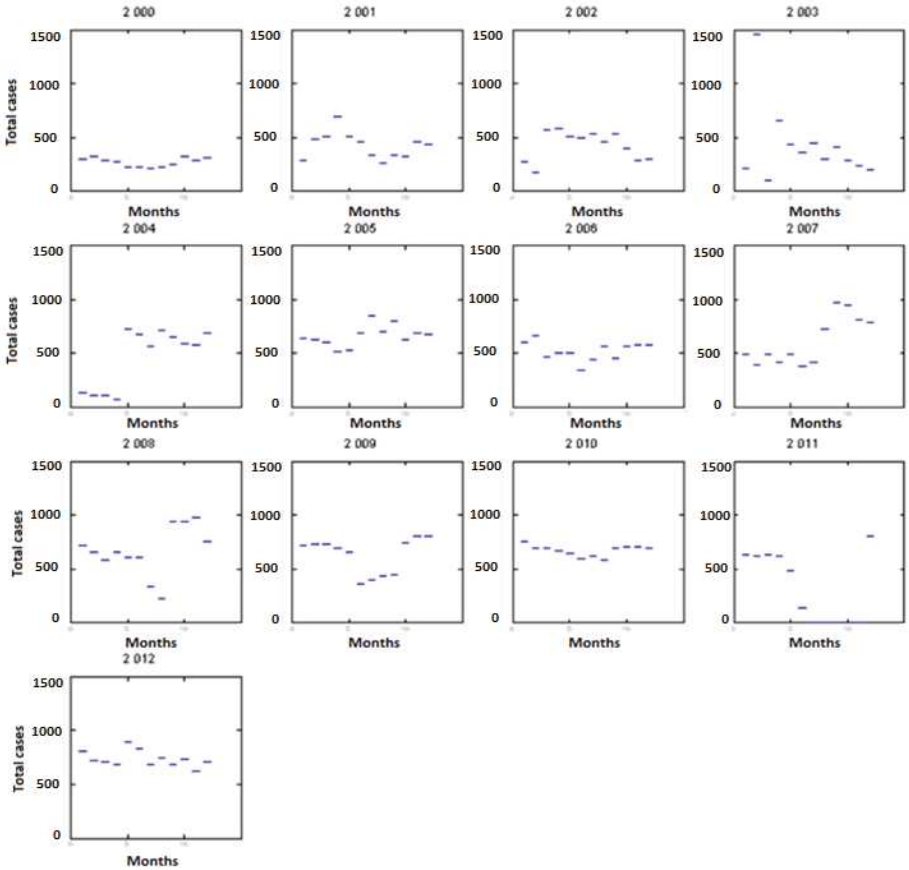


Figure S2: Monthly trend of total meningitis cases, DRC, 2000-2012

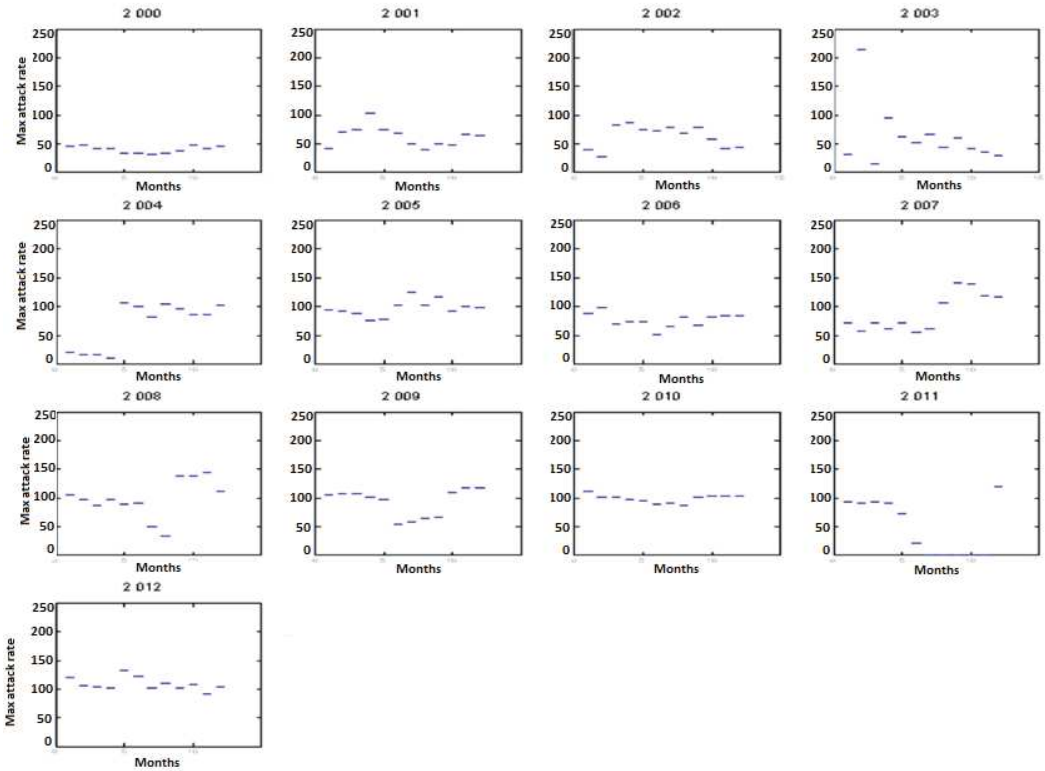


Figure S3: Monthly trend of meningitis max attack rate cases, DRC, 2000-2012

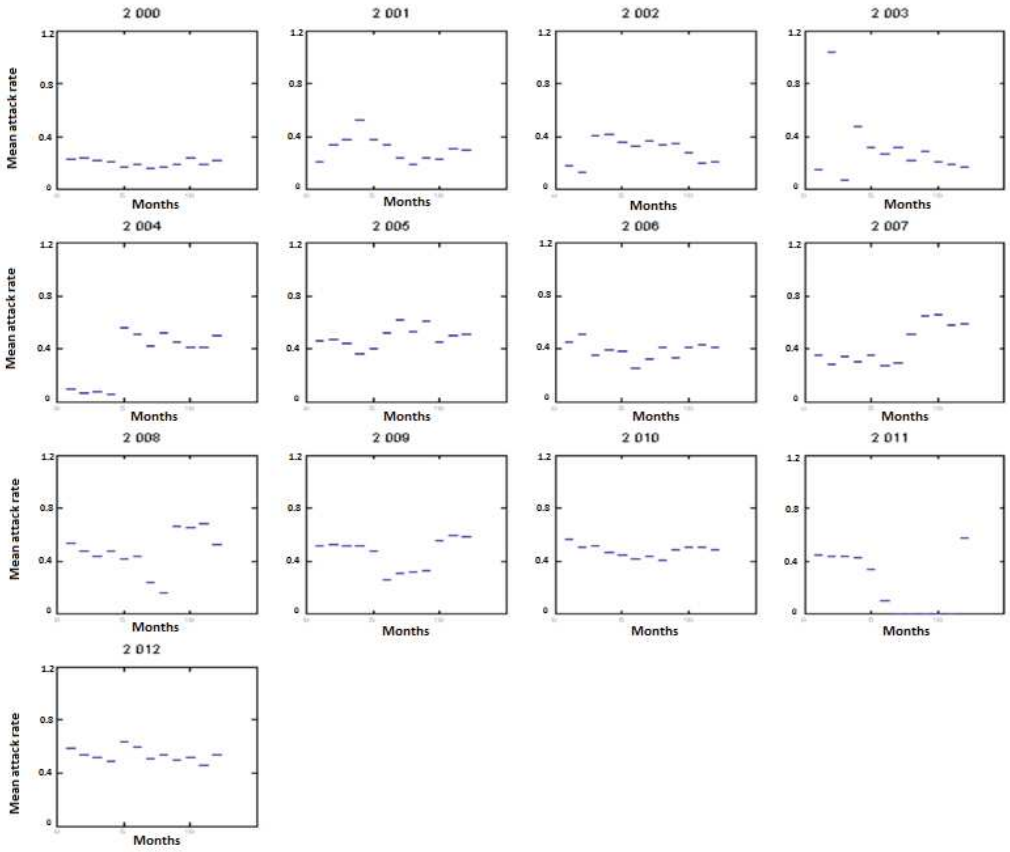


Figure S4: Monthly trend of meningitis mean attack rate cases, DRC, 2000-2012

IV. Conclusion

Les quelques résultats auxquels nous aboutissons dans ces travaux confirment l'existence d'une saisonnalité dans l'apparition des cas de méningites en République Démocratique du Congo (RDC). Les mois avec le moins de cas sont ceux de juin et juillet mais aussi janvier, donc durant les périodes les moins pluvieuses globalement dans le pays; ceux présentant le plus de cas sont ceux d'octobre à décembre, c'est-à-dire les mois présentant le plus de pluies (Mazamay *et al.* 2019). En revanche, cette saisonnalité est très peu marquée et peut différer d'une région à une autre dans un pays qui présente une surface, des climats et des biomes très différents (voir le chapitre suivant). L'utilisation de modèles statistiques en séries temporelles montre que pour trois clusters plus précis étudiés (cluster principal et clusters secondaires 4 et 5), la variation saisonnière du nombre de cas de méningites explique de 4 (Cluster secondaire 5) à 12 % (Cluster secondaire 4) seulement de la variabilité totale en nombre de cas observés pour ces séries. Ces mêmes analyses donnent une tendance non linéaire d'une augmentation du nombre de cas sur les 13 années d'étude qui explique 4 à 15 % des observations temporelles alors que les résidus aux modèles sont de manière complémentaires élevés (80 à 83 % qui ne s'expliquent ni par la saisonnalité ni par la tendance non linéaire de croissance du nombre de cas). Nous reviendrons sur des éléments d'explication à cette variabilité importante du nombre de cas de méningites dans le chapitre à suivre.

Il existe une très grande hétérogénéité spatiale du nombre de cas de méningites sur le territoire congolais avec une distribution très agrégée dans la distribution de ceux-ci, ce qui complique les analyses statistiques (voir chapitre suivant). Des analyses plus fines de séries temporelles en agrégeant les données issues de différents districts/zones de santés par provinces nous auraient permis éventuellement de vérifier l'hypothèse de vagues épidémiques à se propager (Grenfell *et al.,* 2001) notamment entre les quelques clusters que nous avons identifiés. Nous ne désespérons pas pouvoir reprendre ce travail ultérieurement eu égard à l'importance qu'une telle démonstration peut avoir en santé publique et notamment en vaccinologie.

Concernant la distribution des huit clusters identifiés par les analyses géo-spatiales, sept d'entre eux sont localisés au nord d'une latitude passant par la capitale, Kinshasa en incluant donc le cluster identifié à Kinshasa, et un seulement est présent au sud-est du territoire congolais. Trois clusters de cas sont présents dans l'extrême nord-est du pays aux confins avec la République centrafricaine, le Soudan du Sud et l'Ouganda. Pour ces trois clusters, la possibilité d'échanges et d'introduction de la méningite par des migrants en provenance d'Ouganda ou du Soudan est très fortement probable et suspectée d' après le rapport 2007 de

United States committe for refugees and immigrants (USCRI), avec une crise épidémique majeure ayant eu lieu dans un camp de réfugiés en 2007. La situation dans cette région centrale de l'Afrique reste encore aujourd'hui très préoccupante avec l'existence de nombreux camps de réfugiés issus du Soudan. Les événements plus récents de cas de malades à virus à Ebola dans cette même région, à Goma, la grande ville du Nord-Kivu, en juillet 2019 constitue aussi une situation délicate sur les dangers d'une propagation de ce virus dans une ville qui atteint le million d'habitants (WHO, 2019 ; https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(19)30360-3/fulltext). Ces nouveaux cas de malades à virus Ebola (3 cas) au 31 juillet dernier sont les premiers cas confirmés de cette fièvre hémorragique dans la région du nord-est depuis le début de l'épidémie le 1er août 2018, laquelle pour le moment a fait plus de 1600 morts. Nous avons nous-mêmes été gênés par ces conditions très difficiles lors de nos campagnes de surveillance, nous obligeant à devoir arrêter nos protocoles de surveillance et de mise en place de sites sentinelles pour l'observation et l'enregistrement de cas de méningites dans les provinces de la Mongala et du Nord-Ubangi (ancienne province de l'Equateur) au cours de la neuvième épidémie de cette maladie à virus Ebola. Comme dans beaucoup de pays africains, les priorités liées à certains dangers infectieux, comme celui associé au virus à Ebola, obligent les services de santé nationaux à détourner les personnels sanitaires au profit des urgences par manque de moyens humains. Ces situations sont aussi souvent responsables de conséquences d'un point de vue sanitaire par relâche d'attention sur d'autres pathologies infectieuses et non infectieuses (Camara *et al.*, 2017 ; Kagabadouno *et al.*, 2018).

D'un point de vue plus pragmatique, le gigantisme du territoire congolais et la difficulté d'accès ou l'isolement de certaines zones de santé/districts et provinces pourraient rendre compte des fortes différences d'enregistrements de cas de méningites que nous observons dans notre base de données. Ce biais est évidemment important à prendre en compte, comme d'autres évoqués par plusieurs auteurs (Mandja *et al.*, 2019a), et nous en sommes parfaitement conscients. Pour ce faire, nous avons vérifié si l'enregistrement du nombre de cas total ainsi que du nombre de cas moyen de méningites par zone de santé n'étaient pas influencés par la distance géographique entre ces différents districts et la capitale. En effet, les zones très éloignés de Kinshasa peuvent ne pas recevoir le matériel biologique à temps, peuvent souffrir d'un manque de personnels pour assurer la surveillance ou voir ce personnel engagé pour d'autres actions plus prioritaires comme nous l'exprimons juste avant, ou encore voir les personnels dédiés perdre leur motivation par défaut de salaires versés. Nous avons

vérifié si une telle tendance statistique était vérifiée en analysant le comportement des relations entre la distance kilométrique des zones de santé par rapport à Kinshasa, la capitale, et l'enregistrement des cas ; notre hypothèse sous-jacente étant que les zones de santé les plus éloignées et isolées enregistraient moins de cas de méningites que ceux les plus proches (Figure 17).

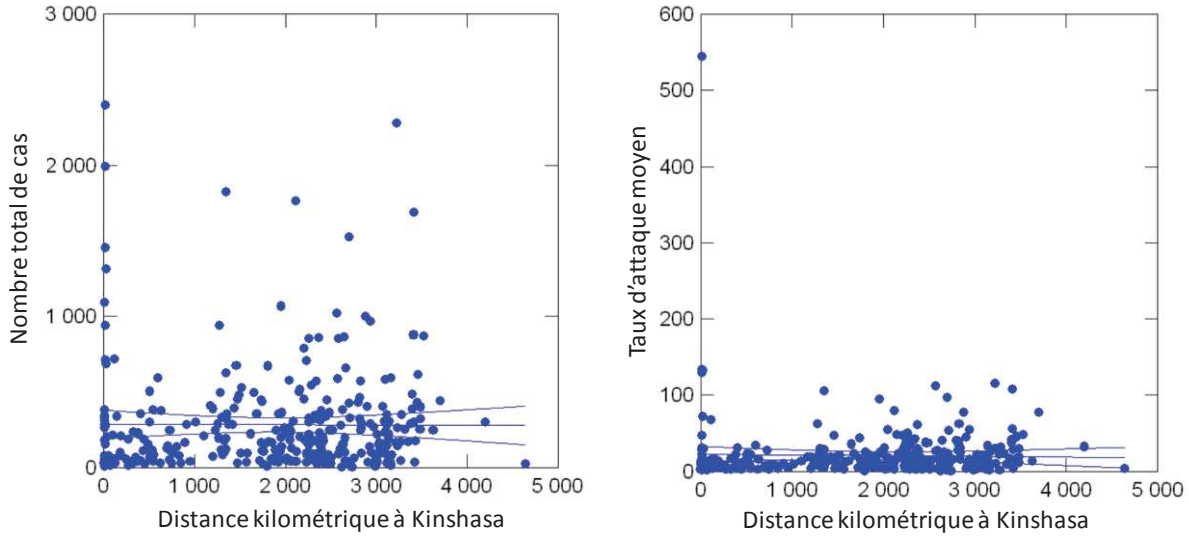


Figure 17 : Relations entre le nombre total de cas de méningite enregistrés (à gauche) et le taux d'attaque moyen (à droite) en République Démocratique du Congo pour 320 zones de santé. Les relations statistiques sont non significatives (pour le nombre total de cas, *t*=-0,077, *p*=0,939 ; pour le taux d'attaque moyen, *t*=-0,557, *p*=0,578). Les courbes bleues donnent la droite de régression linéaire et leurs intervalles de confiance à 95 %.

Même si nous remarquons sur la figure 17, concernant plus particulièrement le nombre de cas, que quelques zones de santé entre 1500 et 3500 kilomètres de distance de Kinshasa présentent des incidences de méningites plus élevées, ce phénomène nous semble plus associé « aux effets de bordure » avec certains pays limitrophes, et donc d'échanges avec ceux-ci, qu'un réel problème de biais lié au gigantisme du territoire congolais et à un « oubli » étatique des zones de santé les plus distantes.

V. REFERENCES

Camara, Mariame, Ouattara, E., Duvignaud, A., Migliani, R., Camara, O., Leno, M., Solano, P., Bucheton, B., Camara, Mamadou, Malvy, D., 2017. Impact of the Ebola outbreak on Trypanosoma brucei gambiense infection medical activities in coastal Guinea, 2014-2015: A retrospective analysis from the Guinean national Human African Trypanosomiasis control program. PLoS Negl. Trop. Dis. 11. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006060

Grenfell, B.T., Bjørnstad, O.N., Kappey, J., 2001. Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. Nature 414, 716–723. https://doi.org/10.1038/414716a

Kagabadouno, M., Camara, O., Camara, Mamadou, Ilboudo, H., Camara, Mariame, Rayaisse, J.-B., Diaby, A., Traoré, B., Leno, M., Courtin, F., Jamonneau, V., Solano, P., Bucheton, B., 2018. Ebola outbreak brings to light an unforeseen impact of tsetse control on sleeping sickness transmission in Guinea. bioRxiv. https://doi.org/10.1101/202762

Mandja, B.-A.M., Bompangue, D., Handschumacher, P., Gonzalez, J.-P., Salem, G., Muyembe, J.-J., Mauny, F., 2019. The score of integrated disease surveillance and response adequacy (SIA): a pragmatic score for comparing weekly reported diseases based on a systematic review. BMC Public Health 19. https://doi.org/10.1186/s12889-019-6954-3

WHO, 2019. WHO | Ebola virus disease – Democratic Republic of the Congo [WWW Document]. WHO. URL http://www.who.int/csr/don/18-july-2019-ebola-drc/en/ (accessed 10.13.19).

CHAPITRE III:

Déterminants macroécologiques des épidémies de méningites en RDC

Article correspondant: *The environmental drivers of meningitis epidemics in Democratic Republic of Congo (DRC), central Africa.* **Mazamay S**., Broutin H., Bompangue D., Muyembe JJ. and Guégan J-F.(Submitted to PLOS NTD).

CHAPITRE III : Déterminants macroécologiques des épidémies de méningites en République Démocratique du Congo

I. INTRODUCTION ET RESUME

Ainsi que nous l'avons vu précédemment, la République Démocratique du Congo (RDC) forme un vaste territoire aux climats plus ou moins contrastés, offrant une diversité de paysages allant des savanes arborées à la forêt équatoriale pluviale et des régions montagneuses à l'est débouchant sur de vastes plaines centrales à l'ouest. Le pays ouvre sur une façade atlantique étroite et constitue dans son ensemble un énorme bassin, drainé par le fleuve Congo et ses affluents, bordé par de nombreux pays d'Afrique centrale et de l'Est.

Le système de surveillance sanitaire en RDC est constitué dans sa maille la plus fine des aires de santé constituant les zones de santé au nombre exact de 515. Ces zones de santé sont distribuées sur l'ensemble du pays, et montrent une hétérogénéité très importante en termes de surface, de taille et de densité populationnelle, et évidemment d'éloignement par rapport à la capitale, Kinshasa.

Si la RDC déclare officiellement de très nombreux cas de méningites (voir Chapitres 1 et 2), ce pays fait partie des régions africaines situées en dehors de la ceinture de la méningite (Chapitre 2). Extrêmement peu si non aucun travaux n'ont fait l'objet d'études de dynamique des populations et d'approches macroécologiques pour mieux comprendre les déterminants notamment environnementaux favorisant ou, au contraire, freinant le développement de cas et d'épidémies de méningites en Afrique centrale, et *a fortiori* en RDC. *A priori*, sur une surface aussi importante et aux conditions environnementales et bioclimatiques aussi différenciées, nous nous attendons à ce que des profils biogéographiques puissent se dégager, permettant ainsi de mieux comprendre les contextes dans lesquels se déclarent des épidémies et ceux qui peuvent en être indemnes.

Dans ce troisième chapitre, à l'aide d'une base de données nationale sur les cas de méningites en RDC complétée par nos propres informations collectées tant dans les bureaux centraux de zones de santé qu'à l'Institut National de Géographie de la RDC à l'aide certaines bases spécifiques, à l'exemple de Wordclimate, sur un ensemble de paramètres nécessaires pour ce type d'étude, nous nous sommes servis du formalisme des modèles linéaires généralisés (Zar, 2010), et plus précisément de celui des modèles mixtes et des modèles hiérarchiques multi-niveaux (Faraway, 2016) pour étudier l'évolution des distributions d'épidémies et de leurs

taux d'attaque sur le territoire congolais. Les zones de santé montrant une diversité importante de situations avec notamment une très forte hétérogénéité de cas entre elles, nous avons considéré cette variable avec un effet aléatoire, et nous avons procédé de même successivement pour d'autres variables comme les types de climat ou de biome. Nous avons complexifié ces mêmes modèles généralisés en tenant compte de l'emboîtement qui existent entre certaines variables, comme, par exemple, les zones de santé incluses dans des types de végétation ou de climat ou, encore, les zones de santé incluses dans les provinces sanitaires. A l'aide de plusieurs variables indépendantes ou prédictives à notre disposition, comme l'altitude, la latitude, la longitude, les températures moyenne, minimale et maximale, les précipitations, la taille et la densité populationnelle par zone de santé, l'importance de cheptels de gros bétail, le score de bien-être économique, nous avons développé ces différents types de modèles linéaires en prenant en compte la structure d'erreur se rapportant le mieux aux types de données modélisées. Trois familles de distribution ont été utilisées : Poisson, binomiale négative et zéro-inflated binomiale négative, ce qui constitue à l'heure actuelle les distributions les plus largement utilisées pour ce type de travaux en épidémiologie. Concernant les modèles tenant compte d'une structure d'erreur de type Poisson, aucun des modèles statistiques construits n'a convergé, et nous ne les présentons pas dans les lignes à suivre. Il s'agit d'un résultat attendu lorsqu'on s'adresse à des données en parasitologie et en épidémiologie, lesquelles sont généralement très à extrêmement agrégées. Une distribution dite de Poisson en structure d'erreur ne convient la plupart du temps pas, essentiellement car les données de petite taille ou de faibles effectifs largement présents ne sont pas bien pris en compte par cette distribution. Concernant les variables en entrée, ou explicatives, dans nos modèles statistiques, nous ne disposons pas pour la RDC d'un nombre exceptionnel de variables, lesquelles font cruellement défaut. Nous avons interrogé nationalement et internationalement certaines agences et des personnalités diverses, en vain ! Des progrès devront être accomplis dans ce sens dans le futur, rendant disponibles certains données et variables importantes pour mieux comprendre l'épidémiologie des maladies infectieuses en Afrique centrale.

Eu égard au très grand nombre de modèles statistiques réalisés, nous avons choisi ici de ne pas présenter les modèles linéaires généralisés mais uniquement les modèles linéaires mixtes. Nous avons aussi résumé les résultats obtenus dans des tableaux synthétiques, mais les scripts des modèles ainsi que les différents résultats sont conservés par nous et disponibles.

Notre travail dans son ensemble tend à montrer une forte influence de certains paramètres géographiques et environnementaux dans la circulation et le développement épidémique des méningites bactériennes en RDC. En particulier, les relations statistiques importantes que nous mettons en évidence avec la température moyenne, la latitude et la longitude pour expliquer les cas de méningites ouvrent la voie à d'autres types de modèles explicatifs basés sur la théorie des niches écologiques (Murray *et al.*, 2018b) ou encore à des modèles mécanistiques (Keeling *et al.*, 2008) que nous espérons pouvoir développer ultérieurement. L'absence d'un rôle de la pluviométrie dans tous les modèles statistiques peut apparaître curieuse pour un spécialiste des méningites car, en effet, ce facteur est très souvent impliqué dans ces épidémies; cela s'explique dans notre cas par une faible variation des valeurs pluviométriques sur l'ensemble du territoire congolais, et au contraire une plus importante variabilité pour certains autres paramètres.

Ce travail au carrefour de différentes approches issues de l'épidémiologie, de la biogéographie, de la macroécologie et des biostatistiques constituent une première étape d'un travail progressif mais aussi plus lointain au fur et à mesure que de nouvelles données apparaîtront et seront rendus disponibles.

II. References

Faraway, J.J., 2016. Extending the Linear Model with R : Generalized Linear, Mixed Effects and Nonparametric Regression Models, Second Edition. Chapman and Hall/CRC. https://doi.org/10.1201/9781315382722

Keeling, M., Rohani, P., Pourbohloul, B., 2008. Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 47, 864–865. https://doi.org/10.1086/591197

Murray, K.A., Olivero, J., Roche, B., Tiedt, S., Guégan, J.-F., 2018. Pathogeography: leveraging the biogeography of human infectious diseases for global health management. Ecography 41, 1411–1427. https://doi.org/10.1111/ecog.03625

Zar, J.H., 2010. Biostatistical analysis. Prentice-Hall/Pearson, Upper Saddle River, N.J.

III. ARTICLE 3

The environmental drivers of meningitis epidemics in Democratic Republic of Congo, central Africa

Serge Mazamay[1,2#], Hélène Broutin[2,4], Didier Bompangue[3,1], Jean-Jacques Muyembe[1] and Jean-François Guégan[2,5,6]

[1] Département de Microbiologie, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Democratic Republic of Congo
[2] MIVEGEC, IRD, CNRS, Université de Montpellier, 911 avenue Agropolis, BP 64501, 34394 Montpellier cedex 5, France,
[3] Chrono-Environnement, UMR CNRS 6249 Université de Franche-Comté, Besançon, France
[4] Département de Parasitologie-Mycologie, Faculté de Médecine, Université Cheikh Anta Diop (UCAD), Dakar, Sénégal
[5] ASTRE, INRA, Cirad, Université de Montpellier, Campus international de Baillarguet, 34398 Montpellier Cedex 5, France
[6] oneHEALTH Global Research Programme, FutureEarth programme, Paris, France
#corresponding author: sergemazamayiko@gmail.com

ABSTRACT

Background:
Bacterial meningitis still constitutes an important threat in Africa. In the meningitis belt, a clear seasonal pattern in the incidence of meningococcal disease during the dry season has been previously correlated with several environmental parameters, e.g., dust and sand particles, winds. In parallel, the evidence of seasonality in meningitis dynamics and its environmental variables remain poorly studied. This study explores several environmental factors in relation with the meningitis cases in Democratic Republic of Congo (DRC), central Africa, outside the meningitis belt area.

Methods:
Based on epidemiological and environmental data collected for the period 2000-2018, we used non-parametric statistical tests and different best-fitted GLM (Generalized Linear Models) and GLMM (Generalized Linear Mixed Models) which were selected and compared according to their AIC values.

Results:
Non-parametric bivariate statistics show that there were more meningitis cases in urban health zones than in rural conditions (χ^2=6.910, *p*-value=0.009), in areas dominated by savannah landscape than in areas dominated with dense forest or forest in mountainous areas (χ^2=15.185, *p*-value=0.001), and with no significant difference between climate types (χ^2=1.211, *p*-value=0,449). Additionally, no significant difference was observed for attack rate between the two types of heath zones (χ^2=0.982, *p*-value=0.322). Conversely, strong differences in attack rate values were obtained for vegetation types (χ^2=13.627, *p*-value=0,001) and climate types (χ^2=13.627, *p*-value=0,001).
This work demonstrates that, all other parameters kept constant, an urban health zone located at high latitude and longitude eastwards, preferably located at low-altitude like in valley ecosystems predominantly covered by savannah landscape, with a humid tropical climate and a mean range temperature reaching not the warmest temperatures reached in the country, with a population with a low IEW constitutes the perfect conditions for the development of meningitis in DRC.

Conclusion:
In a context of global environmental change, particularly climatic modifications, our findings tend to show that an interplay of different environmental and socio-demographic drivers are

important to consider in the epidemiology of meningitis epidemics in DRC. This information is important to help improving meningitis control strategies in a large country located outside the so-called meningitis belt.
Key words: Environmental drivers, incidence, meningitis, epidemics, outside the meningitis belt, DRC.

Backgrounds:

Africa has the highest contribution to the global burden of bacterial meningitis caused mainly by *Neisseria meningitidis* (Nm), *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b. Meningitis is a severe and fatal disease with up to 30% case fatality despite timely antibiotic treatment and 20% of survivors living with psychomotor sequelae (1, 2). In the African meningitis belt stretching from Western Senegal to Eastern Ethiopia (3, 4), bacterial meningitis incidence exhibits a seasonal trend with peaks during the dry season which subsides with the onset of the rainy season (5, 6).

The massive introduction of the affordable conjugate vaccine against meningococcal serogroup A started in December 2010, the MenAfriVac (7, 8) in addition to the recent introduction of the 10-13 pneumococcal serotypes (from 2013) vaccines in infants through the Expanded Programme of Immunisation (EPI) of many countries in the meningitis belt (9), induced a strong decrease of meningitis incidence in this part of the world. However, bacterial meningitis remains a public health threat mainly due to the persistence of other meningococcal serogroups mainly NmC, NmW, to *Haemophilus influenzae* infection and high incidence of pneumococcal meningitis in adults. This is strongly observed in the meningitis belt, while the ecology of meningitis disease in Africa but outside the belt is still poorly understood.

A better understanding of the mechanisms and factors which intervene behind this epidemiology is therefore needed, along with appropriate mathematical models allowing the identification of environmental factors of meningitis epidemics not only in the meningitis belt but also outside this belt. This is highly relevant for better preventive strategies against this infection and adapt disease surveillance. Both landscape epidemiology and landscape ecology represent appropriate tools to analyze the occurrence and geographical distribution of infectious diseases and their interactions with environmental parameters in both space and time (10, 11).

Many studies at different spatial scales and in different countries of the meningitis belt have been carried out, highlighting the role of dust, relative humidity and Harmattan winds in the different phases of meningitis epidemics (5, 12, 13, 14). The link between climate-environment and meningitis is becoming more and more evident through many scientific works and some environmental factors or proxies are also considered in early warning systems and prevention (5, 15, 16). Through the countries of the meningitis belt, previous modeling efforts relied on a wide range of unknown parameter values (17) given the lack of surveillance data from which parameters could be estimated. Others have used incidence data for model fitting at low spatial resolution, mainly data aggregated at district level (18, 19). This does not allow differentiating between dry seasons with localized epidemics and dry seasons without localized epidemics, as localized epidemics usually can be seen at the health center level only (20, 21). Other studies are underway in the meningitis belt in order to highlight other drivers that may modify the epidemiology of this deadly and invalid disease. However, the upsurge of meningitis epidemic outbreaks outside the Sahelo-Sudanian belt, which is at the origin of the Southern meningitis epidemics' hypothesis (3, 22, 23) is still of little interest and remains poorly studied despite the negative impact of this disease from a

public health point of view in those regions. The evidence of meningitis seasonality and environmental variables that can influence the incidence of disease cases remain also poorly studied (Mazamay et al., 2019).

This article sought to evaluate the effect of environmental drivers on meningitis diseases risk in Democratic Republic of Congo (DRC) where epidemics are recurrent and present high diversity in meningitis incidences (Mazamay et al., 2019 b).

MATERIAL AND METHODS

Study area

The DRC is an African country crossed by the Equator line, located at the 5°North latitude and 13° South Latitude, with a 2,345,409km^2 surface area. The population size is estimated at 85,026 million inhabitants, a low density of 21 inhabitants per km^2, and with about 50% of under 15 years-old, and 55-60% of the total population living in rural areas. The country shares limits with 9 distinct countries (to the north by the Central African Republic and South Sudan, to the west by the Republic of Congo, to the east by Uganda, Rwanda, Burundi and Tanzania, to the south-east, by Zambia and in the south-west by Angola).

DRC presents diverse reliefs including a basin in the center of the country (48 % of the total surface), with a mean altitude of 350 m and covered by dense tropical and equatorial forests. Uplands surround this part of the country up to the borders except in the east part where uplands end with mountains with a mean altitude higher than 1000 m. This geographic mosaic also induces 4 different climates across the country: an equatorial climate in the center of the country (the basin or pool), a tropical and humid climate in the north and south, a temperate climate in the east and a mountain climate in the extreme east, and this conditions the existence of different biomes made of dense forest, moist forest, dry forest, meadow, savannah, bush in the north and south and mountain forests in the east (24).

Additionally to the dense tropical forest in the basin, the important river network (i.e., the Congo river of 4700 km and its numerous tributaries and lakes) constitutes an important geographic characteristic of the country. The socio-economic situation of the population is very poor, especially in rural areas where populations live from traditional agriculture, fishing and bush hunting.

The health system is organized into 3 administrative levels, i.e., central, intermediary and peripheric. As of 2015, the country is divided into 26 sanitary provinces (Figure 1), 515 health zones (a geographical entity of an average of 6000 to 10,000 km^2 including a population of at least 100,000 inhabitants) and 8504 health areas (a geographical entity of an average of 300 to 500km^2 including a population of at least 10,000 inhabitants) (25).

In connection with the global fight against meningitis, a standard definition of meningitis suspected case and epidemic disclosed by the General Directorate for the fight against the disease (DGLM), is used through the various health structures (General Hospitals, health centers and others) of the 515 health zones (26). A suspected case of acute meningitis is a patient with a sudden onset of fever (>38.5 °C rectal or 38.0 °C axillary) with stiff neck. In patients under 1 year of age, a suspected case of meningitis occurs when fever is accompanied by a bulging fontanelle.

The epidemic threshold is defined by 15 cases per 100,000 inhabitants per week for one week in a district with a population between 30,000 and 100,000 inhabitants, or by 5 cases in one week or doubling of cases during 3 weeks for a population of less than 30,000 inhabitants. However, when the epidemic risk is high (for example, no epidemic for 3 years or warning

threshold exceeded at the beginning of the dry season), the recommended epidemic threshold is 10 cases per 100,000 people per week.

Epidemiological data

We collected epidemiological data from the weekly numbers of suspected cases and deaths reported in the DRC national Integrated Diseases Surveillance System (IDSR) implanted by the national health system from the Ministry of Health, between 2000 and 2018, at the health zone area scale. Meningitis suspected cases were defined according to the WHO guidelines (26).

The cases were notified to the hierarchic level by the health structures (hospital and health centers) in the 515 health zones and from sentinel health zone sites, attached to health areas in the provinces of Haut Katanga (Lubumbashi) and the city-province of Kinshasa (Lingwala, Kalembelembe and Kingasani).

Patients with suspected meningitis who were evaluated at reference structures or at sentinel sites structures had a lumbar puncture performed to collect cerebrospinal (CSF) fluid for laboratory testing by Gram stain and culture or latex agglutination, when available, or by Polymerase Chain Reaction (PCR) at the Institut National de Recherche Biomédicale (INRB), Kinshasa.

Biological confirmation may result in the identification of the causative pathogen, the most prominent of which in the meningitis belt are *N. meningitidis* (Nm), *S. pneumoniae* and *H. influenzae* (27, 28, 29).

Population data

Population sizes of health areas were collected from the Expanded Programme on Immunization (EPI), program of Public Health Ministry. They correspond to estimations based on the last census performed in 1984 with a calculated annual growth rate of 1.03% applied for the following years.

Shapefile data

Issued from WHO Healthmapper®, a WHO information and mapping application for public health.

Socio-Environmental Data

Climate data has been uploaded to WorldClim - Global Climate Data (30). They concern 30-years average monthly rainfall and temperature data (1970-2000). The variables are collected at the scale of 30 arc seconds (~ 1km^2). Each zip file contains 12 GeoTiff (.tif) files, 1 per month (January=1, December=12). The raster image was superimposed on the DRC 515 health zones Shapefile, and we extracted the average, minimum, maximum, and mean temperature (in °C) and precipitation data (in mm) for each health zones using ArcGIS ® (ver 10.6.1).

The altitude data for health zones are from the Shuttle Radar Topography Mission (SRTM) in the European soil data centre (ESDAC) (31). Outside the USA and their associated territories, an altitude measurement is taken every 90m. This makes it possible to draw quite high accuracy isolines of altitudes throughout the DRC. Information is available in the form of rasters, and backgrounds were obtained from SRTM 90m Digital Elevation Database v4.1 site h (32).

In order to cover the entire territory of DRC, 19 raster images have been downloaded. These were subsequently mosaic into a single image. The raster image was superimposed on the 515 health zones shapefile of the DRC, and the average altitude data extraction for each health zone was performed using ArcGIS.

The latitude and longitude data of the health zones were extracted from the shapefile of the 515 health zones using the *R* software.
Bushfire data by health zone are dated and geo-localized from MODIS images provided by NASA site (33, 34).
The Economic Well-being Index (IEW) was estimated during the second Demographic and Health Survey conducted (DHS) in the DRC between 2013 and 2014 (35). The IEW is built on information on household ownership of certain durable goods (television, radio, etc.) and on certain housing characteristics (availability of electricity, type of drinking water supply, type of toilets, flooring materials, number of rooms used for sleeping, type of fuel for cooking, etc.). The index is constructed as follows: 1) assigning a weight or a score to each household property or characteristic (score or coefficient) generated from a principal component analysis; 2) standardization of scores according to a standard normal distribution of mean 0 and standard deviation of 1; 3) allocation and summation of all scores for each household; 4) ranking of households in ascending order of total score according to five equal size categories called quintiles, ranging from 1 (the lowest quintile) to 5 (the highest quintile). We used the classification of different districts according to this index found in the above national survey. We summed the lowest quintile with the second quintile to correspond to a poverty proxy that we assigned to the health zones corresponding to the district.
All of these parameters were considered as independent variables.

Statistical Methods:

The relationships between the number of meningitis cases in health zones and environmental parameters or drivers (population density, type of health zone, type of climate, type of vegetation, altitude, latitude, longitude, precipitation, minimum temperature, mean temperature, maximum temperature, large livestock existence, population size, proportion of bushfires and index of economic well-being) were modeled using different generalized linear (GLMs) and generalized mixed linear models (GLMMs), and different error structure in the different models, i.e., Poisson, binomial negative, zero-inflated binomial negative and more elaborated multi-hierarchical zero-inflated binomial negative models, with randomization of certain parameters or factors (health zones, vegetation types, climate types) in the different models (36, 37).
Comparing the different statistical models, the model with the smallest AIC (Akaike's Information Criterion) was selected as the best one. 515 different health zones from 26 provinces were considered for the construction of the different GLM and GLMM models.
Through the Directorate of Studies and Planning (DEP) of the DRC national Ministry of Health, the health zones and the National Institute of Geography of the DRC, we collected the data related to the types of health zones, dominant vegetation and the existence of large numbers of domestic livestock. We expected in particular with livestock in some DRC regions to capture the information on the movements of pastoralists from the Sahelo-Sudanian regions to the north of the DRC in search of better pasture land.
Taking into account the data type of the parameters mentioned above in our possession, we developed GLMs and GLMMs models. In particular, GLMMs are generalized linear models with mixed effects. They are used to analyze non-numerical continuous - such as counting data, binary responses, or proportions (for the GLM portion) -, and when the data are not independent (for the mixed part) (37). The count type data are not distributed according to a normal parametric distribution, but according to a Poisson or Poisson-like distribution. Given this distribution law, the variance of the residues is not constant but proportional to the mean counts predicted by the model. We thus used GLMM with a logit link and a Poisson error distribution, then a binomial negative error distribution, and finally a zero-inflated binomial negative error distribution in turn. Since we generated many different statistical models in the

present work, models with Poisson structure which never succeeded to converge are not illustrated in the present work.
Using these different parameters, the number of expected meningitis cases and or the attack ra te is given by the formula of the following structure (see section Abbreviations at the end of the paper).

Number of meningitis cases (or mean attack rate) = *f* (PopDensity+Popsize+Type of climate+ Type of vegetation+Altitude+Latitude+Longitude+mean Precipitation+Tempmin+Tempmax+ Tempmoy+BushFire+IEW, random=~1|health zone, method="ML") (Equation 1).

With:

Number of cases = number of meningitis cases expected or mean attack rate

PopDensity= Population density of the health zone and Popsize= Population size in number of inhabitants

TypeZS= Type of health zone (1 = urban; 2 = rural and urban-rural)

Typeclimate= Climate type (1 = Montagnard, 2 = Equatorial; 3 = Tropical humid)

Vegetation type= type of vegetation (1 = forest in mountain area, 2 = dense forest; 3 = savannah)

Altitude= Altitude of the health zone

Longitude= Longitude of the health zone

Precipitation= mean amount of precipitation in millimeters

Tempmin= minimal Temperature in Celsius degree

Tempmax= maximum temperature in Celsius degree

Tempmoy= Mean temperature in Celsius degree

Bushfire= bushfires

Livestock= livestock rearing activity in the Health zone (1= Health zone without livestock breeding activities, 2= HZ with small-scale livestock activities, 3= HZ with large livestock activities)

IEW= index of economic well-being.

In Equation 1 above, health zone was used as a random variable. In subsequent GLMMs, we also introduced the vegetation type and climate type as random variables in turn, and then complexified the models in considering the hierarchical nature of several independent variables (e.g., health zones nested within vegetation types) in the random sub-equation of Equation 1.

Since we generated many different statistical models in this work with different types of error structure, we decided to present only GLMM results and not GLM ones, to not illustrate Poisson error structure models, and to present only the best-fitted minimum models with the smallest AIC values. Only the statistically significant dependent variables, derived from the negative binomial, zero-inflated negative binomial and multi-hierarchical zero-inflated negative binomial models were then retained as the best determinants of meningitis case incidence and attack rate in the DRC. The analyses were performed with the software Stata ver. 16 (StataCorp, LLC, 2019).

RESULTS

Between 2000 and 2018, there were 118,378 cases reported by the Ministry of Health through the DGLM with a lethality of 11.5% across the 515 health zones.

Non-parametric Kruskal-Wallis tests shows that more meningitis cases occur on average in urban health zones than in rural ones (χ^2=6.910, *p*-value=0.009), with more cases observed in dominant savannah vegetation areas than in dense forests and mountainous forest zones (χ^2=15.185, *p*-value=0.001; all pairwise comparisons were also significant, *p*-value=0.001). No difference in disease incidence was observed across the different types of climates (χ^2=1.221, *p*-value=0.499). Concerning attack rate values, no difference was observed between the two health zones, i.e., urban versus rural/urbano-rural (χ^2=0.982, *p*-value=0.322; all pairwise comparisons were also significant, *p*-value=0.001). Important differences were obtained for climate (χ^2=13.627, *p*-value=0.001) and vegetation (χ^2=13.627, *p*-value=0.001; all pairwise comparisons were also significant, *p*-value=0.001 except between equatorial climate and humid tropical, where *p*-value=0.027) types.

From the different GLMM models we generated, the total number of meningitis cases across the different health zones in the DRC is best explained by a consistent set of explanatory environmental and socio-economic variables, and this whatever the statistical models developed and its error structure (see Table 1): controlling for the effect of population size and population density in the different models, latitude was positively associated with meningitis cases with higher latitudinal areas in the DRC exhibiting more meningitis cases than lower latitudinal areas; for longitude, we also observed a spatial trend of more meningitis cases in Eastern regions in the DRC than in the Western part of the country; altitude was also associated negatively with disease incidence indicating than mountainous and hilly regions were less affected by meningitis cases than low altitude areas like valleys and river catchment areas; maximum temperature was correlated negatively with the number of meningitis cases with upper temperatures acting probably as a limit for the development of the disease life-cycle; mean temperature was positively associated to the number of disease cases with an optimal temperature range being also important for the circulation of the different disease agents; IEW was negatively associated to disease incidence with higher values for this index of well-being favoring less cases of meningitis in the country. Only for zero-inflated negative binomial models with population size and population density constrained as inflated dependent variables, we observed that minimum temperature was also retained in minimal models, acting negatively on the number of meningitis cases, which tends to indicate the same process of a lower temperature limit for the development of this disease in the DRC (Table 1). The adjusted coefficients of determination (adjusted-R^2) for the different GLM and GLMM models to explain the number of total meningitis cases across health zones fluctuated between adjusted-R^2 = 0.109 (p<0.0001, corrected-AIC = 7268.998, first-order autocorrelation = 0.065) for minimum negative binomial models, adjusted-R^2 = 0.267 (p<0.0001, corrected-AIC = 5634.442, first-order autocorrelation = 0.035) for minimum negative binomial zero-inflated models and adjusted-R^2 = 0.322 (p<0.0001, corrected-AIC = 4821.318, first-order autocorrelation = 0.026) for the most elaborated minimal multi-hierarchical zero-inflated binomial negative models (see also Table 1).

Concerning the attack rates, we also observed the same set of coherent environmental and socio-economic variables as previously described for meningitis incidence in the DRC (see Table 2). The adjusted-R^2 values ranged from 0.152 (p<0.001, corrected-AIC = 4964.880, first autocorrelation = 0.019) for minimum negative binomial models, 0.196 (p<0.001, corrected-AIC = 3865.422, first-order autocorrelation = 0.017) for minimum negative binomial zero-inflated models and 0.256 (p<0.001, corrected-AIC = 3257.754, first-order autocorrelation = 0.016) for the multi-hierarchical zero-inflated negative binomial models (see Table 2).

DISCUSSION

Despite the existence of vaccination and the effectiveness of antibiotic therapy, bacterial meningitis remains an important source of morbidity and mortality among populations, especially in Sub-Saharan Africa. Studies conducted in the Lapeyssonnie belt countries have shown a link between several environmental factors and the incidence of cases. This kind of studies has been focused on the meningitis belt and few exploration has been developed outside the belt, like in RDC were cases of meningitis are regularly notified.

The present study conducted in the DRC, a country that reported nearly 118,378 cases of meningitis between 2000 and 2018 with a lethality of 11.5%, close to the lethality found in countries of the meningeal belt (38) (Mazamay et al., 2019) aimed to understand for the first time the main environmental drivers of meningitis cases and attack rates over this large country.

We previously demonstrated a spatial distribution of cases in eight clusters at the spatial scale (Mazamay et al., 2019). These clusters are distributed in provinces with a high average attack rate, particularly in the North-East and South-East provinces and in the Kinshasa province in the south-west of the country.

This study allowed us to provide the first explanations on the spatial heterogeneities observed at the level of health zones despite we did not take into account all the environmental variables that could have a link with the incidence of meningitis cases.

Indeed, we show a significant trend between the number of meningitis cases and several environmental factors, including: type of health zone, altitude, latitude, longitude, temperature, vegetation, type of climate and the economic well-being index of the Health zones.

DRC constitutes a very large country harboring different climatic and biome regions. This important spatial heterogeneity in environmental conditions across the country also mirror a wide variability in administrative, education or health supports in the 515 districts surveyed during this work. All these conditions may predispose some particular areas in DRC to be more prone for the development of these bacterial infections.

We show here that a set of drivers of meningitis cases and attack rates is retained by the statistical models. First, obviously the population size or the population density of the different health districts are positively associated with the development of meningitis outbreaks in DRC, and we took into consideration these two demographic parameters to analyze the effects of other environmental or socio-economic factors, all other parameters kept constant. Second, both latitudinal and longitudinal gradients are important in the development of meningitis in this African country. We observe, in general, more meningitis cases and severe attack rates at higher latitude and longitude eastwards in spite of the fact that Kinshasa and its different districts represent an important place for the development of meningitis outbreaks. Then, altitude constitutes another important environmental parameter in the development of meningitis in the DRC, with lower altitude areas like large plains and river catchment areas favoring the development of the disease. The role of altitude could be explained by long-distance transport of dust in upper layers of the atmosphere that may expose microbes to challenging conditions (39). For example in the epidemiology of malaria, the incidence of cases decreases when altitude increases (40, 41). On the contrary, higher uplands and mountains do not favorize the development of meningitis probably due to the prevailing climatic conditions (42) and barriers that some unsurmountable reliefs may constitute for transborder crossing by people. Indeed, temperature and notably its maximum and mean values appear as two important parameters to explain meningitis cases and attack rates. Regions in DRC with the warmest temperature values tend to see less or no epidemic

outbreaks of meningitis, which represents a physiological limit for the development of the disease bacterial agent life-cycle favoring its autolysis (43). In the same vein, mean temperature is important for the development of meningitis, which corresponds to a range of optimal values for the circulation of the different bacterial strains causing meningitis (42). In some statistical models, we also obtain minimum temperature as an explanatory variable, which is entirely coherent with the explanations given above. It is important to note here that precipitation was never retained in the many different statistical models we produced; this can be explained by important colinearity that may exist with other dependent variables retained by our models but also by the fact that at the scale of the country the range in rainfall values is too low to be retained in generalized linear models, that which introduced statistical consequences in the models, i.e. Elton sound hypothesis (44). Livestock condition was also not retained in the present results, suggesting that areas exhibiting large herds, and so plausible flows of pastoralists, may not influence statistically the development of meningitis epidemics.

The role of the index of economic well-being could be explained by the fact that a poor population often living in promiscuity is prone to a difficulty of social life in general including undernourishment that would expose it to malnutrition. Among the consequences of malnutrition, we have a decrease of immunity and therefore susceptibility to catch infections including bacterial (15, 45, 46).

Regarding the type of health zones, the most affected in our study were the urban areas, e.g., Kinshasa, Lubumbashi and Kisangani. This could be explained by the promiscuity that one encounters in urban settlements due to a large demography of multifactorial origin including the rural exodus and immigration of populations from neighboring countries (e.g., Aru, Ariwara, Mahagi), which can be healthy carriers of bacteria, and which fuels bacterial importation (47, 48). This is all the more evident in some studies carried out in the countries of the meningitis belt, where the promiscuity and the incidence of meningitis have been correlated, for example with epidemic outbreaks after large mass gathering pilgrimages (49, 50). Therefore, it will be necessary to conduct more detailed investigations for the districts that are the more influenced by the introduction of the disease from surrounding countries in order to reinforce this hypothesis.

CONCLUSION

Our results show for the first time that the incidence of meningitis cases and attack rates in the DRC are strongly associated with some key-environmental drivers such as altitude, latitude, longitude, mean and maximum temperature, vegetation biomes and climate categories. Obviously, important parameters like population size and density in the different health districts and the index of national well-being developed for DRC are important to consider in the development of meningitis epidemic outbreaks over the country. However, when these demographic and sociological factors are considered in our models, important biogeographical patterns of meningitis are revealed. Overall, this work demonstrates that all other parameters kept constant, an urban health zone located at high latitude and longitude eastwards, preferably located at low-altitude like in valley ecosystems predominantly covered by savannah landscape, with a humid tropical climate and a mean range temperature reaching not the warmest temperatures reached in the country, with a population with a low IEW constitutes the perfect conditions for the development of meningitis. Interestingly, some of the explanatory parameters in the development of meningitis disease in RDC are highly sensitive to global environmental changes, and particularly climatic modifications. We strongly recommend to better survey meningitis in the DRC and more generally in countries located outside the traditional meningitis belt because several epidemiological patterns could be altered by global environmental changes, and particularly climatic modifications. The

epidemiological transition in meningitis, e.g., epidemic outbreaks outside-the-belt, could be exemplified by the important environmental modifications central Africa is facing with today.

List of legends

Figure 1: Map of the Democratic Republic of Congo (DRC) with 26 administrative provinces and the different climatic zones. Source: The provincial Shapefile was obtained from a free, open, collaborative platform (Common geographical reference of DRC; https://www.rgc.cd/). The map was created using a free software for geographical information system QGIS 2.14.
Table 1: Summary of generalized linear mixed models (GLMM) to explain the total number of meningitis cases across the 515 health districts in the Democratic Republic of Congo (DRC). Only minimal models based on their AIC values are illustrated in this table.
Table 2: Summary of generalized linear mixed models (GLMM) to explain the mean attack rate of meningitis across the 515 health districts in the Democratic Republic of Congo (DRC). Only minimal models based on their AIC values are illustrated in this table.

Author's contributions: SM, HB, DB and JFG equally contributed in study design data collection and interpretation, and paper writing. SM and JFG developed the statistical models, and their interpretation. JJM participated to the study design.

Ethics approval and consent to participate: This research was not considered human subjects research. Therefore, consultation of an ethics committee and consent to participate is not required.

Consent for publication: Not applicable.

Availability of data and material: All data generated or analysed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Acknowledgments

Authors thank members of URF-ECMI (Training and Research Unit in Ecology of infectious diseases, Medicine Faculty, University of Kinshasa, DRC) for data entry and librarian at the WHO office in Brazzaville.

Fundings

The study was funding by the NGO « Organisation pour le Développement Durable de Mai-ndombe » (NGO ODDM), the URF-ECMI (Training and Research Unit in Ecology of infectious diseases, Medicine Faculty, University of Kinshasa, DRC) and IRD/MIVEGEC, UMR CNRS IRD UM, Montpellier, France. JFG is supported by an "Investissement d'Avenir" managed by Agence Nationale de la Recherche (LABEX CEBA: ANR-10-LABX-25-01), and is also supported by Institut de recherche pour le développement (IRD), Institut national de la recherche agronomique (INRA), Université de Montpellier and Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP).

REFERENCES

1. Greenwood B. Meningococcal meningitis in Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1999 Jul;93(4):341–53.
2. Koutangni T, Boubacar Maïnassara H, Mueller JE. Incidence, Carriage and Case-Carrier Ratios for Meningococcal Meningitis in the African Meningitis Belt: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE [Internet]. 2015 Feb 6 [cited 2019 Aug 17];10(2). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4319942/
3. Molesworth AM, Thomson MC, Connor SJ, Cresswell MP, Morse AP, Shears P, et al. Where is the meningitis belt? Defining an area at risk of epidemic meningitis in Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2002 May;96(3):242–9.
4. Basta NE, Berthe A, Keita M, Onwuchekwa U, Tamboura B, Traore A, et al. Meningococcal carriage within households in the African meningitis belt: A longitudinal pilot study. J Infect. 2018 Feb 1;76(2):140–8.
5. Sultan B, Labadi K, Guégan J-F, Janicot S. Climate Drives the Meningitis Epidemics Onset in West Africa. Hales S, editor. PLoS Med. 2005 Jan 25;2(1):e6.
6. Mueller JE, Yaro S, Ouédraogo MS, Levina N, Njanpop-Lafourcade B-M, Tall H, et al. Pneumococci in the African meningitis belt: meningitis incidence and carriage prevalence in children and adults. PloS One. 2012;7(12):e52464.
7. Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, Naibei N, Mbainadji L, Narbé M, et al. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study [corrected]. Lancet Lond Engl. 2014 Jan 4;383(9911):40–7.
8. Trotter CL, Lingani C, Fernandez K, Cooper LV, Bita A, Tevi-Benissan C, et al. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010–15: an analysis of surveillance data. Lancet Infect Dis. 2017 Aug;17(8):867–72.
9. WHO. WHO | Pneumococcal conjugate vaccines [Internet]. WHO. 2019 [cited 2019 Sep 9]. Available from: https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/en/
10. Pavlovskiĭ EN (Evgeniĭ N, 1884-1965, Levine ND, Pavlovskiĭ EN (Evgeniĭ N, 1884-1965. Natural nidality of transmissible diseases, with special reference to the landscape epidemiology of zooanthroponoses. 1966 [cited 2019 Sep 12]; Available from: http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201300601889
11. Meentemeyer RK, Haas SE, Václavík T. Landscape epidemiology of emerging infectious diseases in natural and human-altered ecosystems. Annu Rev Phytopathol. 2012;50:379–402.
12. Agier L, Deroubaix A, Martiny N, Yaka P, Djibo A, Broutin H. Seasonality of meningitis in Africa and climate forcing: aerosols stand out. J R Soc Interface. 2012 Dec 5;10(79):20120814–20120814.
13. Martiny N, Chiapello I. Assessments for the impact of mineral dust on the meningitis incidence in West Africa. Atmos Environ. 2013 May;70:245–53.
14. Paireau J, Ma?nassara HB, Jusot J-F, Collard J-M, Idi I, Moulia-Pelat J-P, et al. Spatio-Temporal Factors Associated with Meningococcal Meningitis Annual Incidence at the Health Centre Level in Niger, 2004?2010. Ribeiro GS, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2014 May 22;8(5):e2899.
15. Lipsitch M, Viboud C. Influenza seasonality: Lifting the fog. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Mar 10;106(10):3645–6.
16. 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 Jun;133:116–27.

17. Irving TJ, Blyuss KB, Colijn C, Trotter CL. Modelling meningococcal meningitis in the African meningitis belt. Epidemiol Infect. 2012 May;140(5):897–905.
18. Tartof S, Cohn A, Tarbangdo F, Djingarey MH, Messonnier N, Clark TA, et al. Identifying optimal vaccination strategies for serogroup A Neisseria meningitidis conjugate vaccine in the African meningitis belt. PloS One. 2013;8(5):e63605.
19. Karachaliou A, Conlan AJK, Preziosi M-P, Trotter CL. Modeling Long-term Vaccination Strategies With MenAfriVac in the African Meningitis Belt. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2015 Nov 15;61(Suppl 5):S594–600.
20. Paireau J, Girond F, Collard J-M, Maïnassara HB, Jusot J-F. Analysing Spatio-Temporal Clustering of Meningococcal Meningitis Outbreaks in Niger Reveals Opportunities for Improved Disease Control. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2012 Mar 20 [cited 2019 Sep 2];6(3). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3308932/
21. Tall H, Hugonnet S, Donnen P, Dramaix-Wilmet M, Kambou L, Drabo F, et al. Definition and characterization of localised meningitis epidemics in Burkina Faso: a longitudinal retrospective study. BMC Infect Dis. 2012 Jan 5;12:2.
22. Chippaux J-P, Debois H, Saliou P. Revue critique des stratégies de contrôle des épidémies de méningite à méningocoque en Afrique subsaharienne. Bull Société Pathol Exot. 2002;94(1):37–44.
23. Greenwood B. Editorial: 100 years of epidemic meningitis in West Africa – has anything changed? Trop Med Int Health. 2006 Jun 1;11(6):773–80.
24. Azzali S, Menenti M. Mapping vegetation-soil-climate complexes in southern Africa using temporal Fourier analysis of NOAA-AVHRR NDVI data. Int J Remote Sens. 2000 Jan 1;21(5):973–96.
25. Ministère de la Santé Publique de la RDC. Plan National de Développement Sanitaire (PNDS 2011-2015). Kinshasa: 2010.
26. Ministère de la Santé publique. Guide pour la surveillance intégrée de la maladie et riposte en République Démocratique du Congo. Kinshasa: 2011, 262p.
27. Karanika M, Vasilopoulou VA, Katsioulis AT, Papastergiou P, Theodoridou MN, Hadjichristodoulou CS. Diagnostic clinical and laboratory findings in response to predetermining bacterial pathogen: data from the Meningitis Registry. PloS One. 2009 Jul 29;4(7):e6426.
28. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. Clin Microbiol Rev. 2010 Jul;23(3):467–92.
29. Oordt-Speets AM, Bolijn R, van Hoorn RC, Bhavsar A, Kyaw MH. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE [Internet]. 2018 Jun 11 [cited 2019 Jun 18];13(6). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5995389/
30. WordClim. WorldClim Version2 | WorldClim - Global Climate Data [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 9]. Available from: http://worldclim.org/version2
31. SRTM. SRTM(Shuttle Radar Topogr.) - ESDAC - European Commission [Internet]. 2007 [cited 2019 Sep 9]. Available from: https://esdac.jrc.ec.europa.eu/projects/srtmshuttle-radar-topogr
32. SRTM. SRTM 90m Digital Elevation Database v4.1 [Internet]. 2012 [cited 2019 Sep 9]. Available from: https://www.arcgis.com/home/item.html?id=d863d51225b94c948bd7cf85e4c432b6
33. NASA. LANCE: NASA Near Real-Time Data and Imagery | Earthdata [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 9]. Available from: https://earthdata.nasa.gov/earth-observation-data/near-real-time
34. NASA. Active Fire Data | Earthdata [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 9]. Available from: https://earthdata.nasa.gov/earth-observation-data/near-real-time/firms/active-fire-data

35. Ministère du Plan et Suivi de la Mise en œuvre de la Révolution de la Modernité (MPSMRM), Ministère de la Santé Publique (MSP) et ICF International. Enquête Démographique et de Santé en République Démocratique du Congo 2013-2014. 2014;
36. Müller M. Generalized Linear Models. 2004 Feb 6;
37. Kain MP, Bolker BM, McCoy MW. A practical guide and power analysis for GLMMs: detecting among treatment variation in random effects. PeerJ [Internet]. 2015 Sep 17 [cited 2019 Sep 9];3. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4579019/
38. Who « on line ». https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis. Accessesd 2 september 2019.
39. Yahya RZ, Arrieta JM, Cusack M, Duarte CM. Airborne Prokaryote and Virus Abundance Over the Red Sea. Front Microbiol [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 1];10. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.01112/full
40. Delacollette C, Barutwanayo M, Mpitabakana P. EPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME AU BURUNDI. Médecine Afr Noire. 1990;4.
41. Bødker R, Akida J, Shayo D, Kisinza W, Msangeni HA, Pedersen EM, et al. Relationship between altitude and intensity of malaria transmission in the Usambara Mountains, Tanzania. J Med Entomol. 2003 Sep;40(5):706–17.
42. Wu X, Lu Y, Zhou S, Chen L, Xu B. Impact of climate change on human infectious diseases: Empirical evidence and human adaptation. Environ Int. 2016 Jan 1;86:14–23.
43. Jusot J-F, Neill DR, Waters EM, Bangert M, Collins M, Bricio Moreno L, et al. Airborne dust and high temperatures are risk factors for invasive bacterial disease. J Allergy Clin Immunol. 2017 Mar;139(3):977-986.e2.
44. Chavy A, Ferreira Dales Nava A, Luz SLB, Ramírez JD, Herrera G, Vasconcelos Dos Santos T, et al. Ecological niche modelling for predicting the risk of cutaneous leishmaniasis in the Neotropical moist forest biome. PLoS Negl Trop Dis. 2019 Aug;13(8):e0007629.
45. Karacabey K. The Effect of Nutritional Elements on the Immune System. J Obes Weight Loss Ther [Internet]. 2012 [cited 2019 Sep 2];02(09). Available from: https://www.omicsonline.org/open-access/the-effect-of-nutritional-elements-on-the-immune-system-2165-7904.1000152.php?aid=10186
46. Cooper EL, Ma MJ. Understanding nutrition and immunity in disease management. J Tradit Complement Med. 2017 Jan 16;7(4):386–91.
47. World Health Organization. Guidelines on the control of epidemic meningococcal disease. 2nd ed. Geneva: WHO. Report Number WHO/EMC/BAC/98.3.84.1998
48. Serdeczny O, Adams S, Baarsch F, Coumou D, Robinson A, Hare W, et al. Climate change impacts in Sub-Saharan Africa: from physical changes to their social repercussions. Reg Environ Change. 2017 Aug;17(6):1585–600.
49. Mosavi-Jarrahi A, Esteghamati A, Asgari F, Heidarnia M, Mousavi-Jarrahi Y, Goya M. Temporal analysis of the incidence of meningitis in the Tehran metropolitan area, 1999-2005. Popul Health Metr. 2009 Dec 23;7:19.
50. Yezli S. The threat of meningococcal disease during the Hajj and Umrah mass gatherings: A comprehensive review. Travel Med Infect Dis. 2018 Jul;24:51–8.
51. https://statistique-et-logiciel-r.com/introduction-aux-glmm-avec-donnees-de-proportion/. Accessed 23rd august 2019.
52. Who « on line ». World Health Organisation (2016) Pneumococcal conjugate vaccines. Who.int. Available at http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/en/ (Accessed 02 september 2019).

Additional files:

Additional file 1: data base that allowed modeling. File in .xlsx extension.

Fig 1: File in .tif extension

Table 1: File in .docx extension

Table 2: File in .docx extension

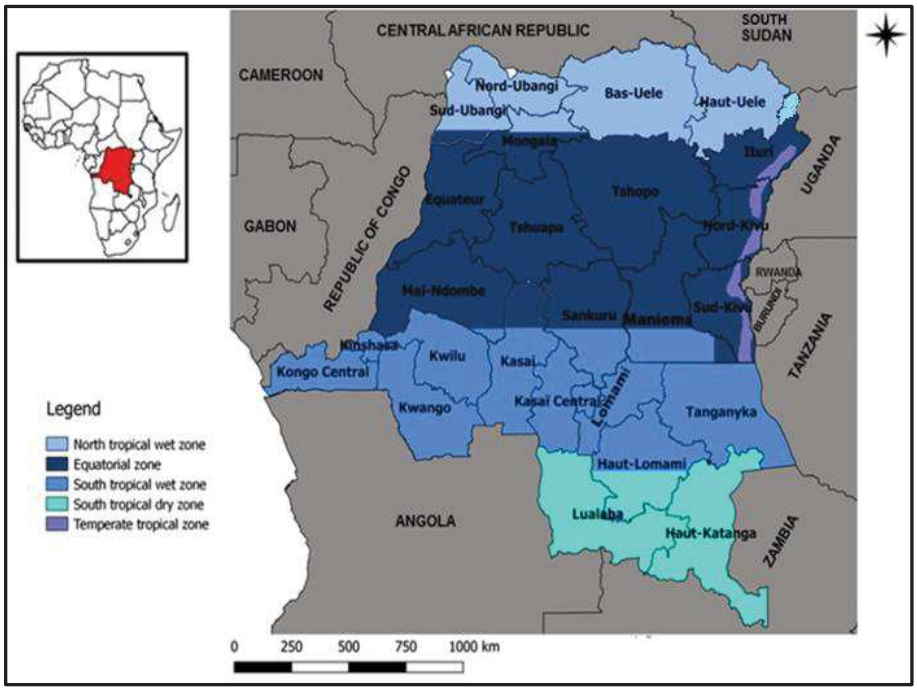


Figure 1: Map of the Democratic Republic of Congo (DRC) with 26 administrative provinces and the different climatic zones. Source: The provincial Shapefile was obtained from a free, open, collaborative platform (Common geographical reference of DRC; https://www.rgc.cd/). The map was created using a free software for geographical information system QGIS 2.14.

Table 1: Summary of generalized linear mixed models (GLMM) to explain the total number of meningitis cases across the 515 health districts in the Democratic Republic of Congo (DRC). Only minimal models based on their AIC values are illustrated in this table.

Error structure	Negative binomial			Zero-inflated negative binomial (with Population density and Population size zero-inflated)			Multi-hierarchical zero-inflated negative binomial		
Determinant variables									
	Healthzone as random variable						**HealthZones included in Climatetypes, as random variables**		
	Coef.	**(P>|z|)**	**[95% Conf. Interval]**	**Coef.**	**(P>|z|)**	**[95% Conf. Interval]**	**Coef.**	**(P>|z|)**	**[95% Conf. Interval]**
Popdensity									
Altitude	-.0006	(0.005)	[-.0009 -.0002]	-.0005	(0.013)	[-.0009 -.0001]	-.0005	(0.008)	[-.0009 -.0001]
Longitude	.0794	(0.000)	[.0531 .1057]	.0623	(0.000)	[.0344 .0902]	.0742	(0.000)	[.0471 .1012]
Latitude				.0224	(0.045)	[.0005 .0444]	.0179	(0.102)	[-.0035 .0395]
Maxtemp	-.1599	(0.008)	[-.2781 -.0419]	-.2046	(0.001)	[-.3239 -.0852]	-.1735	(0.004)	[-.2926 -.0543]
MeanTemp	.2488	(0.000)	[.1473 .3503]	.2948	(0.000)	[.1917 .3978]	.2532	(0.000)	[.1518 .3546]
IEW	-.0107	(0.000)	[-.0150 -.0064]	-.0182	(0.000)	[-.0225 -.0138]	-.0116	(0.000)	[-.0161 -.0072]
	Climate type as random variable						**HealthZones included in Vegetationtypes, as random variables**		
Popdensity									
Altitude	-.0006	(0.005)	[-.0009 -.0002]				-.0006	(0.005)	[-.0009 -.0002]
Longitude	.0796	(0.000)	[.0532 .1061]	.0332	(0.011)	[.0077 .0587]	.0794	(0.000)	[.0531 .1057]
Latitude				.0697	(0.000)	[.0476 .0918]			
Mintemp				-.1099	(0.006)	[-.1878 -.0319]			
Maxtemp	-.1600	(0.008)	[-.2783 -.0418]	-.2874	(0.000)	[-.4420 -.1327]	-.1599	(0.008)	[-.2781 -.0419]
MeanTemp	.2514	(0.000)	[.1488 .3541]	.4151	(0.000)	[.2266 .6036]	.2488	(0.000)	[.1473 .3503]
IEW	-.0116	(0.000)	[-.0176 -.0057]	-.0085	(0.000)	[-.0129 -.0041]	-.0107	(0.000)	[-.0151 -.0064]
	Vegetation type as random variable								
Altitude	-.0006	(0.005)	[-.0009 -0002]						
Longitude	.0794	(0.000)	[.0531 .1057]	.0472	(0.000)	[.0212 .0731]			
Latitude				.0661	(0.000)	[.0438 .0884]			
Mintemp				-.1078	(0.006)	[-.1849 -.0307]			
Maxtemp	-.1599	(0.008)	[-.2781 -.0419]	-.2518	(0.001)	[-.4018 -.1018]			
MeanTemp	.2488	(0.000)	[.1473 .3503]	.4021	(0.000)	[.2198 .5845]			
IEW	-.0107	(0.000)	[-.0151 -.0064]	-.0106	(0.000)	[-.0149 -.0061]			

Table 2: **Summary of generalized linear mixed models (GLMM) to explain the mean attack rate of meningitis across the 515 health districts in the Democratic Republic of Congo (DRC). Only minimal models based on their AIC values are illustrated in this table.**

Error structure / Determinant variables	Negative binomial				Zero-inflated negative binomial (with Population density and Population size zero-inflated)				Multi-hierarchical zero-inflated negative binomial			
	Healthzone as random variable								**HealthZones included in Climatetypes, as random variables**			
	Coef.	**(P>|z|)**	**[95% Conf. Interval]**		**Coef.**	**(P>|z|)**	**[95% Conf. Interval]**		**Coef.**	**(P>|z|)**	**[95% Conf. Interval]**	
Popdensity	-.00002	(0.000)	[-.00004	-.00001]								
Altitude	-.0005	(0.007)	[-.0009	-.0001]	-.0005	(0.011)	[-.0009	-.0001]	-.0005	(0.007)	[-.0009	-.0001]
Longitude	.0692	(0.000)	[.0421	.0963]	.0529	(0.000)	[.0248	.0811]	.0642	(0.000)	[.0372	.0912]
Latitude	.0264	(0.014)	[.0054	.0475]	.0318	(0.004)	[.0102	.0535]	.0279	(0.009)	[.0069	.0489]
Maxtemp	-.1815	(0.003)	[-.3013	-.0617]	-.2131	(0.001)	[-.3355	-.0907]	-.1874	(0.002)	[-.3081	-.0667]
MeanTemp	.2583	(0.000)	[.1540	.3625]	.3046	(0.000)	[.1976	.4116]	.2654	(0.000)	[.1611	.3697]
IEW	-.0117	(0.000)	[-.0174	-.0059]	-.0210	(0.000)	[-.0254	-.0167]	-.0143	(0.000)	[-.0187	-.0099]
	Climate type as random variable								**HealthZones included in Vegetationtypes, as random variables**			
Popdensity	-.0001	(0.017)	[-.0003	-20.0000]								
Altitude	-.0005	(0.009)	[-.0009	-.0001]					-.0005	(0.007)	[-.0009	-.0001]
Longitude	.0603	(0.000)	[.0331	.0875]	.0272	(0.037)	[.0016	.0528]	.0642	(0.000)	[.0372	.0912]
Latitude	.0300	(0.005)	[.0089	.0511]	.0778	(0.000)	[.0561	.0995]	.0279	(0.009)	[.0069	.0489]
Mintemp					-.0903	(0.020)	[-.1663	-.0142]				
Maxtemp	-.1939	(0.002)	[-.3138	-.0739]	-.2757	(0.001)	[-.4313	-.1201]	-.1874	(0.002)	[-.3081	-.0667]
MeanTemp	.2819	(0.000)	[.1773	.3865]	.3933	(0.000)	[.2044	.5821]	.2654	(0.000)	[.1611	.3697]
IEW	-.0167	(0.000)	[-.0216	-.0119]	-.0112	(0.000)	[-.0156	-.0068]	-.0143	(0.000)	[-.0187	-.0099]
	Vegetation type as random variable											
Altitude	-.0005	(0.007)	[-.0009	-.0001]								
Longitude	.0642	(0.000)	[.0372	.0912]	.0396	(0.003)	[.0137	.0654]				
Latitude	.0279	(0.009)	[.0069	.0489]	.0767	(0.000)	[.0549	.0985]				
Mintemp					-.0869	(0.027)	[-.1638	.0101]				
Maxtemp	-.1874	(0.002)	[-.3081	-.0667]	-.2414	(0.002)	[-.3969	.0858]				
MeanTemp	.2654	(0.000)	[.1611	.3697]	.3743	(0.000)	[.1852	.5635]				
IEW	-.0143	(0.000)	[-.0187	-.0099]	-.0133	(0.000)	[-.0177	-.0089]				
	Livestock, as random variable											
Altitude					-.0006	(0.005)	[-.0010	-.0002]				
Longitude					.1123	(0.000)	[.0826	.1420]				
Maxtemp					-.2518	(0.000)	[-.3805	-.1232]				
MeanTemp					.4495	(0.000)	[.3361	.5629]				
IEW					-.0187	(0.000)	[-.0232	.0142]				

IV. AUTRES RÉSULTATS

Les modèles linéaires généralisés n'ont pas mis en évidence un rôle significatif de la taille ou de la densité de population pour expliquer les cas de méingites en RDC. Suite à ces résultats, nous avons souhaité explorer davantage le rôle possible mais plus discret de ces paramètres.

De nombreux travaux en épidémiologie statistique et mathématique sur les maladies infectieuses ont montré l'existence d'une taille critique de communauté, ou *Critical Community Size* (Rohani *et al.*, 1999 ; Broutin *et al.*, 2005 ; Philippon *et al.*, 2009). Dans le système métapopulationnel que forme un pays constitué de villes et de villages qui échangent des flux de personnes mais aussi d'agents pathogènes, il existe une taille critique en terme de nombre d'habitants (constituant donc le *pool* en personnes susceptibles à l'infection) en dessous de laquelle la transmission infectieuse tend à s'éteindre naturellement. Cette taille critique, ou CCS, est de l'ordre de 300 à 500 000 habitants pour des maladies contagieuses comme la coqueluche et la rougeole sur lesquelles ces idées ont été appliquées (Xia *et al.*, 2004 ; Bjørnstad and Grenfell, 2008 ; Bharti *et al.*, 2012). Pour des tailles de villes supérieures ou égales à ce seuil, l'agent pathogène persiste au cours du temps sans nécessité d'apport extérieur, et ces villes constituent alors des zones sources d'où repartent les épidémies suivantes. Pour des tailles de villes moindres, la transmission devient plus difficile car le *pool* de personnes susceptibles est aussi moindre. Dans le cas de très petites villes ou villages, la maladie tend à s'éteindre au cours du temps et seules des contaminations à partir de l'extérieur peuvent ré-introduire une infection. On appelle *fadeout,* ou extinction, la période durant laquelle aucun cas de l'infection n'a été recensé. Nous nous sommes servis de ces idées pour les développer à l'échelle du territoire congolais. Malheureusement, nous ne disposions pas de données de cas à l'échelle des villes et villages de la RDC, mais à celle des zones de santé (voir Chapitres 2 et 3). Les extinctions locales de méningites ont été calculées pour chacune des zones de santé sur les séries temporelles mensuelles de cas de 2000 à 2018, en considérant que des absences notifiées de méningites d'au moins 2 mois correspondaient à des situations d'extinctions des méningites dans la zone considérée. Cette valeur de 2 mois et plus est justifiée par le temps de latence de la maladie et le temps pour produire une infection secondaire.

Nous montrons qu'à l'échelle des zones de santé couvrant l'ensemble du territoire de la RDC, il n'existe pas de CCS (Figure 18) voire même, au contraire, nous mettons en évidence une légère tendance à une augmentation des *fadeouts* avec l'augmentation de la taille de

population (*df*=513, *t*=28.046, *p*=0.057). Nous nous sommes interrogés sur ces résultats qui aujourd'hui constituent un contre-exemple relativement rare de la théorie des CCSs. Il est fort probable que la théorie ne fonctionne plus lorsque l'on prend des ensembles populationnels (ici des zones de santé) trop grands, car le concept de CCS fonctionne à des mailles plus fines, et il faudrait vérifier son existence au sein des zones de santé elles-mêmes. Malheureusement, nous ne disposons pas à l'heure actuelle de données suffisamment fines pour pouvoir l'analyser. Comme autre argument, il se pourrait que des interférences entres variables puissent intervenir à ce niveau d'échelle spatiale. Nous avons donc exploré cette possibilité en développant un modèle linéaire, et en introduisant une nouvelle variable pour expliquer les épidémies de méningites, soit la distance de la zone de santé par rapport à Kinshasa. Nous avons déjà abordé ce sujet dans la conclusion partielle du chapitre 2. Lorsqu'on développe un modèle linéaire du type :

Nombre de cas=*f* (taille de population, distance à Kinshasa, taille de population × distance à Kinshasa),

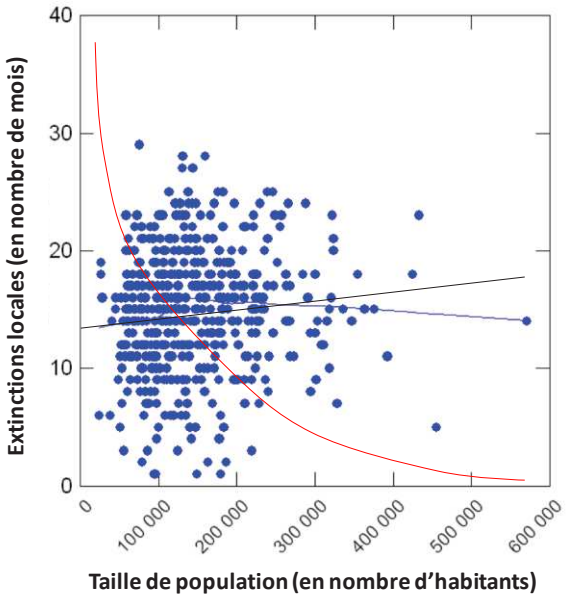


Figure 18. **En bleu, distribution des différentes zones de santé de RDC selon leur taille en nombre d'habitants (en abscisse) et la durée des extinctions locales (en ordonnée). La courbe bleue donne la tendance non-linéaire de la distribution selon une fonction LOWESS (*tension*=0.5). La courbe noire donne la régression linéaire simple. La courbe rouge, surimposée à ces résultats, correspond à quoi l'on s'attend selon la théorie des CCSs. Voir texte.**

Notons que taille de population × distance à Kinshasa constitue ce qu'on appelle une interaction entre variables, alors la taille de population et cette interaction (la distance n'est, elle, pas significative au seuil de 0,1 %) indiquent une tendance (mais non significative au seuil de 5 %) dans l'explication des cas : positive pour la taille de population (coeff.=0.134, t=1.904, p=0.058) et négative pour l'interaction entre taille de population et distance (coeff.=-0.130, t=-1.846, p=0.066).

Pouvons-nous aller plus loin dans les explications ? Un moyen d'y répondre est de classer les distances à Kinshasa par classes, comme cela se pratique pour comprendre pratiquement ce qu'est une interaction. Nous avons classé les distances à Kinshasa en 5 classes : Classe 1 : 1 à 100 km, classe 2 : 101 à 1000 km, classe 3 : 1001 à 2000 km ; classe 4 : 2001 à 3000 km, et classe 5 : ≥ 3001 km. Nous avons alors repris le même travail que précédemment, mais cette fois en incluant les classes de distance et non plus les valeurs de distance en variable continue. Les nouveaux résultats peuvent s'exprimer assez aisément sur une nouvelle figure que nous illustrons ici en figure 19. Le nouveau modèle linéaire en incluant ces classes de distance est alors significatif (F=3,089, p=0.027) mais il explique peu de la variabilité observée tout comme le précédent modèle (adjusted-R^2=0,019).

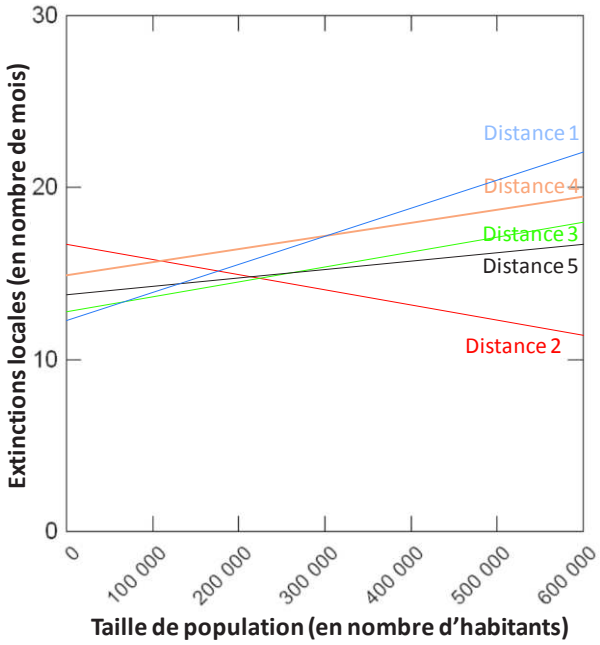


Figure 19. Lorsqu'on considère différentes classes de distance à Kinshasa, et que l'on cherche à vérifier la relation entre les extinctions locales et la taille de population par classes de distance (ici 5 classes), on s'aperçoit que les villes et villages par classe de distance montrent une relation très différente entre la classe de distance 2 et toutes les autres. Seule la classe de distance 2 répond bien aux principes de la théorie des CCSs. Ici, seuls les relations linéaires sont représentées. Voir texte.

Toutes les classes de distance à l'exception de la classe 2 (distance entre 101 et 1000 km à Kinshasa) montrent une relation positive entre l'extinction locale des épidémies et la taille de population des villes et villages au sein de ces classes. Concernant la classe de distance 2, elle montre une pente négative mais cependant non significative (n=51, t=-1.095, p=0,279). Seule cette classe de distance répond bien aux principes de la théorie de la taille critique de communautés, comme souvent mis en évidence dans de nombreux articles scientifiques en épidémiologie. Notre explication est la suivante : les villes et villages de la classe de distance 1 (0 à 100 km de Kinshasa) appartiennent à la mégalopole et échangent énormément avec celle-ci. Les villes et les villages les plus éloignés dans cette classe sont « sous influence » de Kinshasa, et sont donc quotidiennement alimentés par des flux de personnes et donc d'agents pathogènes. Les ré-introductions de bactéries causant les méningites sont quotidiennes par un brassage important de populations. Concernant la classe 2 (101 à 1000 km) qui nous intéresse, les villes et villages de cette classe sont sous influence de Kinshasa concernant la transmission infectieuse, et les villages de petites tailles de population suffisamment distants du centre de dispersion infectieuse que constitue Kinshasa voient donc disparaître les cas de méningites fréquemment ; tant que de nouvelles infections ne sont pas ré-introduites à partir de ce centre de dispersion. Concernant les autres classes de distance au-delà de 1001 km, elles sont trop éloignées de Kinshasa pour être affectées par cette dispersion, mais elles sont aussi influencées par d'autres villes importantes pour leur propre contamination. Ainsi, plus on s'éloigne de Kinshasa, plus ce sont d'autres centres disperseurs qui interviennent.

Ce que nous apprend donc cette étude, c'est que la théorie des CCSs est valide dans le cadre d'un ensemble spatial homogène et cohérent (Angleterre et Pays-de-Galles pour les études pionnières), mais qu'elle tend à perdre de son sens lorsqu'on s'intéresse à un territoire immense et très hétérogène comme la RDC. En effet, la RDC apparaît donc comme un territoire « épidémiologique » complexe avec plusieurs centres de dispersion moteurs dans la transmission infectieuse des méningites, avec des effets de bordure très importants qui viennent ré-ensemencer en nouvelles infections les villes et les villages frontaliers, mais aussi avec des flux migratoires importants qui rendent la caractérisation de patrons macroécologiques plus difficiles. Néanmoins, nous pensons que les systèmes de surveillance sanitaire de RDC doivent mieux prendre en compte tous ces éléments nouveaux pour rendre leur travail plus proche de la réalité actuelle de la transmission des méningites.

Ces travaux pourront faire l'objet d'un article indépendant et court dans un journal d'épidémiologie et de santé publique internationale.

V. CONCLUSION

Dans ce chapitre 3, nous avons mené pour la première fois une étude biostatistique pour comprendre la distribution des cas de méningites bactériennes sur l'ensemble du territoire congolais. En nous servant de modèles statistiques linéaires généralisés, dont à effets mixtes et multi-hiérarchiques, ce travail montre un fort effet de certaines variables environnementales sur la distribution des cas de méningites. En particulier, après avoir tenu compte des effets confondants associés à la taille de la population ou à la densité populationnelle sur la distribution des cas (voir plus bas), et au caractère aléatoire associé en particulier à la variable zone de santé, l'ensemble de nos résultats montre de manière cohérente un même ensemble de variables explicatives à apparaître. Ces mêmes variables expliquent de même les taux d'attaque. L'altitude apparaît comme un facteur important pour expliquer la distribution des cas de méningites, avec les zones les plus élevées situées à l'est et au sud-est comme étant moins affectées. Les zones de santé situées à des degrés de latitude importante en RDC sont aussi plus affectées par les épidémies de méningites, ainsi de même que celles situées le plus à l'est en degré de longitude. Si aucun de nos modèles linéaires n'a retenu le niveau de pluviométrie comme variable explicative, en revanche la température moyenne et la température maximale sont deux variables importantes pour expliquer la distribution des cas méningés en RDC. Pour deux modèles statistiques de type zero-inflated binomial négative, la température minimale est aussi apparue comme variable explicative. Tous ces paramètres sont très associés avec les conditions biométéorologiques prévalent dans la région. Ainsi, les cas de méningites bactériennes semblent se distribuer dans des zones de latitude (vers le nord) et de longitude (vers l'est) élevées, préférer les régions d'altitude moyenne à faible comme les plaines et les zones alluviales dans des contextes de savanes et savanes arborées, et présenter une niche écologique montrant des valeurs moyennes de température avec un effet limitant supérieur de risque d'autolyse bactérienne pour les températures élevées (un effet limitant inférieur pour les températures basses est aussi mis en évidence mais moins prononcé dans les modèles). En particulier, les variables de température nous apparaissent importantes car elles permettent de définir une zone de fiabilité pour la circulation et la transmission des bactéries responsables des méningites. Les tailles de population en nombre d'habitants ou la densité populationnelle ont aussi été fixées dans les modèles régressifs, en tant que paramètres

importants en épidémiologie (voir plus bas). Enfin, l'indice national de bien-être économique (IBEE) indique une plus grande vulnérabilité des populations congolaises aux conditions de vie les plus précaires. Rappelant brièvement que ces modèles linéaires généralisés permettent d'analyser l'effet d'une variable explicative x_i en tenant les autres variables explicatives x_j à x_n pour constantes, l'inclusion d'un facteur de vulnérabilité populationnelle comme IBEE (IEW) dans la fonction nous permet donc d'analyser le risque infectieux à méningites en tenant compte de ces différents autres paramètres. Ainsi les zones urbanisées où les populations ou des fractions populationnelles montrent un indice de bien-être médiocre à bas et se situant dans les contextes géographiques que nous décrivons plus haut (zones de latitude et de longitude élevées, régions d'altitude moyenne à faible, contextes de savanes et savanes arborées, valeurs moyennes de température atmosphérique sans valeurs excessives alors fatales pour ce type d'infections et leur transmission) constituent autant de facteurs de risque importants pour le déclenchement de cas de méningites en RDC. Ces premiers travaux devront être progressivement améliorés afin de développer un modèle de niche écologique (voir Chavy *et al.*, 2019 pour une étude récente sur les leishmanioses cutanées en Amérique du Sud) permettant de réaliser des projections de cas attendus, mais non détectés (notamment), et d'effectuer des scénarios épidémiologiques tenant compte de l'évolution des paramètres explicatifs dans le cadre des changements environnementaux globaux (augmentation des températures moyennes et incidence sur les cas, déforestation et transformation en savane arborée et incidence, etc.).

VI. References

Bjørnstad, O.N., Grenfell, B.T., 2008. Hazards, spatial transmission and timing of outbreaks in epidemic metapopulations. Environ Ecol Stat 15, 265–277. https://doi.org/10.1007/s10651-007-0059-3

Bharti, N., Broutin, H., Grais, R.F., Ferrari, M.J., Djibo, A., Tatem, A.J., Grenfell, B.T., 2012. Spatial dynamics of meningococcal meningitis in Niger: observed patterns in comparison with measles. Epidemiol. Infect. 140, 1356–1365. https://doi.org/10.1017/S0950268811002032

Broutin, H., Mantilla-Beniers, N.B., Simondon, F., Aaby, P., Grenfell, B.T., Guégan, J.-F., Rohani, P., 2005. Epidemiological impact of vaccination on the dynamics of two childhood diseases in rural Senegal. Microbes Infect. 7, 593–599. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2004.12.018

Broutin, H., Simondon, F., Guégan, J.-F., 2004. Whooping cough metapopulation dynamics in tropical conditions: disease persistence and impact of vaccination. Proc. Biol. Sci. 271 Suppl 5, S302-305. https://doi.org/10.1098/rsbl.2004.0173

Chavy, A., Ferreira Dales Nava, A., Luz, S.L.B., Ramírez, J.D., Herrera, G., Vasconcelos Dos Santos, T., Ginouves, M., Demar, M., Prévot, G., Guégan, J.-F., de Thoisy, B., 2019. Ecological niche modelling for predicting the risk of cutaneous leishmaniasis in the Neotropical moist forest biome. PLoS Negl Trop Dis 13, e0007629. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007629

Philippon, S., Broutin, H., Constantin de Magny, G., Toure, K., Diakite, C.H., Fourquet, N., Courel, M.-F., Sultan, B., Guégan, J.-F., 2009. Meningococcal meningitis in Mali: a long-term study of persistence and spread. Int. J. Infect. Dis. 13, 103–109. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.05.1223

Rohani, P., Earn, D.J., Grenfell, B.T., 1999. Opposite patterns of synchrony in sympatric disease metapopulations. Science 286, 968–971. https://doi.org/10.1126/science.286.5441.968

CHAPITRE IV:

Modélisation et anticipation du risque infectieux à méningites bactériennes en République Démocratique du Congo (RDC)

Article correspondant: *Modeling and anticipating the infectious risk of bacterial meningitis in the Democratic Republic of Congo (DRC).* **Mazamay S**., Martiny N., Broutin H., Bompangue D., Muyembe JJ. and Guégan J-F. (in preparation).

CHAPITRE IV : Modélisation et anticipation du risque infectieux à méningites bactériennes en République Démocratique du Congo (RDC)

I. INTRODUCTION ET RESUME

Modéliser les épidémies infectieuses dans le but d'anticiper leurs effets représente aujourd'hui une priorité internationale, et constitue ainsi une des priorités des objectifs de développement durable (ODDs), et en particulier l'ODD3 qui concerne la santé et le bien-être (Guégan *et al.*, 2018). Si les objectifs du millénaire pour le développement (OMDs) ont très clairement orienté leurs priorités sanitaires dans la lutte contre le VIH/Sida, du paludisme et de la tuberculose, à tel point que l'on constate aujourd'hui de réelles avancées très prometteuses pour de nombreux pays africains, force est de constater que les ODDs marquent un tournant important dans la philosophie internationale de lutte contre les infections en accordant une place importante à la modélisation épidémiologique et au développement de modèles prédictifs en santé.

Nous avons vu dans les trois précédents chapitres qu'il demeure beaucoup d'incertitudes dans la compréhension des méningites bactériennes en Afrique, et que l'essentiel du travail qui est actuellement effectué concerne la ceinture de la méningite entre les 10° et 15° parallèles Nord. Hors de cette ceinture, et plus précisément en Afrique centrale, peu d'informations disponibles existent pour une situation générale qui est encore plus proche du « déni » que d'une réelle acceptation de morbidité et de mortalité importantes. A notre connaissance, aucun travail n'a été réalisé à ce jour en République Démocratique du Congo (RDC) pour tenter d'anticiper ces méningites et leurs développements épidémiques. Nous avons appris tout au long de ce mémoire de thèse que les épidémies de méningites en RDC possédaient un caractère saisonnier, mais cependant peu marqué, et qu'elles se rencontraient dans ce pays selon certains patrons macroécologiques et biogéographiques relativement marqués. Ces premières indications tentent à nous inciter à développer les premières modèles statistiques de prévision du risque épidémique à méningites bactériennes en RDC, prémisses de ce qui pourraient devenir des systèmes d'alerte précoce pour les systèmes de santé publique africains. A l'aide de notre compréhension des épidémies méningées en Afrique sub-saharienne et des éléments nouveaux que nous apportons sur les méningites et leur développement en Afrique centrale, nous présentons dans ce chapitre 4 les premières ébauches de modèles statistiques à caractère prévisionnel pour la RDC.

En nous servant de la cartographie de séries temporelles de poussières et de particules solides supra-atmosphériques associées au cycle de déclenchement de cas de méningites, nous présentons nos premiers résultats. Nous analysons ensuite la pertinence de ce travail comme système d'alerte précoce permettant de prédire le seuil épidémique de mise en alerte des systèmes de veille et de surveillance des autorités sanitaires congolaises. Nous discutons, enfin, de l'amélioration des dispositifs de veille et de surveillance au fur et à mesure que des données nouvelles, accessibles et gratuites, favoriseront l'amélioration de ce type de modèles prédictifs et, en retour, la lutte contre ces infections (Yang *et al.*, 2017b).

Un article scientifique est actuellement en cours de préparation à partir de ce travail.

II. References

Guégan, J.F., Suzán, G., Kati-Coulibaly, S., Bonpamgue, D.N., Moatti, J.-P., 2018. Sustainable Development Goal #3, "health and well-being", and the need for more integrative thinking. Veterinaria México OA 5. https://doi.org/10.21753/vmoa.5.2.443

Yang, W., Li, Z., Lan, Y., Ma, J., Jin, L., Lai, S., Liao, Y., Lv, W., Sun, Q., Wang, J., 2017. China Infectious Diseases Automated-Alert and Response System (CIDARS), in: Early Warning for Infectious Disease Outbreak. Elsevier, pp. 133–161. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812343-0.00007-2

III. ARTICLE 4

Modélisation et anticipation du risque infectieux à méningite bactérienne en République démocratique du Congo (RDC).

Serge Mazamay[1,2#], Nadège Martiny[3], Hélène Broutin[2,4,5], Didier Bompangue[6,1], Jean-Jacques Muyembe[1] and Jean-François Guégan[2,7,8]
[1] Département de Microbiologie, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Democratic Republic of Congo
[2] MIVEGEC, IRD, CNRS, Université de Montpellier, 911 avenue Agropolis, BP 64501, 34394 Montpellier cedex 5, France,
[3] Centre de Recherches de Climatologie de Dijon, Université de Bourgogne, Dijon, France
[4] Département de Parasitologie-Mycologie, Faculté de Médecine, Université Cheikh Anta Diop (UCAD), Dakar, Sénégal
[5] Centre de Recherche en Evolution et Ecologie de la Santé (CREES), Montpellier, France
[6]Chrono-Environnement, UMR CNRS 6249 Université de Franche-Comté, Besançon, France
[7] ASTRE, INRA, Cirad, Université de Montpellier, Campus international de Baillarguet, 34398 Montpellier Cedex 5, France
[8] oneHEALTH Global Research Programme, FutureEarth programme, Paris, France

1.1.Introduction

Les méningites constituent un grave problème de santé publique en Afrique sub-saharienne. Comme nous l'avons souligné dans les chapitres précédents, pour comprendre la dynamique des épidémies, il est nécessaire d'analyser les interactions entre le ou les agents microbiens responsables, le ou les hôtes impliqués et les différentes composantes environnementales impliquées (le fameux tryptique pathogène-hôte-environnement). L'environnement abiotique, et particulièrement certains composants atmosphériques, joue un rôle important dans le développement des épidémies de méningites bactériennes. Ces épidémies surviennent, en effet, essentiellement pendant la période la plus sèche de l'année dans la ceinture des méningites en Afrique sub-saharienne (WHO, 1998 ; Martiny and Chiapello, 2013).

Les méningites font partie des maladies reconnues par l'OMS comme étant liées au climat (Kinlin et al., 2009), et c'est une maladie météorosensible (Oke, 1994).

L'atmosphère constitue un système dynamique qui transporte une variété de particules en suspension dans l'air (appelées aérosols), et qui sont d'origine naturelle ou anthropique émises par les surfaces marines et d'eau douce, les plantes, les sols, mais aussi par les industries et l'agriculture (Yamaguchi *et al*., 2012 ; Fiałkiewicz-kozieł *et al*., 2016). On oublie trop souvent que le bassin amazonien, dont on parle beaucoup en ce moment dans les médias aujourd'hui, est continuellement « arrosé » par des particules de sable et de poussières issues du désert du Sahara en Afrique.

La dispersion atmosphérique de bactéries, de virus ou de champignons parasites sur de longues distances est une facette importante en plein essor de l'écologie microbienne

(Korzeniewska, 2011). Certains groupes bactériens dispersés à large échelle peuvent s'adapter à leur nouvel emplacement et affecter les nouveaux écosystèmes colonisés, et beaucoup de travaux ont, par exemple, cherché à comprendre la dispersion de bactéries du genre *Vibrio* par les courants aériens atmosphériques et stratosphériques (Griffin, 2007a). Les particules de sable et de poussières éoliennes constituent des vecteurs de micro-organismes et autres microbes, mais des recherches plus approfondies sont aussi nécessaires pour élargir notre compréhension de ce domaine relativement méconnu de la microbiologie. Si ces bactéries sont transmises par les courants aériens, sont-elles toujours viables lors de leur dépôt ? Quel est leur pouvoir de dangerosité, et ont-elles des capacités infectantes ? Ne se dégradent-elles pas lorsqu'elles se retrouvent portées par les vents dans des conditions très limitantes pour leur propre survie ?

De nombreuses espèces de bactéries peuvent se fixer aux particules de poussières éoliennes, et possèdent donc un potentiel énorme de dispersion à très large échelle lors de tels événements, et contribuant ainsi à la dynamique et à l'évolution des écosystèmes situés sous le vent (Yamaguchi *et al*., 2012 ; Li *et al*., 2017) ; par exemple *Escherichia coli*, les *Streptococcus*, les *Streptomyces* du sol...

Les poussières éoliennes exercent une influence considérable sur les conditions atmosphériques et océaniques, affectant négativement la santé humaine, en particulier dans les régions arides et semi-arides telles que l'Arabie saoudite (Yahya *et al*., 2019). Les poussières éoliennes se caractérisent par leurs constituants minéraux et chimiques mais très peu d'études se sont intéressées à l'étude des composants microbiologiques possibles supportés par les aérosols naturels. De plus, la quantité de matières en suspension dans l'atmosphère peut varier de manière importante d'un jour à l'autre. Il est donc essentiel de comprendre la variabilité des charges de poussières atmosphériques et d'agents microbiens supportés sur des périodes longues pour pouvoir clarifier les effets possibles de ces poussières en santé publique internationale (Yahya *et al*., 2019). Par exemple, dans le cadre du Laboratoire d'Excellence « Centre d'étude de la biodiversité amazonienne » en Guyane française, une région ultrapériphérique française située au nord-est de l'Amérique du Sud, des prélèvements aériens ont été réalisés en continu sur l'inselberg de la station des Nouragues. Ces échantillons ont révélé une diversité très importante de taxa microbiens en cours d'études actuellement (Guégan, *communication personnelle*). Eu égard aux transports éoliens trans-atlantiques importants entre l'Afrique et l'Amérique du Sud, nous sommes en droit de nous attendre à observer potentiellement des microbes, ou des traces de ceux-ci, d'origine africaine. Cependant, ce type de recherches essentiellement conduits à l'aide de séquençage haut-débit

(*high throughput next-generation sequencing*) ne précise en rien la nature des observations faites : s'agit-il uniquement de traces d'ADN de ces micro-organismes ? Retrouve-t-on des particules ou des cellules viables vivantes, voire des biofilms bactériens ? Quelles sont les densités particulaires ou cellulaires qui nous permettraient alors d'imaginer un risque infectieux possible ?

Le paradigme actuel en microbiologie environnementale «Tout est partout mais l'environnement sélectionne» (Baas-Becking, 1934 ; Fontaneto and Hortal, 2011) tend aujourd'hui à devenir la norme, et l'on est souvent surpris en lisant la littérature scientifique dans ce domaine que de nombreux taxa microbiens autrefois connus et circonscrits à une zone délimitée montrent en réalité une distribution spatiale bien plus importante. Sans entrer dans le détail des biais d'échantillonnages sous-jacents à ces idées, les conditions environnementales extrêmes telles que rencontrées dans les zones arctiques, antarctiques et montagneuses constituent évidemment des obstacles à l'installation d'un très grand nombre d'agents microbiens, infectieux ou non (Finlay, 2002 ; Fenchel and Finlay, 2004). D'ailleurs, les populations amérindiennes du nord du Canada souffrent-elles du virus responsable du rhume ou, encore, de celui causant la grippe saisonnière ?

Les microbes présents sur les particules de poussières éoliennes peuvent avoir des conséquences pour les écosystèmes sous le vent comme la fertilisation des sols, mais on pense aussi souvent qu'ils peuvent nuire à la santé humaine (Griffin *et al*., 2001 ; Griffin *et al*., 2003 ; Prospero *et al*., 2005 ; Griffin, 2007 ; Hervàs *et al*., 2009).

Les principaux événements poussiéreux éoliens proviennent des déserts du Sahara et du Sahel («poussières africaines»), des déserts australiens («poussières australiennes»), des déserts de Taklamakan et de Gobi et du plateau de Loess («poussières asiatiques»). On estime que plus d'un million de tonnes de particules de poussières asiatiques se déversent au Japon chaque année, à partir de régions distantes de 3 000 à 5 000 km (Park *et al*., 2016). Il suffit d'avoir passé une année à Montpellier pour se rendre compte que les vents chauds et secs, ou Sirocco, issus du nord de l'Afrique transportent avec eux une poussière rouge qui s'y dépose. Les particules de poussières des déserts asiatiques sont transportées sur de très longues distances (Iwasaka *et al*., 1983, 1988), et peuvent atteindre le continent nord-américain (distantes de plus de 15 000 km) en franchissant l'Océan pacifique (Duce *et al*., 1980 ; Kellogg and Griffin, 2006). Les particules de poussières asiatiques peuvent parfois être transportées plus globalement (Uno *et al*., 2009) en quelques jours, et ont été identifiées dans des carottes de glace et de neige du Groenland (Bory *et al*., 2003) et des Alpes françaises (Grousset *et al*., 2003).

Une hypothèse majeure a dominé pour expliquer le développement d'épidémies de méningites en Afrique sub-saharienne dans la ceinture méningée. De nombreux travaux ont en effet considéré que les bactéries responsables de méningites en Afrique pouvaient être transportées par les particules de sable et de poussières lors des épisodes d'Harmattan. Globalement, ces travaux n'ont pas été très concluants (Woringer *et al*., 2018) même si certains d'entre eux ont révélé, par exemple pour la péninsule arabe, la possibilité de tels transports aériens de bactéries de la méningite (Swain *et al*., 2017). De surcroît, ces bactéries sont extrêmement sensibles à de nombreux facteurs environnementaux, et meurent très rapidement en moins de quelques heures (Tzeng *et al*., 2014). Cette première hypothèse a été progressivement remplacée par une seconde aujourd'hui beaucoup plus plausible. Si on sait aujourd'hui qu'à quelques jours près le développement des vents de l'Harmattan est suivi d'épidémies de méningite entre le 10ème et 15ème degré de latitude Nord du continent africain, la relation entre vents et épidémies est semble-t-il plus indirecte que directe, comme l'exprimait l'hypothèse « environnementaliste ». En effet, 10 à 25 % des personnes vivants dans cette région sont des porteurs sains ou asymptomatiques de bactéries méningées dans l'oropharynx (Trotter and Greenwood, 2007). La manifestation de la maladie se déclare alors chez les patients susceptibles chez lesquels les fines particules de sable viennent abraser l'épithélium bucco-pharyngé. Dans les pays de la ceinture de la méningite, les vents de l'Harmattan chargés de particules et de poussières peuvent provoquer des dommages à la muqueuse de l'oropharynx, et créent alors des conditions favorables à la pénétration de bactéries résidentes par les vaisseaux capillaires ouverts par les effets abrasifs des grains de sable. La faible humidité absolue et les charges en poussières et en particules fines facilitent l'invasion bactérienne en endommageant la barrière mucosale directement ou en inhibant le système immunitaire local. Quelques semaines à quelques mois plus tard avec le retour des pluies et d'une humidité plus élevée puis au cours du printemps, le risque infectieux est diminué car les conditions environnementales sont rendues moins favorables pour la circulation des germes causant les méningites (Molesworth *et al*., 2002). Les épidémies de méningites s'arrêtent généralement avec la survenue des premières pluies qui tendent aussi à entraîner les poussières au sol (WHO, 1998 ; Martiny *et al*., 2012).

De nombreuses études ont mis en évidence un rôle important des conditions météorologiques et de la variabilité climatique dans la survenue des épidémies infectieuses (Rodó *et al*., 2013) et dans beaucoup de situations la mise en évidence d'un régularité saisonnière se traduit par des facteurs météorologiques prépondérants pour expliquer ce type de patrons (Yaka *et al*., 2008b).

Concernant les épidémies de méningite où les conditions atmosphériques ont une importance indéniable dans la survenue de cas (Palmgren, 2009 ; Mueller and Gessner, 2010b), un décalage temporel, ou décalage de phase, est observé entre l'augmentation du niveau de poussières et de particules fines dans l'atmosphère et l'augmentation de l'incidence des cas de méningites. Un temps d'incubation de la bactérie est ainsi nécessaire pour que se déclarent les premiers symptômes chez les patients affectés, et ce temps d'incubation est accepté être d'une dizaine de jours environ (Stephens *et al*., 2007). Dès 1984, un décalage de quelques semaines a été mis en évidence entre l'augmentation de la charge en poussières atmosphériques et le développement de cas de méningites au Nigéria (Greenwood *et al*., 1984). Plus récemment à l'échelle de deux pays situés au coeur de la ceinture des méningites, le Mali et le Niger (Martiny and Chiapello, 2013c), ce décalage a plus exactement été estimé entre deux et trois semaines.

L'ensemble de ces travaux s'est servi de données issues des imageries satellitales, et notamment celles concernant le suivi des déplacements de nuages de poussières et de particules atmosphériques, pour modéliser le risque de transmission infectieuse à méningite. Le but de ce quatrième et dernier chapitre de mémoire de thèse est de contribuer à la compréhension du processus de déclenchements des épidémies des méningites en RDC en nous servant des images satellitales de poussières et de particules fines. Notre souhait ultime est de pouvoir contribuer à améliorer le système de veille et de surveillance des méningites en RDC si dès lors un caractère déterministe permettant la prévision peut être établi.

1.1.1. La télédétection des poussières et des particules

Les mots pour désigner les données d'observation de la Terre sont très nombreux (données de télédétection, produits satellitaires, imagerie spatiale...). Techniquement, il est important de retenir que l'acquisition et le traitement de toutes ces données s'appuient sur un même principe, le principe de télédétection.

Une donnée satellitaire, ou satellitale, est une donnée de géoinformation issue de la télédétection. Appliquée à l'observation de la Terre, la télédétection désigne la technique d'acquisition d'images et les techniques de traitement de ces images dans le but d'obtenir des informations sur la surface de la Terre, sans contact(s) direct(s) avec celle-ci (Figure 1).

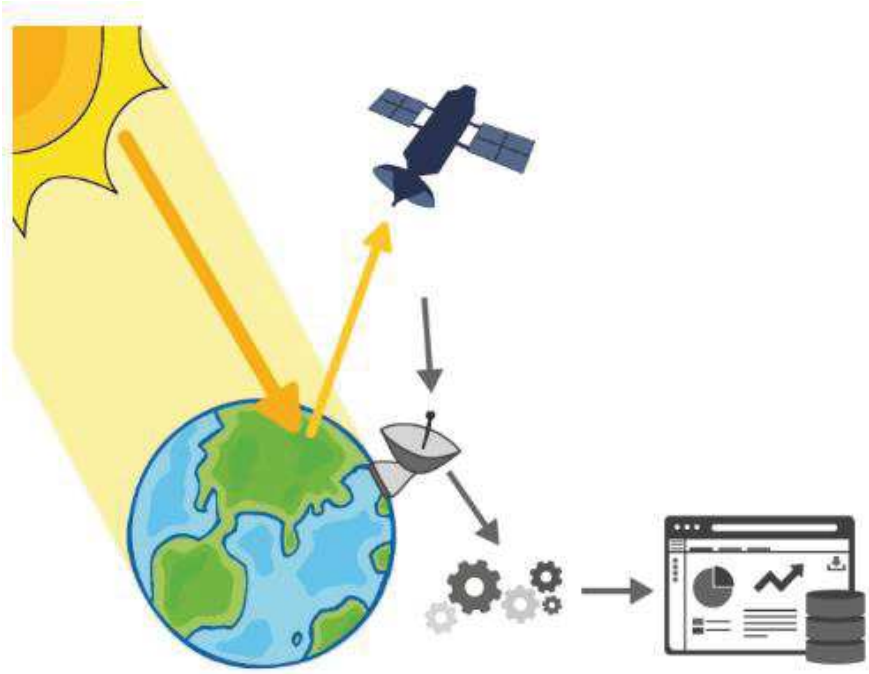


Figure 1 : Illustration de la technique utilisée par la télédetection
Source : https://cms.geobretagne.fr/content/donnees-satellitaires

Le principe de télédétection peut être schématisé ainsi : la surface de la Terre reçoit un rayonnement (par exemple émis par le soleil) et le réfléchit vers l'espace. Le rayonnement réfléchi est enregistré par un capteur (à bord d'un satellite), converti en données numériques, renvoyées à une station de réception située sur Terre. Ces données numériques, ou images, sont ensuite analysées et traitées afin d'en extraire des informations utiles (Figure 1).

Ainsi, la télédétection permet d'acquérir des informations sur la surface de la Terre, inédites et complémentaires de celles déjà couramment utilisées (données *in situ*, données statistiques courantes de démographie, environnementales, ou encore épidémiologiques, etc.). On peut, par exemple, cartographier et suivre l'évolution de la végétation, des surfaces bâties, des parcelles agricoles, obtenir des informations sur l'humidité des sols, sur la température de surface de la Terre, etc. Autant d'informations utiles pour établir des diagnostics et/ou orienter et évaluer des politiques locales, nationales ou régionales dans l'aménagement des territoires.

Ce processus de transformation des images en informations ou services utiles et utilisables par des entreprises, des administrations publiques et les citoyens (exemple de leurs applications en agriculture moderne) est souvent présenté comme une « chaîne de valeurs » qui fait intervenir des acteurs très variés, mobilisant différentes disciplines, œuvrant dans différents secteurs et qui ont chacun leurs habitudes de travail et leur vocabulaire.

La chaîne de valeur : de l'image au produit

À partir d'images satellitaires et en faisant intervenir d'autres types de données, appelées ici données *in situ* (des relevés de terrain comme des données épidémiologiques, par exemple), il est possible de calculer des indices et des paramètres plus ou moins simples. À partir de ces derniers, en faisant intervenir des compétences diverses, il est alors envisageable de développer des produits, ainsi appelés produits à valeur ajoutée (Figure 2).

Le principe de télédétection peut être schématisé ainsi : la surface de la Terre reçoit un rayonnement (par exemple émis par le soleil) et le réfléchit vers l'espace. Le rayonnement réfléchi est enregistré par un capteur (à bord d'un satellite), converti en données numériques, renvoyées à une station de réception située sur Terre. Ces données numériques, ou images, sont ensuite analysées et traitées afin d'en extraire des informations utiles (Figure 1).

Ainsi, la télédétection permet d'acquérir des informations sur la surface de la Terre, inédites et complémentaires de celles déjà couramment utilisées (données *in situ*, données statistiques courantes de démographie, environnementales, ou encore épidémiologiques, etc.). On peut, par exemple, cartographier et suivre l'évolution de la végétation, des surfaces bâties, des parcelles agricoles, obtenir des informations sur l'humidité des sols, sur la température de surface de la Terre, etc. Autant d'informations utiles pour établir des diagnostics et/ou orienter et évaluer des politiques locales, nationales ou régionales dans l'aménagement des territoires.

Ce processus de transformation des images en informations ou services utiles et utilisables par des entreprises, des administrations publiques et les citoyens (exemple de leurs applications en agriculture moderne) est souvent présenté comme une « chaîne de valeurs » qui fait intervenir des acteurs très variés, mobilisant différentes disciplines, œuvrant dans différents secteurs et qui ont chacun leurs habitudes de travail et leur vocabulaire.

La chaîne de valeur : de l'image au produit

À partir d'images satellitaires et en faisant intervenir d'autres types de données, appelées ici données *in situ* (des relevés de terrain comme des données épidémiologiques, par exemple), il est possible de calculer des indices et des paramètres plus ou moins simples. À partir de ces derniers, en faisant intervenir des compétences diverses, il est alors envisageable de développer des produits, ainsi appelés produits à valeur ajoutée (Figure 2).

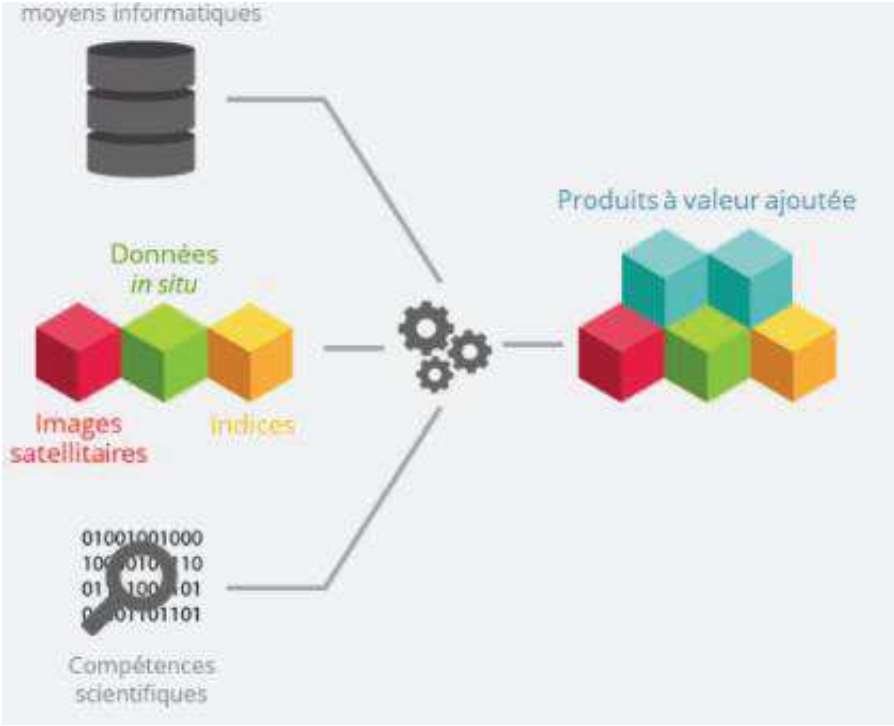


Figure 2 : Illustration de la chaîne de valeur (de l'image satellitaire au produit final)

Source : https://cms.geobretagne.fr/content/donnees-satellitaires

La transformation d'images en produits est généralement testée dans un premier temps sur des portions de territoire restreintes sur lesquelles les chercheurs disposent de jeux de données importants (images satellitaires, photographies aériennes, relevés de terrain, etc.). On parle alors de « preuve de concept » : les chercheurs testent de nouveaux algorithmes et publient les méthodes mobilisant des images satellitaires permettant de répondre à une question donnée sur un territoire. Mais pour passer à une phase opérationnelle, il est nécessaire de généraliser ces méthodes et produits sur de plus vastes territoires, on parle alors de « mise en production ». Cette dernière soulève de nouvelles problématiques : adaptation de méthodes à différents territoires, besoin de nouvelles données de terrain (*in situ*) pour calibrer et valider les méthodes et produits, traitement de jeux de données très volumineux, opérationnalité et efficacité des services pour répondre à des besoins métiers.

La chaîne de valeur : du produit au service

Lorsque la preuve de la pertinence de l'utilisation des données satellitaires est effectuée sur un territoire test ou pour une question précise, d'autres acteurs autres que ceux appartenant aux

cercle académique come des administrations régionales, des chambres d'agriculture, des entreprises privées peuvent s'emparer de ces méthodes et les généraliser sur de plus grands territoires, ou les adapter à des besoins spécifiques (Figure 3).

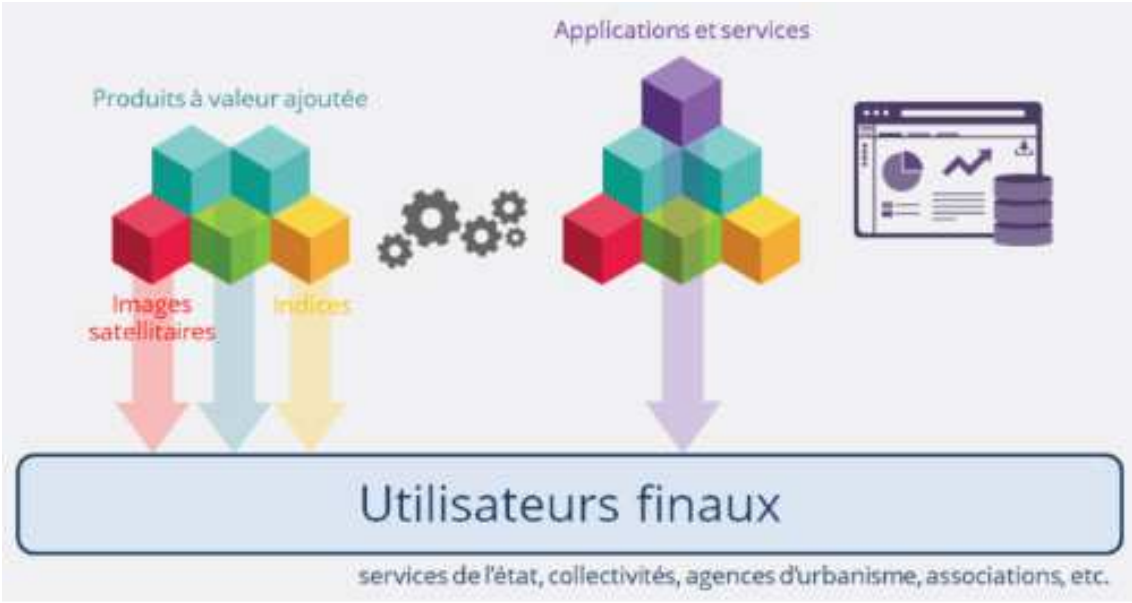


Figure 3: Illustration de la chaine de valeur (de l'image satellitaire du produit au service) aux utilisateurs finaux dont les éco-épidémiologistes

Source : https://cms.geobretagne.fr/content/donnees-satellitaires

Dans cette chaîne de valeur théorique, les utilisateurs sont supposés s'emparer des nouvelles techniques et produits satellitaires pour construire leurs propres applications ou en intégrant de nouveaux jeux de données dans leurs propres métiers. L'épidémiologie aujourd'hui fait partie des grands secteurs qui se sont appropriés ces nouvelles techniques (Murray *et* al., 2018a) pour définir un champs d'application que l'on intitule la télémédecine globalement (Vujosevic and Midena, 2016 ; Begley *et al*., 2019).

1.2. Méthodes

1.2.1. Les données climatiques ou satellitaires de la RDC

Pour notre étude, nous avons collecté des données relatives à la distribution mensuelle des aérosols et des poussières minérales fines dans l'espace atmosphérique de la RDC que nous avons inférées à l'échelle de provinces. Ces données ont été collectées au Centre de Recherche en Climatologie (CRC) de Dijon à partir des données MACC (Monitoring Atmospheric Composition and Climate), qui donne une moyenne de distribution des aérosols

à l'échelle continentale pour l'Afrique de 2003 à 2012, avec une mise à jour effectuée en 2014. Ce travail a été effectué dans le cadre d'un séjour au CRC, et encadré par Nadège Martiny.

Le projet MACC II (Surveillance de la composition atmosphérique et du climat II ; http://www.copernicusatmosphere.eu) est un service fourni dans le cadre du programme européen d'observation de la Terre *Copernicus* (anciennement GMES, Surveillance mondiale de l'environnement et de la sécurité). Le projet MACC consiste en une ré-analyse à long terme (2003-2012) des distributions d'aérosols et de particules solides adossées à une assimilation de nouvelles données sur les traces de gaz et les propriétés des aérosols. La composante globale du service MACC comporte une activité de validation dédiée à la documentation de la qualité de la pollution atmosphérique (Eskes, 2015).

Dans le travail que nous présentons ici, les données de distributions mensuelles d'aérosols (AOD550) et de poussières minérales (DUAOD550) ont été comparées aux mois et semaines épidémiologiques correspondants. Les résultats ont été agrégés à l'échelle des provinces dans la mesure où nous disposions de données de cas de méningites à l'échelle des zones de santé. En revanche, les données de poussières et de particules atmosphériques ne sont pas disponibles à ces niveaux d'échelles aussi fins mais elles restent fiables et mieux visualisées.

Sur base de clichés de distribution mensuelle des AOD 550 et DUAOD 550 pour l'Afrique centrale (voir Figures 4 et 5), nous avons opté pour rassembler les mois montrant une distribution semblable des nuages d'aérosols et de poussières (Tableau 1), et ce pour obtenir un regroupement entre mois identiques suivant le données du Tableau 1.

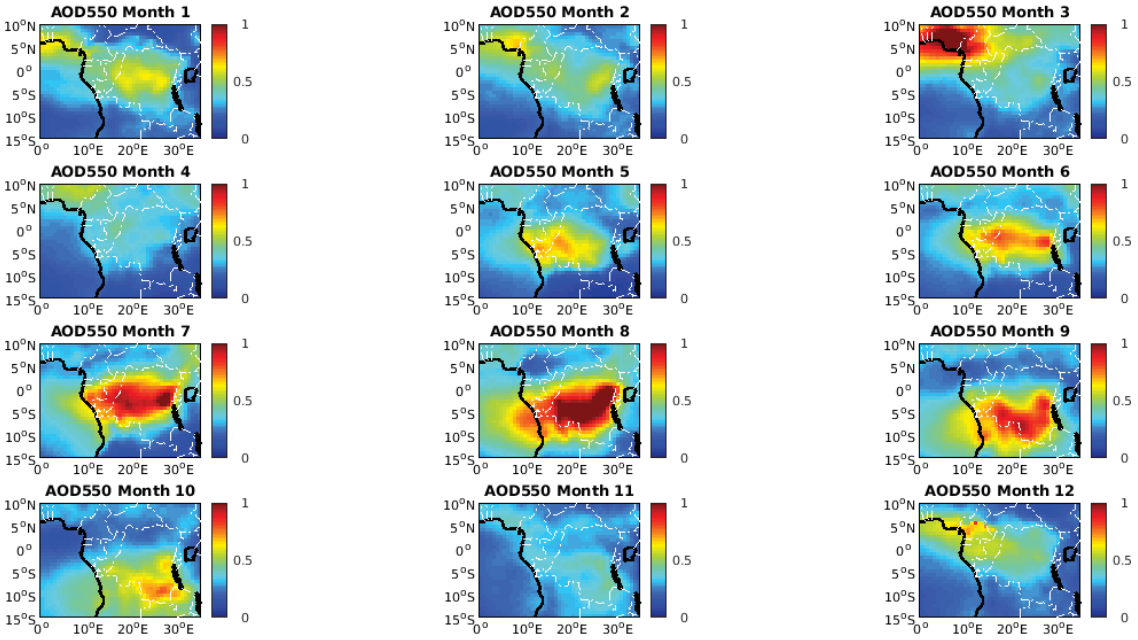


Figure 4 : Distribution mensuelle des aérosols (AOD550) dans la zone autour de la RDC, la concentration variant des valeurs faibles en bleu aux valeurs les plus élevées en rouge. Les lignes blanches représentent les frontières des pays avec la RDC au centre (Source : MACC 2003-2012, CRC Dijon).

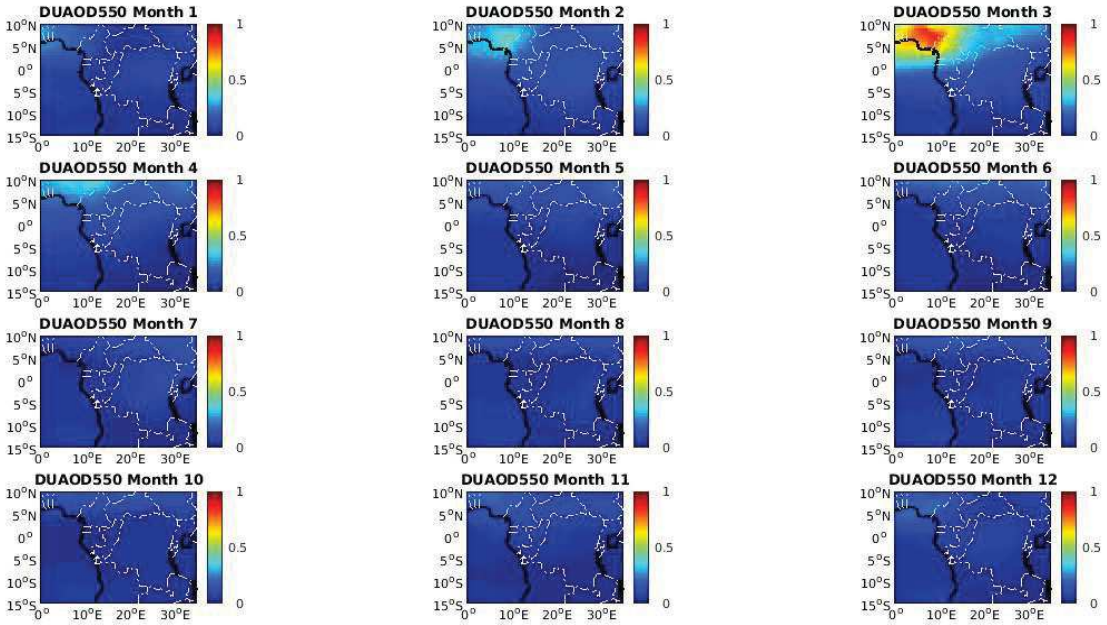


Figure 5: Distribution mensuelle des poussières minérales (DUAOD550) dans la zone autour de la RDC, la concentration variant des valeurs faibles en bleu aux valeurs les plus élevées en rouge. Les lignes blanches représentent les frontières des pays avec la RDC au centre (Source : MACC 2003-2012, CRC Dijon).

Tableau 1: Association de mois par catégorie guidée par la distribution AOD et DUAOD

Catégorie	Mois	Semaine épidémiologique
Catégorie A	Novembre	S41 à S45
Catégorie B	Décembre	S46 à S51
	Janvier	S1 à S4
	Février	S5 à S8
Catégorie C	Mars	S9 à S12
Catégorie D	Avril	S13 à S16
Catégorie E	Mai	S 17 à S20
	Juin	S 21 à S24
	Juillet	S25 à S28
	Août	S 29 à S32
	Septembre	S33 à S36
Catégorie F	Octobre	S37 à S40

Pour référence dans le cadre de ce travail, nous avons utilisé deux seuils épidémiques différents à l'échelle des provinces afin d'identifier celles d'entre elles ayant atteint ou franchi ces seuils. Tout comme la notion d'épidémie qui reste très relative, puisque par définition une épidémie est tout état de cas de personnes infectées supérieurs à la moyenne générale constatée (autrement dit une épidémie peut être 2 cas si la moyenne au cours de l'année a été de 1 cas par semaine ou par mois), la notion de seuil épidémique reste aussi peu précise et s'évalue de manière très empirique. Nous avons utilisé deux seuils épidémiques par province, soit un seuil supérieur ou égal à 15 cas (seuil ≥15 cas) qui est utilisé actuellement en RDC et un second seuil supérieur ou égal à 10 cas (seuil ≥10 cas). Le risque d'avoir des seuils trop bas est de mettre systématiquement en alerte les services de santé nationaux de RDC, et celui de produire des seuils trop élevés celui d'alerter ces services alors que les épidémies se sont déjà dramatiquement propagées. Les provinces de RDC ayant atteint un seuil épidémique d'au moins 10 cas dans un premier temps et de 15 cas dans un second temps, par semaines, ont été caractérisées et une cartographie a été réalisée à l'aide du logiciel QGIS 2.14. Les calculs statistiques et la production des figures ont été réalisés à l'aide du logiciel *R* et en complément avec *Stata* ver. 16.

1.3.Résultats

Les données mensuelles regroupées en six classes de distribution des aérosols (AOD550) et des poussières minérales (DUAOD550) ont été croisées avec les données épidémiologiques en tenant compte des deux effets seuils ≥10 cas et ≥15 cas.

La Figure 6 illustre la distribution des aérosols (AOD550) et des poussières minérales (DUAOD550) pour la classe B des mois, c'est-à-dire ceux de décembre, janvier et février pour les séries temporelles de 2003 à 2012. La Figure 8, quant à elle, présente la distribution des aérosols (AOD550) et des poussières minérales (DUAOD550) pour la classe E des mois, c'est-à-dire ceux de mai, juin, juillet, août et septembre pour les mêmes périodes de séries temporelles.

Nous avons choisi d'illustrer ci-après deux des classes construites (B et E) uniquement pour l'intérêt qu'elles présentent dans la réalisation d'un système d'alerte épidémique. Les autres classes et les résultats associés sont présentés en annexe à ce document de thèse, et ce pour faciliter la lecture de ce quatrième chapitre. Toutefois, nous présentons une synthèse des provinces ayant atteint les différents seuils (≥15 et ≥10) dans les Figures 10 et 11, et pour toutes les classes de mois.

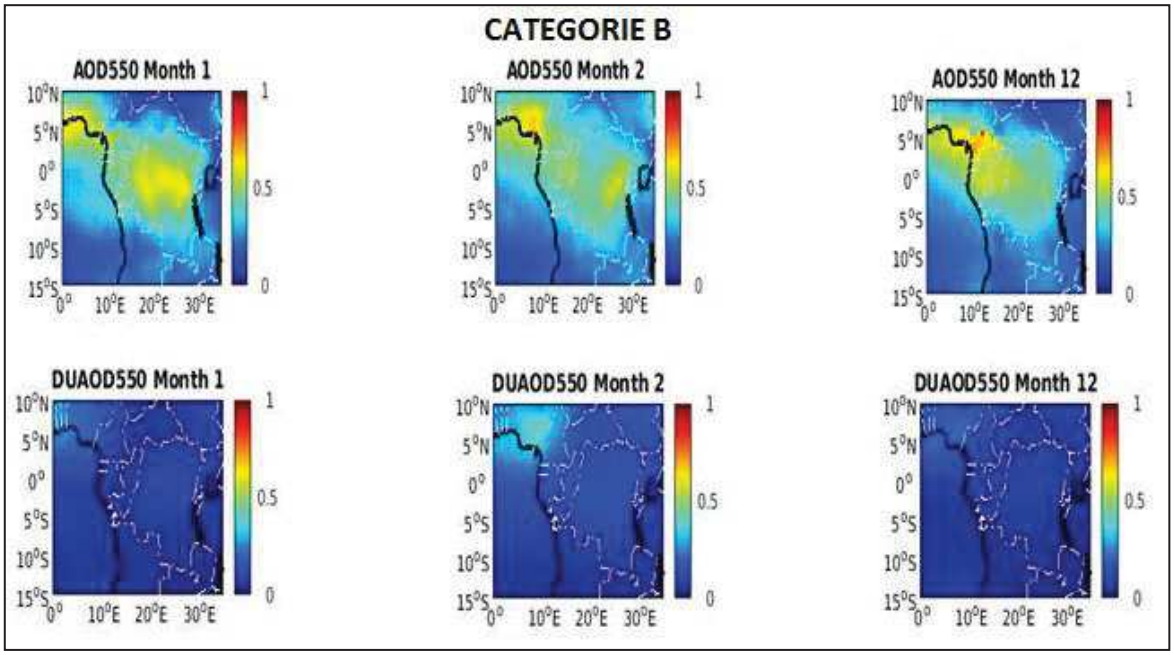


Figure 6: Illustration de la distribution des aérosols (AOD550) et des poussières minérales (DUAOD550) pour la catégorie de mois B, RDC, 2000-2018

En ce qui concerne la catégorie B, pour un seuil épidémique égal ou supérieur à 10 cas de méningites par province, 4 provinces, celles de Kinshasa, Ituri, Haut Lomami et Haut Uélé, atteignent ou franchissent le seuil épidémique pour la série temporelle de cas de 2000 à 2018. Concernant le seuil épidémique de 15 ou plus de 15 cas, seules deux provinces, Kinshasa et Ituri, atteignent ou franchissent quant à elles le seuil. Les résultats sont présentés sur la Figure 7.

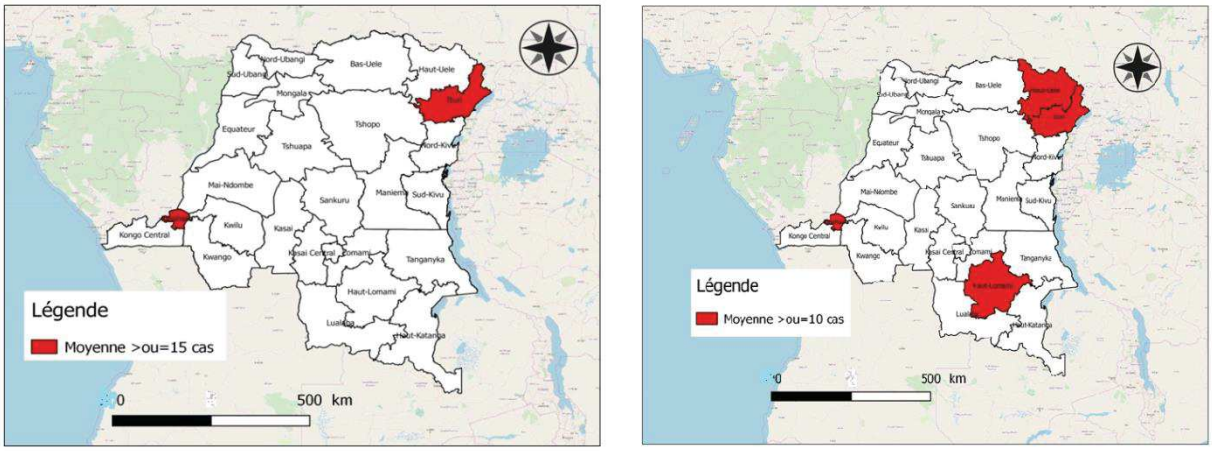


Figure 7: Les provinces à risque épidémiques de méningites pour la catégorie B (décembre, janvier, février) aux deux seuils épidémiques sélectionnés dans cette étude, RDC, 2000-2018.

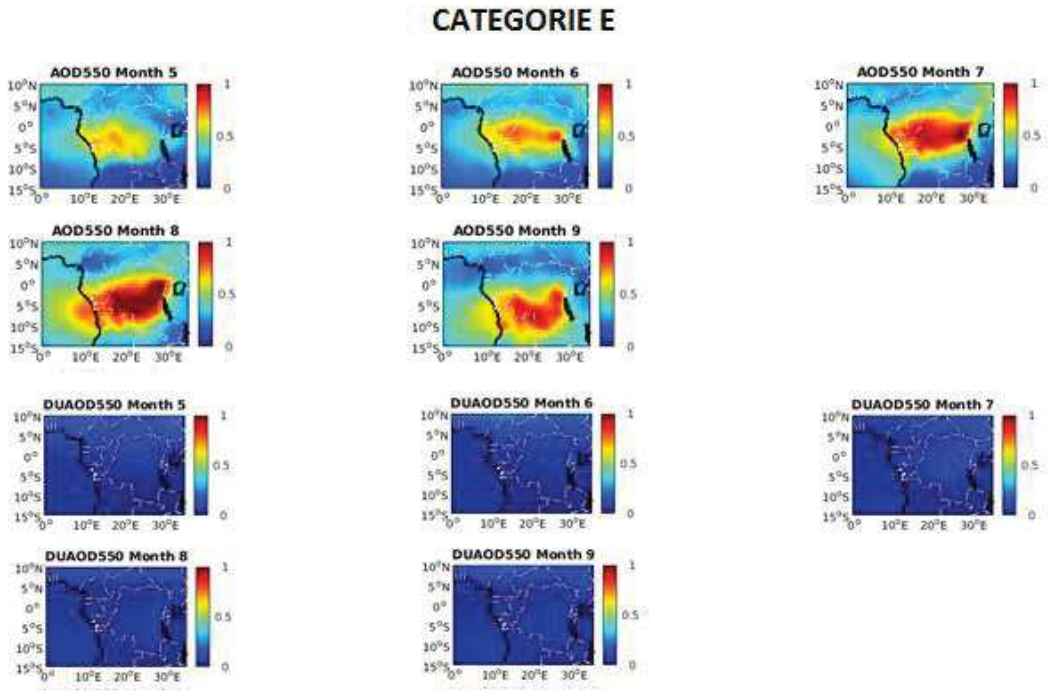


Figure 8: Distribution des aérosols (AOD550) et des poussières minérales (DUAOD550) pour la catégorie de mois E (mai, juin, juillet, août, septembre), RDC, 2000-2018.

Concernant la catégorie E, pour un seuil épidémique égal ou supérieur à 10 cas de méningite par province, 4 provinces, celles de Kinshasa, Ituri, Haut Uélé et Sud Ubangi, atteignent ou franchissent le seuil épidémique pour la série temporelle de 2000 à 2018 analysée. Concernant le seuil épidémique d'au moins 15 cas, seule la province de Kinshasa atteint ou franchit le seuil. Ces résultats sont illustrés sur la Figure ci-dessous (Figure 9).

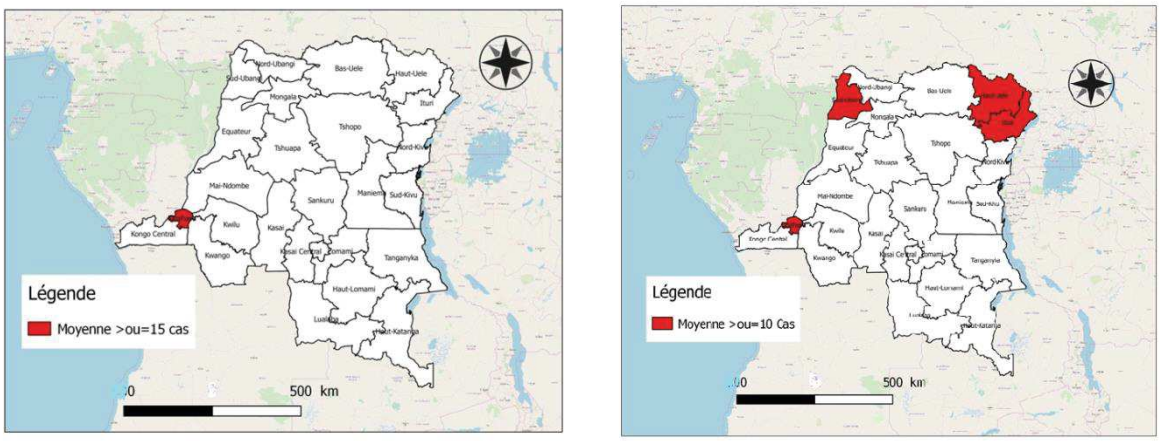


Figure 9: Les provinces à risque d'épidémies de méningites pour la catégorie E (mai, juin, juillet, août, septembre) aux deux seuils épidémiques sélectionnés dans cette étude, RDC, 2000-2018.

Concernant la catégorie des mois B, nous avons une distribution des aérosols et poussières minérales à recouvrir le nord-ouest ou une grande partie de l'ouest du territoire congolais pendant les mois de décembre, janvier et février. Deux à trois semaines plus tard, nous observons une augmentation des cas de méningites à atteindre ou franchir les seuils épidémiques, c'est-à-dire à la fin du mois de mars. C'est cette même période qui correspond au maximum de cas observé, en moyenne, en RDC (voir Chapitre 2 et Figure 6 de l'article correspondant).

Pour ce qui concerne la catégorie des mois E, nous avons une distribution principale des aérosols et poussières minérales sur le territoire de RDC pendant les mois de mai, juin, juillet, août et septembre. De même, 2 à 3 semaines plus tard, nous observons une augmentation des cas de méningites à partir de la fin du mois d'octobre qui correspond au début d'acmé de cas de méningite (voir Chapitre 2 et Figure 6 de l'article correspondant).

Etant donné que le ministère de la santé de la RDC fixe actuellement un seuil supérieur ou égal à 15 cas par semaine pour une population comprise entre 30000 et 100 000 habitants (MSP-RDC, 2011) ; Nous avons mis en évidence que ce seuil ≥15 cas est moins sensible, d'autant que la moyenne de cas n'est atteint ou franchit que pour deux provinces (Kinshasa et Ituri) voir figure 10, qu'un seuil plus bas de ≥10 cas qui de surcroît permet de placer en

vigilance plus de provinces, celles de Kinshasa, Kwilu au sud-ouest, Ituri, Haut Uélé au nord-est, Haut Lomami, Haut Katanga au sud-est et la province du Sud Ubangi au nord-ouest du pays (voir Figure 11). Notons que sur ces Figures 10 et 11, la couleur rouge, représente le seuil de ≥10 ou ≥15 atteint, la jaune, le seuil non atteint mais dont la valeur se rapproche d u seuil à atteindre et la couleur verte, représente le seuil non atteint dont la valeur ne se rapproche pas de la valeur seuil concernée.

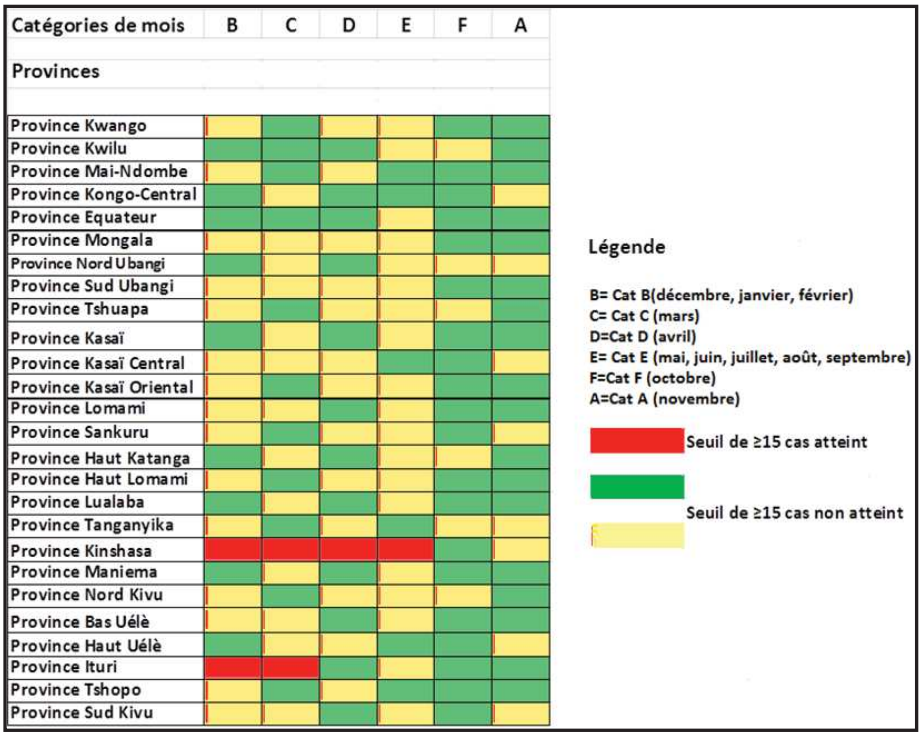


Figure 10 : Provinces de la RDC par catégories ayant atteint le seuil épidémique de ≥15 cas, 2000-2018

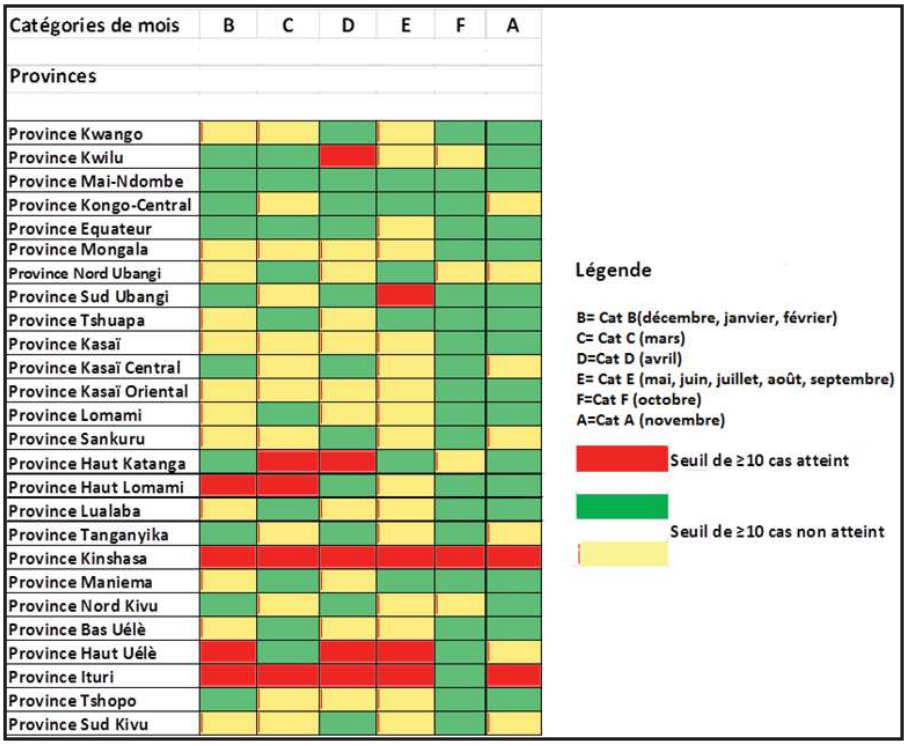


Figure 11: Provinces de la RDC par catégories ayant atteint le seuil épidémique de ≥10 cas, 2000-2018

1.4. Discussion

L'épidémiologie de la méningite est étroitement liée à certains facteurs bio-climatiques tels que l'humidité de l'air, les précipitations et les poussières (Molesworth *et al*., 2002a ; Molesworth *et al*., 2003 ; Jackou-Boulama *et al*., 2005 ; Thomson *et al*., 2006).

En Afrique, près de 300 millions de personnes vivent dans des zones à risque d'épidémies de méningites notamment dans les pays faisant partie de la ceinture méningée mais aussi dans certaines autres localisées hors de celle-ci (Molesworth *et al*., 2003 ; Cuevas *et al*., 2007).

Dans de telles situations où une très forte corrélation est observée entre des paramètres bio-climatiques et des démarrages épidémiques, voire mieux qu'une relation causale peut être mise en évidence comme pour l'exemple qui nous intéresse dans ce mémoire, la surveillance météorologique offre alors la possibilité de développer des systèmes d'alerte précoce pour la préparation et la riposte face à ce type d'épidémies infectieuses (Bhatia *et al*., 1968 ; Savory et *al*., 2006). Avec la mise en place de tels systèmes d'alerte aux épidémies de méningites, la vaccination réactive pourrait être alors plus efficace et ainsi contribuer à la réduction de la morbidité et de la mortalité que nous observons en Afrique.

Comme évoqué précédemment, les deux seuils épidémiques utilisés comme références alertes sont ≥15 cas et ≥10 cas. L'un de ces deux seuils (≥15 cas par semaine), conforme aux

directives du Ministère de la santé de la RDC (MSP-RDC, 2011) et qui est celle actuellement utilisée, est moins sensible que la seconde que nous préconisons et qui est de passer à ≥10 cas par semaine ; ce qui permet de placer en vigilance plusieurs provinces, considérées comme témoins. Ces provinces témoins peuvent refléter la situation à travers tout le pays et ainsi nécessiter des actions urgentes de santé publique.

Ayant eu recours à deux principales sources de données, d'une part les données épidémiologiques hebdomadaires de cas suspects notifiés dans les structures sanitaires de 26 provinces de la RDC et d'autre part des données de distribution mensuelle des aérosols et des poussières minérales, nous mettons ici en évidence une association avec un décalage de phase de 2 à 3 semaines entre la distribution de ces paramètres climatiques et l'incidence des cas de méningites pour deux catégories mensuelles (B et E). Ces périodes courent de décembre à février pour la première et de mai à septembre pour la seconde, et correspondent à deux seuils épidémiques atteints ou franchis dont un sensible plus intéressant pour élaborer un système d'alerte précoce en RDC.

Ces résultats sont aussi concordants avec la dynamique de cas de méningites présentée au Chapitre 2 de cette thèse (Mazamay *et al*., 2019). Ils sont aussi entièrement cohérents avec le modèle hypothétique proposé par Mueller et Gessner, et qui suggère que des facteurs environnementaux (par exemple, les poussières et un faible taux d'humidité) contribueraient à la survenue d'épidémies en facilitant l'infection invasive chez les porteurs sains du méningocoque (Mueller and Gessner, 2010b). Cependant, bien que cela soit considéré comme une condition nécessaire à la survenue d'épidémies, le modèle développé propose aussi que des explications alternatives puissent exister. Des facteurs non-environnementaux (tels que des co-infections respiratoires virales) seraient complémentaires pour la survenue des épidémies de méningites en Afrique (Koutangni *et al*., 2015). Par conséquent, selon ce modèle conceptuel, des conditions environnementales liées à la saison sèche sont probablement nécessaires, mais non suffisantes, pour que des épidémies de méningites se produisent.

Ces deux situations (la présence d'aérosols et poussières et d'autres affections respiratoires) nous indiquent de renforcer les mesures de veille et de surveillance des méningites en RDC, et ce durant les mois de février pour la catégorie B et de septembre pour la catégorie E afin de prévoir et d'anticiper l'arrivée de flambées épidémiques majeures dans les populations d'Afrique centrale.

Toutefois au Burkina Faso, pendant la saison épidémique des méningites, la charge de poussières est principalement régie par les vents de l'Harmattan à l'échelle régionale, ce qui conduit à une distribution spatiale homogène des aérosols (AOT- *Aerosol Optical Thickness*) sur de vastes zones (Marticorena *et al*., 2010). Une étude de Paireau *et al*. (2014) a ainsi signalé que ces aérosols n'étaient pas associés au taux annuel d'incidence des méningites bactériennes (Paireau *et al*., 2014a). De même, ces travaux militent en faveur de la présence d'autres facteurs importants en dehors des conditions bio-climatiques pour que se produisent des démarrages épidémiques.

Nous proposons pour la RDC le modèle conceptuel ci-dessous pour expliquer les développements épidémiques de méningites bactériennes en RDC (Figure 12). Les nuages de poussières atmosphériques et d'aérosols à parvenir sur le grand ouest/nord-ouest de la RDC engendrent chez les personnes susceptibles, et qui respirent cet air chargé, les conditions propices au développement des germes bactériens causant la méningite. Deux à trois semaines suivant ces nuages que nous observons, les épidémies de méningites interviennent dans les populations. Si les poussières atmosphériques et les aérosols participent bien au déclenchement des premiers cas méningés en RDC, d'autres facteurs comme la promiscuité entre personnes, les déplacements de populations, l'immunité personnelle et une très grande pauvreté dans certaines régions constituent à l'évidence le lit dans lequel se répandent ces infections.

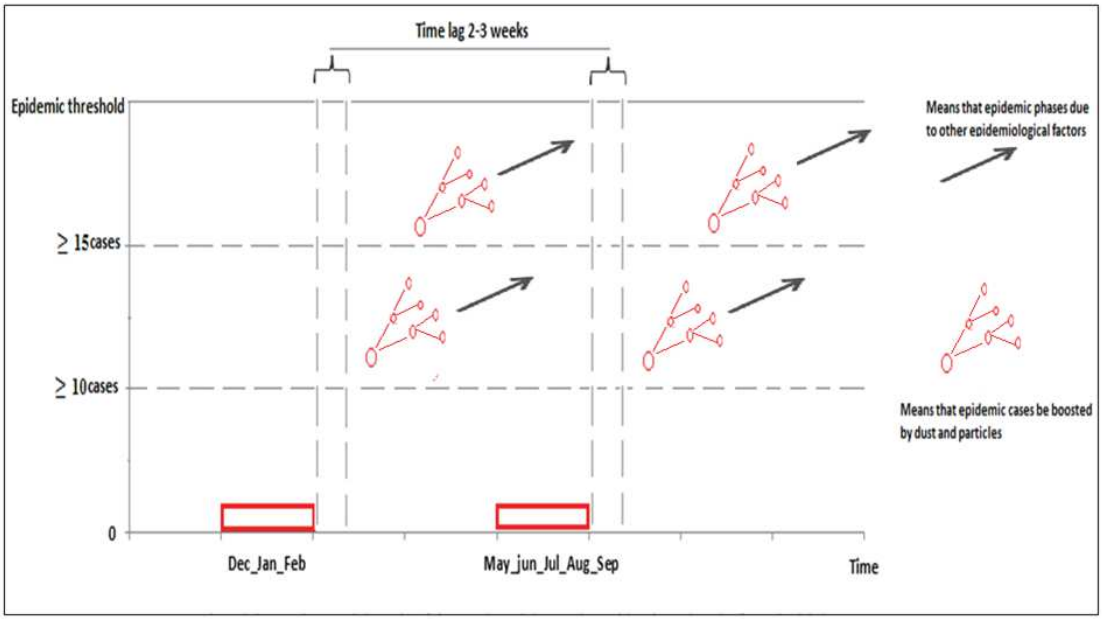


Figure 12: Modèle conceptuel pour la compréhension du rôle des aérosols et des poussières minérales dans le démarrage d'épidémies de méningites en RDC

Ces résultats préliminaires sont encourageants pour imaginer développer plus finement un système d'alerte précoce adapté à la RDC. Plusieurs travaux antérieurs ont aussi mis en évidence ce même lien entre la distribution des poussières et des aérosols (AOT) et l'incidence de cas de méningites (Martiny and Chiapello, 2013 ; Agier *et al*., 2013 ; García-Pando *et al*., 2014). Nous observons néanmoins quelques limites à ces premiers travaux. Tout d'abord, les données météorologiques de poussières et d'aérosols sont à des échelles spatiales et temporelles plus grossières que celles qui concernent les cas de méningites. La période de temps pour les données MACC (période de 2003 à 2012), extraites d'une plateforme spécifique gérée par le Centre de Recherche en Climatologie de Dijon au travers du logiciel *No Machine,* est plus courte que la période pour laquelle nous disposons de données épidémiologiques (2000 à 2018). Les données climatiques ont été générées à une échelle continentale et centrées sur la RDC alors que les données de cas ont été récoltées à l'échelle de zone de santé. Tant que les données bio-climatiques de ce type ne seront pas disponibles à des échelles sous-régionales, nous ne pourrons pas affiner la puissance mais aussi la pertinence des résultats que nous présentons ici.

Le modèle conceptuel que nous proposons dans ce chapitre nous semble utile pour les acteurs à tous les niveaux de la pyramide sanitaire du pays dans la mesure où il propose une période d'anticipation des événements, en deca des 2 à 3 semaines (1 à 2 mois) qui précèdent le seuil épidémique, pour se préparer à renforcer l'alerte sanitaire. Cette alerte passe par la prévention au travers de l'éducation des populations à se protéger des poussières par le port de masques ou de foulards ou encore la baisse d'exposition lors d'événements poussiéreux identifiables par les citoyens eux mêmes. D'autres actions de santé publique sont aussi envisageables comme, par exemple, la vaccination de masse lorsque les concentrations d'aérosols et de poussières sont au plus forts durant les mois que nous définissons ci-dessus. En complément de la surveillance épidémiologique, nous recommandons aussi d'y associer très étroitement la surveillance météorologique par les services concernés en vue d'une étroite collaboration environnement-santé.

1.5. Conclusion

Des données épidémiologiques hebdomadaires de cas de méningites, issues de la surveillance passive en RDC, ont été utilisées et croisées avec des données de poussières atmosphériques et d'aérosols dans le but de vérifier l'existence de liens statistiques d'intérêts pour la mise au

point d'un système d'alerte précoce. Nous avons mis en évidence l'existence d'un décalage d'environ 2 à 3 semaines entre le développement des poussières et des aérosols sur le territoire congolais et les incidences de cas de méningites pour deux catégories de regroupement mensuel correspondant aux mois de décembre, janvier et février pour la catégorie B et de mai, juin, juillet, août et septembre pour la catégorie E. Le modèle conceptuel de déclenchement épidémique de méningites que nous proposons pour la RDC met en évidence que le « déclencheur » des premiers cas pourrait correspondre aux conditions météorologiques et environnementales engendrées par ces poussières et aérosols. Les cas ultérieurs de méningites participant donc à l'expansion des épidémies seraient quant à eux dépendants et conditionnés par d'autres facteurs comme la promiscuité, les déplacements ou encore la pauvreté. Ce travail permet d'anticiper les épidémies de méningites bactériennes en RDC, et contribue ainsi à l'amélioration du dispositif d'alerte sanitaire. Au-delà, il préfigure l'importance de meilleures coordinations entre la surveillance météorologique en Afrique centrale et la surveillance des maladies infectieuses et parasitaires pour une action précoce, efficace et efficiente en santé publique.

Notre travail préconise aussi d'utiliser le seuil épidémique d'alerte de ≥10 à l'échelle des provinces plutôt que celui de ≥15 cas par semaine actuellement utilisé, mais des travaux ultérieurs que nous allons engager sont encore nécessaires car la sensibilité du seuil pourrait être différente entres provinces et entre zones de santé, dépendant de facteurs locaux prédisposant ou facilitant le déclenchement de ces épidémies méningées.

Références

Agier, L., Deroubaix, A., Martiny, N., Yaka, P., Djibo, A., Broutin, H., 2013. Seasonality of meningitis in Africa and climate forcing: aerosols stand out. J. R. Soc. Interface 10. https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0814

Baas Becking, L.G.M., 1934. Geobiologie of inleiding tot de milieukunde. W.P. Van Stockum & Zoon, Den Haag.

Begley, B.A., Martin, J., Tufty, G.T., Suh, D.W., 2019. Evaluation of a Remote Telemedicine Screening System for Severe Retinopathy of Prematurity. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus 56, 157–161. https://doi.org/10.3928/01913913-20190215-01

Bhatia, S.L., Sharma, K.B., Natarajan, R., 1968. An outbreak of meningococcal meningitis in Delhi. Indian J. Med. Res. 56, 259–263.

Bory, A.J.-M., Biscaye, P.E., Grousset, F.E., 2003. Two distinct seasonal Asian source regions for mineral dust deposited in Greenland (NorthGRIP). Geophys. Res. Lett. 30. https://doi.org/10.1029/2002GL016446

Cuevas, L.E., Jeanne, I., Molesworth, A., Bell, M., Savory, E.C., Connor, S.J., Thomson, M.C., 2007. Risk mapping and early warning systems for the control of meningitis in Africa. Vaccine 25 Suppl 1, A12-17. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.034

Duce, R.A., Unni, C.K., Ray, B.J., Prospero, J.M., Merrill, J.T., 1980. Long-range atmospheric transport of soil dust from Asia to the tropical north pacific: temporal variability. Science 209, 1522–1524. https://doi.org/10.1126/science.209.4464.1522

Eskes, H., n.d. MACCII_VAL_DEL_D_83.6_REAreport04_20140729 96.

Fenchel, T.M., Finlay, B.J., 2004. The Ubiquity of Small Species: Patterns of Local and Global Diversity. https://doi.org/10.1641/0006-3568(2004)054[0777:TUOSSP]2.0.CO;2

Fiałkiewicz-kozieł, B., Smieja-Król, B., Frontasyeva, M., Słowiński, M., Marcisz, K., E, L., Gilbert, D., Buttler, A., Jassey, V., K, K., Laggoun-Défarge, F., Kołaczek, P., Lamentowicz, M., 2016. Anthropogenic- and natural sources of dust in peatland during the Anthropocene. Sci. Rep. 6. https://doi.org/10.1038/srep38731

Finlay, B.J., 2002. Global dispersal of free-living microbial eukaryote species. Science 296, 1061–1063. https://doi.org/10.1126/science.1070710

García-Pando, C.P., Stanton, M.C., Diggle, P.J., Trzaska, S., Miller, R.L., Perlwitz, J.P., Baldasano, J.M., Cuevas, E., Ceccato, P., Yaka, P., Thomson, M.C., 2014. Soil Dust Aerosols and Wind as Predictors of Seasonal Meningitis Incidence in Niger. Environ. Health Perspect. 122, 679–686. https://doi.org/10.1289/ehp.1306640

Greenwood, B.M., Blakebrough, I.S., Bradley, A.K., Wali, S., Whittle, H.C., 1984. Meningococcal disease and season in sub-Saharan Africa. Lancet Lond. Engl. 1, 1339–1342. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)91830-0

Griffin, D.W., 2007a. Atmospheric Movement of Microorganisms in Clouds of Desert Dust and Implications for Human Health. Clin. Microbiol. Rev. 20, 459–477. https://doi.org/10.1128/CMR.00039-06

Griffin, D.W., 2007b. Atmospheric Movement of Microorganisms in Clouds of Desert Dust and Implications for Human Health. Clin. Microbiol. Rev. 20, 459–477. https://doi.org/10.1128/CMR.00039-06

Griffin, D.W., Garrison, V.H., Herman, J.R., Shinn, E.A., 2001. African desert dust in the Caribbean atmosphere: Microbiology and public health. Aerobiologia 17, 11. https://doi.org/10.1023/A:1011868218901

Griffin, D.W., Kellogg, C.A., Garrison, V.H., Lisle, J.T., Borden, T.C., Shinn, E.A., 2003. Atmospheric microbiology in the northern Caribbean during African dust events. Aerobiologia 19, 15. https://doi.org/10.1023/B:AERO.0000006530.32845.8d

Grousset, F., Ginoux, P., Bory, A., E Biscaye, P., 2003. Case study of a Chinese dust plume reaching the French Alps. Geophys Res Lett 30. https://doi.org/10.1029/2002GL016833

Hervàs, A., Camarero, L., Reche, I., Casamayor, E.O., 2009. Viability and potential for immigration of airborne bacteria from Africa that reach high mountain lakes in Europe. Environ. Microbiol. 11, 1612–1623. https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01926.x

Iwasaka, Y., Minoura, H., Nagaya, K., 1983. The transport and spacial scale of Asian dust-storm clouds: a case study of the dust-storm event of April 1979. Tellus B 35B, 189–196. https://doi.org/10.1111/j.1600-0889.1983.tb00023.x

Iwasaka, Y., Yamato, M., Imasu, R., Ono, A., 1988. Transport of Asian dust (KOSA) particles; importance of weak KOSA events on the geochemical cycle of soil particles. Tellus B Chem. Phys. Meteorol. 40, 494–503. https://doi.org/10.3402/tellusb.v40i5.16017

Jackou-Boulama, M., Michel, R., Ollivier, L., Meynard, J.B., Nicolas, P., Boutin, J.P., 2005. [Correlation between rainfall and meningococcal meningitis in Niger]. Med. Trop. Rev. Corps Sante Colon. 65, 329–333.

Kellogg, C.A., Griffin, D.W., 2006. Aerobiology and the global transport of desert dust. Trends Ecol. Evol. 21, 638–644. https://doi.org/10.1016/j.tree.2006.07.004

Kinlin, L.M., Spain, C.V., Ng, V., Johnson, C.C., White, A.N.J., Fisman, D.N., 2009. Environmental Exposures and Invasive Meningococcal Disease: An Evaluation of Effects on Varying Time Scales. Am. J. Epidemiol. 169, 588–595. https://doi.org/10.1093/aje/kwn383

Korzeniewska, E., 2011. Emission of bacteria and fungi in the air from wastewater treatment plants - a review. Front. Biosci. 3, 393–407. https://doi.org/10.2741/s159

Koutangni, T., Boubacar Maïnassara, H., Mueller, J.E., 2015. Incidence, Carriage and Case-Carrier Ratios for Meningococcal Meningitis in the African Meningitis Belt: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 10. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116725

Li, H.-T., Qi, J.-H., Dong, L.-J., Gao, D.-M., 2017. [Influence of Dust Events on the Concentration and Size Distribution of Microorganisms in Bioaerosols]. Huan Jing Ke Xue Huanjing Kexue 38, 3169–3177. https://doi.org/10.13227/j.hjkx.201701011

Marticorena, B., Chatenet, B., Rajot, J.L., Traoré, S., Coulibaly, M., Diallo, A., Koné, I., Maman, A., NDiaye, T., Zakou, A., 2010. Temporal variability of mineral dust concentrations over West Africa: analyses of a pluriannual monitoring from the AMMA Sahelian Dust Transect. Atmospheric Chem. Phys. 10, 8899–8915. https://doi.org/10.5194/acp-10-8899-2010

Martiny, N., Chiapello, I., 2013. Assessments for the impact of mineral dust on the meningitis incidence in West Africa. Atmos. Environ. 70, 245–253. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2013.01.016

Martiny, N., Dessay, N., Yaka, P., Toure, O., Sultan, B., Rebaudet, S., Broutin, H., Piarroux, R., Chiapello, I., Sagara, I., others, 2012. Le climat, un facteur de risque pour la santé en Afrique de l'Ouest. La météorologie 73–79.

Molesworth, A.M., Cuevas, L.E., Connor, S.J., Morse, A.P., Thomson, M.C., 2003. Environmental risk and meningitis epidemics in Africa. Emerg. Infect. Dis. 9, 1287–1293. https://doi.org/10.3201/eid0910.030182

Molesworth, A.M., Thomson, M.C., Connor, S.J., Cresswell, M.P., Morse, A.P., Shears, P., Hart, C.A., Cuevas, L.E., 2002. Where is the meningitis belt? Defining an area at risk of epidemic meningitis in Africa. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 96, 242–249. https://doi.org/10.1016/S0035-9203(02)90089-1

Mueller, J.E., Gessner, B.D., 2010. A hypothetical explanatory model for meningococcal meningitis in the African meningitis belt. Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis. 14, e553-559. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.08.013

Murray, K.A., Olivero, J., Roche, B., Tiedt, S., Guégan, J.-F., 2018. Pathogeography: leveraging the biogeography of human infectious diseases for global health management. Ecography 41, 1411–1427. https://doi.org/10.1111/ecog.03625

Oke, P., 1994. Harmattan et méningite cérébro-spinale au Bénin.

Paireau, J., Maïnassara, H.B., Jusot, J.-F., Collard, J.-M., Idi, I., Moulia-Pelat, J.-P., Mueller, J.E., 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. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002899

Palmgren, H., 2009. Meningococcal disease and climate. Glob. Health Action 2. https://doi.org/10.3402/gha.v2i0.2061

Park, J., Ichijo, T., Nasu, M., Yamaguchi, N., 2016. Investigation of bacterial effects of Asian dust events through comparison with seasonal variability in outdoor airborne bacterial community. Sci. Rep. 6. https://doi.org/10.1038/srep35706

Prospero, J.M., Blades, E., Mathison, G., Naidu, R., 2005. Interhemispheric transport of viable fungi and bacteria from Africa to the Caribbean with soil dust. Aerobiologia 21, 1–19. https://doi.org/10.1007/s10453-004-5872-7

Rodó, X., Pascual, M., Doblas-Reyes, F.J., Gershunov, A., Stone, D.A., Giorgi, F., Hudson, P.J., Kinter, J., Rodríguez-Arias, M.-À., Stenseth, N.Ch., Alonso, D., García-Serrano, J., Dobson, A.P., 2013. Climate change and infectious diseases: Can we meet the needs for better prediction? Clim. Change 118, 625–640. https://doi.org/10.1007/s10584-013-0744-1

Savory, E.C., Cuevas, L.E., Yassin, M.A., Hart, C.A., Molesworth, A.M., Thomson, M.C., 2006. Evaluation of the meningitis epidemics risk model in Africa. Epidemiol. Infect. 134, 1047–1051. https://doi.org/10.1017/S0950268806005929

Stephens, D.S., Greenwood, B., Brandtzaeg, P., 2007. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. Lancet Lond. Engl. 369, 2196–2210. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61016-2

Sultan, B., Labadi, K., Guégan, J.-F., Janicot, S., 2005. Climate Drives the Meningitis Epidemics Onset in West Africa. PLoS Med. 2, e6. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020006

Swain, C.L., Martin, D.R., Sim, D., Jordan, T.W., Mackichan, J.K., 2017. Survival of Neisseria meningitidis outside of the host: environmental effects and differences among strains. Epidemiol. Infect. 145, 3525–3534. https://doi.org/10.1017/S0950268817002473

Thomson, M.C., Molesworth, A.M., Djingarey, M.H., Yameogo, K.R., Belanger, F., Cuevas, L.E., 2006. Potential of environmental models to predict meningitis epidemics in Africa. Trop. Med. Int. Health TM IH 11, 781–788. https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2006.01630.x

Trotter, C.L., Greenwood, B.M., 2007. Meningococcal carriage in the African meningitis belt. Lancet Infect. Dis. 7, 797–803. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70288-8

Tzeng, Y.-L., Martin, L.E., Stephens, D.S., 2014. Environmental Survival of Neisseria meningitidis. Epidemiol. Infect. 142, 187–190. https://doi.org/10.1017/S095026881300085X

Uno, I., Eguchi, K., Yumimoto, K., Takemura, T., Shimizu, A., Uematsu, M., Liu, Z., Wang, Z., Hara, Y., Sugimoto, N., 2009. Asian dust transported one full circuit around the globe. https://doi.org/10.1038/ngeo583

Vujosevic, S., Midena, E., 2016. Diabetic Retinopathy in Italy: Epidemiology Data and Telemedicine Screening Programs. J. Diabetes Res. 2016, 3627465. https://doi.org/10.1155/2016/3627465

WHO, 1998. WHO | Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. 2nd edition [WWW Document]. WHO. URL https://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/WHO_EMC_BAC_98_3_EN/en/ (accessed 10.13.19).

Woringer, M., Martiny, N., Porgho, S., Bicaba, B.W., Bar-Hen, A., Mueller, J.E., 2018. Atmospheric Dust, Early Cases, and Localized Meningitis Epidemics in the African Meningitis Belt: An Analysis Using High Spatial Resolution Data. Environ. Health Perspect. 126. https://doi.org/10.1289/EHP2752

Yahya, R.Z., Arrieta, J.M., Cusack, M., Duarte, C.M., 2019. Airborne Prokaryote and Virus Abundance Over the Red Sea. Front. Microbiol. 10. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01112

Yaka, P., Sultan, B., Broutin, H., Janicot, S., Philippon, S., Fourquet, N., 2008. Relationships between climate and year-to-year variability in meningitis outbreaks: a case study in Burkina Faso and Niger. Int. J. Health Geogr. 7, 34. https://doi.org/10.1186/1476-072X-7-34

Yamaguchi, N., Ichijo, T., Sakotani, A., Baba, T., Nasu, M., 2012. Global dispersion of bacterial cells on Asian dust. Sci. Rep. 2. https://doi.org/10.1038/srep00525

IV. CONCLUSION

Le but ultime d'un travail de recherche en épidémiologie et en santé publique est de pouvoir contribuer à l'amélioration de la santé des populations ou à l'anticipation des effets engendrés par les maladies pour pouvoir les prévenir (Buck Louis et al., 2015). Dans le travail présenté dans ce quatrième chapitre, nous avons souhaité présenter nos premiers éléments d'élaboration d'un système d'alerte précoce des méningites bactériennes en République Démocratique du Congo (RDC). Cette première étude n'est certes pas parfaite, mais elle permet d'échafauder un premier modèle de prévision du risque méningé basé sur l'apparition des particules atmosphériques et des aérosols dans le quart nord-ouest du territoire congolais et annoncer le développement épidémique.

Nous montrons ainsi que l'apparition et le développement des poussières et des aérosols de décembre à mars puis de mai à septembre tend à se reproduire chaque année avec un décalage de phase de 2 à 3 semaines précédant le développement d'épidémies de méningites bactériennes en RDC. Cette même phénologie est responsable de la dynamique saisonnière, mais cependant peu accentuée, des méningites bactériennes que nous avons vérifiée dans le Chapitre 2 (Mazamay *et al.*, 2019). Une large présence de poussières atmosphériques et d'aérosols durant ces périodes de l'année constituent des facteurs de danger importants pour les populations humaines de RDC. Nous préconisons dans ce travail que le système d'alerte sanitaire de RDC informe de manière anticipée (1 mois environ avant ces épisodes atmosphériques) les services sanitaires et les populations de l'accroissement du risque infectieux à méningites bactériennes. L'utilisation de moyens prophylactiques comme le port de masques par les personnes les plus susceptibles comme les enfants ou encore l'évitement des aléas environnementaux en choisissant de ne pas trop s'exposer à l'extérieur, si possible pour éviter le dessèchement des voies respiratoires, constituent autant d'éléments pratiques qui devraient voir la morbidité et la mortalité diminuer (Deroubaix et al., 2013).

D'un point de vue plus technique, nous recommandons que le seuil épidémique actuellement utilisé de 15 cas méningés atteints ou franchis par province soit descendu à 10 cas, car il nous semble que ce seuil soit effectivement plus sensible pour détecter des expansions épidémiques dans un plus grand nombre de provinces. Il permet ainsi de couvrir un plus vaste territoire, et en ce sens est plus représentatif de la situation épidémique en cours dans le pays. Toutefois, nous devons affiner cette étude en appréciant d'autres valeurs de seuil comprises entre 10 et 15 cas.

L'ensemble de notre travail présenté dans le chapitre 4 participe à un effort de recherche multidisciplinaire prenant mieux en compte différentes composantes environnement-santé pour une maladie infectieuse importante en Afrique aujourd'hui. Il préconise aussi un rapprochement nécessaire entre les services nationaux de météorologie de RDC et ceux de santé publique comme cela est pratiqué dans de très nombreux pays européens et nord-américains. Enfin, ce travail milite pour une surveillance active et instantanée exigeant donc qu'une réflexion soit entamée sur l'acquisition des données épidémiologiques, environnementales, climatiques, démographiques, etc., sur leur interopérabilité, leur conservation, leur traitement par des personnels qualifiés et leur restitution aux autorités nationales et à la population congolaise.

V. References

Buck Louis, G.M., Bloom, M.S., Gatto, N.M., Hogue, C.R., Westreich, D.J., Zhang, C., 2015. Epidemiology's Continuing Contribution to Public Health: The Power of "Then and Now." Am J Epidemiol 181, e1–e8. https://doi.org/10.1093/aje/kwv043

Deroubaix, A., Martiny, N., Chiapello, I., Marticorena, B., 2013. Suitability of OMI aerosol index to reflect mineral dust surface conditions: Preliminary application for studying the link with meningitis epidemics in the Sahel. Remote Sensing of Environment 133, 116–127. https://doi.org/10.1016/j.rse.2013.02.009

DISCUSSION - CONCLUSION GENERALE:

APPORTS EN SANTE PUBLIQUE ET PERSPECTIVES

Discussion-conclusion générale : apports en santé publique et perspectives

L'Afrique constitue toujours une région du monde où le poids dû aux maladies infectieuses et parasitaires sur la morbidité et la mortalité (*disease burden*), en particulier infantiles, reste le plus élevé (Murray and Lopez, 1997 ; Hotez and Kamath, 2009 ; de-Graft Aikins *et al.*, 2010 ; Hotez and Aksoy, 2011 ; Kappas *et al.*, 2012 ; Gyapong and Boatin, 2016). Curieusement aussi, en dépit des très nombreuses campagnes de contrôle vectoriel, vaccinal et antibiotique, l'Afrique reste encore marquée par de très nombreux fléaux anciens, ou grandes endémies tropicales (Ricossé and Husser, 1982 ; Amat-Roze, 2010) dont la plupart sont considérées comme étant des maladies tropicales négligées (Deribe *et al.*, 2012 ; Stolk *et al.*, 2016). L'Afrique est également le lieu de très nombreuses maladies infectieuses émergentes ou ré-émergentes (Jones *et al.*, 2008 ; Fenollar and Mediannikov, 2018).

Les campagnes de lutte et de contrôle des maladies infectieuses en Afrique depuis des décennies ont eu un effet fort sur la baisse des incidences et sur la morbidité liées à ces infections. Force est de constater qu'à la seule exception de la variole dont les autorités sanitaires internationales reconnaissent l'éradication depuis 1980 (Riedel, 2005), ces différentes maladies persistent, voire réémergent et de nouvelles pathologies apparaissent dans un contexte de pression de contrôle pourtant intense et ciblé. Que peut-on apprendre pour mieux adapter et optimiser la lutte et le contrôle aujourd'hui ?

Au-delà des indicateurs habituels d'incidences et de prévalence de cas, et si l'on se place au niveau de l'écologue des communautés qui cherche à comprendre la diversité des espèces et leur organisation spatiale et temporelle, on remarque que l'Afrique en terme d'espèces d'agents pathogènes causant des maladies infectieuses et parasitaires chez l'Homme présente toujours une biodiversité très forte et toujours pas identifiée de façon exhaustive (Lindahl and Grace, 2015).

Même pour le cas de l'éradication du virus de la variole humaine, il est important de rappeler que les souches du virus de la variole possèdant une origine dite zoonotique sont toujours présentes en Afrique, avec des cas de variole du singe (Monkeypox) identifiés chez l'homme (Arita and Henderson, 1968 ; Singh *et al.*, 2012 ; Mandja *et al.*, 2019 ; Reynolds *et al.*, 2019 ; Doshi *et al.*, 2019).

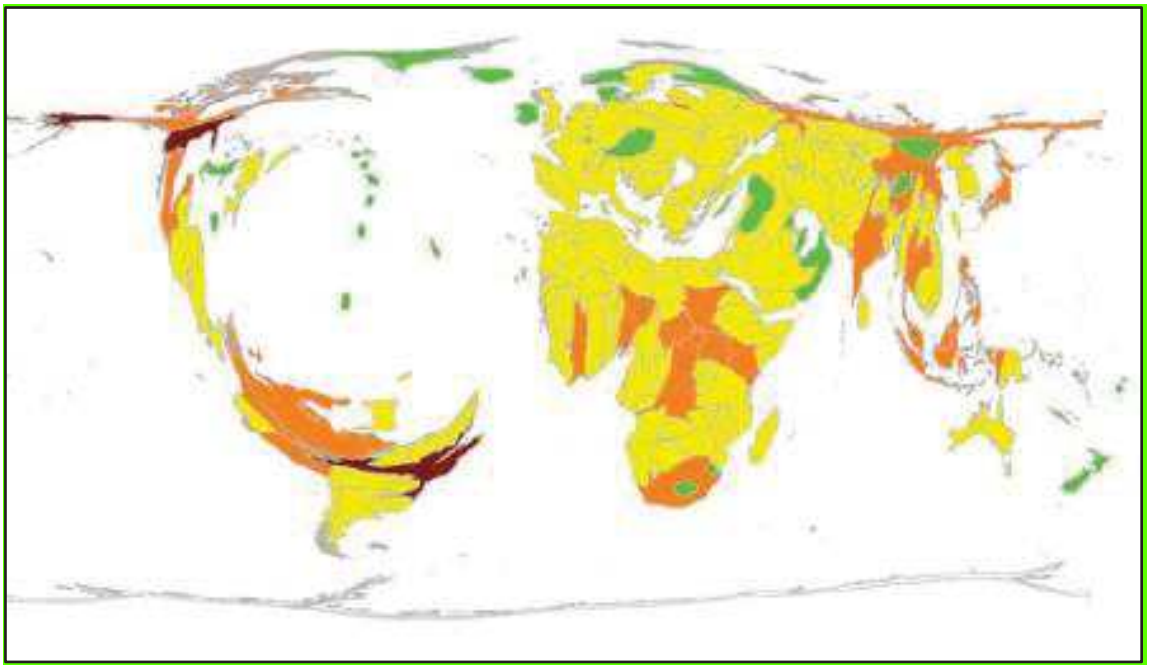


Figure 20 : Carte d'espèces étiologiques d'agents inféctieux et parasitaires

En considérant les espèces étiologiques d'agents infectieux et parasitaires présents par pays projetées sur une carte mondiale, et en déformant les périmètres actuels de chacun de ces pays en tenant compte de ce calcul de diversité d'espèces, on s'aperçoit contrairement à d'autres régions du Monde que l'Afrique conserve sa typologie normale ; ce qui tend à indiquer que le continent africain conserve encore aujourd'hui la même diversité spécifique en agents pathogènes et parasitaires (Figure 20). Les déformations de typologie sont produites au niveau national, échelle de base de cette étude. Dans ce travail, les agents infectieux et parasitaires mais aussi les souches bactériennes d'une même espèce sont prises en compte, ce qui rend compte de la déformation typologique de nombreux pays européens en particulier (Smith et Guégan, 2010).

Evidemment, des zones reculées où peuvent persister certaines infections ou cycles parasitaires peuvent favoriser une dispersion plus régionale et ainsi contrarier les nombreux efforts de lutte, de contrôle voire d'éradication mis en œuvre. En particulier l'éradication des agents infectieux ou parasitaires reste complexe d'autant qu'elle peut être mis en défaut par le fait que certains pathogènes présentent une grande diversité d'hôtes animaux réservoirs (Haydon *et al.*, 2003 ; Murray *et al.*, 2018), que certains Etats, comme par exemple le Nigéria dans le cadre du programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest, décident de ne pas collaborer avec les programmes régionaux ou internationaux et constituent donc des

zones réservoirs pour la transmission, ou, encore, que certaines régions ou pays connaissent des troubles sociaux et politiques, comme le Libéria et la Sierra Leone durant les années 2000, constituant en quelque sorte des zones refuges pour des infections ou des parasitoses (McPake *et al.*, 2015). Une tentative d'éradication doit ainsi être globalisée et la dimension spatiale (régionalisation des programmes) est essentielle à prendre en compte pour les raisons que nous décrivons précédemment.

Les méningites bactériennes constituent à ce jour un problème de santé publique internationale et une des principales préoccupations de l'OMS non seulement au Sahel, dans ce que l'on appelle la ceinture de la méningite, mais aussi en dehors de celle-ci, en particulier en République Démocratique du Congo (RDC), sujet du présent travail de thèse.

Les méningites bactériennes n'appartiennent pas à la liste des maladies tropicales négligées (MTN) en raison de la faible considération qui leur est dédiée, et ce en dépit des prévalences et incidences qu'elles présentent. Si des progrès importants ont été faits ces dernières années dans le contrôle de ces infections bactériennes dans la ceinture africaine de la méningite entre les 10ème et 15ème parallèles Nord d'Afrique, la situation épidémiologique hors de cette ceinture est actuellement très préoccupante. Négligées globalement, les méningites bactériennes le sont aussi lorsqu'on considère les priorités internationales actuelles. Ces méningites bactériennes ne sont pas non plus classifiées comme maladies infectieuses émergentes ou ré-émergentes, alors que la situation hors ceinture est préoccupante. En 2017, les grands groupes producteurs de tests de diagnostics, de médicaments ou encore de vaccins classaient les méningites à la vingt-troisième position des priorités en matière de lutte contre les infections, après la lèpre et les filarioses lymphatiques. Rappelons ici que le paludisme, le VIH/Sida et la tuberculose figurent en tête de ce classement (Molyneux *et al.*, 2017 ; Addisu *et al.*, 2019) dans un contexte général où seulement 0,6 % du financement global alloué à la lutte contre les maladies infectieuses et parasitaires est accordé aux MTN (Addisu *et al.*, 2019). Triste sort pour ces méningites bactériennes, mais destin encore plus incertain pour ceux, en Afrique, qui en sont frappés !

De très nombreux pays africains situés dans la zone intertropicale constituent encore des « zones refuges » pour de très nombreuses infections et parasitoses (McPake *et al.*, 2015). Si des progrès importants ont été accomplis dans le cadre des Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD) et des actuels Objectifs du Développement Durable (ODD) qui leur succèdent, force est de constater cependant que ces premiers objectifs ont prioritairement ciblé le paludisme, le VIH/Sida et la tuberculose en Afrique (pour lesquels des progrès

notoires ont été accomplis) dans le cadre de programmes verticaux, et que les seconds à l'évidence font l'amer constat d'un manque de transversalité et d'intérêt global en santé publique internationale, laissant sur le chemin de la lutte de nombreuses maladies orphelines (Guégan *et al.*, 2017, 2018). L'un des objectifs actuels des programmes des Nations Unies pour la santé est aussi de globaliser les actions de recherche, de contrôle et de soins. Notamment, la régionalisation des programmes de santé mais aussi une plus grande « diagonalisation » de celles-ci (diagonalisation est ici un anglicisme qui signifie créer de la transversalité entre des programmes horizontaux et des programmes verticaux) doivent permettre d'atteindre les objectifs de santé fixés (Mills, 1983 ; WHO, 2005 ; Molyneux *et al.*, 2005 ; Gyapong *et al.*, 2010).

Au terme de ce mémoire de thèse, nous avons pu démontrer l'importante que les méningites bactériennes ont en termes de morbidité et de mortalité en Afrique centrale, c'est-à-dire hors de la ceinture africaine très étudiée.

Dans la première partie de notre document consacrée à une revue synthétique sur les épidémies de méningites en Afrique, nous avons démontré que ces maladies infectieuses font partie des premières infections mortelles en Afrique, notamment parmi les classes d'âge les plus jeunes (Mazamay *et al.*, 2019). Circonscrites à la ceinture de la méningite ou de Lapeyssonnie, dite encore ceinture méningée, en Afrique sahélo-soudanienne, les épidémies de méningites ont colonisé tous les territoires africains, et sont malheureusement très présentes en Afrique centrale et de l'Est. L'existence d'une situation épidémiologique extra-ceinture que nous appelons « out-of-the belt » apparaît ainsi marquer la fin du XXème siècle et le début du XXIème siècle, et correspond donc à la transition entre une période où la lutte contre les infections était imaginée être gagnée et celle où d'autres types d'infections, en particulier les maladies émergentes et ré-émergentes, gagnent du terrain. Les méningites bactériennes, comme nous l'avons écrit, souffrent ainsi d'une reconnaissance importante par les autorités de santé internationale. La situation actuelle relativement dramatique « out-of-the belt » n'est pas décrite à l'exception de ce premier travail, et de surcroît elle est actuellement non prise en compte par les programmes de santé publique internationale. L'Afrique fait face actuellement à une transition épidémiologique importante concernant les méningites, et que nous intitulons « transition des méningites ». En effet, en dehors des aspects de morbidité et mortalité toujours importants sur le continent, la situation exceptionnelle non reconnue « out-of-the belt », plusieurs souches bactériennes nouvelles, ou identifiées comme telles, de *N. meningitidis* circulent actuellement en Afrique, et la souche NmA auparavant la plus

largement distribuée tend aujourd'hui à laisser place à d'autres souches de la même espèce, en particulier NmW et NmC, suite à la vaccination de masse à MenAfriVac, vaccin monovalent. D'autres espèces bactériennes mais aussi virales peuvent occasionner des méningites ou des syndromes méningés, et la RDC, la Tanzanie, le Burundi, le Rwanda et le Ghana constituent à cet effet de véritables foyers présentant une diversité importante d'agents pathogènes co-circulants (Mazamay *et al.*, 2019). Selon nous, ces régions doivent être surveillées en priorité eu égard à ce caractère exceptionnel de la présence de multi-souches bactériennes existantes. Un renforcement urgent de la surveillance, du contrôle et des soins doit être opéré dans ces régions « out-of-the-belt » si nous ne voulons pas manquer les objectifs des ODDs, et en particulier celui concernant la santé et le bien-être (ODD 3).

Dans le second chapitre de ce mémoire de thèse, nous discutons de l'importance des grands bouleversements globaux dont l'Afrique n'est évidemment pas à l'écart. Les changements environnementaux (déforestation, modifications de l'usage des sols, etc.) que nous décrivons dans ce chapitre, associés aux conditions socio-économiques, démographiques, politiques et géopolitiques nouvelles que traverse l'Afrique (démographie, conflits et guerres civiles nombreuses, migrations importantes de populations, etc.), ne sont pas pour rien dans l'explication de cette importante transition épidémiologique des méningites que nous rapportons ici. Nous émettons l'hypothèse en particulier que les grands changements écosystémiques que connaît l'Afrique centrale, avec en particulier la déforestation et la fragmentation du bloc forestier tropical et équatorial, peuvent conditionner en partie cette transition épidémiologique. La formation de nouveaux couloirs de pénétration pour les vents et les poussières atmosphériques dans des régions soumises à des déforestations massives ont pu soit favoriser l'adaptation de nouvelles souches bactériennes soit encore rendre les populations susceptibles plus vulnérables à ces nouveaux agents bactériens (Armstrong *et al.*, 1999). Les nouvelles conditions environnementales prévalentes, par la transformation des forêts en systèmes agropastoraux mixtes, peuvent en effet favoriser l'émergence de nouveaux germes à origine sapronotique ou tellurique ou encore permettre l'adaptation de nouvelles souches ou espèces bactériennes, existantes au préalable mais très faiblement distribuées, et qui rencontrent de nouvelles conditions favorisant leur expansion. Enfin, les troubles civils présents ces dernières années en Afrique centrale du nord-est, en particulier le Sud-Soudan et l'Ouganda aux confins de la RDC, entraînent des déplacements importants de populations pouvant favoriser la circulation d'agents infectieux (Tatem *et al.*, 2006). Cette transition épidémiologique importante adossée à des transitions environnementales, démographiques et

socio-politiques majeures au cœur de l'Afrique (Gottdenker *et al.*, 2014) ne doit pas obérer aujourd'hui une reconnaissance rapide et internationale de l'existence de situations sanitaires graves « out-of-the-belt » pour les méningites. Ce travail milite aussi pour favoriser en Afrique une compréhension écologique des déterminants de santé humaine en prenant mieux en compte les composantes environnementales, écologiques et évolutives selon les principes de l'approche « Ecologie de la Santé ».

De la lutte contre les méningites en RDC, il importe de renforcer également la surveillance en ciblant certaines régions et provinces identifiées comme étant à plus fort risque ainsi que nous le proposons par la suite.

Nous mettons pour la première fois en évidence dans ce chapitre une saisonnalité des méningites bactériennes en RDC. Les mois avec le moins de cas sont ceux de juin et juillet mais aussi de janvier, donc durant les périodes les moins pluvieuses généralement dans le pays. Ceux présentant le plus de cas sont ceux d'octobre à décembre, c'est-à-dire les mois avec le plus de pluies et de mars à avril, c'est-à-dire les mois correspondant à la petite saison sèche pris globalement (Mazamay *et al.,* 2019). En revanche, cette saisonnalité est très peu marquée et peut différer d'une région à une autre dans un pays qui présente une surface, des climats, des biomes et bien entendu des conditions socio-démographiques très différents. La variation saisonnière du nombre de cas de méningites explique de 4 (Cluster secondaire 5) à 12 % (Cluster secondaire 4) seulement de la variabilité totale en nombre de cas observés pour les séries temporelles que nous avons analysées ; le signal saisonnier existe statistiquement bien, mais montre une tendance à une forme relativement plate dans l'évolution du nombre de cas mensuels au cours de l'année, ce qui contraste fortement avec ce que nous connaissons pour les régions sahélo-soudaniennes, qui montrent un pic épidémique marqué durant les périodes des mois de février, mars et avril (Sultan *et al.*, 2005 ; Martiny and Chiapello, 2013). Nos analyses de séries temporelles montrent aussi pour la RDC une tendance non linéaire à une augmentation du nombre de cas de méningites sur les 13 années d'étude ; celle-ci explique de 4 à 15 % des observations temporelles de cas alors que les valeurs résiduelles aux modèles statistiques utilisés expliquent de manière complémentaire une part très élevée de la variabilité totale des cas de méningites observés (80 à 83 % d'explication). Ce dernier résultat tend à indiquer que nos modèles statistiques en séries temporelles n'expliquent pas bien le nombre de cas de méningites et leur évolution observée au cours de cette période. Nous le devons à une très grande hétérogénéité spatio-temporelle de cas observée sur le territoire congolais et qui est en partie inhérente au gigantisme de ce pays ; une entité administrative et

politique mais des contextes épidémiologiques très diversifiés entre le nord et le sud, l'ouest et l'est de ce pays d'Afrique centrale.

Sept clusters de cas et d'épidémies de méningites sur les huit que nous avons identifiés sont localisés au nord d'une latitude passant par la capitale, Kinshasa, en incluant donc le cluster identifié dans la capitale et sa conurbation, et un seul cluster est présent au sud-est du territoire congolais. Trois clusters de cas sont présents dans l'extrême nord-est du pays aux confins avec la République centrafricaine, le Soudan du Sud et l'Ouganda. Pour ces trois clusters, la possibilité d'échanges et d'introduction de méningites par des flux de populations en provenance de ces pays est à étudier. Les événements plus récents de cas de malades à virus à Ebola dans cette même région, à Goma, la grande ville du Nord-Kivu, en juillet 2019 a bien montré l'importance de ces contextes particuliers pour l'introduction de germes pathogènes ou d'individus infectés, mais aussi pour des développements épidémiques en situation de grande précarité et de densité importante que rencontrent les réfugiés et les populations locales (WHO, 2019c). Nous mettons en exergue le fait que des actions de lutte transfrontalières avec les pays limitrophes sous l'égide de programmes sanitaires régionaux doivent être développées. De tels programmes de santé publique devront aussi mieux prendre en compte les aspects socio-anthropologiques qui ont montré leur importance dans les différents épisodes de lutte contre la maladie à virus Ebola et sa propagation. En période épidémique, la gestion des comportements et des attitudes, et en particulier celles plus récentes de la diffusion des rumeurs, est aussi une des actions importantes dans les politiques de santé publique surtout lorsqu'on doit faire face à des populations ancrées dans leurs habitudes sociologiques et culturelles.

L'exemple le plus récent des populations du Nord-Kivu et de l'Ituri en RDC qui imaginent que le virus Ebola est une invention des autorités politico-administratives dans un but de nuisance contre la paix civile et le bien-être des populations est là pour nous rappeler que les individus ne doivent pas être écartés des décisions et des choix stratégiques en matière de lutte contre les épidémies.

Comme dans beaucoup de pays africains, les priorités associées à certains dangers infectieux, comme par exemple avec le virus à Ebola ces derniers temps, obligent les services de santé nationaux à devoir détourner les personnels sanitaires au profit des urgences, et ce par manque de moyens humains. Ces situations sont aussi souvent responsables de conséquences plus larges d'un point de vue sanitaire par relâche d'attention et d'intervention sur d'autres pathologies infectieuses et non infectieuses comme par exemple dans le cas de maladies

négligées comme la maladie du sommeil notamment (Camara *et al.*, 2017 ; Kagabadouno *et al.*, 2018) ou la rougeole qui sévit actuellement en RDC en même temps que la maladie à virus Ebola. Les méningites ne font pas défaut à ces détournements de priorités, et la situation actuelle des méningites en Afrique centrale devrait pourtant faire prendre conscience de l'urgence qu'il y a à s'y intéresser.

Dans le troisième chapitre dédié à la compréhension de la distribution des cas et des épidémies de méningites bactériennes en RDC, nous nous sommes servis de modèles statistiques linéaires généralisés ou linéaires généralisés à effet(s) mixte(s), dont certains pouvaient être hiérarchisés ou multi-hiérarchisés. En dehors des aspects de formation mais aussi de compréhension à ce type de biostatistiques qu'il a fallu nous acculturer, nous avons mis en évidence un effet important de certaines variables environnementales pour expliquer la distribution des cas et des épidémies de méningites en RDC. L'altitude apparaît comme un facteur important pour expliquer la distribution des cas de méningites, avec les zones les plus élevées situées à l'est et au sud-est du pays comme étant les moins affectées. Les zones de santé situées à des degrés de latitude importante en RDC apparaissent aussi plus affectées par les épidémies de méningites, de même que celles situées le plus à l'est en degré de longitude. La température minimale dans une moindre mesure, la température moyenne et la température maximale sont aussi des variables importantes pour expliquer la distribution des cas méningés en RDC. Ainsi en territoire congolais, les épidémies de méningites bactériennes semblent se distribuer dans des zones de latitude (vers le nord) et de longitude (vers l'est) élevées, préférer les régions d'altitude moyenne à faible comme les plaines et les zones alluviales dans des contextes de savanes et savanes arborées, et présenter une niche écologique montrant des valeurs moyennes de température avec un effet supérieur limitant de risque d'autolyse bactérienne pour les températures élevées (un effet limitant inférieur pour les températures basses est aussi mis en évidence mais moins prononcés dans nos modèles statistiques). En particulier, les variables de température nous apparaissent importantes car elles permettent de définir une zone de fiabilité pour la circulation et la transmission des bactéries responsables des méningites.

Les tailles de population en nombre d'habitants ou la densité populationnelle sont aussi évidemment des facteurs importants pour expliquer la distribution des cas méningés, et nous avons fixé ces deux paramètres dans certains de nos modèles. Enfin, l'indice national de bien-être économique (IBEE) indique une plus grande vulnérabilité des populations congolaises aux conditions de vie les plus précaires. Ainsi les zones urbanisées où les populations ou des

fractions populationnelles montrent un indice de bien-être médiocre à bas, de latitude et de longitude élevées, d'altitude moyenne à faible, de végétation constituée de savanes ou de savanes arborées, à valeurs moyennes de température atmosphérique, constituent autant de facteurs de risque importants, seuls ou en synergie, pour le déclenchement de cas de méningites en RDC. Bien évidemment aussi, d'autres paramètres sont importants à prendre en compte dans la genèse d'épidémies de méningites : la pathogénicité de la bactérie ou une infection récente des voies respiratoires supérieures (Mueller *et al.*, 2017), la résistance différentielle à l'infection de l'hôte essentiellement grâce aux fluctuations du taux de mélatonine ou de la vitamine D dans le sang qui jouerait un rôle dans l'immunité comme cela a été proposé pour les virus de grippe saisonnière (Lipsitch and Viboud, 2009) et donc une déficience en cette vitamine pourrait contribuer à l'augmentation de cas de méningites à la suite d'une baisse de l'immunité (Holick and Chen, 2008). Cette dernière hypothèse pourrait être d'autant plus probable que les populations humaines d'Afrique centrale pourraient au cours de l'année souffrir de carences en mélatonine ou en vitamine D, d'autant que les personnes de couleur noire absorbent plus des rayons ultraviolet-B (UVB) sur leur peau que les personnes de couleur blanche et, par conséquent, ont besoin d'une plus grande exposition au soleil pour produire la même quantité de vitamine D (Nair and Maseeh, 2012).

Au cours de ce travail, nous avons aussi montré que la théorie des *Critical Community Size* (CCS) ne s'appliquait pas à la transmission des bactéries de la méningite en RDC. En effet, nous n'avons pas trouvé de relation mettant en évidence un seuil critique de taille de population au-delà duquel l'agent infectieux, ou les agents infectieux, responsables des méningites tendent à persister en situation endémique. Nous mettons cependant en évidence que pour une classe de districts situés entre 101 et 1000 km de Kinshasa, une relation négative entre tailles de population et le nombre d'extinctions locales, ou *fade-outs*, des agents bactériens apparaît bien sans toutefois que cette relation soit significative. Nous émettons l'hypothèse que le territoire congolais est constitué de différents « territoires épidémiologiques » sous influences différentes, et ne permettant pas de mettre en évidence un tel patron de CCS. Une CCS peut apparaître dans le cadre d'un ensemble spatial homogène et cohérent comme par exemple l'Angleterre et le Pays-de-Galles, où un travail détaillé a été accompli sur la transmission du virus de la rougeole et de la bactérie causant la coqueluche (Rohani *et al.*, 1999). L'idée de mettre en évidence une CCS perd de son sens lorsque l'on s'intéresse à un territoire immense et très hétérogène comme la RDC. La RDC apparaît donc comme un territoire « épidémiologique » complexe avec plusieurs centres de dispersion

moteurs dans la transmission infectieuse des méningites, avec des effets de bordure très importants qui réintroduisent des nouvelles infections dans les villes et les villages frontaliers, mais aussi avec des flux importants des populations qui rendent la caractérisation de patrons macro-écologiques plus difficiles. Le fait que nous mettions en évidence l'existence d'une CCS (mais non vérifiée statistiquement) lorsqu'on s'intéresse à Kinshasa et les districts localisés dans un rayon de 1000 km tend à indiquer que l'ensemble de cette zone est placé sous l'influence de la conurbation de Kinshasa qui sert de réservoir pour l'ensemble des territoires situés dans ce cercle. Au-delà se sont probablement d'autres centres qui influencent la dispersion des germes pathogènes. Néanmoins, nous pensons que les systèmes de surveillance sanitaire de la RDC doivent mieux prendre en compte tous ces éléments nouveaux pour rendre leur travail plus proche de la réalité actuelle de la transmission des méningites notamment dans la planification des activités transfrontalières avec les pays voisins, comme évoqué plus haut.

La question que l'on est en droit de se poser en tant que médecin exerçant au sein du Ministère de la Santé de la RDC est celle de savoir comment prévenir, si cela est possible, la survenue des épidémies de méningites. Il s'agit d'une question légitime, et l'ensemble de ce travail de thèse n'aurait pas de sens s'il ne conduisait pas à naturellement se poser ce type de questionnement. Certes la réponse à cette question ne saurait être fournie d'emblée par la première étude que nous délivrons ici, et d'autres études ultérieures sont souhaitables pour aller plus finement dans la mise au point d'un système d'alerte précoce.

Dans notre quatrième chapitre, nous avons utilisé les données épidémiologiques hebdomadaires issues de la surveillance passive afin d'étudier l'effet potentiel des aérosols et des poussières atmosphériques dans la levée des épidémies de méningites bactériennes en RDC. Plusieurs travaux ont été développés dans la ceinture de la méningite en Afrique (Deroubaix *et al.*, 2013 ; Martiny and Chiapello, 2013), mais aucune étude pour le moment ne s'est intéressée à une tel développement en Afrique centrale. Nous mettons en évidence que la distribution d'aérosols et de poussières sur le territoire congolais précède d'environ 2 à 3 semaines les démarrages épidémiques de méningites bactériennes, et ce pour deux catégories de regroupements mensuels (décembre, janvier et février pour le groupe B et mai, juin, juillet, août et septembre pour le groupe E). Ces résultats laissent préfigurer une possibilité de mise au point d'un système d'alerte précoce permettant d'informer un mois à l'avance les autorités sanitaires locales et préparer les populations au danger infectieux qui les attend. Toutefois, la faible saisonnalité du phénomène nous indique de rester prudent car les populations humaines

sont affectées plus « en continu » qu'elles ne le sont de manière ponctuelle, régulées par un phénomène cyclique.

Nous avons, en outre, dans ce chapitre recommandé que le seuil épidémique actuellement utilisé de 15 cas méningés atteints ou franchis par province soit descendu à 10 cas, car il nous semble que ce dernier soit effectivement plus sensible pour détecter des expansions épidémiques dans un plus grand nombre de provinces. Il permet ainsi de couvrir un plus vaste territoire, et en ce sens est plus représentatif de la situation épidémique en cours dans le pays. Toutefois, nous devrons ultérieurement affiner cette étude en appréciant d'autres valeurs de seuil comprises entre 10 et 15 cas. Au final, nous proposons un modèle conceptuel explicatif des méningites en RDC dont le rythme d'apparition des premiers cas méningés est bien régulé par les déplacements de poussières et d'aérosols sur le pays. Les expansions épidémiques sont, quant à elles, étroitement dépendantes des facteurs explicatifs habituels en épidémiologie de la transmission infectieuse, c'est-à-dire la démographie, les conditions socio-économiques ou encore la proximité par rapport à une zone d'introduction de nouveaux cas.

L'ensemble de notre travail présenté dans le chapitre 4 participe à un effort de recherche multidisciplinaire prenant mieux en compte différentes composantes environnement-santé pour comprendre certaines transmissions infectieuses en Afrique aujourd'hui. Il préconise aussi un rapprochement nécessaire entre les services nationaux de météorologie de RDC et ceux de santé publique comme cela est pratiqué dans de très nombreux pays européens et nord-américains.

Pour conclure ce mémoire de thèse et sa conclusion générale, un cinquième chapitre était envisagé au démarrage de ce travail. Il s'agissait d'une étude bactériologique visant à la caractérisation biologique des différentes souches et espèces bactériennes prélevées chez les différents patients. Ce travail n'a pas pu malheureusement se faire notamment parce que nous nous sommes trouvés dans des conditions très difficiles où la lutte contre la maladie à virus Ebola était la priorité des autorités nationales de RDC. Secondairement aussi, la difficulté d'accès à certains territoires et des problèmes liés aux techniques de diagnostic biologique nous ont contraints progressivement à abandonner ce travail. Il devra être repris dans les mois qui suivront la soutenance orale de cette thèse tant ces éléments sont extrêmement importants, mais aussi préoccupants, pour comprendre la transition épidémiologique en cours.

En résumé, malgré le très faible taux de confirmation de cas des méningites (281 échantillons positifs sur 2044 reçus, soit 14 %) en RDC pour la période de 2008 à 2018 (données disponibles à l'INRB ; voir Figure 21 ci-dessous), notre étude confirme la constitution d'une ceinture centrale à sub-australe de la méningite en Afrique, ceinture dont les caractéristiques et les facteurs de risques d'émergence restent encore à mieux comprendre.

Notre travail aura permis de mettre en évidence l'existence de 8 clusters principaux de méningites en RDC, regroupant des zones de santé à fort risque de démarrage épidémique mais aussi à forte létalité et pour laquelle la prévention passe par la vaccination de masse cependant encore très coûteuse.

La mise en évidence de facteurs environnementaux très associés à l'incidence des cas dessine un paysage épidémiologique de la RDC marqué par une très forte hétérogénéité spatio-temporelle. Il n'existe pas ici une seule santé des épidémies méningées en RDC, mais différents tableaux sous-régionaux marqués par de conditions bio-climatiques, démographiques et socio-économiques très différenciées.

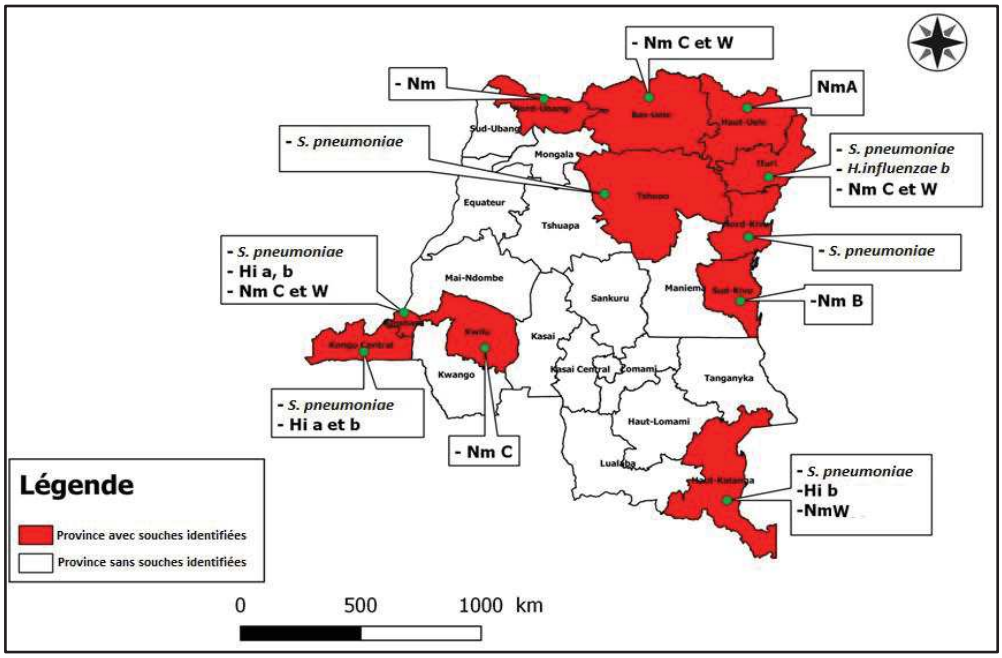


Figure 21 : Cartographie des souches de bactéries responsables de méningites identifiées en RDC, 2000-2018

Nous avons rencontré quelques difficultés à pouvoir développer notre travail convenablement. En voici quelques-unes. Tout d'abord, notre travail prévoyait une étude de confirmation biologique des cas issus de la surveillance passive et des sites sentinelles OMS dans les deux provinces de Kinshasa et du Haut Katanga et de ceux issus de sites sentinelles installés par nous-mêmes. Malheureusement, nous avons été obligés d'annuler ce travail à cause, entre autres, des effets collatéraux de la gestion des deux épidémies successives à virus Ebola dans les provinces de l'Equateur, du Nord-Kivu et de l'Ituri notamment la réquisition du personnel médical à tous les niveaux de la pyramide sanitaire. Cette partie nous aurait permis d'établir une meilleure distribution géographique des souches infectieuses responsables des méningites en RDC, et de venir donc compléter le travail que nous avons présenté dans le premier chapitre de cette thèse. Concernant l'acquisition des données, nous n'avons pas eu accès à toutes les données environnementales que nous aurions souhaitées, et ce travail souffre donc du manque de celle-ci. De très nombreuses données font défaut encore pour l'Afrique afin d'accomplir les études les plus exhaustives possibles. Très fréquemment aussi, les séries de données peuvent être disponibles sur un pas de temps précis et ne pas trouver de correspondances temporelles pour d'autres variables d'intérêt. Nous avons rencontré ce problème avec les données MACC (période de 2003 à 2012) (voir chapitre 4) qui offrent une plage de temps plus courte que les données épidémiologiques (2000 à 2018). A propos des données climatiques, elles ont été générées à une échelle continentale et centrées sur la RDC alors que les données de cas ont été récoltées à l'échelle de zone de santé, ce qui conduit inévitablement à une perte de précision concernant l'information recueillie pour comprendre les épidémies de méningites. Ce qui nous conduit directement à devoir réfléchir sur les conditions d'une meilleure surveillance sanitaire en RDC. En particulier, il nous faudrait pouvoir collecter des données épidémiologiques à des échelles ou mailles plus fines (aires de santé) afin de pouvoir tester un certain nombre d'hypothèses, et notamment celle des CCSs.

Enfin, les données de surveillance constituent des cas suspects et le taux de confirmation faible nous oblige à rester prudents sur les séries temporelles de cas collectés. Ce point est général aux différents pays d'Afrique, même dans la ceinture de la méningite où la surveillance est supposée être basée sur une confirmation de chaque cas suspect, ce qui est loin d'être le cas. Les données de cas suspects apportent toutefois de bonnes représentations de la dynamique spatiale et temporelle des méningites.

Des analyses plus détaillées des séries temporelles de cas permettraient de vérifier l'hypothèse de vagues épidémiques à se propager (Grenfell *et al.*, 2001), notamment entre clusters que

nous avons identifiés dans notre travail ou encore à partir des zones du nord-est où sont actuellement localisés des camps de réfugiés. Cette recherche est particulièrement intéressante pour orienter la politique de santé publique et en particulier développer les stratégies de vaccination (vaccination en arcs concentriques, par exemple). Les données d'aérosols et des particules aériennes ré-analysées d'épaisseurs optiques que nous avons utilisées, disponibles depuis 2011 grâce au projet européen MACC (Monitoring Atmospheric Composition and Climate) pour la période de 2003 à 2012 nous ont été utiles pour la mise en évidence des provinces témoins à suivre dans le cadre d'un système d'alerte. Cependant, quel que soit le produit d'AOT (Aerosol Optical Thickness) utilisé, il est nécessaire de connaître la concentration de poussières au sol durant toute l'année pour un meilleur diagnostic situationnel. Pour cela, il faudrait utiliser des stations de mesures des concentrations de poussières au niveau du sol, et non pas les nuages atmosphériques de celles-ci. De plus, ce type de données devrait être rendu disponible à des échelles sous-régionales, pour de meilleures prévisions. En vue d'une modélisation de l'incidence de cas de méningites basée sur la distribution d'aérosols et de poussières minérales, il faudrait pouvoir analyser les dates de dépassements de seuils épidémiques et surtout les dates de démarrage épidémique (par un test de rupture de pente, par exemple) au niveau des différentes provinces.

Avec plus de temps pour réaliser cette thèse, nous aurions pu développer un modèle de niche écologique (voir Chavy *et al.*, 2019 pour une étude récente sur les leishmanioses cutanées en Amérique du Sud) permettant de réaliser des projections de cas attendus, mais non détectés (notamment), et d'effectuer des scénarios épidémiologiques tenant compte de l'évolution des paramètres explicatifs dans le cadre des changements environnementaux globaux (augmentation des températures moyennes et incidence sur les cas, déforestation et transformation en savane arborée et incidence, etc.). Nous espérons pouvoir entamer ce type de travail prochainement, d'autant que les paramètres climatiques (températures moyenne, minimale et maximale) définissent bien une zone optimale avec leurs limites inférieure et supérieure pour le développement des bactéries causant les méningites ; du moins cela est vrai pour les cas de méningites observés.

Une composante importante à l'apparition de cas et pour beaucoup à leur développement sous forme épidémique concerne les aspects anthropologiques et socio-culturels que nous n'avons pas abordés dans cette thèse. Il ne s'agissait évidemment pas du sujet qui nous a été confié. Une thèse d'Université actuellement en cours à l'Université Paul Valéry de Montpellier, celle de Nadège Taty, s'intéresse plus précisément à ces aspects. Une forte part des explications

que nous n'apportons pas ici dans ce mémoire trouve leur raison dans les comportements, les attitudes et les habitudes culturelles (Hayden *et al.*, 2013 ; Omoleke *et al.*, 2018). Les travaux concernant la transmission du virus à Ebola entre individus ont bien démontré l'importance des aspects socio-culturels dans l'épidémiologie de ce type de maladie (Ravi and Gauldin, 2014 ; Whembolua *et al.*, 2015 ; Roca *et al.*, 2015). Les méningites bactériennes sont avant tout des maladies contagieuses, et leur propagation dépend de facteurs associés à la densité populationnelle et à la promiscuité entre individus humains, et en particulier les enfants. Nous imaginons donc pouvoir suivre dans nos travaux ultérieurs les contacts entre individus et entre classes (comme les enfants, par exemple) en populations, et ce afin d'affiner progressivement notre travail. Quoi qu'il en soit, à notre échelle d'étude, nous pouvons d'ores et déjà considérer que 30 % d'explications de la distribution et de la variabilité des cas de méningites observés en RDC repose sur les facteurs, ou *drivers*, mis en évidence dans notre travail.

Au terme de ce mémoire de thèse, nous considérons que l'amélioration du système de surveillance et de veille en RDC en particulier, mais aussi dans la plupart des pays africains d'Afrique sub-saharienne, constitue une priorité incontestable. Une bonne santé pour toutes et tous repose sur une bonne connaissance des déterminants et des facteurs responsables de la genèse des cas et des épidémies. Afin de garantir la fiabilité des données de surveillance des infections et leur bonne conservation en RDC, la première recommandation que nous formulons consiste à devoir centraliser celles-ci dans une base de données multi-paramétriques, inter-opérable avec d'autres bases de données nationales (météorologiques, démographiques, etc.) et évolutive. Plus pratiquement, notre deuxième recommandation va en direction des personnels de santé, à tous les niveaux hiérarchiques des services sanitaires, pour une meilleure responsabilisation et identification des responsabilités de chacun. Une troisième recommandation concerne l'importance de mettre en place un système sentinelle efficace basé sur l'acquisition en temps réel des informations et des données sanitaires, en articulant harmonieusement la participation communautaire avec les activités de santé publique. Au final, si des décisions sanitaires seront prises par une autorité nationale compétente, nous devons mieux articuler cette participation citoyenne à notre dispositif futur de surveillance et de veille. Nous pensons que le type d'approches utilisées dans ce mémoire pourrait être développé pour d'autres maladies infectieuses en RDC, et nous pensons à la tuberculose, la rougeole, la coqueluche, la maladie à fièvre hémorragique Ebola et bien d'autres encore. Un tel travail permettrait de s'intéresser aux interactions et aux synergies qui

peuvent exister entre différents agents infectieux co-circulants, ce que l'on appelle aujourd'hui dans la discipline de l'écologie de la santé des interférences écologiques, ou *ecological interferences* (Rohani *et al.*, 2003 ; Bauer *et al.*, 2018).

Enfin, en filigrane à tout notre travail, son développement et notre discussion, apparaît une réalité déconcertante aujourd'hui, celle de l'inégalité dans la répartition des financements de lutte et de soins contre les infections, qui ne s'explique pas forcément par les priorités des populations qui les subissent, à l'exemple de la situation que traverse la RDC face à la rougeole (du 01 janvier au 21 juillet 2019, 137154 cas suspects contre 2581 décès soit une létalité de 1,9 %, rapportés dans 455 zones de santé de 26 provinces). Il est important de rappeler que les moyens attribués aux réponses aux épidémies ne sont pas forcément corrélés au nombre de cas ou de décès. Inégalité dans la distribution géographique de celles-ci où de nombreux pays africains apparaissent comme les parents pauvres même si des progrès remarquables ont été faits ces dernières années sous l'égide pour beaucoup de fondations caritatives internationales. Inégalité, enfin, parce que la situation actuelle des méningites « out-of-the-belt » n'est pas reconnue officiellement par les autorités sanitaires mondiales. Ce travail apporte une modeste contribution à sortir les méningites du « néant » dans lequel elles subsistent malheureusement encore. Leur reconnaissance marque les premiers jalons d'un combat pour vaincre ces épidémies méningées en Afrique centrale, et contribuer ainsi à cette fantastique aventure des objectifs du développement durable, et plus particulièrement de ceux qui concernent l'ODD 3 « santé et bien-être pour toutes et tous ».

I. REFERENCES

Addisu, A., Adriaensen, W., Balew, A., Asfaw, M., Diro, E., Garba Djirmay, A., Gebree, D., Seid, G., Begashaw, H., Harries, A.D., Hirpa Adugna, A., Ayalew Jejaw, Z., Kamau, E.M., Kelbo, T., Manzi, M., Medebo Daniel, D., Moloo, A., Olliaro, P., Owiti, P., Reeder, J.C., Senkoro, M., Takarinda, K., Terry, R., Timire, C., Tucho, S., Tweya, H., Wendemagegn, Y., Verdonck, K., Vogt, F., van Henten, S., van Griensven, J., Worku, B., Zolfo, M., Zachariah, R., Ethiopia SORT IT Neglected Tropical Diseases Group, 2019. Neglected tropical diseases and the sustainable development goals: an urgent call for action from the front line. BMJ Glob Health 4, e001334. https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-001334

Amat-Roze, J.-M., 2010. La santé en Afrique sub-saharienne, entre avancées, recul et renouveau (Health in sub-Saharan Africa, between progress, setbacks andrenewal). Bulletin de l'Association de Géographes Français 87, 105–118. https://doi.org/10.3406/bagf.2010.8184

Arita, I., Henderson, D.A., 1968. Smallpox and monkeypox in non-human primates. Bull World Health Organ 39, 277–283.

Armstrong, G.L., Conn, L.A., Pinner, R.W., 1999. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. JAMA 281, 61–66. https://doi.org/10.1001/jama.281.1.61

Bauer, M.A., Kainz, K., Carmona-Gutierrez, D., Madeo, F., 2018. Microbial wars: Competition in ecological niches and within the microbiome. Microb Cell 5, 215–219. https://doi.org/10.15698/mic2018.05.628

Camara, Mariame, Ouattara, E., Duvignaud, A., Migliani, R., Camara, O., Leno, M., Solano, P., Bucheton, B., Camara, Mamadou, Malvy, D., 2017. Impact of the Ebola outbreak on Trypanosoma brucei gambiense infection medical activities in coastal Guinea, 2014-2015: A retrospective analysis from the Guinean national Human African Trypanosomiasis control program. PLoS Negl Trop Dis 11. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006060

Chavy, A., Ferreira Dales Nava, A., Luz, S.L.B., Ramírez, J.D., Herrera, G., Vasconcelos Dos Santos, T., Ginouves, M., Demar, M., Prévot, G., Guégan, J.-F., de Thoisy, B., 2019. Ecological niche modelling for predicting the risk of cutaneous leishmaniasis in the Neotropical moist forest biome. PLoS Negl Trop Dis 13, e0007629. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007629

de-Graft Aikins, A., Unwin, N., Agyemang, C., Allotey, P., Campbell, C., Arhinful, D., 2010. Tackling Africa's chronic disease burden: from the local to the global. Global Health 6, 5. https://doi.org/10.1186/1744-8603-6-5

Deribe, K., Meribo, K., Gebre, T., Hailu, A., Ali, A., Aseffa, A., Davey, G., 2012. The burden of neglected tropical diseases in Ethiopia, and opportunities for integrated control and elimination. Parasit Vectors 5, 240. https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-240

Deroubaix, A., Martiny, N., Chiapello, I., Marticorena, B., 2013. Suitability of OMI aerosol index to reflect mineral dust surface conditions: Preliminary application for studying the link with meningitis epidemics in the Sahel. Remote Sensing of Environment 133, 116–127. https://doi.org/10.1016/j.rse.2013.02.009

Doshi, R.H., Guagliardo, S.A.J., Doty, J.B., Babeaux, A.D., Matheny, A., Burgado, J., Townsend, M.B., Morgan, C.N., Satheshkumar, P.S., Ndakala, N., Kanjingankolo, T., Kitembo, L., Malekani, J., Kalemba, L., Pukuta, E., N'kaya, T., Kangoula, F., Moses, C., McCollum, A.M., Reynolds, M.G., Mombouli, J.-V., Nakazawa, Y., Petersen, B.W., 2019. Epidemiologic and Ecologic Investigations of Monkeypox, Likouala Department, Republic of the Congo, 2017 - Volume 25, Number 2—February 2019 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. https://doi.org/10.3201/eid2502.181222

F. Smith, K., Guégan, J.-F., 2010. Changing Geographic Distributions of Human Pathogens. Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics 41, 231–250. https://doi.org/10.1146/annurev-ecolsys-102209-144634

Fenollar, F., Mediannikov, O., 2018. Emerging infectious diseases in Africa in the 21st century. New Microbes New Infect 26, S10–S18. https://doi.org/10.1016/j.nmni.2018.09.004

Gottdenker, N.L., Streicker, D.G., Faust, C.L., Carroll, C.R., 2014. Anthropogenic land use change and infectious diseases: a review of the evidence. Ecohealth 11, 619–632. https://doi.org/10.1007/s10393-014-0941-z

Grenfell, B.T., Bjørnstad, O.N., Kappey, J., 2001. Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. Nature 414, 716–723. https://doi.org/10.1038/414716a

Guégan, J.-F., Suzàn Azpiri, G., Kati-Coulibaly, S., Nkoko Bonpamgue, D., Moatti, J.-P., 2017. L'ODD 3, ou la nécessité d'une approche de santé globale, in: Caron, P., Châtaigner, J.-M. (Eds.), Un défi pour la planète : les Objectifs de développement durable en débat. IRD, Marseille, pp. 107–120.

Guégan, J.F., Suzán, G., Kati-Coulibaly, S., Bonpamgue, D.N., Moatti, J.-P., 2018. Sustainable Development Goal #3, “health and well-being”, and the need for more integrative thinking. Veterinaria México OA 5. https://doi.org/10.21753/vmoa.5.2.443

Gyapong, J., Boatin, B., 2016. Neglected Tropical Diseases - Sub-Saharan Africa. Springer.

Gyapong, J., Gyapong, M., Yellu, N., Anakwah, K., George, A., Bockarie, M., Adjei, S., 2010. Integration of control of neglected tropical diseases into health-care systems: Challenges and opportunities. Lancet 375, 160–5. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61249-6

Hayden, M.H., Dalaba, M., Awine, T., Akweongo, P., Nyaaba, G., Anaseba, D., Pelzman, J., Hodgson, A., Pandya, R., 2013. Knowledge, Attitudes, and Practices Related to Meningitis in Northern Ghana. Am J Trop Med Hyg 89, 265–270. https://doi.org/10.4269/ajtmh.12-0515

Haydon, D., Cleaveland, S., Taylor, L., Karen Laurenson, M., 2003. Identifying Reservoirs of Infection: A Conceptual and Practical Challenge. Emerging infectious diseases 8, 1468–73. https://doi.org/10.3201/eid0812.010317

Holick, M.F., Chen, T.C., 2008. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am. J. Clin. Nutr. 87, 1080S–6S. https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S

Hotez, P.J., Aksoy, S., 2011. An interfaith dialogue on the neglected tropical diseases. PLoS Negl Trop Dis 5, e1240. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001240

Hotez, P.J., Kamath, A., 2009. Neglected tropical diseases in sub-saharan Africa: review of their prevalence, distribution, and disease burden. PLoS Negl Trop Dis 3, e412. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000412

Jones, K.E., Patel, N.G., Levy, M.A., Storeygard, A., Balk, D., Gittleman, J.L., Daszak, P., 2008. Global trends in emerging infectious diseases. Nature 451, 990–993. https://doi.org/10.1038/nature06536

Kagabadouno, M., Camara, O., Camara, Mamadou, Ilboudo, H., Camara, Mariame, Rayaisse, J.-B., Diaby, A., Traoré, B., Leno, M., Courtin, F., Jamonneau, V., Solano, P., Bucheton, B., 2018. Ebola outbreak brings to light an unforeseen impact of tsetse control on sleeping sickness transmission in Guinea. bioRxiv. https://doi.org/10.1101/202762

Kappas, M., Gross, U., Kelleher, D., 2012. Global Health: A Challenge for Interdisciplinary Research. Universitätsverlag Göttingen.

Lindahl, J.F., Grace, D., 2015. The consequences of human actions on risks for infectious diseases: a review. Infect Ecol Epidemiol 5. https://doi.org/10.3402/iee.v5.30048

Lipsitch, M., Viboud, C., 2009. Influenza seasonality: Lifting the fog. Proc Natl Acad Sci U S A 106, 3645–3646. https://doi.org/10.1073/pnas.0900933106

Mandja, B.-A.M., Brembilla, A., Handschumacher, P., Bompangue, D., Gonzalez, J.-P., Muyembe, J.-J., Mauny, F., 2019. Temporal and Spatial Dynamics of Monkeypox in Democratic Republic of Congo, 2000–2015. EcoHealth. https://doi.org/10.1007/s10393-019-01435-1

Martiny, N., Chiapello, I., 2013. Assessments for the impact of mineral dust on the meningitis incidence in West Africa. Atmospheric Environment 70, 245–253. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2013.01.016

McPake, B., Witter, S., Ssali, S., Wurie, H., Namakula, J., Ssengooba, F., 2015. Ebola in the context of conflict affected states and health systems: case studies of Northern Uganda and Sierra Leone. Confl Health 9. https://doi.org/10.1186/s13031-015-0052-7

Mills, A., 1983. Vertical vs horizontal health programmes in Africa: idealism, pragmatism, resources and efficiency. Soc Sci Med 17, 1971–1981. https://doi.org/10.1016/0277-9536(83)90137-5

Molyneux, D.H., Hotez, P.J., Fenwick, A., 2005. “Rapid-Impact Interventions”: How a Policy of Integrated Control for Africa’s Neglected Tropical Diseases Could Benefit the Poor. PLOS Medicine 2, e336. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020336

Molyneux, D.H., Savioli, L., Engels, D., 2017. Neglected tropical diseases: progress towards addressing the chronic pandemic. Lancet 389, 312–325. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30171-4

Mueller, J.E., Woringer, M., Porgho, S., Madec, Y., Tall, H., Martiny, N., Bicaba, B.W., 2017. The association between respiratory tract infection incidence and localised meningitis epidemics: an analysis of high-resolution surveillance data from Burkina Faso. Sci Rep 7, 11570. https://doi.org/10.1038/s41598-017-11889-4

Murray, C.J., Lopez, A.D., 1997. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet 349, 1269–1276. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07493-4

Murray, K.A., Olivero, J., Roche, B., Tiedt, S., Guégan, J.-F., 2018. Pathogeography: leveraging the biogeography of human infectious diseases for global health management. Ecography 41, 1411–1427. https://doi.org/10.1111/ecog.03625

Nair, R., Maseeh, A., 2012. Vitamin D: The “sunshine” vitamin. J Pharmacol Pharmacother 3, 118–126. https://doi.org/10.4103/0976-500X.95506

Omoleke, S.A., Alabi, O., Shuaib, F., Braka, F., Tegegne, S.G., Umeh, G.C., Ticha, J.M., Onimisin, A., Nsubuga, P., Adamu, U., Mohammed, K., Onoka, C., Alemu, W., 2018. Environmental, economic and socio-cultural risk factors of recurrent seasonal epidemics of cerebrospinal meningitis in Kebbi state, northwestern Nigeria: a qualitative approach. BMC Public Health 18. https://doi.org/10.1186/s12889-018-6196-9

Ravi, S., Gauldin, E., 2014. Sociocultural Dimensions of the Ebola Virus Disease Outbreak in Liberia. Biosecurity and bioterrorism : biodefense strategy, practice, and science 12. https://doi.org/10.1089/bsp.2014.1002

Reynolds, M.G., Doty, J.B., McCollum, A.M., Olson, V.A., Nakazawa, Y., 2019. Monkeypox re-emergence in Africa: a call to expand the concept and practice of One Health. Expert Rev Anti Infect Ther 17, 129–139. https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1567330

Ricossé, J.-H., Husser, J.-A., 1982. Bilan et avenir de la lutte contre les grandes endémies en Afrique occidentale francophone. Cahiers d’Études africaines 22, 145–168. https://doi.org/10.3406/cea.1982.2279

Riedel, S., 2005. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Proc (Bayl Univ Med Cent) 18, 21–25.

Roca, A., Afolabi, M.O., Saidu, Y., Kampmann, B., 2015. Ebola: A holistic approach is required to achieve effective management and control. J Allergy Clin Immunol 135, 856–867. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.02.015

Rohani, P., Earn, D.J., Grenfell, B.T., 1999. Opposite patterns of synchrony in sympatric disease metapopulations. Science 286, 968–971. https://doi.org/10.1126/science.286.5441.968

Rohani, P., Green, C.J., Mantilla-Beniers, N.B., Grenfell, B.T., 2003. Ecological interference between fatal diseases. Nature 422, 885–888. https://doi.org/10.1038/nature01542

Singh, R.K., Balamurugan, V., Bhanuprakash, V., Venkatesan, G., Hosamani, M., 2012. Emergence and Reemergence of Vaccinia-Like Viruses: Global Scenario and Perspectives. Indian J Virol 23, 1–11. https://doi.org/10.1007/s13337-012-0068-1

Smith, K.F., Goldberg, M., Rosenthal, S., Carlson, L., Chen, J., Chen, C., Ramachandran, S., 2014. Global rise in human infectious disease outbreaks. J R Soc Interface 11, 20140950. https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0950

Stolk, W.A., Kulik, M.C., le Rutte, E.A., Jacobson, J., Richardus, J.H., de Vlas, S.J., Houweling, T.A.J., 2016. Between-Country Inequalities in the Neglected Tropical Disease Burden in 1990 and 2010, with Projections for 2020. PLoS Negl Trop Dis 10. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004560

Sultan, B., Labadi, K., Guégan, J.-F., Janicot, S., 2005. Climate Drives the Meningitis Epidemics Onset in West Africa. PLoS Medicine 2, e6. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020006

Tatem, A.J., Rogers, D.J., Hay, S.I., 2006. Global transport networks and infectious disease spread. Adv. Parasitol. 62, 293–343. https://doi.org/10.1016/S0065-308X(05)62009-X

Whembolua, G.-L.S., Tshiswaka, D.I., Kambamba, D.K., 2015. Socio-Cultural Factors Associated with Epidemics: The Case of 2014 Ebola Outbreak 13.

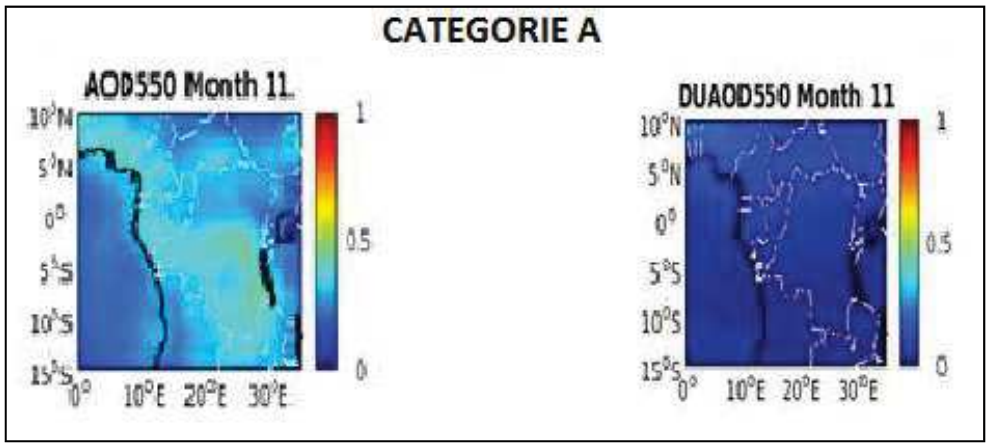
WHO, 2019. WHO | Ebola virus disease – Democratic Republic of the Congo [WWW Document]. WHO. URL http://www.who.int/csr/don/06-september-2019-ebola-drc/en/ (accessed 9.29.19).

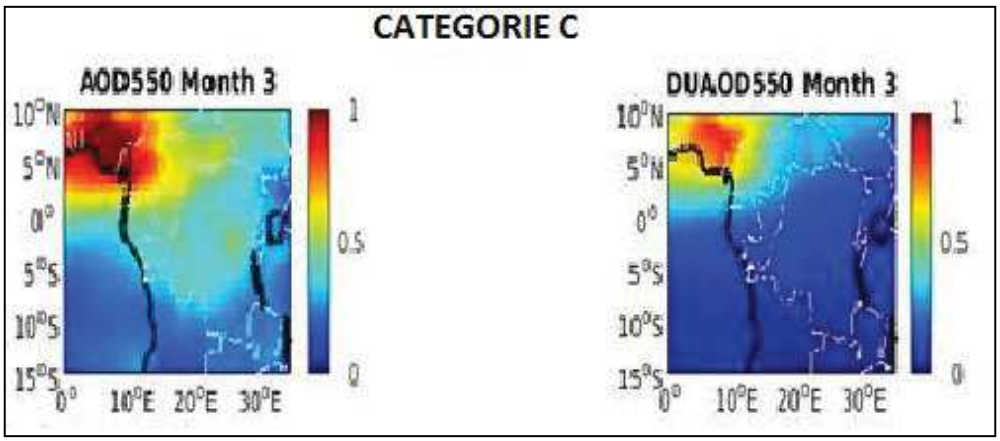
WHO, 2005. WHO | Vertical–horizontal synergy of the health workforce [WWW Document]. WHO. URL https://www.who.int/bulletin/volumes/83/4/editorial10405/en/ (accessed 9.28.19).

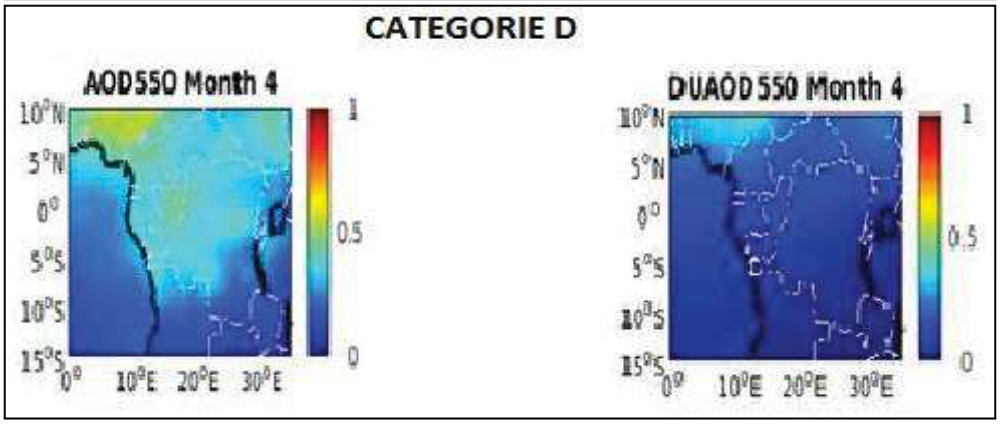
Wilcox, B.A., Gubler, D.J., 2005. Disease ecology and the global emergence of zoonotic pathogens. Environ Health Prev Med 10, 263–272. https://doi.org/10.1007/BF02897701

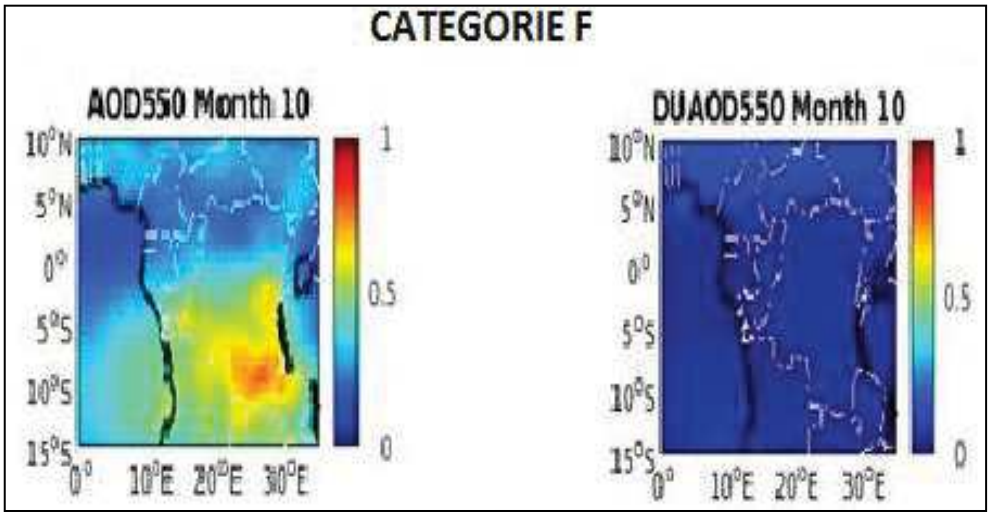
Annexes

Annexe 1 : Les autres catégories de regroupement mensuels de distribution d'aérosols (AOD) et poussières minérales (DUAOD)








CATEGORIE F
AOD550 Month 10
DUAOD550 Month 10
10°N
5°N
0°
5°S
10°S
15°S
0°
10°E
20°E
30°E
1
0.5
0

Annexe 2 : Fiche d'annonce du séminaire VITALH

Séminaire VITALH

Vision **I**ntégrée de la **T**ransmission des **A**gents infectieux chez **L'H**omme

Service de Parasitologie, 3ème étage, salle de cours

Faculté de Médecine, UCAD

JEUDI 20 JUIN 2019, *15H-17H*

Dynamique Spatio-Temporelle des meningites bacteriennes en dehors de la ceinture de la méningite : le cas de la RDC

Serge MAZAMAY

- URF-ECMI, département de Microbiologie, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, République Démocratique du Congo
- MIVEGEC, UMR IRD CNRS UM, Montpellier, France

Résumé :

Les méningites bactériennes constituent une menace permanente pour la population de la ceinture africaine de la méningite, une région caractérisée par les taux d'incidence les plus élevés au monde.

Entre 2004 et 2009, dans les pays faisant partie de cette ceinture, définie par Léon Lapeyssonnie en 1963, plus de 200 000 personnes ont été infectées avec un taux de mortalité de 10%.

Autrefois situé dans la "ceinture de la méningite", depuis près de 20 ans, on signale davantage d'épidémies de MCS dans les zones situées en dehors de cette dernière. Cependant la recherche est encore très peu développée dans cette partie du monde.

La présentation sera centrée sur la République Démocratique du Congo (RDC), un des pays situé hors de la ceinture mais qui rapporte chaque année des cas de méningites.

Seront présentés, quelques résultats de la thèse en cours, basée sur des approches éco-épidémiologiques. Une analyse avec usage des outils du système d'information géographique (SIG) et de statistiques, d'une série chronologique de 13 ans de cas suspects et de décès hebdomadaires de méningites déclarés par le Ministère de la Santé de la RDC. L'objectif étant d'apporter des éléments de compréhension de la dynamique spatiale et temporelle des méningites bactériennes et de ses déterminants en RDC.

Contacts : Hélène BROUTIN (helene.broutin@ird.fr)

Annexe 3 : Questionnaire d'enquête socio-économique et anthropologique sur les méningites bactériennes en RDC

QUESTIONNAIRE DE L'ENQUETE SUR LA DYNAMIQUE SPATIO-TEMPORELLE ET ECOLOGIE DES MENINGITES BACTERIENNES *EN DEHORS DE* LA « CEINTURE DE LA MENINGITE » EN AFRIQUE : LE CAS DE LA REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE DU CONGO»

MODULE I : IDENTIFICATION Code

I.1. IDENTIFICATION DU SITE ET DE LA PERIODE DE L'ENQUETE

1. Numéro de l'enquêté : ……...../___ /
2. Province : ……...../___ /

3. Zone de Santé : ……..../___ /
4. Aire de santé : ……/___ /
5. Village/Rue : ……/___ /
6. Date de la consultation : /___ //___ / /___ //___ / /___ //___ //___ //___ /
7. Date de l'enquête : /___ //___ / /___ //___ / /___ //___ //___ //___ /

N°	Question	Réponse	Code
	MODULE II : Catégorie de l'enquêté		
07.	Est-il un cas ou un témoin ?	1. cas 2.témoin	/___ /
	Caractéristiques sociodémographiques		
08.	Sexe de l'enquêté	- Masculin 2. Féminin	/___ /
09.	Quel est l'âge de l'enquêté ? ***(Age au dernier anniversaire)***	……	/___ /

10.	Quel est le plus haut niveau d'étude atteint par l'enquêté ? (L'enquêteur posera la question préliminaire de savoir si le chef de ménage a fréquenté l'école? Encercler une seule réponse)	• Primaire • Secondaire • Supérieur	/___ /
11.	Quelle est votre situation matrimoniale ?	1. Célibataire 2. Marié(e) 3. Divorcé(e) 4. Veuf (ve)	/___ /
12.	Quel est la religion de l'enquêté ?	5. Sans religion 6. Catholique 7. Protestant 8. Kimbanguiste 9. Musulmane 10. Eglise de réveil 11. Eglise traditionnelle 12. Témoins de Jéhovah	/___ /
13.	Quelle est la profession de l'enquêté	1. Travailleur 2. Ménagère 3. Fermier 4. Creuseur 5. Balailleur 6. Professionnel de santé (Infirmier, médecin…) 7. Autre	/___ /
14.	Quel est le nombre de personnes dans votre ménage ?		/___ /
15.	Combien de pièces avez –vous dans votre maison ?		/___ /

16.	Combien dépensez- vous habituellement dans le ménage pour le manger par jour ?		/___ /
17.	Connaissez-vous la méningite ?	1. oui 2. Non	/_ _ _ /
18	Par quel terme local désignez-vous la méningite ?		/___ /
19.	Quels sont les signes de la méningite ?	1. Fièvre 2. Maux de tête 3. Douleur à la nuque	/___ /
20.	Avez-vous déjà vu dans votre contrée une maladie qui se manifeste de cette façon ? (Montrez la photo d'un patient avec les signes de la méningite)	1. oui 2. non (Si oui, allez à la question 10, si non allez à la question 13)	/___ /
21.	D'après vous, cette maladie est causée par quoi ?	1- La chaleur/soleil 2- La saleté 3- Mauvais esprits 4- Microbe 5- Le vent 6- La poussière 7- Ne sait pas 8- Autre (à préciser)…… 9- (Ne lisez pas, écoutez les réponses et cochez en une)	/___ /

22.	Selon vous, comment peut-on attraper cette maladie ?	• Contact cutané avec les lésions ou tout autre liquide corporel du malade • Voie aérienne (gouttelette) • Voie parentale (injections, tatouages, transfusions) • Le fait de se laver dans l'eau sale • Mauvais sort (sorcellerie) • Ne sait pas • Autre (à préciser)…… • (Ne lisez pas, écoutez les réponses et cochez les réponses données)	/___ /

	MODULE IV : Attitude et comportement devant la maladie		
23.	Quand un membre de votre communauté attrape la méningite, quel sera votre comportement vis-à-vis de lui ? (Pourquoi affichez-vous ce comportement ?)	1. Nous allons nous même le soigner à la maison 2. Nous allons l'amener au CS comme tout malade si son cas est grave 3. Nous allons l'amener au CS en prenant certaines précautions pour ne pas nous contaminer 4. Nous allons l'amener chez le féticheur du village 5. Nous n'allons pas le toucher ni le déplacer, nous allons appeler l'infirmier pour qu'il nous dise comment le traiter 6. Je ne sais pas 7. Autre (à préciser)…… (Ne lisez pas, écoutez les réponses et cochez en une)	/___ /

24.	Comment se comporter pour éviter d'attraper la méningite?	1. Rien faire 2. Dormir sous une moustiquaire 3. Se faire vacciner 4. Prendre de médicaments préventifs 5. beaucoup manger 6. Eviter tout contact immédiat avec le cas ou ses sécrétions 7. Se faire protéger par un guérisseur 8. je ne sais pas 9. Autre (à préciser)…… 1. (Ne lisez pas, écoutez les réponses et cochez les réponses données)	/___ /
25.	Existe-t-il un vaccin qui protège contre la méningite ?	1. oui 2. non (Si oui, allez à la question 26 et si non allez à la question 27)	/___ /
26.	Comment appelle t- on ce vaccin ?	1. DTCHib et pneumocoque 2. MenAfrivac 3. Je ne sais pas 4. Autre	/___ /
27.	Accepteriez-vous de vous faire vacciner ou de faire vacciner vos membres de famille contre la méningite ?	1. oui 2. non (Si oui, allez à la question 29 et si non allez à la question 28)	/___ /

28.	Si non pourquoi ?	01. Lieu de vaccination trop éloigné 02. Moment de vaccination inopportun 03. Vaccinateur absent 04. Vaccin non disponible 05. Trop occupé(e) 06. Crainte des effets secondaires 07. Temps d'attente trop long 08. Censure religieuse 09. Autre ….	/___ /
	MODULE IX : Habitudes alimentaires		
29.	De quoi est constitué votre repas journalier ?	1. Gibier 2. Viande 3. Poisson 4. Feuilles de manioc 5. Haricots 6. Légumes 7. Riz 8. Fufu 9. Bananes plantains 10. Autre (à préciser)…….. (Ne lisez pas, écoutez les réponses et mais orienter le sujet pour cochez une seule réponse)	/___ /

30.	Quel est le nombre de repas par jour dans votre maison?	1. 1 2. 2 3. 3 4. Autre (à préciser)…….. (Ne lisez pas, écoutez les réponses et cochez les bonnes réponses)	/___ /

Annexe 4 : Poster présenté à la MRF conference 5th-6th november 2019, London, UK.

Understanding the spatio-temporal dynamics of meningitis epidemics outside the belt: The Case of the Democratic Republic of Congo (DRC)

D. Bompangue[1,3], J.-F. Guégan[2,4,7], J.-J. Muyembe[1], F. Raoul[3], H. Broutin[2,5,6], **S. Mazamay**[1,2]

[1] Département de Microbiologie, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Democratic Republic of Congo
[2] MIVEGEC, IRD-CNRS-UM, Montpellier, France
[3] UMR CNRS 6249 Chrono-Environnement, Besançon, France
[4] ASTRE UMR INRA Cirad UM, Montpellier, France
[5] Département de Parasitologie, Faculté de Médecine, Université Cheikh Anta Diop (UCAD), Dakar, Sénégal
[6] Centre d'Evolution et d'Ecologie de la Santé (CREES), Montpellier, France
[7] oneHEALTH Global Research Programme, FutureEarth programme, Paris hub, France

MRF conference, 5th-6th November 2019, London, England

Background

Bacterial meningitis remains a major threat for the population in the African Meningitis Belt. Meanwhile, recurrent meningitis epidemics are also reported for almost 20 years outside the belt. Research is still very poorly developed in this part of the word.

Here, we aimed at providing the first spatio-temporal study of meningitis cases in Democratic Republic of Congo (DRC), in order to provide new insights for surveillance and control measures.

Methods

✓ *Epidemiological data* correspond to the ***weekly suspected cases*** of meningitis by health zone (HZ) from ***2000 to 2012*** collected through the national surveillance system (Figure 1).

✓ ***Confirmed cases*** were collected from INRB.

✓ ***Cluster analysis***: HZ-scale case-cluster search was performed with data from 2000 to 2012, using SaTScan v9.1.1

✓ Checking the existence of a ***seasonal variation*** across years drawing box-plot diagrams of total and mean cases per month and for mean and max attack rate values, using Stata® ver. 16

✓ We decomposed the total time-series and the time-series for the 3 more important clusters into a general tendency, a seasonal and residual components according to Cleveland *et al.* (1990) using Cleveland's algorithm in R software .

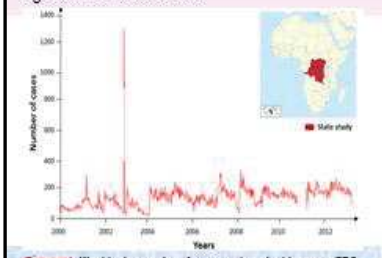


Figure 1: Weekly time-series of suspected meningitis cases, DRC, 2000-2012.

Results

✓ Low rate of biological confirmation of cases (11%). The main strains found are *Streptococcus pneumoniae*, *Heamophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis* (A and C) serogroups.

✓ We identified 8 distinct spatial clusters, mainly located in the northeastern and southeastern part of DRC, and in the capital city district, Kinshasa (Figure 2) .

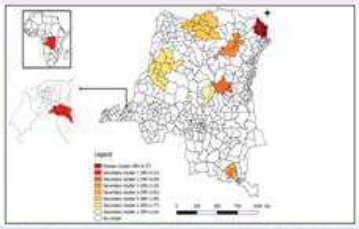


Figure 2: Spatial clusters associated to the risk of meningitis in 515 health zones, DRC, 2000-2012.

✓ We detected a weak seasonal trend with higher incidence and attack rate of meningitis during the dry season and a high heterogeneity across the different districts and regions of the country (Figure 3 et Figure 4).

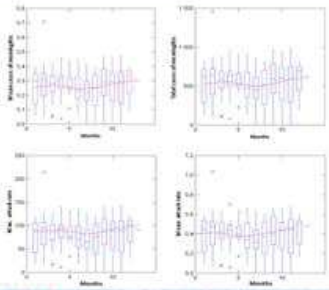


Figure 4: Mean annual pattern (2000-2012) of mean cases of meningitis (up, left), total cases of meningitis (up, right), maximum attack rate (down, left), and mean attack rate (down left). The red curves show the locally weighted non parametric regressions using a LOESS function (tension, t=0.5).

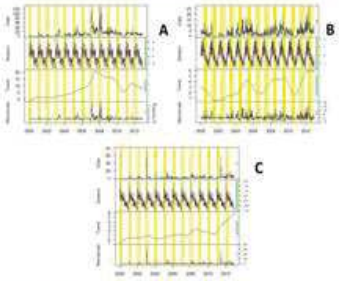


Figure 3: Time-series decomposition using LOESS regression for meningitis, for the primary, secondary 4 and secondary 5 clusters , DRC, 2000–2012

Discussion and conclusion

✓ Eight different clusters of meningitis cases were identified that could be used for a better sentinel meningitis surveillance and optimization of vaccine strategy.

✓ We observed a weak seasonality of meningitis epidemics in DRC compared to the African belt, suggesting that climatic factors might be less preponderant in shaping disease seasonal patterns in that region.

✓ Improving biological confirmation of suspected cases should be a priority for future eco-epidemiological studies.

References

*Lapeyssonnie, L., 1963. La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bull. World Health Organ. V 28 Suppl.*

*Cleveland, R. B *et al.*, 1990. STL: A Seasonal-Trend Decomposition Procedure Based on Loess. *Journal of Official Statistics* .1990 ; 6, 3–73.

*Molesworth AM, *et al.*, 2002. Where is the meningitis belt? Defining an area at risk of epidemic meningitis in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002 Jun;96(3):242–9.

Acknowledgements

* SM is supported by the NGO ODDM, URF-ECMI, DRC and MIVEGEC (CNRS IRD UM).

* JFG is supported by an "Investissement d'Avenir" managed by Agence Nationale de la Recherche (LABEX CEBA: ANR-10-LABX-25-01).

Résumé

Les méningites bactériennes restent un problème de santé publique internationale avec un fardeau principalement localisé en Afrique. Elles sont principalement dues à trois bactéries : *Neisseria meningitidis* (Nm), *Streptococcus pneunomiae* (Sp) *et Haemophilus influenzae type* b (Hib), le rhino-pharynx de l'homme étant la niche écologique des bactéries. La transmission est aérienne, directe, interhumaine ou par contact avec les sécrétions respiratoires du malade ou du porteur sain.

Alors que la ceinture de la méningite qui s'étend du Sénégal jusqu'à l'Ethiopie, est largement étudiée, l'écologie des méningites en dehors de cette zone particulière est encore peu connue. L'objectif de cette thèse est d'explorer l'écologie des méningites bactériennes en République démocratique du Congo (RDC) à partir des données épidémiologiques, génétiques et socio-environnementales pour la période de 2000-2018.

En dépit du faible taux de confirmation biologique des cas (14%), nous avons identifié des zones de santé à risque, regroupées en 8 clusters spatiaux. Ces clusters nous ont permis de mettre en évidence une saisonnalité des méningites bactériennes peu marquée et variable d'une région à une autre en RDC, ce qui contraste avec les dynamiques décrites dans la ceinture de la méningite.

Les zones urbanisées où les populations montrent un indice économique de bien-être médiocre à bas, de latitude et de longitude élevées, d'altitude moyenne à faible, de végétation constituée de savanes ou de savanes arborées, à valeurs moyennes de température, constituent autant de facteurs de risque importants, seuls ou en synergie, pour expliquer les cas de méningites en RDC.

La distribution d'aérosols et de poussières sur le territoire congolais précède d'environ 2 à 3 semaines les démarrages épidémiques de méningites bactériennes, et ce pour deux catégories de regroupements mensuels (i.e. décembre à février et mai à septembre). Ces résultats laissent préfigurer une possibilité de mise au point d'un système d'alerte précoce. Au final, nous proposons un modèle conceptuel explicatif des méningites en RDC dont le rythme d'apparition des premiers cas est bien régulé par les déplacements de poussières et d'aérosols sur le pays.

La reconnaissance de méningites bactériennes comme priorités internationales notamment en dehors de la ceinture dont les caractéristiques restent encore à mieux comprendre, pourrait contribuer à l'atteinte des objectifs du développement durable, et plus particulièrement de ceux qui concernent l'ODD 3 « santé et bien-être pour toutes et tous ».

Summary

Bacterial meningitis remains an international public health problem with a major burden in Africa. They are mainly due to three bacteria: Neisseria meningitidis (Nm), Streptococcus pneunomiae (Sp) and Haemophilus influenzae type b (Hib), the human rhino-pharynx being the ecological niche of bacteria. The transmission is aerial, direct, interhuman or by contact with the respiratory secretions of the patient or the healthy carrier.

While the meningitis belt stretching from Senegal to Ethiopia is widely studied, the ecology of meningitis outside this particular area is still poorly understood. The aim of this thesis is to explore the ecology of bacterial meningitis in the Democratic Republic of Congo (DRC) based on epidemiological, genetic and socio-environmental data for the period 2000-2018.

Despite the low rate of biological confirmation of cases (14%), we identified risk health zones, grouped into 8 spatial clusters. These clusters allowed us to highlight a seasonality of bacterial meningitis that is not very marked and which is variable from one region to another in the DRC, in contrast with the strong seasonality described in the meningitis belt.

Urbanized areas where populations show a low economic index of well-being, high latitude and longitude, medium to low altitude, with savannah vegetation, with medium temperatures, are significant risk factors, alone or in synergy, to explain meningitis cases in the DRC.

The distribution of aerosols and dust on the Congolese territory occurs about two to three weeks before the epidemic outbreaks of bacterial meningitis for two categories of monthly groupings (December to February and May to September). These results foreshadow the possibility of developing an early warning system. Finally, we propose an explanatory conceptual model of meningitis in the DRC whose rate of occurrence of the first cases is well regulated by the movement of dust and aerosols over the country.

The recognition of bacterial meningitis as an international priority, particularly outside the belt, whose characteristics are yet to be better understood, could contribute to the achievement of the objectives of sustainable development, and more particularly those related to SDG 3 "health and well -being for everyone ".