

# Traitement normalisé de la méningite en Afrique en situation épidémique ou non épidémique



# Traitement normalisé de la méningite en Afrique en situation épidémique ou non épidémique

© Organisation mondiale de la Santé 2007

Tous droits réservés.

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les dispositions voulues pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

La présente publication exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ni la politique officielle de l'Organisation mondiale de la Santé.

## Table des matières

<b>Abréviations.....</b>	<b>2</b>
<b>Objet du document.....</b>	<b>3</b>
Public visé.....	3
<b>Considerations generales .....</b>	<b>4</b>
En période d'épidémie .....	4
En situation non épidémique.....	4
L'âge joue également un rôle.....	4
Taux de létalité.....	4
<b>Traitement presomptif de la méningite bactérienne au niveau périphérique dans la ceinture africaine de la méningite.....</b>	<b>5</b>
En situation épidémique.....	5
En situation non épidémique.....	5
Le traitement presomptif par le chloramphénicol huileux .....	5
La ceftriaxone comme alternative au chloramphénicol huileux pour le traitement presomptif.....	5
Choix du traitement approprié .....	6
<b>Recommandations pour gérer la disponibilité des médicaments.....</b>	<b>12</b>
En situation non épidémique.....	12
En situation épidémique.....	12
<b>Recommandations pour prévenir l'apparition d'une résistance aux antibiotiques .....</b>	<b>15</b>
Former les professionnels de santé .....	15
Réduire l'utilisation d'antibiotiques par la vaccination contre les principaux germes pathogènes responsables de la méningite bactérienne .....	15
Eduquer la population .....	15
Poser un diagnostic bactériologique .....	15
<b>Recommandations pour la surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des agents étiologiques de méningite bactérienne.....</b>	<b>17</b>
<b>Conclusions .....</b>	<b>19</b>
<b>Adresses utiles.....</b>	<b>20</b>
<b>Bibliographie et lectures complémentaires .....</b>	<b>21</b>
<b>Annexe 1.....</b>	<b>23</b>
Liste des experts.....	23
<b>Annexe 2.....</b>	<b>24</b>
Informations complémentaires sur l'étiologie de la méningite dans la ceinture africaine de la méningite et sur la résistance aux antimicrobiens.....	24
<b>Annexe 3.....</b>	<b>27</b>
Organisation du système de surveillance élaboré par le MDSC .....	27

## **Abréviations**

CH	Chloramphénicol en suspension huileuse
CMI	Concentration minimale inhibitrice
EMGM	European Monitoring Group of Meningitis (Groupe européen de surveillance des infections méningococciques)
LCR	Liquide céphalorachidien
LNSP	Laboratoire national de santé publique
MDSC	Centre de surveillance pluripathologique (Ouagadougou, Burkina Faso)
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCIME	Prise en charge intégrée des maladies de l'enfance
POS	Procédures opérationnelles standard
TI	Trans-isolate

## Objet du document

Face à une flambée de méningite due à *Neisseria meningitidis* (méningocoque) survenant dans la ceinture africaine de la méningite, la stratégie actuelle consiste à procéder à un dépistage et à une confirmation précoces des cas, à réagir par une vaccination de masse et à prendre efficacement en charge les malades. La prise en charge des cas repose sur la mise en place préalable d'un traitement présomptif normalisé et gratuit.

Depuis 1996, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande d'utiliser le chloramphénicol en suspension huileuse (CH) pour le traitement présomptif de la méningite à méningocoques dans les centres de santé périphériques en situation d'épidémie. Par la suite, des études ont montré qu'une dose unique de ceftriaxone (100 mg/kg) permet de guérir la méningite à *N. meningitidis*. La ceftriaxone est désormais plus facilement disponible pour le traitement de la méningite bactérienne et elle se révèle efficace en dose unique pour le traitement présomptif de la méningite à méningocoques en situation d'épidémie dans la ceinture africaine de la méningite.

Le présent document a donc pour objet :

- de mettre à jour les recommandations relatives au traitement présomptif de la méningite bactérienne en situation épidémique ou non épidémique dans la ceinture africaine de la méningite
- de donner une vue d'ensemble des problèmes opérationnels avant, pendant et après une épidémie de méningite
- de formuler les recommandations en vue d'éviter l'apparition d'une résistance aux antimicrobiens
- de formuler les recommandations relatives à l'isolement en laboratoire des germes de la méningite et à la surveillance de la résistance aux antimicrobiens.

La préparation du présent document a bénéficié de l'assistance d'une consultation informelle d'experts organisée par l'OMS en juillet 2006 (voir annexe 1)

### Public visé

Ce document est destiné aux ministères de la santé des pays situés dans la ceinture africaine de la méningite et aux professionnels de la santé qui interviennent dans le traitement de la méningite dans ces pays.

## Considérations générales

Les méningococcies épidémiques continuent à poser un important problème de santé publique dans la ceinture africaine de la méningite, une zone qui s'étend du Sénégal à l'Éthiopie, avec une population estimative totale de 400 millions d'habitants. Ces épidémies se produisent classiquement au cours de la saison sèche, entre octobre et avril. On estime que le nombre de cas de méningite au cours des dix dernières années avoisine 700 000, dont environ 10 % ont eu une issue fatale. En outre, dans des pays comme le Burkina Faso, la fréquence des années d'épidémie a sensiblement augmenté depuis 1996. Cette évolution mobilise une part importante des ressources du pays et complique les efforts qu'il déploie pour se préparer et réagir à la situation.

### En période d'épidémie

C'est *N. meningitidis* qui est la principale cause des épidémies de méningite dans la ceinture africaine de la méningite avec une proportion qui représente pas moins de 80-95 % des cas de méningite bactérienne admis dans les centres de santé (Nathan et al., 2005 ; OMS, 2005). La plupart des autres cas sont dus à *Streptococcus pneumoniae* et à *Haemophilus influenzae*.

### En situation non épidémique

Globalement, la proportion de cas de méningite bactérienne dans la population qui sont imputables à *N. meningitidis* peut atteindre 50 % (Leimkugel et al., 2005, Parent Du Chatelet et al., 2005), cette proportion étant plus faible chez les nouveau-nés et les jeunes enfants là où *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et les micro-organismes responsables des infections néonatales (*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, entérobactéries) sont les plus courants (Molyneux et al., 1998 ; Tunkel et al., 2004).

### L'âge joue également un rôle

Les études de surveillance effectuées au Ghana et au Niger ont montré que l'incidence de la méningite méningococcique était analogue dans tous les groupes d'âge de moins de 20 ans (incidence annuelle moyenne égale à 30-40 cas pour 100 000). C'est chez les enfants de moins d'un an que les taux d'atteinte de la méningite pneumococcique étaient les plus élevés (43-150 cas pour 100 000). L'incidence de la méningite à *H. influenzae* culminait chez les enfants âgés de 5 à 6 mois alors qu'elle était négligeable chez les plus de 5 ans.

### Taux de létalité

Entre 2003 et 2005, les taux globaux annuels de létalité parmi les cas suspects de méningite observés dans la ceinture africaine de la méningite allaient de 4 à 26 % selon les pays (*Relevé épidémiologique hebdomadaire* de l'OMS, 2005). Ces taux variaient également en fonction de l'agent étiologique en cause. A Niamey (Niger), le taux de létalité de la méningite à *N. meningitidis* a été de 11,7 % au cours de la période 1989-1996 et de 8,8 % au cours de la période 2003-2006. Au Ghana et au Burkina Faso, les taux de létalité imputables aux infections à *S. pneumoniae* et à *H. influenzae* oscillaient entre 30 et 50 % et ils étaient 5 à 8 fois supérieurs aux taux imputables à *N. meningitidis* (7-12 %) (Hodgson et al., 2001 ; Yaro et al., 2006).

La méningite bactérienne comporte également un taux important de séquelles encore que les données à ce sujet soient rares dans la ceinture africaine de la méningite.

On trouvera à l'annexe 2 des données complémentaires sur les taux d'incidence et de létalité.

## **Traitement présomptif de la méningite bactérienne au niveau périphérique dans la ceinture africaine de la méningite**

### **En situation épidémique**

Lors d'une épidémie de méningite, il est capital, pour que la réaction soit efficace, d'identifier rapidement le ou les germes pathogènes en circulation. Le pronostic de la méningite bactérienne dépend de l'agent étiologique, de l'âge du malade et de la prise en charge de ce dernier. Des examens de laboratoire portant sur les cas suspects de méningite doivent donc être la règle au début de la saison épidémique de méningite. Une fois que l'on aura identifié *N. meningitidis* comme agent étiologique de la flambée, 95 % des cas de méningite bactérienne observés dans les centres de santé seront d'origine méningococcique. Dans ces conditions, la confirmation systématique en laboratoire ne s'impose plus et le traitement doit être adapté à l'agent causal le plus probable, c'est-à-dire *N. meningitidis*. C'est là le principe du traitement présomptif.

### **En situation non épidémique**

En situation non épidémique, l'idéal serait de procéder systématiquement à une ponction lombaire suivie de l'identification en laboratoire de la bactérie dans le liquide céphalorachidien (LCR) afin d'orienter le choix des antibiotiques. Toutefois, dans certains pays de la ceinture africaine de la méningite, il est souvent impossible de procéder à des examens de laboratoire sur les cas suspects de méningite. Par conséquent, en situation non épidémique et en l'absence de moyens de laboratoire, le traitement doit être adapté à l'agent pathogène responsable le plus probable en fonction de l'âge du malade (voir Tableau 1).

### **Le traitement présomptif par le chloramphénicol huileux**

Depuis 1996, l'OMS recommande d'utiliser le chloramphénicol en suspension huileuse pour le traitement présomptif des épidémies de méningite à méningocoques dans les centres de santé périphériques. Ce traitement est :

- efficace en dose unique (100 mg/kg)
- facile à utiliser au niveau du district (une injection intramusculaire)
- il ne présente guère de risque d'utilisation abusive du fait de son indication limitée.

Toutefois, il présente également quelques inconvénients :

- on ne peut pas l'utiliser chez la femme enceinte ou allaitante
- on ne peut pas l'utiliser chez l'enfant de moins de deux mois
- ses effets secondaires, bien que rares, peuvent être graves
- il n'existe que très peu de fabricants, d'où un risque d'interruption de la production.

### **La ceftriaxone comme alternative au chloramphénicol huileux pour le traitement présomptif**

La ceftriaxone, une céphalosporine de troisième génération, constitue le traitement recommandé pour la méningite bactérienne dans de nombreux pays développés en raison de son large spectre d'action et de sa longue demi-vie (8 heures dans le sang, 14 heures dans le LCR). L'OMS la recommande pour le traitement de la méningite depuis 1997. Toutefois, jusqu'à ces derniers temps, la ceftriaxone était considérée dans les pays en développement comme un traitement de deuxième intention de la méningite bactérienne dans tous les groupes d'âge en raison du coût élevé du produit breveté. Le brevet a maintenant expiré et il existe des génériques de bonne qualité.

### **Pendant les flambées de méningite à méningocoques**

*N. meningitidis* est responsable de la plupart des cas de méningite bactérienne de sorte que le risque d'échec thérapeutique avec la ceftriaxone en dose unique (en raison d'infections dues à d'autres bactéries) reste faible. La ceftriaxone peut être utilisée au niveau du district (une injection intramusculaire), il n'y a aucune restriction à son utilisation chez l'enfant ou chez la femme enceinte ou allaitante, et elle constitue donc une bonne alternative au chloramphénicol huileux pour le traitement présomptif.

### **En situation non épidémique**

Le traitement présomptif par une dose unique de ceftriaxone ne convient pas. Les études montrent (Pecoul et al., 1991 ; Tunkel et al., 2004 ; Nathan et al., 2005) que la méningite à *S. pneumoniae* ou à *H. influenzae* ne peut être traitée au moyen d'une dose unique de ceftriaxone mais nécessite un traitement de plusieurs jours de manière à obtenir une concentration stable et suffisante pour stériliser le LCR.

### **Craintes relatives à une utilisation accrue de la ceftriaxone**

Malgré ces recommandations concernant l'utilisation de la ceftriaxone comme traitement présomptif de la méningite à méningocoques, on peut craindre les effets suivants:

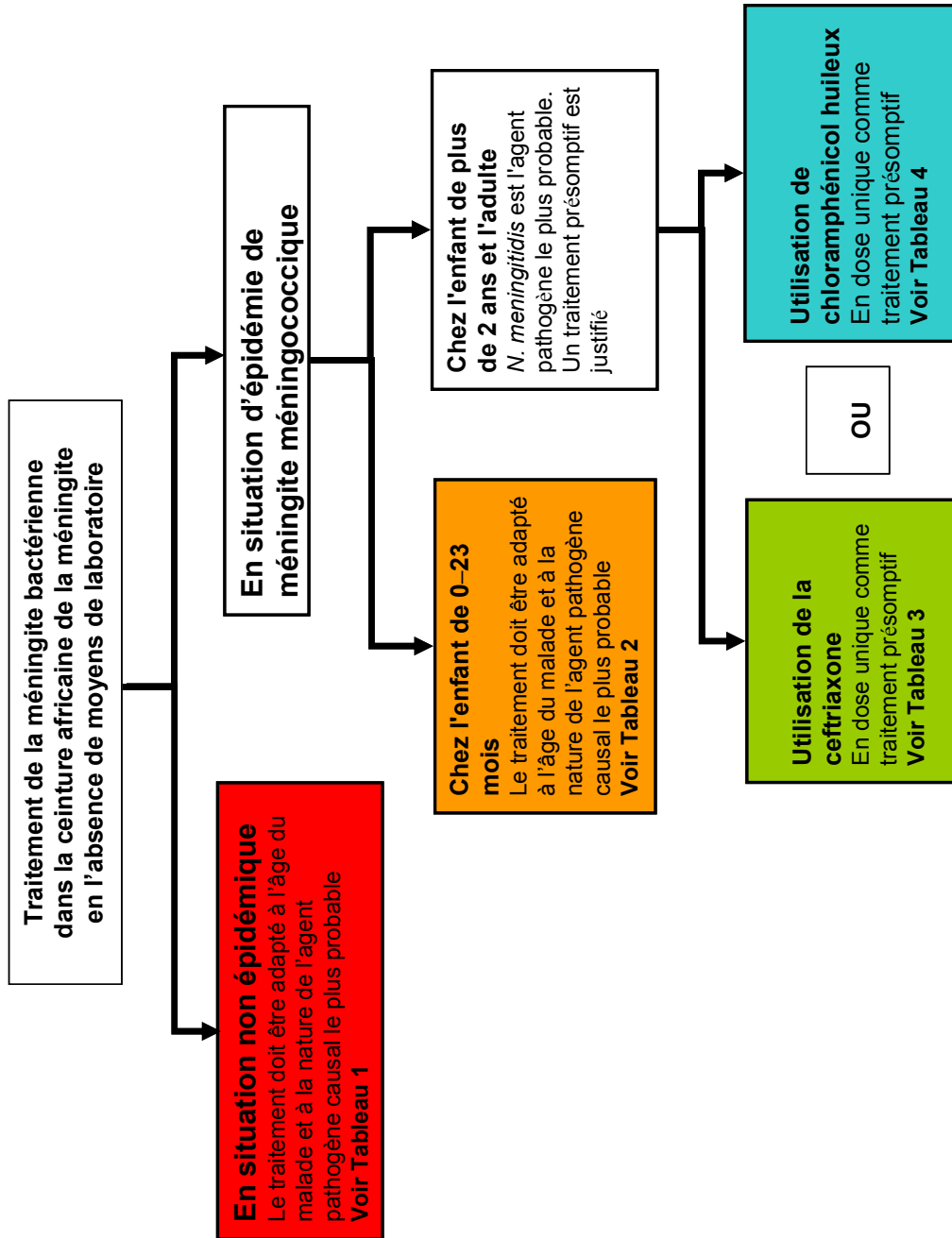
- L'utilisation d'une dose unique de ceftriaxone pour le traitement de la méningite bactérienne peut se généraliser quels que soient les agents pathogènes suspectés, l'âge du malade ou le caractère épidémique ou non épidémique de la situation
- Le recours massif à un traitement par une dose unique de ceftriaxone en situation d'épidémie peut avoir des conséquences pour la sensibilité de *N. meningitidis* aux antibiotiques
- Comme la ceftriaxone possède un certain nombre d'autres indications, notamment pour le traitement des maladies sexuellement transmissibles, la généralisation de sa disponibilité et de son usage dans les pays en développement pourrait conduire à l'apparition rapide d'une résistance chez d'autres germes pathogènes.

Pour répondre à ces craintes, des recommandations sont formulées en vue de prévenir l'apparition d'une résistance (voir page 16) et d'organiser la surveillance en laboratoire de la sensibilité aux antimicrobiens (voir page 18).

### **Choix du traitement approprié**

Un arbre décisionnel a été établi afin de guider le choix du traitement (voir Figure 1), lequel est explicité en détail aux Tableaux 1-4.

**Figure 1 : Comment choisir un traitement – arbre décisionnel en fonction de la situation et de l'âge du malade**



**Tableau 1**  
**Situation non épidémique : traitement présomptif de la méningite bactérienne en l'absence de moyens de laboratoire**

Groupe d'âge	Causes principales	Traitement	Surveillance
<2 mois	<i>S. agalactiae</i> <i>S. pyogenes</i> Entérobactéries	<u>Ceftriaxone</u> 100 mg/kg/jour une fois par jour pendant 7 jours IV/IM possible <sup>1</sup>	Refaire un bilan clinique au bout de 24, 36 et 48 h Evacuer le malade <sup>2</sup> 1) en cas de coma ou de convulsions répétées <sup>3</sup> 2) s'il n'y a pas d'amélioration sous 48 h
2-23 mois	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>N. meningitidis</i> Entérobactéries	<u>Ceftriaxone</u> 100 mg/kg/jour une fois par jour pendant 5 jours IM ou IV <sup>1</sup>	Refaire un bilan clinique au bout de 24, 36 et 48 h Evacuer le malade <sup>2</sup> 1) en cas de coma ou de convulsions répétées <sup>3</sup> 2) s'il n'y a pas d'amélioration sous 48 h
2-5 ans	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>N. meningitidis</i>	<u>Ceftriaxone</u> 100 mg/kg/jour une fois par jour pendant 5 jours IM ou IV <sup>1</sup>	Refaire un bilan clinique au bout de 24, 36 et 48 h Evacuer le malade <sup>2</sup> 1) en cas de coma ou de convulsions répétées <sup>3</sup> 2) s'il n'y a pas d'amélioration sous 48 h
>5-14 ans	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>	<u>Ceftriaxone</u> 100 mg/kg/jour (maximum 2 g) une fois par jour pendant 5 jours IM ou IV <sup>1</sup>	Refaire un bilan clinique au bout de 24, 36 et 48 h Evacuer le malade <sup>2</sup> 1) en cas de coma ou de convulsions répétées <sup>3</sup> 2) s'il n'y a pas d'amélioration sous 48 h <sup>4</sup>
>14 ans	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>	<u>Ceftriaxone</u> 2 g/jour une fois par jour pendant 5 jours IM ou IV <sup>1</sup>	Refaire un bilan clinique au bout de 24, 36 et 48 h Evacuer le malade <sup>2</sup> 1) en cas de coma ou de convulsions répétées <sup>3</sup> 2) s'il n'y a pas d'amélioration sous 48 h <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Au niveau périphérique, il ne faudrait fournir que de la ceftriaxone injectable (IV) avec un solvant aqueux à utiliser en injections intraveineuses ou intramusculaires (IM).

<sup>2</sup> Administrer la première dose d'antibiotique avant l'évacuation.

<sup>3</sup> Critères utilisés pour la prise en charge intégrée des maladies de l'enfance (PCIME).

<sup>4</sup> C'est-à-dire en cas de convulsions répétées, de température supérieure à 38,5°C au bout de 48 heures, de diminution du niveau de conscience qui se manifeste ou s'aggrave depuis l'admission, de signes neurologiques qui apparaissent ou s'aggravent depuis l'admission.

**Tableau 2**  
**Méningite à méningocoques en situation d'épidémie : traitement présomptif de la méningite bactérienne chez les nouveau-nés et les enfants en l'absence de moyens de laboratoire**

Groupe d'âge	Causes principales	Traitement	Surveillance
<2 mois	<i>S. agalactiae</i> <i>S. pyogenes</i> Entérobactéries	<u>Ceftriaxone</u> 100 mg/kg/jour une fois par jour pendant 7 jours IV/IM possible <sup>1</sup>	Refaire un bilan clinique au bout de 24, 36 et 48 h Evacuer le malade <sup>2</sup> 1) en cas de coma ou de convulsions répétées <sup>3</sup> 2) s'il n'y a pas d'amélioration au bout de 48 h
2-23 mois	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>N. meningitidis</i> Entérobactéries	<u>Ceftriaxone</u> 100 mg/kg/jour une fois par jour pendant 5 jours IM ou IV <sup>1</sup>	Refaire un bilan clinique au bout de 24, 36 et 48 h Evacuer le malade <sup>2</sup> 1) en cas de coma ou de convulsions répétées <sup>3</sup> 2) s'il n'y a pas d'amélioration sous 48 h <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Au niveau périphérique, il ne faudrait fournir que de la ceftriaxone injectable (IV) avec un solvant aqueux à utiliser en injections intraveineuses (IV) ou intramusculaires (IM).

<sup>2</sup> Administrer la première dose d'antibiotique avant l'évacuation.

<sup>3</sup> Critères utilisés pour la prise en charge intégrée des maladies de l'enfance (PCIME).

<sup>4</sup> C'est-à-dire en cas de convulsions répétées, de température supérieure à 38,5°C au bout de 48 heures, de diminution du niveau de conscience qui se manifeste ou s'aggrave depuis l'admission, de signes neurologiques qui apparaissent ou s'aggravent depuis l'admission.

**Tableau 3**  
**Méningite à méningocoques en situation d'épidémie : traitement présomptif de la méningite bactérienne par la ceftriaxone chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte en l'absence de moyens de laboratoire**

Groupe d'âge	Causes principales	Traitement	Surveillance
2-5 ans	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>N. meningitidis</i>	<u>Ceftriaxone</u> 100 mg/kg dose unique IM <sup>1</sup>	Surveillance clinique au bout de 24 et 48 h S'il n'y a pas d'amélioration : <sup>2</sup> – au bout de 24 h, administrer une deuxième dose de ceftriaxone de 100 mg/kg – au bout de 48 h, traiter par la ceftriaxone pendant 5 jours ou évacuer
>5-14 ans	<i>N. meningitidis</i> ( <i>S. pneumoniae</i> )	<u>Ceftriaxone</u> 100 mg/kg dose unique IM <sup>1</sup>	Surveillance clinique au bout de 24 et 48 h S'il n'y a pas d'amélioration : <sup>2</sup> – au bout de 24 h, administrer une deuxième dose de ceftriaxone de 100 mg/kg – au bout de 48 h, traiter par la ceftriaxone pendant 5 jours ou évacuer
>14 ans	<i>N. meningitidis</i> ( <i>S. pneumoniae</i> )	<u>Ceftriaxone</u> 100 mg/kg (maximum 4 g) dose unique IM <sup>1</sup>	Surveillance clinique au bout de 24 et 48 h S'il n'y a pas d'amélioration : <sup>2</sup> – au bout de 24 h, administrer une deuxième dose de ceftriaxone de 100 mg/kg ou de 2 g pour un adulte – au bout de 48 h, traiter par la ceftriaxone pendant 5 jours ou évacuer

<sup>1</sup> Au niveau périphérique, il ne faudrait fournir que de la ceftriaxone injectable (IV) avec un solvant aqueux à utiliser en injections intraveineuses (IV) ou intramusculaires (IM).

<sup>2</sup> C'est-à-dire en cas de convulsions répétées, de température supérieure à 38,5°C au bout de 48 heures, de diminution du niveau de conscience qui se manifeste ou s'aggrave depuis l'admission, de signes neurologiques qui apparaissent ou s'aggravent depuis l'admission.

**Tableau 4**  
**Méningite à méningocoques en situation d'épidémie : traitement présomptif de la méningite bactérienne par le chloramphénicol en suspension huileuse (CH) chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte, en l'absence de moyens de laboratoire**

Groupe d'âge	Causes principales	Traitement	Surveillance
2-5 ans	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>N. meningitidis</i>	CH 100 mg/kg dose unique IM	Surveillance clinique au bout de 24 et 48 h S'il n'y a pas d'amélioration au bout de 24 h : <sup>1</sup> – administrer une deuxième dose de 100 mg/kg de CH ou évacuer
>5-14 ans	<i>N. meningitidis</i> ( <i>S. pneumoniae</i> )	CH 100 mg/kg dose unique IM	Surveillance clinique au bout de 24 à 48 h S'il n'y a pas d'amélioration au bout de 24 h : <sup>1</sup> – administrer une deuxième dose de 100 mg/kg de CH ou évacuer
>14 ans	<i>N. meningitidis</i> ( <i>S. pneumoniae</i> )	CH 100 mg/kg (maximum 3 g) dose unique IM	Surveillance clinique au bout de 24 à 48 h S'il n'y a pas d'amélioration au bout de 24 h : <sup>1</sup> – administrer une deuxième dose de 100 mg/kg (maximum 3 g), ou évacuer

CH : chloramphénicol en suspension huileuse ; IM : intramusculaire.

<sup>1</sup> C'est-à-dire en cas de convulsions répétées, de température supérieure à 38,5°C au bout de 24 heures, de diminution du niveau de conscience qui se manifeste ou s'aggrave depuis l'admission, de signes neurologiques qui apparaissent ou s'aggravent depuis l'admission.

## **Recommandations pour gérer la disponibilité des médicaments**

### **En situation non épidémique**

En situation non épidémique, le traitement de la méningite bactérienne qui est recommandé au niveau du district consiste dans l'administration de ceftriaxone une fois par jour pendant 5 à 7 jours, le coût du traitement étant à la charge du malade et les autorités nationales ayant la responsabilité d'assurer la disponibilité de la ceftriaxone au niveau des structures sanitaires.

### **En situation épidémique**

Au cours d'une épidémie, un traitement précoce est essentiel pour réduire la mortalité et les séquelles. Le principe en est le suivant : un traitement présomptif simple et gratuit, pouvant être administré au niveau périphérique. Les pays peuvent continuer à utiliser le chloramphénicol en suspension huileuse si ce médicament est disponible, en se conformant aux recommandations du protocole national, ou bien opter pour la ceftriaxone.

Les pays devraient ajouter la ceftriaxone à leur liste nationale de médicaments essentiels pour le traitement de la méningite épidémique dans les centres de santé périphériques, définir une stratégie nationale en vue de l'introduction et du suivi du traitement par la ceftriaxone et se procurer auprès de l'OMS la liste des producteurs de ceftriaxone qui sont agréés.

Pour que le traitement présomptif soit disponible à temps et en quantité suffisante au niveau périphérique, il faut le mettre en place à l'avance, avant le début de la saison épidémique, et définir la stratégie qui sera adoptée pour la distribution, la gestion des stocks et l'évaluation. Après l'épidémie, les traitements restants seront regroupés au niveau central.

### ***Problèmes opérationnels avant le début de la saison épidémique***

Il faut préparer les outils de surveillance : c'est-à-dire des tableaux nationaux comportant les noms des provinces et des districts, les chiffres de la population et le nombre de doses d'antibiotiques à délivrer ainsi que la date d'expédition vers les provinces et les districts.

### **Mise en place préalable**

Avant que ne commence la saison épidémique, il faut mettre en place à l'avance les traitements en quantité suffisante pour permettre une couverture thérapeutique complète des districts touchés. Les lieux d'entreposage et les dates de livraison doivent être précisés.

La mise en place préalable du traitement présomptif (chloramphénicol huileux ou ceftriaxone) dans les provinces doit s'effectuer conformément au plan de distribution. Pour éviter que les stocks de traitement destinés à la flambée de méningite ne soient utilisés à mauvais escient, il faut qu'ils soient situés ailleurs que dans les établissements de soins où les médecins ou le personnel infirmier pourraient les utiliser pour d'autres traitements. Au niveau régional, les stocks de traitements présomptifs doivent être détenus par la pharmacie régionale en dehors de l'hôpital. Au niveau du district, les traitements doivent être stockés en dehors de l'hôpital sous la garde de l'équipe chargée de la gestion. Au début de la saison épidémique, chaque établissement de soins devra recevoir des traitements pour cinq cas de méningite bactérienne.

A part le traitement de la méningite, les indications du chloramphénicol en suspension huileuse sont limitées. Par conséquent, le seul problème que pose la mise en place préalable des stocks de ce médicament dans les établissements de soins tient à la possibilité d'une utilisation abusive de ces traitements en dose unique en dehors des périodes d'épidémie. Dans le cas de la ceftriaxone, le problème est plus grave du fait que les céphalosporines de troisième génération ont de nombreuses

indications et peuvent être utilisées pour traiter des maladies infectieuses autres que la méningite. Pour éviter la rupture des stocks préalablement mis en place en prévision des flambées de méningite, la disponibilité de la ceftriaxone doit être garantie entre le moment de la mise en place des traitements et leur utilisation lorsque l'épidémie éclate.

### Nécessaires de traitement

Il est recommandé de mettre en place d'avance, au niveau périphérique, des nécessaires de traitement comportant du chloramphénicol en suspension huileuse ou de la ceftriaxone, avec son solvant (par exemple ceftriaxone + solvant aqueux), le matériel d'injection (seringue, aiguille, boîte de sécurité) et un antipyrétique (paracétamol). Au niveau des hôpitaux, ce sont des nécessaires complémentaires comportant les médicaments et le matériel recommandés dans les protocoles nationaux (par exemple suppléments de ceftriaxone, d'antipaludéens, de diazépam) qui devront être mis en place à l'avance.

### Estimation de la quantité appropriée d'antibiotiques à commander

Pour éviter d'être à court d'antibiotiques, il faut estimer les besoins en fonction du nombre prévisible de cas.

Pour procéder à cette estimation, il faut prendre en compte l'incidence annuelle cumulée qui peut varier selon la région ou le district ou encore d'un district à l'autre. Le meilleur moyen d'évaluer les besoins consiste à prendre en compte l'incidence moyenne au cours des cinq années précédentes. Si ces données ne sont pas disponibles, on pourra prendre une incidence de 150 à 300 cas pour 100 000 habitants, ce qui représente une moyenne raisonnable pour un district situé dans la ceinture africaine de la méningite. Les autres facteurs à prendre en considération sont le taux de vaccination de la population et le délai de livraison aux établissements de soins. Il faut prévoir une réserve de sécurité dans l'éventualité d'un taux d'atteinte élevé ou d'une augmentation de la population exposée (migration, réfugiés).

Le Tableau 5 donne un exemple d'estimation des besoins. Pour une population de 500 000 habitants avec un taux d'attaque moyen de 300 pour 100 000 habitants, on peut s'attendre à avoir 1500 cas. Si 100 cas ont déjà été enregistrés, il faudra disposer d'au moins 1400 traitements. Dans l'éventualité d'une sous-estimation de l'incidence, du bris de quelques flacons ou encore d'un retard de livraison, on se donnera une marge de sécurité de 25 % pour éviter d'être à court de traitements pendant la flambée. Dans l'exemple du Tableau 5, cela représente un supplément de 350 traitements.

**Tableau 5**

#### Exemple d'estimation des besoins en fonction du nombre de cas attendus

	Estimation
a. Population exposée au risque	500 000
b. Taux d'attaque (pour 100 000 habitants)	300/100 000
c. Nombre estimatif de cas (a x b)	1500 cas
d. Nombre de cas déjà déclarés au cours de la période	100 cas
d. Nombre de cas envisagés (b – c)	1400 cas
e. Réserve de sécurité (25 % de d)	350
f. Nombre de cas retenu pour l'estimation des besoins (d + e)	1750 cas
g. Quantité : nombre de flacons nécessaires (1 traitement = 4* flacons)	7000

\* 1 flacon = 1 g

### ***Problèmes opérationnels pendant la saison épidémique : distribution du traitement***

Au niveau du district, il faut désigner un responsable qui centralisera la distribution sur le territoire du district. Ce responsable aura la charge de distribuer des nécessaires de 5 à 10 traitements (c'est-à-dire 20 à 40 flacons) aux hôpitaux et aux établissements qui déclarent d'emblée des cas, puis des nécessaires de 5 traitements (c'est-à-dire 20 flacons) aux établissements de soins où aucun cas n'est déclaré (dans les districts frappés par l'épidémie ou les zones voisines). Une fois que l'épidémie aura éclaté, les quantités à distribuer seront fonction :

- du nombre de cas signalés chaque semaine et du taux de létalité
- de la courbe épidémique et des chiffres de la population
- de la fréquence des livraisons, de l'accessibilité des établissements de soins et des réserves existantes.

La surveillance et la distribution doivent s'appuyer sur ces données, dans l'idéal selon une périodicité hebdomadaire ou aussi fréquemment que nécessaire, l'objectif étant de garantir un approvisionnement continu en fonction de la situation épidémiologique.

Le centralisateur devra faire l'inventaire des réserves chaque semaine en utilisant des formulaires de gestion des stocks où seront consignées les entrées (origine, quantité, numéro de lot et date d'entrée) et les sorties (destination, quantité, numéro de lot et date de livraison). Il devra également fixer le niveau minimal des réserves à partir duquel il sera nécessaire de passer une nouvelle commande (par exemple 50 % du stock).

### ***Problèmes opérationnels après la saison épidémique***

Après la saison épidémique, tous les traitements restants devront être expédiés au niveau régional pour éviter toute utilisation abusive du chloramphénicol huileux ou l'utilisation de la ceftriaxone pour traiter d'autres maladies bactériennes.

Il faudra entreprendre l'évaluation du plan d'action. Un certain nombre d'indicateurs relatifs à la gestion du système de distribution (indicateurs d'efficacité) et à l'impact de la stratégie (indicateurs d'efficacité) sont proposés ci-dessous.

#### **Indicateurs d'efficacité**

- nombre de jours/semaines pendant lesquels on s'est trouvé à court de médicaments durant la saison épidémique
- proportion d'établissements de soins livrés pendant la saison épidémique
- proportion d'établissements de soins disposant d'un protocole de traitement
- proportion d'établissements de soins satisfaisant au protocole national
- rapport du nombre de flacons utilisés au nombre de malades traités
- délai écoulé entre le franchissement du seuil d'alerte et la disponibilité du traitement à l'hôpital ou dans les centres de soins périphériques.

#### **Indicateurs d'efficacité**

- impact du traitement, par exemple taux de létalité par groupe d'âge, sexe et agent pathogène
- proportion de malades recevant une deuxième dose de ceftriaxone
- proportion d'échecs thérapeutiques
- proportion de malades évacués sur un établissement de niveau supérieur.

## **Recommandations pour prévenir l'apparition d'une résistance aux antibiotiques**

### **Former les professionnels de santé**

Pour réduire la probabilité d'apparition d'une pharmacorésistance, le principal souci est de réduire l'utilisation abusive des antibiotiques. Le personnel des établissements de soins doit être formé à l'utilisation des antibiotiques et il faut insister, dans cette formation, sur la prise en charge des maladies infectieuses courantes et leur étiologie en fonction de l'âge, de manière à réduire l'utilisation des antibiotiques à mauvais escient.

### **Réduire l'utilisation d'antibiotiques par la vaccination contre les principaux germes pathogènes responsables de la méningite bactérienne**

*S. pneumoniae* et *H. influenzae* présentent d'ores et déjà une baisse de sensibilité au chloramphénicol huileux et à la ceftriaxone. À part les flambées de méningite à *S. pneumoniae* qui peuvent toucher tous les groupes d'âge, les méningites à *S. pneumoniae* et *H. influenzae* sont plus fréquentes chez l'enfant, et une vaccination systématique de ces derniers contre ces germes réduit l'incidence de ces maladies infectieuses dans ce groupe d'âge et permet donc de moins utiliser d'antibiotiques.

### **Eduquer la population**

Il faut faire passer des messages éducatifs clairs dans la population concernant le bon usage des antibiotiques afin de réduire l'automédication qui est souvent inadéquate et inefficace. Généralement, la dose et la durée du traitement ne sont pas correctes et c'est là un facteur d'apparition d'une pharmacorésistance. La situation est aggravée par l'utilisation de médicaments achetés à des vendeurs ambulants, produits qui sont souvent d'une qualité discutable.

### **Poser un diagnostic bactériologique**

Avec le traitement en dose unique (chloramphénicol huileux ou ceftriaxone), le risque d'apparition d'une pharmacorésistance est plus probable chez *S. pneumoniae* et *H. influenzae* que chez *N. meningitidis*. Comme *S. pneumoniae* et *H. influenzae* ne sont responsables que d'environ 5 % des méningites bactériennes en période d'épidémie dans les districts touchés, le risque est donc faible. Toutefois, en situation non épidémique, où *S. pneumoniae* et *H. influenzae* pourraient être responsables de la majorité des cas, il faut éviter le traitement en dose unique, car ce traitement va augmenter l'exposition de ces germes à des doses inappropriées d'antibiotiques et par conséquent favoriser la sélection de souches résistantes.

La ponction lombaire et l'examen du liquide céphalorachidien permettent l'identification bactériologique du germe pathogène responsable. On peut alors adapter convenablement le traitement, ce qui permet d'éviter la sélection de souches résistantes. Malheureusement, dans les pays qui constituent la ceinture africaine de la méningite, il n'y a pas de recours systématique aux examens de laboratoire pour confirmer les cas de méningite. Il faut accorder une importance particulière au renforcement des moyens de laboratoire pour la confirmation des agents étiologiques (et des sérogroupes de *N. meningitidis*) ainsi que pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques. Il est nécessaire de procéder à des examens rapides en laboratoire pour adapter convenablement le traitement (antibiotique, dose, durée du traitement).

Selon le niveau organisationnel auquel se situe l'établissement de santé (national, régional ou district) et les moyens techniques du laboratoire opérant à ce niveau, il faudra effectuer les examens suivants :

- coloration de Gram et numération leucocytaire sur prélèvement de LCR dans le laboratoire de district ou dans l'établissement de soins si celui-ci dispose du matériel voulu
- tests rapides au latex dans le laboratoire de district s'il dispose d'une chaîne de froid.

Les techniciens de laboratoire doivent être formés à l'exécution et à l'interprétation correctes de la coloration de Gram et des tests d'agglutination au latex, et il faut disposer de réactifs de bonne qualité. Les tests au latex ont l'avantage supplémentaire de pouvoir être utilisés sur le terrain, ce qui permet de réduire sensiblement le délai de confirmation bactériologique et facilite donc la décision thérapeutique.

## **Recommandations pour la surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des agents étiologiques de méningite bactérienne**

La surveillance renforcée de la méningite épidémique est centrée sur le recueil, la collecte et l'analyse hebdomadaires systématiques des données épidémiologiques ainsi que sur la collecte, le transport et l'analyse, dans des conditions satisfaisantes, des échantillons de laboratoire. Pour choisir le vaccin et les médicaments qui conviennent, il est essentiel de disposer de données de laboratoire fiables.

Actuellement, le principal souci concernant la réduction de sensibilité due à l'utilisation d'une dose unique de ceftriaxone comme traitement présomptif tient à ses conséquences pour *S. pneumoniae*. Cela étant, avec l'utilisation abusive du chloramphénicol huileux qui se perpétue, et l'utilisation croissante de céphalosporine de troisième génération en Afrique (à l'intérieur et à l'extérieur des structures sanitaires), l'évolution future de la sensibilité de *N. meningitidis* suscite une certaine inquiétude. Pour répondre à ces préoccupations, il faut mettre en place un système de surveillance ayant pour but de déceler toute apparition d'une pharmacorésistance.

Il convient de constituer dans chaque pays des réseaux fonctionnels de laboratoires afin d'accroître les moyens de diagnostic de la méningite à la disposition des laboratoires nationaux. L'objectif visé est d'obtenir des données, des souches ou encore des échantillons de LCR tout au long de l'année, en provenance de la majorité des districts afin de surveiller l'extension géographique des germes pathogènes (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* et *N. meningitidis*) et de leur pharmacorésistance.

A l'heure actuelle, on manque de données, au niveau des pays, concernant la sensibilité aux antibiotiques du fait des difficultés que comporte l'isolement des agents pathogènes. Les délais d'acheminement des prélèvements de LCR depuis certains districts jusqu'aux laboratoires nationaux sont parfois trop longs et les cultures ultérieures souvent négatives. **Au niveau du district**, il faut encourager la pratique de la ponction lombaire ainsi que l'utilisation de flacons de milieu de transport « trans-isolate » (TI) et mettre en place des systèmes pour l'acheminement des échantillons. Pour chaque cas suspect de méningite bactérienne, un flacon de milieu de transport « trans-isolate » contenant le prélèvement de LCR et 2 ml de LCR recueilli dans des cryotubes doivent être envoyés au laboratoire national de référence.

**Les moyens techniques des laboratoires doivent être renforcés à tous les niveaux du pays :** les laboratoires doivent recevoir l'aide dont ils ont besoin en ce qui concerne :

- les réactifs
- la formation du personnel
- le contrôle de qualité.

Les procédures opérationnelles standard (POS) élaborées par le Centre de surveillance pluripathologique (MDSC), basé à Ouagadougou, Burkina Faso, peuvent être utilisées au niveau national et elles insistent en particulier sur le renforcement des moyens de laboratoire pour la confirmation des agents étiologiques et de leur sérotype ainsi que pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques. Des informations complémentaires sur l'organisation du système de surveillance mis au point par le MDSC figurent à l'annexe 3.

Dans certains pays, on utilise des outils moléculaires pour déceler les agents pathogènes lorsqu'on ne peut pas les cultiver à partir des échantillons remis. Ces outils permettent d'obtenir davantage de données sur l'étiologie de la méningite bactérienne. Les laboratoires devraient établir des

relations avec les centres collaborateurs de l'OMS et autres laboratoires ou réseaux reconnus travaillant sur les méningocoques tels que le Groupe européen de surveillance des infections méningococciques (EMGM) (voir adresses utiles, page 20).

Pour analyser les données relatives à la pharmacosensibilité, il faut que des données cliniques soient recueillies simultanément. Une collaboration étroite est nécessaire entre le laboratoire et la surveillance épidémiologique pour associer données cliniques et souches bactériennes.

Le protocole de surveillance de la sensibilité aux antibiotiques de *N. meningitidis*, *H. influenzae* et *S. pneumoniae* doit être renforcé **au niveau régional** :

- Les techniques de laboratoire doivent être normalisées pour permettre une surveillance longitudinale.
- Tous les réseaux de laboratoires existants doivent collaborer et échanger des données sur la situation de la sensibilité aux antibiotiques. Le MDSC pourrait prêter son concours pour faciliter et coordonner ce maillage.
- Un système d'assurance de la qualité doit être organisé au niveau régional : 10 à 20 % des isollements obtenus au niveau national devraient être envoyés régulièrement à l'un des laboratoires nationaux de référence. De même, les laboratoires régionaux devraient faire l'objet d'un contrôle de qualité par les centres collaborateurs de l'OMS (voir adresses utiles, page 20).

## Conclusions

- Au cours des épidémies de méningite à méningocoques, le traitement présomptif au moyen d'une dose unique de ceftriaxone ou de chloramphénicol en suspension huileuse est une bonne solution. Les pays peuvent décider d'utiliser l'un ou l'autre de ces produits comme traitement présomptif au cours des épidémies dans le cadre de leur plan national d'action.
- En situation non épidémique, la prévalence de *S. pneumoniae* et *H. influenzae* peut être supérieure à celle de *N. meningitidis*, aussi le traitement présomptif au moyen d'une dose unique de ceftriaxone ne convient-il pas. Dans ces situations, il faut administrer le traitement pendant au moins cinq jours et le choix de l'antibiotique doit se faire en fonction de l'âge du malade et de l'agent étiologique le plus probable.
- Pendant la saison épidémique, un traitement précoce est essentiel pour réduire la mortalité et les séquelles ; il faut élaborer un plan de distribution et des outils de suivi pour permettre d'assurer l'antibiothérapie en temps voulu.
- Il faut instituer une surveillance longitudinale de *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* et *H. influenzae* sur la base d'examens de laboratoire aux niveaux national et régional, dans la ceinture africaine de la méningite, afin de suivre l'évolution de la pharmacorésistance.

## **Adresses utiles**

### **Centre de surveillance pluripathologique de l'OMS (MDSC)**

01 BP 549  
Ouagadougou 01  
Burkina Faso  
Tél. +226 50 34 38 18, télécopie +226 50 34 28 75  
Mél. : [kondek@bf.afro.who.int](mailto:kondek@bf.afro.who.int)

### **Centres collaborateurs de l'OMS pour la méningite**

#### **Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, IMTSSA**

Le Pharo BP 46  
Marseille  
13998 Armées Marseille  
France  
Tél. +33 4 91 15 01 15, télécopie +33 4 91 59 44 77  
Mél. : [imtssa.meningo@free.fr](mailto:imtssa.meningo@free.fr)

#### **Institut national de Santé publique, Département de Bactériologie**

P.O. Box 4404 Torshov  
0403 Oslo  
Norvège  
Tél. +47 2204 2311, télécopie +47 2204 2518  
Mél. : [Dominique.Caugant@fhi.no](mailto:Dominique.Caugant@fhi.no)

#### **Centres for Disease Control and Prevention**

Meningitis and Special Pathogens Branch  
1600 Clifton Road, C-09  
Atlanta, GA 30333  
Etats-Unis d'Amérique  
Tél. +1 404 639 3158/4721, télécopie +1 404 639 0817  
Mél. : [BAP4@CDC.GOV](mailto:BAP4@CDC.GOV)

## Bibliographie et lectures complémentaires

- Cadoz M et al. Bacteriological, pharmacological and clinical comparison between amoxicillin and ceftriaxone in the treatment of 300 purulent meningitis. *Pathologie-biologie (Paris)*, 1982, 30:522–525.
- Campagne G et al. Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Niger, 1981–96. *Bulletin World Health Organization*, 1999, 77:499–508.
- Campbell JD et al. Invasive pneumococcal infections among hospitalized children in Bamako, Mali. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004, 23:642–649.
- Hodgson A et al. Survival and sequelae of meningococcal meningitis in Ghana. *International Journal of Epidemiology*, 2001, 30:1440–1446.
- Hohl P et al. Short course single daily ceftriaxone monotherapy for acute bacterial meningitis in children : results of a Swiss multicenter study. Part II: Bacteriological results. *Infection*, 1990, 18:78–82.
- Kumar P et al. Antibiotic therapy for bacterial meningitis in children in developing countries. *Weekly Epidemiological Record*, 1993, 71:183–188.
- Leimkugel J et al. An outbreak of serotype 1 *Streptococcus pneumoniae* meningitis in northern Ghana with features that are characteristic of *Neisseria meningitidis* meningitis epidemics. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192:192–199.
- Molyneux E et al. Acute bacterial meningitis in children admitted to the Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre, Malawi in 1996–97. *Tropical Medicine & International Health*, 1998, 3:610–618.
- Médecins sans Frontières. Médicaments essentiels : Guide pratique d'utilisation. 4th ed. Paris, Médecins sans Frontières, 2006.
- Nathan L et al. Ceftriaxone as effective as long-acting chloramphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomised non-inferiority study. *Lancet*, 2005, 366:308-313.
- Parent Du Chatelet I et al. Bacterial meningitis in Burkina Faso: surveillance using field-based polymerase chain reaction testing. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 40:17–25.
- Pecoul B et al. Long acting chloramphenicol versus intravenous ampicillin treatment of bacterial meningitis. *Lancet*, 1991, 338:862–866.
- Perrocheau A, Georges S, Laurent E. Epidémiologie des méningites bactériennes en France en 2002. *Revue du Praticien*, 2004, 54 : 945–950.
- Rey M et al. Le traitement minute de la méningite cérébrospinale épidémique par injection intramusculaire unique de chloramphénicol. *Médecine et maladies infectieuses*, 1976, 6 : 120–124.
- Schito GC, Keenan MH. Predicting the clinical efficacy of generic formulations of ceftriaxone. *Journal of Chemotherapy*, 2005, 17 Suppl 2:33–40.
- Tunkel AR et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1267–1284.

- Organisation mondiale de la Santé. Surveillance renforcée de la méningite à méningocoques en Afrique : trois années d'expérience. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2005, 80 : 313–320.
- Organisation mondiale de la Santé. Prise en charge de l'enfant atteint d'infection grave ou de malnutrition sévère. Directives de soins pour les centres de transfert de premier niveau dans les pays en développement. Genève, Organisation mondiale de la Santé, Département Santé et développement de l'enfant et de l'adolescent, 2000. Document non publié WHO/FCH/CH/001.
- Organisation mondiale de la Santé. Lutte contre les épidémies de méningite à méningocoques : guide pratique OMS. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (WHO/EMC/BAC/98.3).
- Formulaire modèle de l'OMS, 2004. Bibliothèque OMS pour les médicaments essentiels (disponible sur le site <http://mednet3.who.int/EMLib/wmf.aspx>).
- Yaro S et al. The epidemiology of Haemophilus influenzae type b meningitis in Burkina Faso. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:415–419.

## **Annexe 1**

### **Liste des experts**

Eric Bertherat, Alerte et action en cas d'épidémie et de pandémie, OMS, Suisse

Colin Block, Centre médical de l'Université hébraïque Hadassah, Jérusalem, Israël

Pascal Boisier, Centre de Recherche médicale et sanitaire, Niamey, Niger

Bernard Marcel Diop, Centre national hospitalo-universitaire de Fann, Dakar, Sénégal

Ali Djibo, Ministère de la Santé, Niamey, Niger

Mamoudou Haroouna Djingarey, Centre de surveillance pluripathologique de l'OMS, Ouagadougou, Burkina Faso

Florence Fermon, Médecins sans Frontières, Paris, France

Myriam Henkens, Médecins sans Frontières, Bruxelles, Belgique

Abraham Hodgson, Navrongo Health Research Centre, Navrongo, Ghana

Denis Kandolo, Centre de surveillance pluripathologique de l'OMS, Ouagadougou, Burkina Faso

Marc Morillon, Hôpital d'instruction des armées Laveran, Marseille, France

William Perea, Alerte et action en cas d'épidémie et de pandémie, OMS, Suisse

Muhamed-Kheir Taha, Institut Pasteur, Paris, France

Emmanuelle Varon, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France

### **Consultants de l'OMS**

Frédéric Pagès

Anne Perrocheau

## Annexe 2

### Informations complémentaires sur l'étiologie de la méningite dans la ceinture africaine de la méningite et sur la résistance aux antimicrobiens

#### Agents étiologiques

*Neisseria meningitidis* n'est pas le seul agent étiologique de la méningite bactérienne et bien d'autres espèces bactériennes peuvent être en cause, par exemple *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, des entérobactéries (par exemple *Salmonella* spp., *Escherichia coli*), et d'autres encore que l'on retrouve plus particulièrement chez les nouveau-nés (*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*). L'incidence et l'étiologie de la méningite bactérienne varient selon les conditions du moment (épidémiques ou non épidémiques) et les groupes d'âge touchés.

Un grand nombre d'études menées dans la ceinture africaine de la méningite au Burkina Faso, au Ghana, au Niger ou au Mali en situation non épidémique révèlent que les proportions respectives de cas dus aux agents étiologiques les plus courants s'établissent comme suit :

Agent étiologique	% de cas de méningite
<i>N. meningitidis</i>	37–52
<i>S. pneumoniae</i>	27–43
<i>H. influenzae</i>	5–31

De même, la proportion de cas de méningite bactérienne dus aux divers agents étiologiques diffère selon qu'il s'agit d'une zone épidémique ou d'une zone non épidémique. Au Niger, au cours de la saison épidémique 2006, *N. meningitidis* a été à l'origine de 95 % des cas dans les districts en épidémie ou les districts en alerte contre 59 % dans les districts non épidémiques. Dans ces derniers, un tiers des cas de méningite bactérienne était dû à *S. pneumoniae* ou à *H. influenzae*.

Des études récentes effectuées au Niger et au Ghana ont révélé que le taux d'incidence des infections à *S. pneumoniae* présente une évolution saisonnière analogue à celle que l'on observe dans le cas de la méningite à méningocoques, mais la proportion relative de cas imputables à *S. pneumoniae* reste la même en situation d'épidémie méningococcique.

#### Les causes de méningite bactérienne en fonction de l'âge

Au Niger, les enfants de moins d'un an ont représenté 43,9 % de l'ensemble des cas de méningite à pneumocoques, 25,6 % des cas étant d'un âge  $\leq 6$  mois et 12,5 % d'entre eux se produisant au cours des 3 premiers mois. Presque tous les cas (96,8 %) de méningite à *H. influenzae* se sont produits chez les enfants de moins de 5 ans, 92,9 % chez les moins de 2 ans et 84 % au cours de la première année.

Une enquête menée à Niamey (Niger) entre 1981 et 1996 sur 101 cas de méningite bactérienne touchant des nouveau-nés (<1 mois) a permis d'établir la répartition suivante par cause :

Agent étiologique	% de cas chez les nouveau-nés (<1 mois)
<i>S. pneumoniae</i>	33,7
Entérobactéries, y compris <i>Salmonella</i> spp.	15
<i>H. influenzae</i>	10
<i>N.meningitidis</i>	11
Streptocoques autres que <i>S. pneumoniae</i>	3

La relation qui s'observe entre les agents étiologiques de la méningite bactérienne et le groupe d'âge se retrouve également dans d'autres pays d'Afrique (à l'intérieur et à l'extérieur de la ceinture de la méningite).

### Taux de létalité de la méningite bactérienne dans la ceinture de la méningite

Quelques-unes des données disponibles sont récapitulées dans le tableau ci-dessous.

Agent étiologique	Période d'étude	Population étudiée	Taux de létalité (%)
<i>H. influenzae</i>	Niger, 1989–1996		43,3
	Niger, 2003–2006		33,3
<i>S. pneumoniae</i>	Analyse de la littérature (Perrocheau et al., 2004)		8–25
<i>S. pneumoniae</i>	Niger, 1981–1996		52,7
	Niger, 2003–2006		53,4
Toutes causes	Niger, 1981–1996	nouveau-nés	58

On ne dispose malheureusement pas d'informations complètes, principalement en raison de l'absence de données sur les cas qui établissent un lien entre les résultats des examens de laboratoire et l'issue de la maladie. Les résultats de laboratoire et les données épidémiologiques des districts peuvent toutefois être utilisés pour déterminer indirectement les taux de létalité selon le germe pathogène. Au Burkina Faso, par exemple, parmi les 12 districts qui ont franchi le seuil épidémique en 2003, les taux de létalité les plus élevés (14-26 %) ont été observés dans les districts où la proportion d'infections à *S. pneumoniae* était maximale comparativement à ceux où les taux de létalité étaient faibles (<10 %).

Les séquelles à long terme de la méningite à *S. pneumoniae* ne sont pas étudiées de façon satisfaisante en Afrique et il s'ensuit qu'elles sont souvent sous-estimées. Selon une récente étude effectuée en Angleterre, pas moins de 25 % des cas confirmés de méningite à *S. pneumoniae* comportent des séquelles.

### Résistance aux antimicrobiens

Pour un traitement précoce et efficace, il est capital de disposer d'informations sur la sensibilité aux antibiotiques.

### **Résistance au chloramphénicol**

En Afrique, la proportion de souches de *S. pneumoniae* présentant une moindre sensibilité au chloramphénicol oscille entre 0 et 13 %. On a montré que *H. influenzae* pouvait acquérir une résistance ; au Kenya, la sensibilité est passée de 100 % en 1994 à 28 % en 2002. Au Malawi et au Niger, 25 % des souches de *H. influenzae* étaient résistantes au chloramphénicol pendant les années 90. En ce qui concerne *N. meningitidis*, il n'a été fait état d'une résistance au chloramphénicol que chez les méningocoques du sérogroupe B qui sont peu courants dans la ceinture de la méningite.

L'utilisation systématique de chloramphénicol huileux en situation non épidémique quelle que soit l'étiologie de la maladie est certainement responsable pour une part des taux de létalité élevés qu'entraînent les infections à *S. pneumoniae* et à *H. influenzae*.

### **Résistance aux céphalosporines de troisième génération, y compris la ceftriaxone**

Une analyse de la littérature montre que des isollements cliniques de *S. pneumoniae* présentent indiscutablement une sensibilité réduite à des doses de 3 g de céphalosporine, mais cela n'a jamais été observé en Afrique dans le cas de *N. meningitidis* et de *H. influenzae*. Selon diverses études effectuées en Afrique, la proportion de pneumocoques présentant une moindre sensibilité aux céphalosporines de troisième génération va de 0 à 6,3 %. Même dans les régions les plus fortement touchées, cette proportion ne dépasse guère 5 à 6 %. Le sérotype 1 de *S. pneumoniae* qui sévit principalement dans les pays d'Afrique, et qui est responsable de l'augmentation de l'incidence de la méningite bactérienne au Ghana, ne possède guère de porteurs et, par voie de conséquence, il est moins exposé à la pression de sélection des antibiotiques et moins à même de devenir résistant. Néanmoins, le choix de la ceftriaxone pour le traitement en première intention de la méningite en période d'épidémie doit venir après la mise en place d'un système de surveillance capable de déceler toute augmentation sensible de la résistance.

Pour l'instant, le risque d'une extension de la résistance aux antibiotiques en Afrique, parallèlement au développement de l'utilisation de la ceftriaxone, est essentiellement limité à *S. pneumoniae*. Ce risque est plus élevé en cas de traitement par une dose unique. Si on a identifié *S. pneumoniae* ou que l'on soupçonne sa présence pour des raisons cliniques, un traitement de 5 jours par la ceftriaxone est nécessaire pour réduire le risque de sélection d'une souche résistante. Toutefois, en période d'épidémie, lorsque le germe de la méningite bactérienne le plus fréquent est *N. meningitidis*, c'est le traitement présomptif par une dose unique de ceftriaxone qui convient.

Lors d'une récente étude portant sur des formes galéniques génériques de ceftriaxone, Schito et Keenan (2005) ont montré qu'un certain nombre de ces produits se sont révélés moins à même que le produit original de Roche (Rocéphine) de satisfaire aux paramètres pharmacocinétiques /pharmacodynamiques requis pour un traitement satisfaisant des infections à *S. pneumoniae*. Il s'ensuit que certaines formes galéniques génériques de ceftriaxone pourraient accroître le risque d'échec clinique ou d'apparition d'isollements résistants. Il convient d'insister sur la nécessité de fournir des génériques de bonne qualité.

## **Annexe 3**

### **Organisation du système de surveillance élaboré par le MDSC**

Le Centre de surveillance pluripathologique de l'OMS à Ouagadougou (Burkina Faso) supervise l'application des procédures opérationnelles standard (POS) au niveau des pays et coordonne toutes les activités de surveillance de la méningite. Il s'agit notamment de la standardisation de la collecte des données, de l'analyse des données au niveau régional, de l'entreposage à l'avance de matériel de laboratoire dans les pays, de la formation du personnel de santé à différents niveaux, ainsi que de l'évaluation de l'état de préparation des pays.

Un bulletin hebdomadaire diffusé aux pays et aux partenaires fait la synthèse des résultats obtenus à partir des données épidémiologiques et des données de laboratoire. En outre, la circulation des souches des agents étiologiques est sous surveillance toute l'année avec l'appui technique des centres collaborateurs de l'OMS pour les méningocoques et dans le cadre d'une collaboration établie directement avec les laboratoires nationaux ou les instituts de recherche.

#### **Les objectifs du MDSC sont les suivants :**

- assurer la surveillance de la sensibilité aux antimicrobiens des bactéries responsables de la méningite ;
- établir un réseau de laboratoires nationaux de santé publique (LNSP) dans un certain nombre de pays ;
- offrir à certains laboratoires des moyens pour l'assurance de la qualité ainsi que des services de diagnostic.

#### **Le MDSC a élaboré des stratégies en vue :**

- d'harmoniser les techniques de diagnostic et de détection de la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries responsables de la méningite : des guides techniques ont été diffusés, on a organisé la formation dans les pays, des programmes d'assurance de la qualité sont en cours de mise en place avec pour idée maîtresse de confier l'assurance externe de la qualité à des laboratoires de référence ;
- de fournir les réactifs indispensables pour l'étude des flambées dans les pays ;
- d'inciter les LNSP à recueillir des données et des échantillons bactériologiques et à envoyer les germes pathogènes qu'ils ont isolés au MDSC aux fins d'analyse ;
- de coopérer avec les centres collaborateurs de l'OMS qui travaillent sur l'identification et la sensibilité des germes pathogènes et sur l'assurance de la qualité ;
- de veiller à faire remonter l'information à tous les participants et collaborateurs.

#### **Rôles des laboratoires nationaux, du laboratoire du MDSC et des centres collaborateurs de l'OMS :**

Les laboratoires nationaux de référence doivent recueillir les souches isolées sur les patients atteints de méningite bactérienne afin de procéder à une identification préliminaire (y compris la détermination du sérotype) et d'effectuer des tests de sensibilité aux antimicrobiens au moyen des techniques habituelles. Ils devraient envoyer au MDSC un échantillon représentatif de ces souches. A cet effet, les laboratoires nationaux de référence peuvent recevoir du MDSC l'aide dont ils ont besoin en matière de réactifs, de formation du personnel et de contrôle de qualité.

Le laboratoire du MDSC recueille les échantillons en provenance des pays aux fins d'analyse, de confirmation et d'identification des souches et en communique ensuite les résultats.

Les centres collaborateurs de l'OMS confirment l'identité des souches expédiées par le MDSC ou les pays, les caractérisent et déterminent les facteurs de résistance aux antibiotiques.

**Perspectives :**

Actuellement, quatre pays participent aux systèmes de surveillance élaborés par le MDSC : le Bénin, le Burkina Faso, le Mali et le Niger. La République centrafricaine et le Ghana rejoindront bientôt le réseau et, en 2007, ils seront suivis du Tchad, de l'Éthiopie et du Nigéria.