

Expansion clonale de *Neisseria meningitidis* W135. Implications épidémiologiques pour la ceinture africaine de la méningite.

I. Parent du Châtelet (1), J.-M. Alonso (2) & M.-K. Taha (2)

(1) Association pour la médecine préventive, Institut Pasteur, 25-28 rue du Dr Roux, 75724 Paris cedex 15, France.

(2) Unité des *Neisseria*, Institut Pasteur, 25-28 rue du Dr Roux, 75724 Paris cedex 15, France.

Journée en hommage au MG LAPEYSSONNIE, Le Pharo, Marseille, 20 mars 2002

Summary: Clonal expansion of *Neisseria meningitidis* W135. Epidemiological implications for the African meningitis belt.

Meningococcal meningitis occurs as large epidemics in the "African meningitis belt" described by L. LAPEYSSONNIE. *Neisseria meningitidis* serogroup A, clone III-I, was involved in recent epidemics and immunization with A and C vaccine was therefore adequate. However, we report here the emergence of a new clone of *N. meningitidis* of serogroup W135 during the 2001 epidemics in Niger and in Burkina Faso and discuss the implications of this new epidemiological feature for future surveillance and vaccine strategies.

Résumé :

De vastes épidémies de méningites dues aux méningocoques surviennent périodiquement dans les pays de la "ceinture africaine de la méningite" décrite par L. LAPEYSSONNIE. Les récentes épidémies sont dues à *Neisseria meningitidis* du sérotype A, clone III-I et, de ce fait, l'utilisation du vaccin divalent A et C était rationnelle. Cependant, lors de l'épidémie de 2001 au Niger et au Burkina Faso, nous avons détecté l'émergence du sérotype W135, ce qui pose des problèmes importants et nouveaux en termes de surveillance et de stratégies vaccinales.

meningococcal meningitis
epidemics
African meningitis belt

méningite méningococcique
épidémie
ceinture africaine de la méningite

Les méningites bactériennes aiguës de l'enfant et de l'adulte sévissent dans le monde entier et sont majoritairement dues à trois espèces bactériennes: *Neisseria meningitidis* le méningocoque, *Streptococcus pneumoniae* le pneumocoque et *Haemophilus influenzae* type b. Ce sont avant tout des pathogènes respiratoires, dont le seul réservoir connu est l'homme, le plus souvent porteur asymptomatique au sein de la flore commensale du tractus respiratoire supérieur. Leur transmission est aéroportée, à courte distance, de malade à sujet contact non immun, par les gouttelettes de Flüggé. Les facteurs qui conditionnent une infection invasive de l'hôte (bactériémie puis méningite) à partir du site primaire de colonisation inapparente des épithéliums respiratoires par *N. meningitidis*, en particulier, sont complexes. Ils impliquent à la fois des déterminants génétiques de la souche bactérienne - certains génotypes sont plus transmissibles (aptés à coloniser l'épithélium) ou plus invasifs (aptés à franchir les barrières épithéliales et endothéliales) - et des facteurs de susceptibilité de l'hôte porteur ou acquérant la souche bactérienne. Ces derniers peuvent être constitutifs (déficits en constituants du complexe d'attaque membranaire, MAC, du complément, de C5 à C9, altérations des récepteurs Fc RII des phagocytes, etc.) (15) ou

acquis (immunosuppression iatrogène, agressions de l'épithélium respiratoire par des polluants atmosphériques ou des infections à mycoplasmes ou des viroses respiratoires (1, 2, 6, 8, 16). Sur le plan épidémiologique, les méningites bactériennes aiguës surviennent le plus souvent sous la forme de cas sporadiques dus à des génotypes variés, ce qui suggère un rôle majeur des facteurs de susceptibilité de l'hôte plutôt que des déterminants bactériens. Cette situation est typiquement celle des pays médicalisés où l'incidence annuelle se maintient à moins de 1 cas pour 100 000 habitants. Elles peuvent également se manifester sous la forme d'épidémies. Celles-ci sont dues à la propagation d'un clone bactérien parmi une population non immunisée contre celui-ci. Les épidémies de méningites sont essentiellement dues à certains génotypes de *N. meningitidis*. Elles sévissent essentiellement et périodiquement dans des contrées sous-médicalisées telles que la "ceinture africaine de la méningite" qui couvre les pays du Sahel sub-saharien où l'incidence atteint ou dépasse 10/100 000, même en dehors des poussées épidémiques (9).

Les souches de *N. meningitidis* du sérotype A, clone III-I, sont incriminées dans des épidémies de méningites en Afrique sahéenne depuis 1988, après que ce clone ait été incriminé

dans l'épidémie de La Mecque de 1987 (5, 7, 9). Des souches de *N. meningitidis* du séro-groupe W135 ont été occasionnellement détectées en Afrique depuis 1982, mais ne présentaient aucun caractère épidémique. La première évidence du potentiel épidémique de *N. meningitidis* W135 est apparue en mars 2000, lorsque des pèlerins de La Mecque, vaccinés contre les méningocoques A & C, puis leurs contacts proches, non vaccinés, ont été atteints. Les souches W135 étaient de séro-type et sous-type 2a: P1-2,5, de séquence type ST-11, et s'apparentaient au complexe clonal ET-37 (11, 13).

Détection de cas de méningite à *N. meningitidis* W135 au décours de l'épidémie 2001, au Burkina Faso et au Niger

Au premier trimestre 2001, une épidémie de méningite entraînant une mortalité élevée touchait les pays du Sahel. Le Burkina Faso et le Niger étaient parmi les pays les plus gravement atteints par l'épidémie de méningite qui sévit de janvier à fin juin 2001, avec 13 039 cas, dont 1 813 mortels, et 7 906 cas, dont 595 mortels, respectivement (10). Une mission conjointe Association pour la médecine préventive/Institut Pasteur (AMP/IP), organisée en urgence du 17 au 23 avril 2001 au Burkina Faso et au Niger, a permis de collecter, en fin d'épidémie, 98 échantillons de patients souffrant de méningite. Les échantillons de liquide céphalo-rachidien (LCR) et de sérums ont été testés par PCR pour la détection d'ADN de *S. pneumoniae* (Sp) (4), de *N. meningitidis* (Nm) (12) ainsi que d'*H. influenzae* type b (Hib) (3). Les échantillons positifs pour Nm ont fait l'objet d'une caractérisation des gènes de capsule par PCR multiplex permettant de prédire les sérogroupes A, B, C, Y et W135 (12). Parmi les 58 échantillons du Burkina Faso, 32 (55 %) étaient positifs pour Nm, 4 pour Sp et 22 échantillons étaient négatifs pour les trois agents recherchés. Parmi les 40 échantillons du Niger, 31 (78 %) étaient positifs pour Nm, 3 pour Sp, 2 pour Hib et 4 échantillons furent négatifs. Parmi les 32 échantillons du Burkina Faso positifs pour Nm, 8 correspondaient au séro-groupe A, 12 au séro-groupe W135 et 2 au séro-groupe C. Parmi les 31 échantillons du Niger positifs par PCR pour Nm, l'amplification par PCR des gènes de capsule de Nm permit de détecter 16 sérogroupes A, 12 sérogroupes W135 et 1 séro-groupe C, alors que dans 2 échantillons le séro-groupe ne put pas être identifié.

Ainsi, parmi les échantillons positifs pour Nm pour lesquels le séro-groupe put être prédit, 38 % correspondaient au séro-groupe W135, 38 % au séro-groupe A et 5 % au séro-groupe C. De plus, 12 souches de *N. meningitidis* avaient été isolées d'autres échantillons de LCR (4 au Burkina Faso et 8 au Niger). Parmi les 4 souches du Burkina Faso, une seule était de formule antigénique A: 4: P1-9 alors que les 3 autres étaient W135: 2a: P1-2,5. Parmi les 8 souches du Niger, 7 étaient de formule antigénique A: 4: P1-9 et 1 était W135: 2a: P1-2,5 (14).

Cette enquête de terrain révélait donc l'implication du séro-groupe W135 en proportion équivalente à celle du séro-groupe A de *N. meningitidis* en situation épidémique, alors que la campagne de vaccination A & C était entreprise depuis plusieurs semaines. En outre, trois cas de méningite à pneumocoque et deux cas dus à *H. influenzae* b étaient également identifiés.

Les hypothèses pouvant expliquer cette possible "épidémisation" du W135 évoquent, comme dans le cas des souches W135 associées au pèlerinage de La Mecque de l'an 2000 avec lesquelles nous n'avons cependant pas d'évidence d'une similitude, un "shift" (glissement) antigénique en fin d'épidémie et/ou la sélection d'un variant d'échappement à la vaccination A & C.

Ce constat impose une surveillance exhaustive des agents étiologiques de méningites, pour pouvoir activer la préparation et l'utilisation du vaccin tétravalent A, C, Y, W135 pour prévenir les prochaines épidémies.

Références bibliographiques

1. ARSTENSTEIN MS, RUST JH, HUNTER DH, LANSON TH & BUESCHER EL - Acute respiratory disease and meningococcal infection in army recruits. *JAMA*, 1967, **201**, 1004-1008.
2. CARTWRIGHT KAV, JONES DM, SMITH AJ, STUART JM, KACZMARSKI EB & PALMER SR - Influenza A virus and meningococcal disease. *Lancet*, 1991, **338**, 554-557.
3. FALLA TJ, CROOK DWM, BROPHY LN, MASKELL D, KROLL JS & MOXON ER - PCR for capsular typing of *Haemophilus influenzae*. *J Clin Microbiol*, 1994, **32**, 2382-2386.
4. GARCIA P, GARCIA JL, GARCIA E & LOPEZ R - Nucleotide sequence and the expression of the pneumococcal autolysin gene from its own promoter in *Escherichia coli*. *Gene*, 1986, **43**, 265-272.
5. GUIBOURDENCHE M, HOIBY EA, RIOU JY, VARAINE F, JOGUET C & CAUGANT DA - Epidemics of serogroup A *Neisseria meningitidis* of subgroup III in Africa, 1989-1994. *Epidemiol Infect*, 1996, **116**, 115-120.
6. HUBERT B, WATIER L, GARNERIN P & RICHARDSON S - Meningococcal disease and influenza-like syndrome: a new approach to an old question. *J Infect Dis*, 1992, **166**, 542-545.
7. KWARA A, ADEGBOLA RA, CORRAH PT, WEBER M, ACHTMAN M *et al.* - Meningitis caused by a serogroup W135 clone of the ET-37 complex of *Neisseria meningitidis* in West Africa. *Trop Med Int Health*, 1998, **3**, 742-746.
8. MOORE PS, HIERHOLZER J, DEWITT W, GOUAN K, DJORE D *et al.* - Respiratory virus and mycoplasma as cofactors for epidemic group A meningococcal meningitis. *JAMA*, 1990, **264**, 1271-1275.
9. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE - *Control of epidemic meningococcal disease*. W.H.O practical guidelines. 2d edition, 1998, OMS, Genève.
10. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE - *Rel épidém hebd*, 2001, **76**, 281-288.
11. POPOVIC T, SACCHI CT, REEVES MW, WHITNEY AM, MAYER LW, *et al.* - *Neisseria meningitidis* serogroup W135 isolates from U.S. travelers returning from Hajj are associated with the ET-37 complex. *Emerg Infect Dis*, 2000, **6**, 10-11.
12. TAHA MK - Simultaneous approach for nonculture PCR-based identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol*, 2000, **38**, 855-857.
13. TAHA MK, ACHTMAN M, GREENWOOD B, RAMSAY M, FOX A *et al.* - Serogroup W135 meningococcal disease in travellers returning from the annual Hajj pilgrimage of 2000 and their contacts due to a clone of ET-37 complex. Implications for surveillance and vaccination. *Lancet*, 2000, **356**, 2159.
14. TAHA MK, PARENT DU CHATELET I, SCHLUMBERGER M, SANOU I, DJIBO S *et al.* - *Neisseria meningitidis* serogroup W135 and A were equally prevalent among meningitis cases occurring at the end of the 2001 epidemics in Burkina Faso and Niger. *J Clin Microbiol*, 2002, **40**, 1083-1084.
15. VAN DEUREN M, BRANDZAEG P & VAN DER MEER JWM - Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev*, 2000, **13**, 144-166.
16. YOUNG LS, LAFORCE JJ, HEAD JC, FEELEY JV & BENETT A - A simultaneous outbreak of meningococcal and influenza infections. *N Engl J Med*, 1979, **287**, 5-9.

Intervention en séance de M. REY :

Sachant les difficultés rencontrées pour contrôler les épidémies de méningite à méningocoques dans les pays de la ceinture africaine de la méningite, en appliquant la stratégie de lutte imposée par l'OMS et le CDC (vaccination de masse occasionnelle, en tant que réponse à une alerte), je me suis étonné d'entendre JM ALONSO émettre l'hypothèse qu'une survaccination contre la méningite par le polysaccharide AC de certaines populations

africaines aurait pu entraîner un glissement antigénique du séro-groupe C vers le séro-groupe émergent W135.

Est-ce un argument pour souhaiter que, dans un futur proche, nous puissions disposer en Afrique d'un vaccin quadrivalent, de préférence conjugué pour pouvoir être intégré dans le PEV, à condition qu'il ne soit pas onéreux ?

Réponse de J. M. ALONSO : Les épidémies de méningocoques (septicémies et méningites) sont dues à la propagation inter-humaine de souches clonales se répartissant dans un nombre restreint de génotypes (voir la communication de D. CAUGANT). Ces génotypes déterminent des phénotypes caractérisables par leur formule antigénique: séro-groupe, d'après les gènes polyosidiques de capsule, et sérotype et séro-sous type, d'après les antigènes protéiques de membrane externe. Ces structures de la surface bactérienne sont soumises à variation génique sous l'effet sélectif des anticorps (à spectre restreint à la capsule après vaccination; à spectre élargi aux immunogènes de surface après convalescence).

Les "vaccins polyosidiques" préparés par purification des antigènes de capsule induisent une réponse anticorps spécifique de la capsule, et seulement et strictement de celle-ci. La vaccination A + C induit donc des anticorps contre les sérogroupes A et C et non pas contre les autres sérogroupes ni contre les autres structures de surface de *Neisseria meningitidis*.

Le vaccin polyosidique A+C protège en principe pendant 4 ans. Or, des campagnes de vaccination annuelles ont été réalisées, notamment dans certaines régions du Burkina Faso, assurant indiscutablement des taux de protection élevés contre les méningocoques A et C, quelle que soit leur formule antigénique. Cette protection restreinte aux sérogroupes A et C offre à d'autres sérogroupes la possibilité de se répandre au sein

d'une population non immunisée pour occuper une niche écologique laissée libre.

Ainsi, une souche W135 (dont certains exemplaires avaient été isolés préalablement en Afrique, en dehors d'un contexte épidémique), dont les antigènes de capsule n'ont aucune réactivité croisée avec le A ou le C, a fort bien pu se répandre.

Alternativement, la souche W135:2a:P1-2,5 du complexe clonal ET-37, qui émerge depuis deux ans, pourrait résulter de la transformation génétique (*N. meningitidis* spontanément compétente à la transformation) d'une souche du même complexe clonal ET-37, de formule C:2a:P1-2,5 par les gènes codant la capsule W135 (à partir de l'ADN de souches W135 de différents sérotypes et sous-types, qui sont fréquentes chez les porteurs asymptomatiques) pour créer le variant W135:2a:P1-2,5*.

Il est bien entendu indispensable de vacciner contre le nouveau variant épidémique, qui représente un exemple unique d'échappement à la vaccination, et donc d'activer de toute urgence l'obtention de stocks du vaccin tétravalent A+C+Y+W135 qui existe déjà et est efficacement utilisé, pour protéger les populations exposées aux prochaines épidémies prédictibles, c'est-à-dire l'hiver-printemps 2002-2003 ! La question d'un conjugué n'est pas prioritaire à mon avis, du fait de l'urgence, d'une part, et du fait que nul ne peut garantir que le W135 ne soit pas lui même un jour remplacé par un autre variant antigénique.

*Un mécanisme analogue est invoqué pour expliquer l'émergence du W135 chez les pèlerins de La Mecque depuis 2000, en précisant cependant que les deux clones, bien que du même complexe clonal ET-37, ne sont pas identiques, d'après l'analyse de leur ADN en électrophorèse en champ pulsé.