

Ministère de l'Education  
Nationale

République du Mali

**Un Peuple – Un But – Une Foi**

Université de Bamako



**Faculté de Médecine de Pharmacie et d'OdontoStomatologie**

Année universitaire 2006-2007

N°.....

**Thèse**

EVALUATION DES TESTS RAPIDES  
DE DIAGNOSTIC DE LA MENINGITE A  
MENINGOCOQUE DANS LE SANG  
CAPILLAIRE ET LES URINES

**Présentée et soutenue publiquement le 15/03/ 2007  
devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et  
d'Odonto-stomatologie**

Par Mlle MOUTARI Aïchatou

**Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie  
(Diplôme d'Etat)**

**Jury**

Président : Pr. Moussa HARAMA

Membre : Pr. Ibrahim Izetiégouma MAIGA

Co directeur : Dr. Suzanne CHANTEAU

Directeur de thèse : Pr. Amadou DIALLO

# FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2006-2007

## ADMINISTRATION

DOYEN:

**Anatole TOUNKARA**  
Professeur

1<sup>er</sup> ASSESSEUR:

**Drissa DIALLO**  
MAITRE DE CONFERENCES AGREGÉ

2<sup>ème</sup> ASSESSEUR:

**Sékou SIDIBE**  
MAITRE DE CONFERENCES

SECRETARE PRINCIPAL:

**Yénimegue Albert DEMBELE**  
Professeur

AGENT COMPTABLE:

**Mme COULIBALY Fatoumata TALL**  
CONTROLEUR DES FINANCES

## **PROFESSEURS HONORAIRES**

Mr Alou BA

Ophtalmologie

Mr Bocar SALL

Orthopédie – Traumatologie - Secourisme

Mr Souleymane SANGARE

Pneumo-phtisiologie

Mr Yaya FOFANA

Hématologie

Mr Mamadou L. TRAORE

Chirurgie Générale

Mr Balla COULIBALY

Pédiatrie

Mr Mamadou DEMBELE

Chirurgie Générale

Mr Mamadou KOUMARE

Pharmacognosie

Mr Ali Nouhoum DIALLO

Médecine interne

Mr Aly GUINDO

Gastro-entérologie

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

### ▪ D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

#### 1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE

Chirurgie Générale

Mr Sambou SOUMARE

Chirurgie Générale

Mr Abdou Alassane TOURE

Orthopédie - Traumatologie, **Chef de D.E.R.**

Mr Kalilou OUATTARA

Urologie

Mr Amadou DOLO

Gynéco Obstétrique

Mr Alhousseini Ag MOHAMED

ORL

Mme SY Assitan SOW

Gynéco-Obstétrique

Mr Salif DIAKITE

Gynéco-Obstétrique

Mr Abdoulaye DIALLO

Anesthésie-Réanimation

#### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Abdoulaye DIALLO

Ophtalmologie

Mr Djibril SANGARE

Chirurgie Générale

Mr Abdel Kader TRAORE dit DIOP

Chirurgie Générale

Mr Gangaly DIALLO

Chirurgie Viscérale

Mr Mamadou TRAORE

Gynéco-Obstétrique

### 3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sekou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Tieman COULIBALY	Orthopédie-Traumatologie
Mme TRAORE J THOMAS	Ophtalmologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie

### 4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale
Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie-Réanimation
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale

### 5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Nouhoum ONGOÏBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie- Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophtalmologie
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie - Traumatologie
Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
Mr Mady MAKALOU	Orthopédie/ Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/ Obstétrique
Mme Djénéba DOUMBIA	Anesthésie / Réanimation
Mr Tiémoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Mohamed KEITA	ORL
Mr Bouraïma MAIGA	Gynécologie/ Obstétrique

#### ▪ D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

### 1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie-Mycologie
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie - <b>Chef de D.E.R.</b>
Mr Bakary M. CISSE	Biochimie
Mr Abdrahamane S. MAÏGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique

### 2. MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Flabou BOUGOUDOOGO	Bactériologie – Virologie
Mr Amagana DOLO	Parasitologie

### 3. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Mamadou KONE	Physiologie
Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sékou F. M. TRAORE	Entomologie médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie – Biologie Animale
Mr Ibrahim I. MAÏGA	Bactériologie – Virologie

### 4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Abdrahamane TOUNKARA	Biochimie
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie
Mr Bouréma KOURIBA	Immunologie
Mr Souleymane DIALLO	Bactériologie/ Virologie
Mr Cheick Bougadari TRAORE	Anatomie pathologie
Mr Lassana DOUMBIA	Chimie Organique
Mr Mounirou Baby	Hématologie
Mr Mahamadou A Théra	Parasitologie

### 5. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOKO	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Guimogo DOLO	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Abdoulaye TOURE	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Djbril SANGARE	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Mouctar DIALLO	Biologie/ Parasitologie
Mr Boubacar TRAORE	Immunologie
Mr Bocary Y Sacko	Biochimie

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

#### 1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAÏGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie- <b>Chef de D.E.R.</b>
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie-Hépatologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie

#### 2. MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne

#### 3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Sahare FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie

Mr Bougouzié SANOGO

Gastro-entérologie

#### 4. MAITRES ASSISTANTS

Mme Tatiana KEITA

Pédiatrie

Mme TRAORE Mariam SYLLA

Pédiatrie

Mr Adama D. KEITA

Radiologie

Mme SIDIBE Assa TRAORE

Endocrinologie

Mme Habibatou DIAWARA

Dermatologie

Mr Daouda K Minta

Maladies Infectieuses

#### 5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Kassoum SANOGO

Cardiologie

Mr Seydou DIAKITE

Cardiologie

Mr Mahamadou B. CISSE

Pédiatrie

Mr Arouna TOGORA

Psychiatrie

Mme Diarra Assétou SOUCKO

Médecine interne

Mr Boubacar TOGO

Pédiatrie

Mr Mahamadou TOURE

Radiologie

Mr Idrissa A. CISSE

Dermatologie

Mr Mamadou B. DIARRA

Cardiologie

Mr Anselme KONATE

Hépto-gastro-entérologie

Mr Moussa T. DIARRA

Hépto-gastro-entérologie

Mr Souleymane DIALLO

Pneumologie

Mr Souleymane COULIBALY

Psychologie

Mr Sounkalo DAO

Maladies infectieuses

Mr Cheick Oumar Guinto

Neurologie

### ▪ D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

#### 1. PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE

Toxicologie

Mr Gaoussou KANOUTE

Chimie Analytique **Chef de D.E.R**

#### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Drissa DIALLO

Matières médicales

Mr Ousmane DOUMBIA

Pharmacie Chimique

#### 3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum Haidara

Législation

Mr Elimane MARIKO

Pharmacologie

#### 4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Bénédict KOUMARE

Chimie analytique

Mr Alou KEITA

Galénique

Mr Ababacar I. MAÏGA

Toxicologie

Mr Yaya KANE

Galénique

Mne Rokia SANOGO

Pharmacognosie

#### 5. ASSISTANTS

Mr Saibou MAIGA

Législation

Mr Ousmane KOITA

Parasitologie Moléculaire

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

### **1. PROFESSEUR**

Mr Sidi Yaya SIMAGA  
Mr Sanoussi KONATE

Santé Publique **Chef de D.E.R**  
Santé Publique

### **2. MAÎTRE DE CONFERENCES AGREGÉ**

Mr Moussa A. MAÏGA

Santé Publique

### **3. MAÎTRES ASSISTANTS**

Mr Bocar G. TOURE  
Mr Adama DIAWARA  
Mr Hamadoun SANGHO  
Mr Massambou SACKO  
Mr Alassane A. DICKO

Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique

### **4. ASSISTANTS**

Mr Samba DIOP  
Mr Seydou DOUMBIA  
Mr Oumar THIÉRO

Anthropologie Médicale  
Epidémiologie  
Biostatistique

#### **▪ CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES**

Mr N'Golo DIARRA  
Mr Bouba DIARRA  
Mr Salikou SANOGO  
Mr Boubacar KANTE  
Mr Souleymane GUINDO  
Mme DEMBELE Sira DIARRA  
Mr Modibo DIARRA  
Mme MAÏGA Fatoumata SOKONA  
Mr Mahamadou TRAORE  
Mr Yaya COULIBALY  
Mr Lassine SIDIBE

Botanique  
Bactériologie  
Physique  
Galénique  
Gestion  
Mathématiques  
Nutrition  
Hygiène du Milieu  
Génétique  
Législation  
Chimie-Organique

#### **▪ ENSEIGNANTS EN MISSION**

Pr. Doudou BA  
Pr. Babacar FAYE  
Pr. Eric PICHARD  
Pr. Mounirou CISSE  
Pr. Amadou Papa DIOP

Bromatologie  
Pharmacodynamie  
Pathologie Infectieuse  
Hydrologie  
Biochimie

Au nom d'Allah le Tout Clément, le Très Miséricordieux, Lui qui a signé à toute chose un début et une fin,

Je dédie ce travail :

- A la mémoire de **ma grand-mère Hadjia Tchimari** et de **ma tante Hadiza BALLA**

J'aurai voulu de tout mon cœur que vous soyez auprès de moi dans ces moments d'intenses joies pour apprécier et les vivre aussi ; mais Dieu en a décidé autrement en vous arrachant très tôt à mon affection. Qu' Il vous accueille dans Son paradis.

Amen!

- **A mes pères :**

**Youssi MAMANE**

Pour tout ton appui, ton soutien et la patience manifestée à mon égard. En te dédiant cette thèse, j'espère te traduire par là toute ma reconnaissance.

**El hadj Moutari ABDOU**

Tu m'as appris que dans la vie il ne faut que compter sur soi-même.

Dans la dignité, tu as su inculquer à tes enfants le sens de l'abnégation au travail, la crainte de Dieu, le goût de la simplicité et de l'humilité. Reçois ce travail comme le résultat de la confiance que tu as placée en moi.

- **A ma mère Maïmouna BALLA et ma tante Rabi BALLA**

Vous m'avez donné le courage et l'amour du travail bien fait. Vous avez toujours été un exemple pour moi, ne reculant aucun sacrifice pour faire de moi une fille dont vous serez fières. Je ne saurai oublier les peines que vous avez dues surmonter en vue de m'assurer une bonne éducation et de m'encourager dans mes études. Vous avez été surtout les instigatrices de ce long parcours du combattant, me soutenant et m'encourageant dans tous mes efforts, afin que malgré toutes les difficultés, je ne puisse jamais céder devant l'adversité. Merci pour votre amour, votre soutien et pour toutes les prières adressées à mon endroit. Ce travail est le vôtre. Que Dieu vous donne longue vie pour qu'enfin vous puissiez goûter aux fruits de tant d'années de sacrifice.

**- A ma tante FOUMAKOYE Hadjia Aïchatou MOUTARI**

Je ne saurai comment t'exprimer ma gratitude et mon profond amour. Que Dieu t'accorde longue vie auprès de nous et que ce travail t'apporte satisfaction.

**- A mon oncle Issa BALLA et ses épouses Fassouma et Aïchatou**

Pour le soutien et l'amour que vous avez manifesté à mon égard, je vous en suis très reconnaissante.

**- A mes oncles Nourou ABDOU et Mahaman ABDOU**

Je ne trouverai jamais des mots pour vous exprimer ma reconnaissance. Votre souci constant pour ma réussite fait de vous des oncles exemplaires. Ce travail est le vôtre.

**- A mon oncle Amadou SABO**

Ce travail tant attendu est la réalisation de tes rêves. Qu'il te soit une source de réconfort.

**- A mes frères et sœurs**

Malgré la distance qui nous sépare, j'ai toujours bénéficié de votre aide morale et surtout de votre bonne compréhension. Votre assistance tout au long de ce difficile parcours m'a été d'un réconfort inoubliable. Que Dieu renforce nos liens et maintienne notre famille plus qu'hier unie. Ce travail est le vôtre.

**- A mon cousin MAHAMAN Balarabé Ibrahim**

Avec toute ma gratitude.

**- A mon pays le Niger**

Pour les sacrifices consentis pour l'éducation et la formation des enfants nigériens, je présente mon entière reconnaissance.

**- Au corps professoral de la FMPOS**

Pour l'enseignement reçu, je vous en suis très reconnaissante.

**- A mes tantes KAZIENDE Chéma et BADAMASSI Aïné**

Vous m'avez apportée chacune à sa façon beaucoup d'encouragements et un soutien moral très fort.

**- A El hadj Badamassi Serki SADA et sa famille**

Vous avez toujours été pour moi une vraie famille. Que Dieu vous paye.

**- Au Docteur AMADOU Moustapha**

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi.

**- A mes tutrices Maïmouna Salah DICKO, sa fille Kadidia TOURE et GOLOGO Aïssata**

Vous avez été pour moi une famille. Vos conseils et votre soutien ne m'ont jamais fait défaut tout au long de mon séjour au Mali. Veuillez trouver le témoignage de ma profonde gratitude.

**- A mes cousins Lawan SALISSOU, Lawan ABDOU Tito, Salissou ABDOU**

Vous avez beaucoup contribué dans la réalisation de ce travail. Trouvez l'expression de mon éternelle reconnaissance.

**- A mes cousines Aïchatou WAKILI, Rahila M MOUTARI, Adiza MOUTARI Tidjani, Mariama ABDOU Mato, Aïchatou BILANE, Fassouma ADAMOU**

Pour l'entente et la complicité.

**- A mes amies Fassouma SALIFOU et Françoise DEGAN Michel**

Plus que des amies, vous êtes des sœurs pour moi. Que Dieu nous donne le courage de consolider davantage ce lien qui nous unit depuis notre enfance.

**- A mon amie Nana Balkissa ALI et son époux Siradj IBRAH**

Pour avoir gardé contact avec ma famille malgré mon absence.

**- A mon ami ISSOUFOU Gonda**

Pour le soutien moral que tu n'as jamais cessé de m'apporter.

Ce travail est aussi le tien.

**- A mes amies Dr Walou, Sokhona, Absatou, Dr Dijé, Dr Arima, Zélika, Dr Saâdatou, Mamy**

Les moments agréables et difficiles que nous avons passés en terre malienne restent à jamais gravés dans ma mémoire.

**- A mes frères Dr GARBA M Nassirou, Moutari ADO, Moustapha NAFIOU, Rabé NEINO, Chaibou M SANI, Bachir G HALADOU, Issa HABOU, Dr Mahamadou IBRAH, Bassirou BABALE**

Mes premiers pas dans ce pays se sont faits en votre compagnie dans un climat d'hospitalité et de fraternité.

**- A mes sœurs Dr Fati OUSSEINI, Louma TCHOUGOUNE, Balkissa ISSA et Marie KATZELMA**

Pour votre solidarité et votre fraternité.

**- A tout le personnel du CERMES**

Pour l'accueil et les facilités qui m'ont été données lors de mon séjour au sein du service.

**- A Ramatou YAHAYA, et Sani HALADOU du CERMES**

Pour n'avoir ménagé aucun effort dans la réalisation de ce travail. Il est aussi le vôtre.

**- A tous les étudiants nigériens au Mali**

Pour l'accueil et la solidarité.

**- A mes camarades de la promotion Drissa DIALLO**

Bonne carrière!

**- A mes amis maliens, mauritaniens, burkinabés, centrafricains, béninois, congolais, gabonais, camerounais**

En souvenir des moments passés ensemble.

A tous mes proches pour leur soutien et leurs encouragements.

A notre juge et président du jury

**Professeur Moussa HARAMA**

Professeur chargé des cours et travaux pratiques de chimie organique et chimie analytique qualitative

Responsable de l'enseignement de chimie à la FMPOS

C'est un insigne honneur que vous nous faites, cher maître, en acceptant de présider le jury de ce travail.

Votre entière disponibilité, vos qualités humaines et scientifiques font de vous un maître exemplaire.

Veillez recevoir cher maître, l'expression de toute notre gratitude et de notre profond respect.

A notre maître et juge de travail

**Professeur Ibrahim Izétiégouma MAÏGA**

Maître de conférence agrégé en Bactériologie-virologie

Chef de service du laboratoire de Biologie médicale et d'hygiène hospitalière du CHU du Point G

Responsable de l'enseignement de la Bactériologie à la FMPOS

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail.

Votre abord facile, votre simplicité et votre modestie nous ont beaucoup séduit, faisant de vous une source d'inspiration à suivre.

Recevez ici cher maître, nos sincères remerciements et l'expression de notre grande estime.

A notre maître et directeur de thèse

**Professeur Amadou DIALLO**

Agrégé en Biologie animale

Vice recteur de l'université de Bamako

Professeur de Biologie à la FMPOS

Cher maître, nous vous remercions de la confiance que vous avez placée en nous en acceptant de travailler avec nous.

Votre immense expérience, la clarté et la qualité exceptionnelle de votre enseignement font de vous un grand maître dans l'art scientifique et une source d'inspiration pour nous.

Recevez cher maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et co-directeur de thèse

**Dr Suzanne CHANTEAU**

Docteur en Biologie, Directrice du CERMES

C'est avec une attention constante que vous avez suivi la progression de ce travail. Vous n'avez ménagé aucun effort pour assurer son bon déroulement.

Votre rigueur dans le travail, votre volonté de transmettre vos connaissances et vos expériences aux étudiants sont des qualités que nous nous efforcerons de garder.

Nous avons aussi témoigné avec beaucoup d'admiration vos qualités scientifiques pendant l'élaboration de ce travail.

Trouvez notre indéfectible attachement.

# SOMMAIRE

Page

**INTRODUCTION et OBJECTIFS**.....

**1.GENERALITES**.....

1.1.Définition.....

1.2.Historique.....

1.3. Physiopathologie.....

1.4. Epidémiologie.....

1.5.Etiologie.....

1.6. Facteurs déterminants.....

1.7. La méningite à méningocoque.....

**2.METHODOLOGIE**.....

2.1.Présentation du pays et cadre de l'étude.....

2.2.Matériels et méthode.....

**3. RESULTATS**.....

3.1. Caractéristiques de la population d'étude.....

3.2. Résultats du diagnostic de confirmation sur le LCR par les tests de référence.....

3.3. Résultats des tests de diagnostic rapide TDR.....

**4. DISCUSSION**.....

**5.CONCLUSION**.....

**6.RECOMMANDATIONS**.....

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**.....

**ANNEXES**

**RESUME**

**FICHE SIGNALETIQUE**

## LISTE SIGLES ET ABREVIATIONS

**µl** : Microlitre

**AcM** : Anticorps Monoclonal

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**CERMES** : Centre de Recherche Médicale et Sanitaire

**CHR** : Centre Hospitalier Régional

**Coll** : Collaborateurs

**CSI** : Centre de Santé Intégré

**ELIZA** : Enzyme Linked ImmunoSorbent Essay

**g** : Gramme

**g/l** : Gramme par Litre

**HD** : Hôpital de District

**IgG** : Immunoglobuline G

**Km** : Kilomètre

**Km<sup>2</sup>** : Kilomètre carré

**LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien

**LPS** : Lipopolysaccharide

**m** : Mètre

**MCSm** : Méningite Cérébrospinale à méningocoque

**mg** : Milligramme

**ml** : Millilitre

**mm<sup>3</sup>** : Millimètre cube

**mn** : Minute

**Nm, N. meningitidis** : *Neisseria meningitidis*

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PBS** : Phosphate Buffered Saline

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**pH** : Potentiel d'Hydrogène

**PIB** : Produit Intérieur Brut

**PS** : Polysaccharide

**TDR** : Test de Diagnostic Rapide

**Ti** : Trans isolate

**VPN** : Valeur Prédictive Négative

**VPP** : Valeur Prédictive Positive

## INTRODUCTION

La méningite à méningocoque (*Neisseria meningitidis*) ou méningite cérébro-spinale est une maladie à potentiel épidémique classée dans la catégorie des méningites bactériennes.

On estime qu'il existe à travers le monde environ 1 million de cas de méningite bactérienne chaque année, dont 135 000 cas sont mortels. Environ 500 000 de ces cas et 50 000 de ces décès sont imputables au méningocoque [37].

Le méningocoque reste une importante cause de morbidité et de mortalité en dépit de l'existence de traitements efficaces et des vaccins à base de polysides contre les sérogroupes A, C, W135 et Y.

Plus de 50 % des cas de méningite dans le monde sont rapportés dans la ceinture africaine de la méningite qui s'étend du Sénégal à l'Ethiopie (21 pays) avec un total de 250 millions de la population à risque [59]. Les épidémies de méningite à méningocoque constituent toujours un important défi de santé publique dans cette zone d'hyperendémie.

Au moins 13 sérogroupes de *N. meningitidis* (Nm) ont été identifiés sur la base de la spécificité chimique et immunologique de leur capsule polysaccharidique mais la plupart des épidémies sont causées par le méningocoque des sérogroupes A, B, C ou W135 [44,55]. En Afrique, le séro groupe A est le principal responsable des épidémies, mais le changement récent du modèle épidémiologique dû à l'émergence du séro groupe W135 comme une contrainte épidémique pose un souci particulier [34,56].

Le Niger, situé en plein cœur de la ceinture africaine de la méningite [26] est régulièrement frappé par des épidémies meurtrières. Il est l'un des pays qui rapportent les plus grands nombres des cas des méningites [8,17]. Chaque année, pendant la saison sèche, chaude et poussiéreuse entre janvier et mai, des épidémies localisées de méningite à méningocoque se produisent dans plusieurs zones tandis que les épidémies principales affectant le territoire entier éclatent à intervalles réguliers tous les 5-10 ans [10,17].

Contenir rapidement les épidémies et prendre en charge correctement les cas dépendent d'un diagnostic biologique précoce de l'agent pathogène responsable. Une surveillance épidémiologique active avec renforcement des capacités des laboratoires permet une détection rapide des épidémies, une identification du sérotype en cause, un choix de traitement adéquat et une sélection appropriée des vaccins afin de protéger la population et limiter la propagation de la maladie et de ses séquelles [39].

Les laboratoires fonctionnels sont hélas rares dans les pays de la ceinture de la méningite en dehors des capitales.

Les méthodes diagnostiques disponibles incluent la microscopie après coloration de Gram, l'agglutination par des particules de latex et la culture, considérée comme la méthode de référence (gold standard). L'obtention de souches de méningocoques permet d'effectuer des antibiogrammes, phénotypages et génotypages. Mais la culture n'est pas pratiquée dans les laboratoires de district et encore moins dans les centres de santé, par manque de ressources humaines et logistiques et en raison de la fragilité des méningocoques. Les tests d'agglutination jouent un rôle important dans la confirmation mais sont très chers et exigent des techniciens de laboratoire entraînés. La PCR multiplex fournit des données de sérotypes spécifiques mais actuellement, elle ne peut être employée que dans les laboratoires de référence par un personnel qualifié et des équipements modernes [14, 57].

Les tests rapides immunochromatographiques représentent aujourd'hui la solution la plus réaliste pour pallier les insuffisances de la biologie dans les pays de la ceinture africaine de la méningite. Ainsi de nouveaux tests de diagnostic de la méningite à méningocoque basés sur le principe de l'immunochromatographie avec des particules d'or colloïdal ont été développés à l'Institut Pasteur en collaboration avec le CERMES. Ils détectent l'antigène polysaccharidique spécifique des sérotypes A, C, W135 et Y.

Ces nouveaux tests simples et rapides à réaliser au chevet du malade ne nécessitent aucun appareillage et peuvent être utilisés même au niveau le plus périphérique.

Ils ont été validés sur des liquides céphalorachidiens (LCR) en conditions de laboratoire [13].

Le but de notre étude est d'évaluer ces tests de diagnostic rapide (TDR) dans le sang capillaire et les urines au cours d'une épidémie de méningite à méningocoque A au Niger.

## **OBJECTIFS**

**OBJECTIF GENERAL :** Evaluer les TDR de la méningite à méningocoque A dans le sang capillaire et les urines de patients suspects de méningite, au cours d'une épidémie de méningite à méningocoque A au Niger.

### **OBJECTIFS SPECIFIQUES :**

- Déterminer la sensibilité et la spécificité des TDR à partir de prélèvements de sang capillaire et des urines
- Suivre la cinétique de l'antigénémie et de l'antigénurie après traitement
- Comparer les résultats des TDR pratiqués sur le sang, les urines et le LCR.

## 1. GENERALITES

### 1.1. Définition

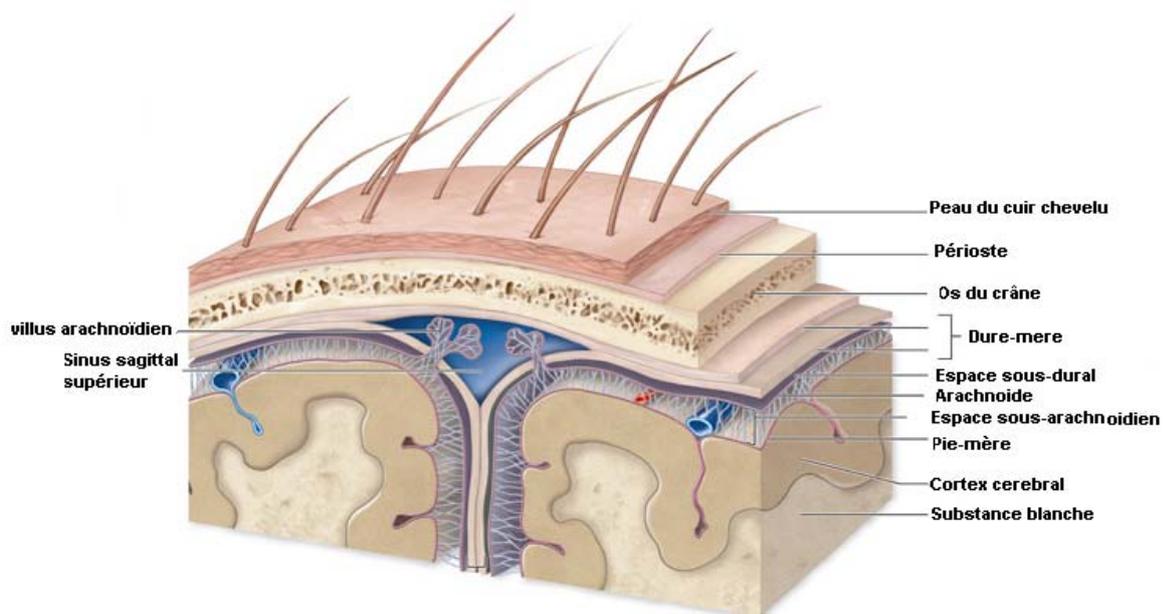
Les méningites bactériennes sont des infections des méninges et du liquide céphalo-rachidien (LCR) qui entourent le cerveau et la moelle épinière.

Les méninges (fig.1) sont des membranes qui séparent le système nerveux central de l'os qui l'entoure et dans lesquelles circule le liquide céphalo-rachidien. Ce sont de l'intérieur vers l'extérieur :

- **la dure mère** ou **parenchyméninge**, épaisse et fibreuse et dont le rôle est de protéger l'encéphale
- **la membrane arachnoïdienne**
- **la pie-mère** appelée **leptoméninge** est constituée d'une membrane très fine qui adhère à la surface du système nerveux directement.

Ces trois membranes délimitent trois espaces :

- **l'espace épi-dural** (autour de la dure-mère)
- **l'espace sous-dural** (entre la dure-mère et la membrane arachnoïdienne)
- **l'espace subarachnoïdien** (entre l'arachnoïde et la pie-mère). Le LCR pénètre dans cet espace par des petits orifices situés à l'endroit où le cerveau est rattaché au tronc cérébral.



**Figure 1: Anatomie des méninges [62]**

## 1.2. Historique [7]

Le mot "*méningite*" (du grec "Menix" : membrane) a été créé en 1803 par Herpin, Rilliet et Barthey. Ils séparent en 1843 les méningites purulentes qui sont celles causées par les bactéries.

Sous sa forme clinique la plus impressionnante, la méningite cérébro-spinale à méningocoque (MCSm) épidémique est connue depuis seulement deux siècles. La première épidémie de MCSm est celle décrite à Genève en 1805 par Mathey et Vieusseux et dès 1806, des épidémies semblables étaient signalées dans tous les pays de l'Europe et aux Etats-Unis.

En 1836 une épidémie survient dans les garnisons de Bayonne et de Dax. Dès cette époque, sur les seules données de la clinique et de l'épidémiologie, Tourdes avait mis l'accent sur l'unité des symptômes et avait évoqué l'existence d'un seul et même agent causal.

De 1837 à 1849 une deuxième vague s'abat sur la France, l'Algérie, l'Italie, la Grèce, le Danemark, l'Irlande et les Etats-Unis.

De 1854 à 1868 c'est au tour des pays nordiques (Suède, Norvège), de 1862 à 1868 celui de l'Allemagne et de l'Europe centrale.

De 1885 à 1895 la méningite sévit sous sa forme endémique en Europe, en Algérie, en Amérique et même aux Iles Fidji. C'est à Weischselbaum que revient le mérite de la découverte de cet agent causal : le méningocoque dont il a donné les principaux caractères bactériologiques en 1887 et qui fut nommé plus tard *Neisseria meningitidis*.

Peu après en 1889, Quincke introduisait la ponction lombaire dans la pratique. Plus tard en 1908 un sérum anti-méningococcique a été mis au point par Flexner et Jobling d'une part et Dopter à l'Institut Pasteur d'autre part.

L'avènement de la thérapie par les sulfamides (DOMAGK et TREFOMEL, 1935) a considérablement amélioré le pronostic de la méningite. Mais c'est surtout la découverte d'un antibiotique (Pénicilline) par Flemming en 1945 qui a apporté un appoint thérapeutique intéressant.

A partir de 1969 par la mise au point des vaccins polysaccharidiques le taux de mortalité de la méningite a fortement baissé [5].

### **1.3. Physiopathologie [23]**

Un prérequis nécessaire au déclenchement d'une méningite est la pénétration des bactéries dans le LCR par voie hématogène, avec franchissement secondaire de la barrière hémato-méningée [21]. La mise en évidence de la bactérie dans les hémocultures avant son apparition dans le LCR appuie cette hypothèse. Les arguments les plus convaincants en faveur d'une origine hématogène des méningites proviennent d'infections expérimentales chez le rat nouveau-né [32] et le singe Macaque [3].

Une fois entrée dans le LCR, la bactérie rencontre peu d'obstacles à son développement. En effet, les éléments responsables de la bactéricidie sérique font défaut dans le LCR car le complément y est quasiment absent même en cas de réaction inflammatoire méningée importante (dégradation in situ par des protéases leucocytaires). La concentration en immunoglobulines y est

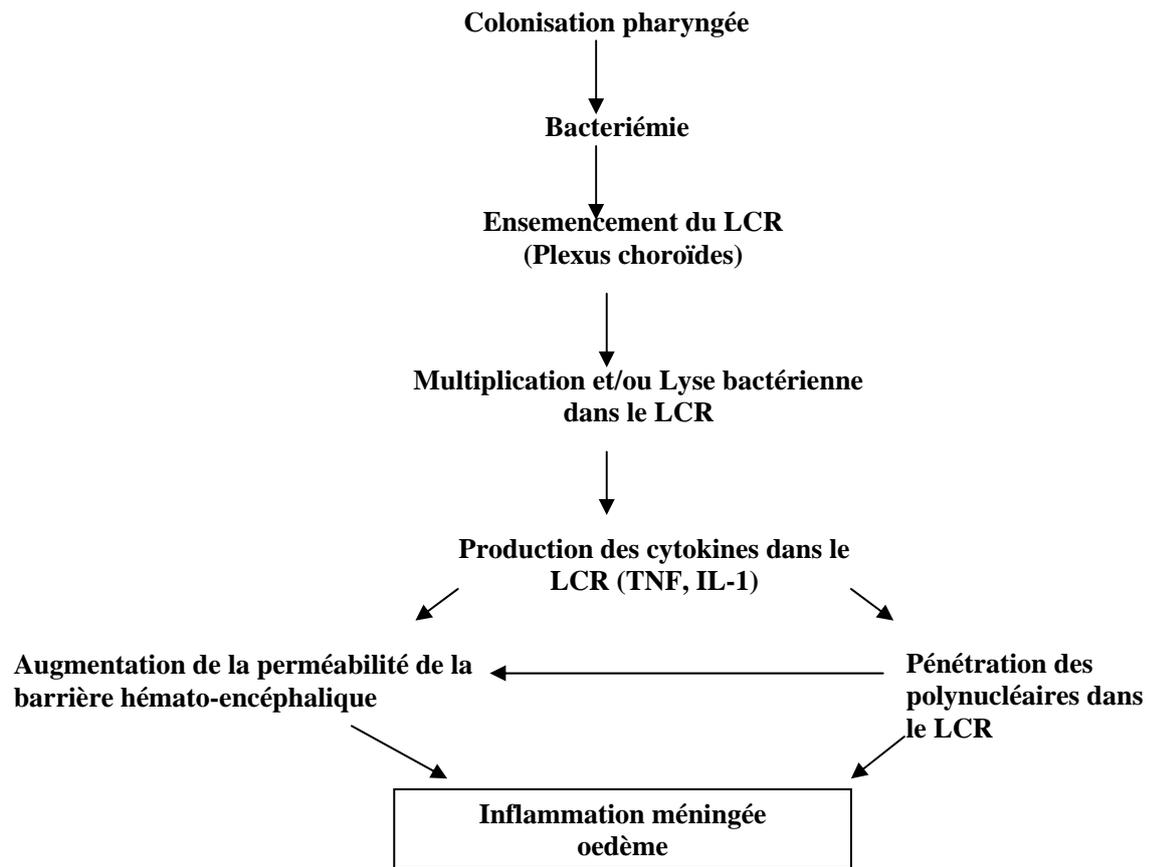
très basse par comparaison au sang. Ce déficit en anticorps et en complément contribue au faible pouvoir bactéricide du LCR.

La pénétration des bactéries dans le LCR provoque la production des cytokines qui conditionnent l'ensemble de la cascade physiologique. Cette production des cytokines précède l'apparition de l'exsudat inflammatoire. Des constatations expérimentales montrent que la production de ces cytokines dans le LCR est nécessaire au déclenchement de la méningite. L'injection intra-cisternale de LPS ou des certains composants de la paroi des bactéries Gram positif (peptidoglycane et acide teichoïque) a les mêmes effets que l'administration des bactéries vivantes. Ainsi donc la pauvreté en nutriments du LCR entraîne l'arrêt de la croissance bactérienne, expliquant la lyse bactérienne qui libère les composants bactériens nécessaires au déclenchement de l'exsudat inflammatoire.

L'afflux des polynucléaires dans le LCR est la première conséquence de la libération de cytokines.

La deuxième grande conséquence de la production des cytokines est une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique [47].

L'ensemble des événements survenant au cours d'une méningite bactérienne résulte d'une part de l'afflux des polynucléaires, et d'autre part de l'altération de la barrière hémato-encéphalique [60]. L'œdème cérébral qui se constitue progressivement au cours des méningites bactériennes est mixte : vasogénique (augmentation de perméabilité de la barrière) et interstitiel (diminution de la résorption du LCR au niveau des villosités arachnoïdiennes).



### Principales étapes de la physiopathologie des méningites bactériennes

#### 1.4. Epidémiologie

La méningite est la complication la plus fréquente de la méningococcémie.

C'est une affection cosmopolite qui sévit sur l'ensemble du globe sur un mode endémo-sporadique avec parfois des poussées épidémiques imprévisibles.

Sur le plan épidémiologique on distingue la méningite à méningocoque épidémique et les méningites endémo-sporadiques notamment les méningites à *Haemophilus influenzae b*, à pneumocoque et autres.

Les données épidémiologiques sur les méningites sont évolutives.

Tous les ans, on estime à environ un million le nombre de cas de méningite survenant dans le monde dont 200 000 sont fatals [38].

L'incidence des méningites varie considérablement d'un pays à l'autre selon le degré de développement, les conditions socio-économiques, l'âge et de nombreux autres facteurs, en particulier climatiques.

Dans les pays industrialisés les méningites affectent la population à un taux moyen de 5 à 10/100 000 habitants. La tranche d'âge la plus atteinte est la période néonatale, avec un taux d'incidence de 0,4/100 000 naissances, soit 2 à 10 % des infections néonatales [50].

Dans les pays en voie de développement, l'incidence des méningites est très différente de celle des pays industrialisés, puisque le taux d'incidence global peut être estimé à 50/100 000 habitants soit 10 fois plus que dans les pays industrialisés et peut atteindre 800 à 1000/100 000 habitants pendant les épidémies [5, 7].

Les plus grandes épidémies sont dues aux méningocoques et varient en fonction des régions géographiques. En Europe et en Amérique du Nord on rencontre les sérogroupes B et C ; les sérogroupes A, C et W135 en Afrique ; les sérogroupes A et C en Amérique du sud et en Asie [50]. Même en l'absence d'épidémie le nombre de cas de maladie méningococcique rapporté annuellement dans le monde dépasse les 500 000, et le taux global de décès est proche de 10 % [59]. La moitié de ces cas se produit dans la zone au sud du Sahara, identifiée comme la "ceinture de la méningite cérébro-spinale",

par Léon Lapeyssonnie [26]. Cette zone d'hyperendémie est caractérisée par un climat sahélien et des habitudes sociales particulières. Au cours de la saison chaude, entre janvier et avril, à cause des vents chargés de poussières et des infections des voies respiratoires supérieures contractées, l'immunité locale du pharynx est diminuée, augmentant ainsi le risque de méningite. Ces épidémies se produisent sur un mode cyclique.

En 1996, l'Afrique a été frappée par la flambée de méningite épidémique la plus importante jamais enregistrée, avec plus de 250 000 cas et 25 000 décès. Entre cette épidémie et 2002, 223 000 nouveaux cas de méningite à méningocoque ont été notifiés à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Les pays les plus touchés ont été le Burkina Faso, le Tchad, l'Ethiopie et le Niger.

Un total de 41930 cas de méningite et 3639 décès ont été signalés au Niger en 1995.

En 1996, plus de 150 000 cas avaient été recensés touchant surtout le Nigeria, le Burkina Faso, le Niger et le Mali.

En 1997, 66684 cas de MCS ont été rapportés en Afrique touchant essentiellement le Burkina Faso (22305 cas), le Ghana (19055 cas), le Mali (11226 cas), le Niger (4 910 cas) et le Togo (3 256 cas) [25].

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 qui sévit de janvier à fin juin 2001, avec 13039 cas, dont 1813 mortels, et 7906 cas, dont 595 mortels, respectivement [36].

En 2002, les flambées survenues au Burkina Faso, en Ethiopie et au Niger ont été responsables de près de 65 % du total des cas notifiés sur le continent africain. Durant cette épidémie, le Niger a enregistré 5761 cas dont 576 décès [46]. Environ 80 % de ces cas étaient dus au séro groupe W135 au Burkina Faso [43].

La ceinture africaine semble s'étendre vers le sud. En 2002, la région des Grands Lacs a été touchée par des flambées survenues dans des villages et des camps de réfugiés et ayant provoqué plus de 2200 cas dont 200 décès [35].

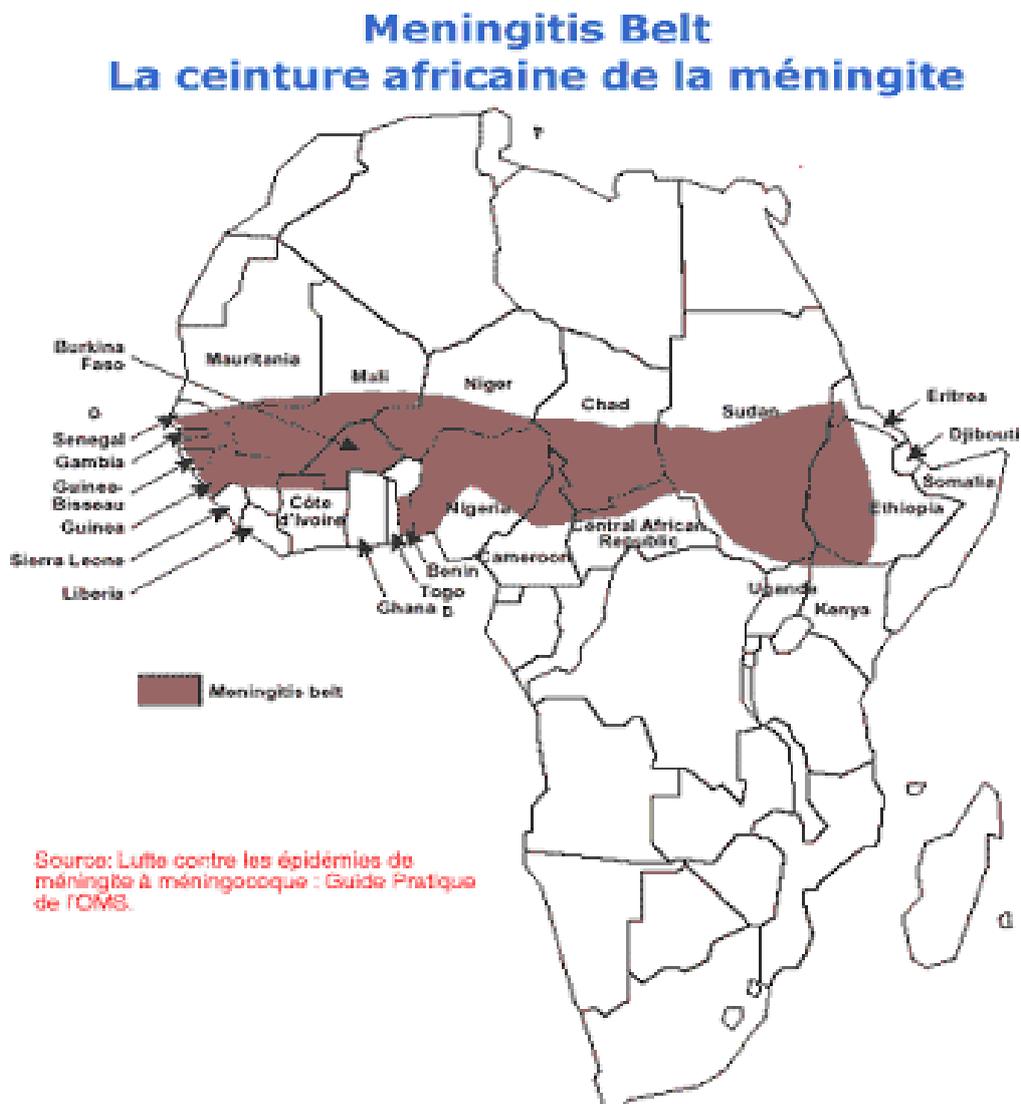


Figure 2 : Carte de la ceinture africaine de la méningite [64]

## **1.5. Etiologie [25, 29, 30, 41]**

### **1.5.1. *Neisseria meningitidis***

Isolé du LCR par WEISCHSELBAUM en 1887, *Neisseria meningitidis* est l'agent responsable de la méningite cérébro-spinale; on l'appelle aussi méningocoque. Il appartient à l'ordre des *Neisseriales*, à la famille des *Neisseriaceae* et au genre *Neisseria*. Le genre *Neisseria* comprend deux espèces pathogènes majeures responsables de maladies spécifiques, exclusivement chez l'homme : *N. gonorrhoeae* (gonocoque) et *N. meningitidis* (méningocoque).

On retrouve *N. meningitidis* chez le malade, le convalescent et le porteur sain (à l'état commensal sur la muqueuse rhinopharyngée). L'homme est le seul réservoir. On ne le rencontre ni dans la nature ni chez l'animal.

Il affecte surtout les enfants, les adolescents et les jeunes adultes.

### **1.5.2. *Streptococcus pneumoniae*.**

Diplocoque à Gram positif, lancéolé, encapsulé en forme de 8, *S. pneumoniae* a été décrit en 1881 par LOUIS PASTEUR et découvert en 1883 par TALAMAN.

Avant l'introduction du vaccin contre *H. influenzae*, le pneumocoque était la 3ème cause de méningite bactérienne chez l'enfant. Mais de nos jours il est devenu l'un des deux pathogènes (avec le méningocoque) les plus fréquemment impliqués dans les méningites chez l'enfant.

*S. pneumoniae* est surtout impliqué dans les méningites du nourrisson et du sujet âgé. Il est transmis par voie respiratoire.

### **1.5.3. *Haemophilus influenzae***

Découvert en 1890 par PFEIFFER, *H. influenzae* se présente sous forme de bâtonnets à Gram négatif, polymorphes, immobiles, capsulés ou non et non sporulés. C'est un germe très ségréatif, exclusivement rencontré chez l'enfant de 0 à 6 ans, avec en Afrique un pic chez les nourrissons. La plupart des méningites à *H. influenzae* sont dues au type b qui appartient à la flore

commensale des voies respiratoires de l'enfant et de l'adulte (Dabernat et Sanson-Le-Port, 1990) [15].

#### **1.5.4. Autres agents étiologiques [5, 7,30]**

##### **1.5.4.1. *Mycobacterium tuberculosis***

Le bacille de Koch (BK) ou *Mycobactérium tuberculosis* est un BAAR (bacille acido-alcoolo-résistant) qui se présente après la coloration de Ziehl-Neelsen sous forme des bâtonnets rouges, plus ou moins longs, droits ou légèrement incurvés.

Il est responsable de la méningite tuberculeuse qui frappe dans la majorité des cas, l'enfant entre 2 et 6 ans dans le semestre ou l'année qui suit le contact infectant. Le risque d'atteinte méningée est deux fois plus important chez les sujets immunodéprimés.

La coloration de Ziehl-Neelsen et une culture sur le milieu de LÖWENSTEIN-JENSEN permettent de poser le diagnostic.

##### **1.5.4.2. Enterobacteries**

Ce sont des bacilles à Gram négatif non sporulés, qui sont soit mobiles soit immobiles.

Les méningites à Entérobactéries affectent dans 70 % des cas le nourrisson et l'enfant avant un an.

*Escherichia coli* et *Salmonella enterica* sont les principales Entérobactéries incriminées dans la survenue des méningites purulentes.

##### **1.5.4.3. *Listeria monocytogenes***

Petit bacille Gram à positif, non capsulé, *L. monocytogenes* est un germe ubiquitaire responsable des méningites lymphocytaires.

Le réservoir de germes est le milieu extérieur où l'homme et l'animal se contaminent. L'infection se développe après inhalation ou ingestion des produits animaux ou de nourritures contaminés. Le portage du germe dans les voies génitales de la femme explique la transmission de la maladie de la mère à l'enfant au moment de l'accouchement.

*L. monocytogenes* est souvent en cause dans de nombreuses séries de méningites de l'adulte. La listériose affecte aussi les sujets de plus de 65 ans et les immunodéprimés.

#### **1.5.4.4. *Pseudomonas aeruginosa***

C'est un bacille Gram négatif très mobile, non sporulé, d'aspect très fin qui peut souvent causer des infections neuro-méningées.

#### **1.5.4.5. *Bacillus anthracis***

Encore appelé bacille du charbon, *B. anthracis* est un bacille à Gram positif, sporulé, immobile et de grande taille. La culture (facile sur milieu ordinaire), la morphologie, l'aspect des colonies et les caractères biochimiques permettent d'identifier le germe.

#### **1.5.4.6. *Streptocoque G***

La méningite à *Streptocoque G* est exclusivement rencontrée chez les bouchers. C'est la culture du LCR qui permet de poser le diagnostic.

### **1.6. Facteurs déterminants [61]**

Les facteurs de risque qui conditionnent la maladie et les épidémies sont encore mal élucidés. On pense néanmoins qu'une combinaison des facteurs favorables liés à l'environnement, à l'hôte et au germe (la réceptivité immunologique de la population, la saison sèche et le vent de sable, le bas niveau socio-économique, les infections aiguës des voies respiratoires, le portage pharyngé) est nécessaire pour la survenue d'une épidémie.

## 1.7. La méningite à méningocoque

### 1.7.1. L'agent étiologique : *N. meningitidis*

#### 1.7.1.1. Caractères bactériologiques

##### 1.7.1.1.1. Morphologie

Après coloration de Gram, les méningocoques apparaissent sous forme des diplocoques à Gram négatif de 0,6 à 0,8 micromètre disposés en "grain de café", parfois capsulés et en situation intraleucocytaire dans le liquide céphalo-rachidien purulent. Ils sont immobiles et non sporulés.

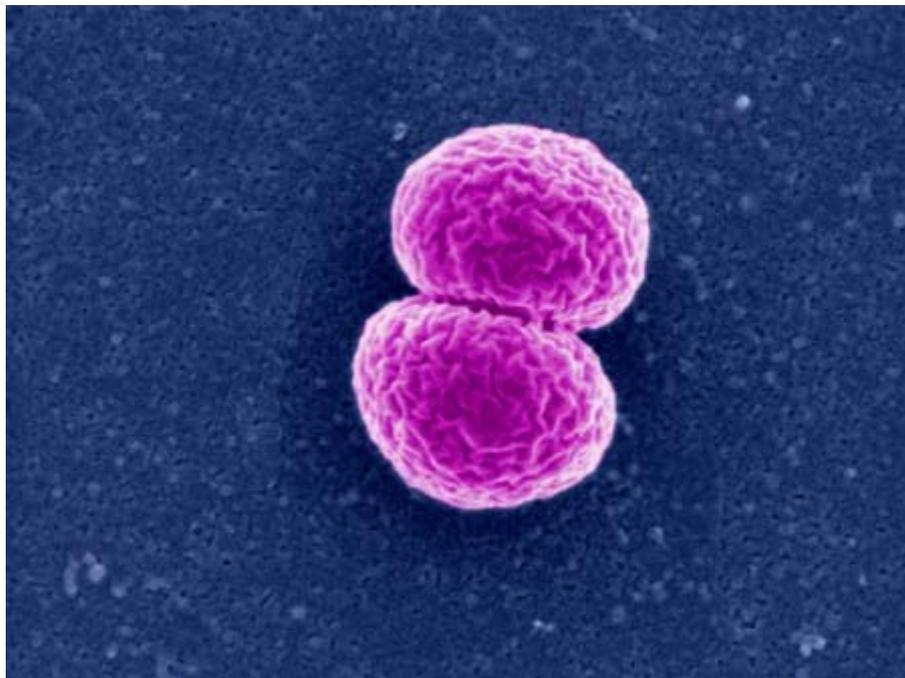


Figure 3 : Morphologie de *Neisseria meningitidis* [65]

#### 1.7.1.1.2. Sensibilité du germe

Le méningocoque est une bactérie fragile, craignant le froid et le chaud, les variations de pH, la dessiccation. Il ne survit que très peu de temps dans le milieu extérieur.

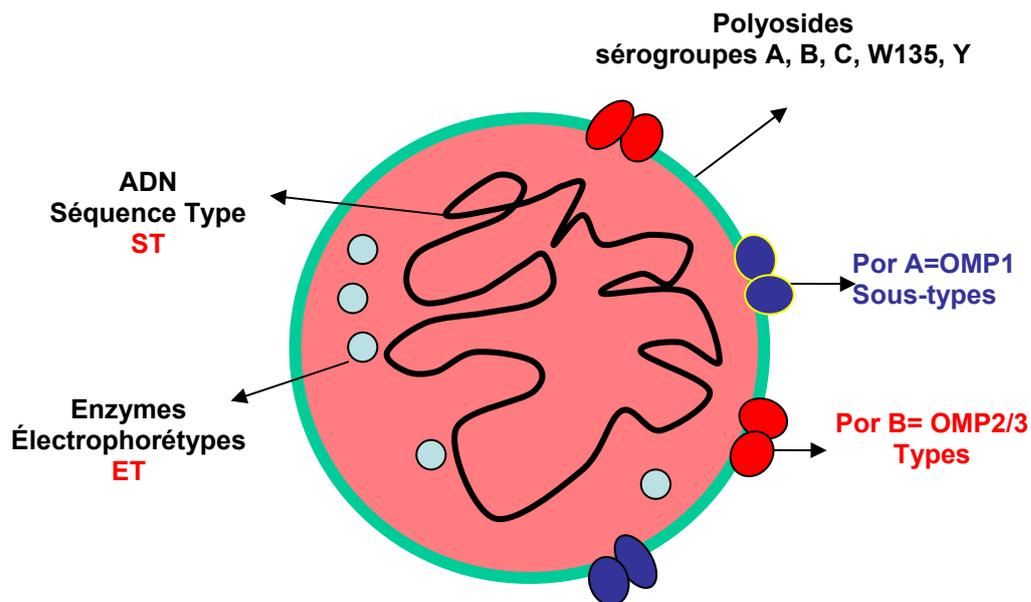
#### 1.7.1.1.3. Structure antigénique [19,34]

La paroi est l'élément intéressant de la structure du méningocoque. Elle porte des pili (ou fimbriae) qui interviennent dans l'adhésion aux cellules du rhinopharynx. Ses constituants majeurs sont surtout :

- **La capsule polysaccharidique** : elle est plus ou moins développée selon les souches. Ses antigènes sont le support de la classification en sérogroupes. Parmi les 13 sérogroupes reconnus actuellement (A,B,C,X,Y,Z,29E,W135,H,I,K,L et M), les sérogroupes A, B et C sont les plus souvent rencontrés dans les méningococcies. Les sérogroupes A et C sont les plus épidémiogènes et le séro groupe B provoque les infections les plus graves.

- **Le lipopolysaccharide (LPS)** : c'est l'endotoxine des bactéries à Gram négatif, située sur la face extérieure de la membrane externe et pouvant être libérée dans le milieu extérieur. Cette endotoxine est responsable des états de choc observés au cours des infections méningococciques graves.

- **Les protéines de la membrane externe (PME)**: au nombre de 5 ou 6, elles sont le support antigénique du sérotypage. Les PME de classe 2 et 3 définissent le sérotype et celle de classe 1, le sérosous-type. Ces protéines joueraient un rôle dans le franchissement de la barrière pharyngée et méningée.



**Figure 4 : Représentation schématique des structures antigéniques de *Neisseria meningitidis*. Localisation des marqueurs épidémiologiques. (P. Nicolas, 2005)**

#### 1.7.1.2. Caractères cultureux [46,49]

*N. meningitidis* se multiplie sur milieu ordinaire mais, il est préférable d'utiliser des milieux riches (la gélose au sang frais ou cuit ou le milieu MUELLER HINTON) que l'on peut rendre sélectifs par adjonction d'antibiotiques.

##### a) Conditions de culture

La croissance des cultures de *N. meningitidis* est optimale dans les conditions suivantes :

- Température optimale : 35-37 °C
- pH optimum : 7
- Atmosphère enrichie à 5-10 % de CO<sub>2</sub>
- Milieu de culture : Gélose au sang de mouton; Gélose chocolat + supplément polyvitaminique ; Milieu de MUELLER HINTON.
- Humidité.

## **b) Aspect des cultures**

*N. meningitidis* pousse mal sur milieu liquide, préfère les milieux solides. Sur gélose chocolat, les colonies ont environ 1 mm de diamètre au bout de 24 h à l'étuve à 37 °C ; elles sont arrondies, grisâtres, à bords réguliers et ont une surface lisse et brillante. Sur MUELLER HINTON, les colonies sont lisses et transparentes. *N. meningitidis* pousse mal sur gélose ordinaire.

### **1.7.1.3. Caractères biochimiques**

Le méningocoque est un aérobie strict, oxydase positive, capable d'utiliser le glucose et le maltose mais n'utilise ni le saccharose ni le fructose. Il est aussi gammaglutamyltransférase positive.

### **1.7.1.4. Pouvoir pathogène**

Le méningocoque est un parasite strict de l'homme et la contamination est interhumaine. La transmission est aérogène à courte distance (moins d'un mètre) du fait de la fragilité du germe dans l'atmosphère [54].

Son habitat est le rhinopharynx où il vit à l'état de portage. Sa présence à ce niveau peut être asymptomatique (porteur sain) ou au contraire se manifester par une rhinopharyngite. Cependant, dans certains cas et pour des raisons qu'on ignore, il manifeste son pouvoir pathogène en provoquant les deux manifestations suivantes d'ailleurs souvent associées : la méningite et la septicémie.

#### **1.7.1.4.1. Manifestations cliniques [4, 20,27]**

##### **1.7.1.4.1.1. La méningite de l'adulte**

Elle ne pose pas de véritable problème de diagnostic.

La période d'invasion est insidieuse, brève, avec parfois une rhino-pharyngite banale. Le début est brutal, marqué par un malaise général accompagné de fièvre à 39-40 °C, des céphalées intenses avec parfois des nausées et des vomissements.

L'examen du malade à ce début va montrer une raideur de la nuque, une ébauche du signe de Kernig.

La ponction lombaire pratiquée devant ce tableau clinique oriente le diagnostic. Le LCR est louche, hypertendu ou quelquefois limpide.

A la période d'état, c'est-à-dire au deuxième ou troisième jour de la maladie, le diagnostic de la méningite est évident.

Le syndrome méningé est franc et se caractérise par des céphalées violentes, frontales ou occipitales arrachant le plus souvent des gémissements au malade. Les vomissements deviennent moins fréquents et l'examen clinique est difficile à réaliser du fait de l'hyperesthésie cutanée. On constate une raideur de la nuque, le signe de Kernig (impossibilité d'obtenir l'extension de la jambe sur la cuisse chez le malade assis ou couché) et le signe de Brudzinsky (flexion passive du genou lors de la flexion forcée de la nuque).

Le syndrome infectieux se traduit par une fièvre élevée variable et instable. L'herpès est fréquent et siège le plus souvent à la face.

La numération des éléments figurés du sang montrera une hyperleucocytose avec polynucléose à neutrophiles.

Les autres signes cutanés (purpura, érythème), les arthrites indiquent une association septicémie, infection méningée.

La ponction lombaire pratiquée à cette période ramène un LCR trouble, hypertendu et confirme ainsi le diagnostic de méningite purulente dont la nature étiologique sera précisée par les examens biologiques.

#### **1.7.1.4.1.2. La méningite du nourrisson**

La méningite du nourrisson revêt un tableau clinique différent de celui qu'on peut retrouver chez l'adulte ou le grand enfant, avec des signes souvent atypiques.

Le début est parfois brutal mais peut être insidieux. Il est marqué par une fièvre à 38-39 °C et un tableau clinique résumé par une altération de l'état général, des vomissements, une diarrhée évoquant une gastro-entérite.

Des convulsions ou un déficit moteur peuvent marquer le début de la maladie.

Le plafonnement du regard est évocateur de la méningite du nourrisson mais c'est un signe inconstant. Le bombement de la fontanelle est également très évocateur mais peut manquer en cas de déshydratation.

L'examen clinique mettra en évidence soit une raideur de la nuque soit, au contraire, une nuque molle.

La méningite doit être évoquée au moindre doute chez tout nourrisson fébrile présentant des manifestations neurologiques. Seule la ponction lombaire orientera le diagnostic.

#### **1.7.1.4.2. Les méningococcémies**

La méningococcémie a un début toujours brutal marqué par une fièvre à 39-40 °C continue ou intermittente, associant un malaise général, des céphalées, des troubles digestifs et des douleurs abdominales.

L'éruption purpurique est un signe évocateur d'une méningococcémie. De forme irrégulière souvent étoilée et dure au toucher, elle apparaît sur tout le corps.

Le pouls est rapide, un collapsus s'installe rapidement, le malade est anxieux, agité ou comateux. A ce stade la ponction lombaire ramène un LCR clair ou légèrement trouble dont l'examen direct retrouve très souvent le méningocoque. L'hémoculture à ce stade est rarement positive.

L'évolution des méningococcémies est mauvaise. En l'absence de traitement, le malade meurt dans un tableau de détresse respiratoire et de choc cardiogénique.

## **1.7.2. Le diagnostic [12, 22, 25,38, 46]**

### **1.7.2.1. Diagnostic clinique**

Dans sa forme typique, la méningite réalise un syndrome méningé associant céphalées violentes généralisées, vomissements, raideur de la nuque, signe de Kernig et signe de Brudzinsky. L'existence de fièvre et de frissons oriente vers une origine infectieuse.

Ce syndrome méningé est la présentation la plus classique. Il faut savoir évoquer le diagnostic de méningite devant bien d'autres tableaux cliniques, purpura survenant dans un contexte fébrile faisant redouter un purpura fulminans, qui bien que typique des méningococcémies, peut également être observé avec d'autres germes chez les sujets immunodéficients, splénectomisés, drépanocytaires, troubles de la conscience ou syndrome confusionnel survenant en contexte fébrile ; diarrhées fébriles, surtout chez le nouveau-né et le nourrisson.

Chez le nourrisson fébrile, algique, geignard et supportant mal les manipulations, on recherchera un bombement de la fontanelle antérieure et une hypotonie axiale qui remplace souvent à cet âge la douleur rachidienne.

Enfin certaines méningites font suite à des infections locales de la sphère ORL, notamment les méningites à pneumocoque qui dans 30 % des cas, sont associées à une otite.

### **1.7.2.2. Diagnostic biologique**

Il est fondé sur la présence de la bactérie dans le LCR, le sang ou tout autre prélèvement biologique.

#### **1.7.2.2.1. Examen macroscopique**

Il s'agit d'apprécier l'aspect du LCR à l'œil nu. Le LCR normal est clair et limpide comme de « l'eau de roche ». En cas de méningite purulente, il est louche ou trouble.

**NB :** Le LCR peut être clair au début de la méningite, ou après un traitement antibiotique précoce (méningite décapitée) ou dans le cas d'une septicémie à méningocoque.

#### **1.7.2.2.2. Examen microscopique**

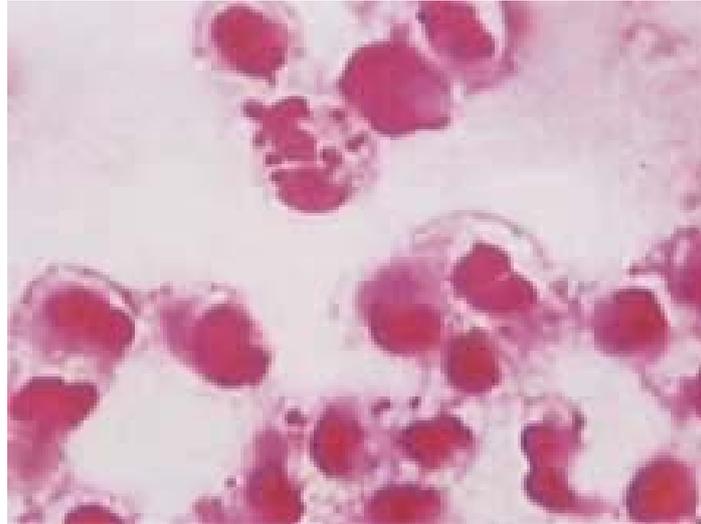
Il comprend plusieurs étapes:

- La numération des éléments à la cellule de Malassez ou de Nageotte. Le LCR normal contient moins de 2 à 3 leucocytes par  $\text{mm}^3$  ; en cas de méningite, il peut en contenir  $1000/\text{mm}^3$  et même plus.

- La formule leucocytaire : elle est faite sur le culot de centrifugation d'environ 1ml de LCR à 2000 tours/mn pendant 5 mn. Le surnageant est conservé pour la recherche des antigènes solubles par agglutination au latex. A partir du culot de centrifugation, on réalise un frottis sur lame qui, après séchage et fixation sera coloré au MAY GRUNWALD GIEMSA ou au bleu de méthylène.

La formule leucocytaire montre 90 à 95 % de polynucléaires neutrophiles et 5 à 10 % de lymphocytes.

- L'examen après coloration de Gram : comme dans le cas de la formule leucocytaire, on réalise à partir du culot de centrifugation, un frottis sur lame qui après séchage et fixation sera coloré par la méthode de Gram. L'examen de ce frottis coloré au microscope montre la présence de diplocoques à Gram négatif intra et extracellulaires.



**Figure 5 : *Neisseria meningitidis* après coloration de Gram [63]**

#### **1.7.2.2.3. Examen biochimique**

Il comporte une mesure du taux de glucose (glycorachie) et d'albumine (albuminorachie), la première étant typiquement abaissée au cours des méningites bactériennes et la seconde classiquement supérieure à 1g/l, contre des valeurs normales comprises entre 0,3 et 0,5 g/l.

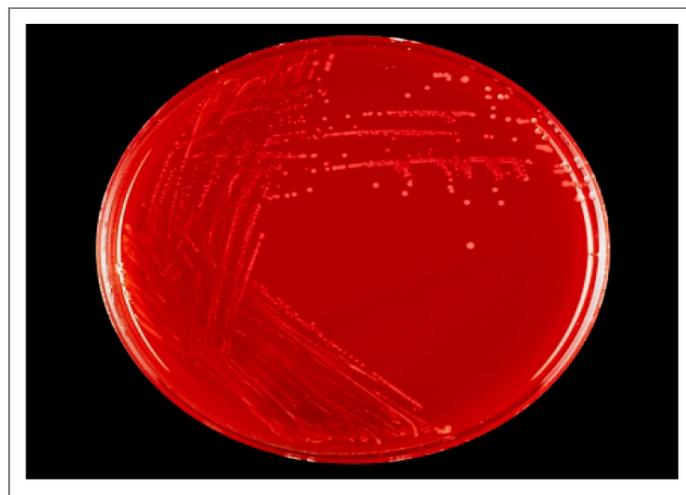
#### **1.7.2.2.4. Examen bactériologique**

Il est fondamental pour confirmer le diagnostic par isolement du germe et choisir grâce à un antibiogramme un traitement adapté au germe isolé. Cet examen bactériologique consiste en une coloration de Gram et une coloration au bleu de méthylène, et une mise en culture afin d'isoler le germe et de faire un antibiogramme. Il est possible de rechercher d'éventuels antigènes solubles qui sont le témoin indirect de la présence de bactéries, aussi bien dans le LCR que dans le sang et dans les urines. Cette recherche présente une grande valeur lorsqu'elle est positive, en particulier en cas de méningite décapitée par un traitement antibiotique antérieur au prélèvement.

#### 1.7.2.2.4.1. Culture

Une à deux gouttes de LCR total est ensemencée sur gélose chocolat enrichie de supplément vitaminique (ou sur gélose MUELLER HINTON) coulée en boîte de Pétri ou en tubes à essai.

Les milieux ainsi ensemencés sont mis à incuber à l'étuve à 36-37 °C dans une atmosphère enrichie à 5-10 % de CO<sub>2</sub>. Au bout de 18 à 24 heures, apparaissent sur les milieux de culture, des colonies caractéristiques du méningocoque. Ces colonies sont ensuite soumises à une identification.



**Figure 6 : *N. meningitidis* : Ensemencement en stries et aspect des colonies sur gélose au sang [66]**

#### 1.7.2.2.4.2. Identification

Un grand nombre de germes présentant les mêmes caractéristiques peuvent causer les méningites purulentes. Il est donc nécessaire de procéder à une identification précise du germe responsable.

L'identification est fondée sur les caractères morphologiques (aspect des colonies, morphologie au Gram), biochimiques (oxydase +, catalase +, +, maltose +, saccharose -, lactose -, nitrates -) et sur les caractères antigéniques des bactéries.

#### **1.7.2.2.4.3. Recherche d'antigènes solubles**

Les antigènes solubles sont des exo-antigènes polysaccharidiques originaires de la paroi ou de la capsule du méningocoque libérés dans le milieu biologique.

La détection des antigènes solubles est également utilisée dans le diagnostic sans culture des infections à méningocoque. Cette recherche est réalisée à l'aide des préparations d'anticorps dirigés contre les antigènes polysaccharidiques de capsules couplés à des billes de latex. Elle peut être effectuée dans le LCR, le sang et les urines.

#### **1.7.2.2.5. PCR**

C'est une technique biomoléculaire permettant un diagnostic quasi certain et sans culture.

Elle est basée sur l'amplification génique. Elle permet d'amplifier spécifiquement un fragment d'ADN dans un prélèvement biologique donné (sang, LCR, urine, liquide articulaire...). Le produit de cette amplification (l'amplicon) peut être visualisé après électrophorèse sur gel d'agarose.

La PCR permet de détecter de l'ADN bactérien même lorsque les bactéries sont mortes. Elle permet l'identification de *N. meningitidis* par l'amplification du gène *crgA*, *S. pneumoniae* par le gène *lytA* et *H. influenzae* par le gène *bexA*. Si le diagnostic est positif pour *N. meningitidis*, une 2<sup>ème</sup> PCR est réalisée pour identifier les sérogroupes B, C, Y/W135 par amplification du gène *siaD* et le séro groupe A par amplification du gène *mynB*. S'il est positif en Y/W135, une 3<sup>ème</sup> PCR confirmative différencie les deux sérogroupes.

Dans le cas où la première étape est positive en *H. influenzae*, une PCR de recherche est réalisée pour identifier le type b.

Les difficultés de cette technique sont : une contamination exogène des prélèvements (donnant des faux positifs) et la présence des DNases, enzymes détruisant l'ADN (donnant des faux négatifs).

Les approches de diagnostic par PCR doivent non seulement détecter la présence de l'ADN de *N. meningitidis* (diagnostic étiologique) mais également

identifier le sérotype et même vérifier l'appartenance des souches à un même génotype, lors des cas groupés [53].

### **1.7.3. Traitement [5,25]**

Le traitement antibiotique est essentiel ; il doit être combiné à un traitement symptomatique.

Il a pour but de stériliser, le plus rapidement possible, le foyer infectieux afin de réduire le risque de mortalité et des séquelles neurologiques et sensorielles. Le traitement antibiotique doit être bactéricide car, à la différence du sérum, le LCR ne possède pas de capacité de bactéricidie naturelle et ne peut donc s'opposer à la pénétration et à la multiplication des bactéries. En effet, l'activité des macrophages, des anticorps et du complément y est fortement réduite (SCHELD et SANDE, 1983) [51].

Les antibiotiques utilisés dans le traitement de la méningite sont choisis en fonction de leur bonne diffusion dans le LCR. Dans les épidémies africaines on a recours au chloramphénicol huileux à dose unique répétée 48 heures plus tard si l'état du malade ne s'améliore pas. D'autres antibiotiques tels que l'ampicilline et les céphalosporines de 3ème génération sont aussi utilisés.

La contagiosité étant modérée et disparaissant rapidement sous traitement antibiotique, l'isolement des malades n'est pas nécessaire ; de même, le germe étant très fragile dans le milieu ambiant, il n'y a pas lieu de désinfecter les locaux, les vêtements et les objets.

#### **1.7.4. Prévention [5,39]**

##### **1.7.4.1. La vaccination**

Quatre antigènes polysaccharidiques spécifiques sont actuellement disponibles, relevant des sérogroupes A, C, Y, W135. Ils sont distribués sous forme lyophilisée, et sont injectés par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Il existe un vaccin bivalent A-C, un vaccin trivalent A-C-W135 et un vaccin quadrivalent A-C-Y-W135.

Ces vaccins qui sont des polysides capsulaires induisent une réponse immunitaire thymo-indépendante variable avec l'âge. Chez les adultes et les enfants de plus de 4 ans, une dose unique induit en une dizaine de jours, une ascension rapide et une protection dans plus de 85 % des cas. La protection dure de 1 à 5 ans. La réponse est beaucoup plus faible chez les nourrissons et les jeunes enfants. Ainsi, les vaccins polysaccharidiques méningococciques ne sont pas utilisés en routine au cours de la première enfance. Cependant, le vaccin du séro groupe A est plus immunologique que ceux des autres sérogroupes et il peut induire un taux d'anticorps appréciable même chez le nourrisson de 3 mois.

Ces vaccins sont habituellement bien tolérés, mais ils peuvent entraîner des réactions secondaires mineures (à type de douleurs et infiltration locales, fièvres, malaises) chez 10 à 20 % des vaccinés, 2 à 3 jours après la vaccination.

Des nouveaux vaccins contre le méningocoque sont à l'étude. Des vaccins du séro groupe B, contenant une protéine membranaire externe, ont été développés et testés au Brésil, au Chili, à Cuba, en Islande, et en Norvège.

Des vaccins conjugués A et C (combinant le polysaccharide avec une protéine porteuse) sont en cours d'investigation clinique en Afrique, en Europe et aux Etats-Unis. Contrairement aux vaccins polysaccharidiques, ils induisent une mémoire immunologique et une réponse chez tous les sujets vaccinés, même les nourrissons. De plus, ils sembleraient enrayer le portage rhino-pharyngé (Poolman 1994) [45]. Si ces résultats se confirmaient, cette

gamme de vaccins permettra d'intégrer la vaccination méningococcique dans le calendrier infantile du programme élargi de vaccination (PEV), dans les zones à haut risque de méningite à méningocoque.

#### **1.7.4.2. La chimioprophylaxie**

Le but de la chimioprophylaxie est de prévenir les cas secondaires en éliminant le portage nasopharyngé. Elle doit, pour être efficace, être prise en route dans les 48 heures suivant le diagnostic. Elle ne peut éradiquer le portage nasopharyngé que si les antibiotiques systémiques sont utilisés. L'antibiotique de choix est la Rifampicine administrée en deux jours. La Ciprofloxacine et la Ceftriaxone sont des alternatives efficaces.

#### **1.7.5. La surveillance microbiologique [38]**

La surveillance épidémiologique a pour but principal d'alerter les autorités sanitaires nationales de la surveillance d'une épidémie et de leur fournir les informations nécessaires pour prendre les mesures d'urgence. A plus long terme, les investigations épidémiques devraient permettre d'anticiper les risques d'épidémies et prévoir leur diffusion.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) préconise une stratégie basée sur :

- Une surveillance des principales souches de Nm associées aux épidémies par une surveillance longitudinale (sur toute la durée de l'épidémie) et une surveillance transversale.
- Une surveillance des souches de Nm à l'origine de la méningite endémique.

Au Niger, du fait de la fragilité des germes en cause au cours des méningites, la surveillance a longtemps été confinée à la ville de Niamey, la capitale.

Depuis la création d'un laboratoire de biologie moléculaire au CERMES et l'utilisation en routine de la technique PCR pour le diagnostic des méningites, la surveillance est effective sur une grande partie du territoire. Les LCR sont conservés à -20 °C ou à défaut à + 4 °C et collectés périodiquement dans une zone correspondant théoriquement à 45 % de la population du pays. Des

moyens de circonstances sont utilisés pour la collecte des échantillons prélevés dans les régions éloignées de la capitale.

La surveillance microbiologique intensive demeure une nécessité impérieuse pour identifier rapidement le sérotype de *N. meningitidis* à l'origine de toute épidémie et pour orienter efficacement le choix du vaccin adapté pour la riposte. La mise en place d'un réseau de laboratoires pour le diagnostic étiologique des méningites bactériennes dans les différentes régions permettrait d'élargir la surveillance au niveau national.

Ces épidémies de méningites peuvent atteindre des proportions énormes, voire 100 à 800 cas pour 100 000 habitants. Dans certaines communautés fermées elles atteignent 1 cas pour 100, tout cela malgré la surveillance et la lutte contre les méningites.

L'OMS a institué une méthode qui utilise des taux d'incidence basés sur la population générale permettant de déterminer le seuil épidémique de la maladie.

Les différents seuils sont définis comme suit :

**Dans les zones à forte densité de population**

- Seuil d'alerte : 5 cas/100 000
- Seuil d'épidémie : 10 cas/100 000
- Seuil de flambée épidémique : 15 cas/100 000

**Dans les zones à faible densité de population < 30 000 habitants**

- Seuil d'alerte : 2 cas
- Seuil épidémique : 5 cas (ou doublement des cas par rapport à la même période de référence).

## 2. METHODOLOGIE

### 2.1. Présentation du pays et cadre de l'étude

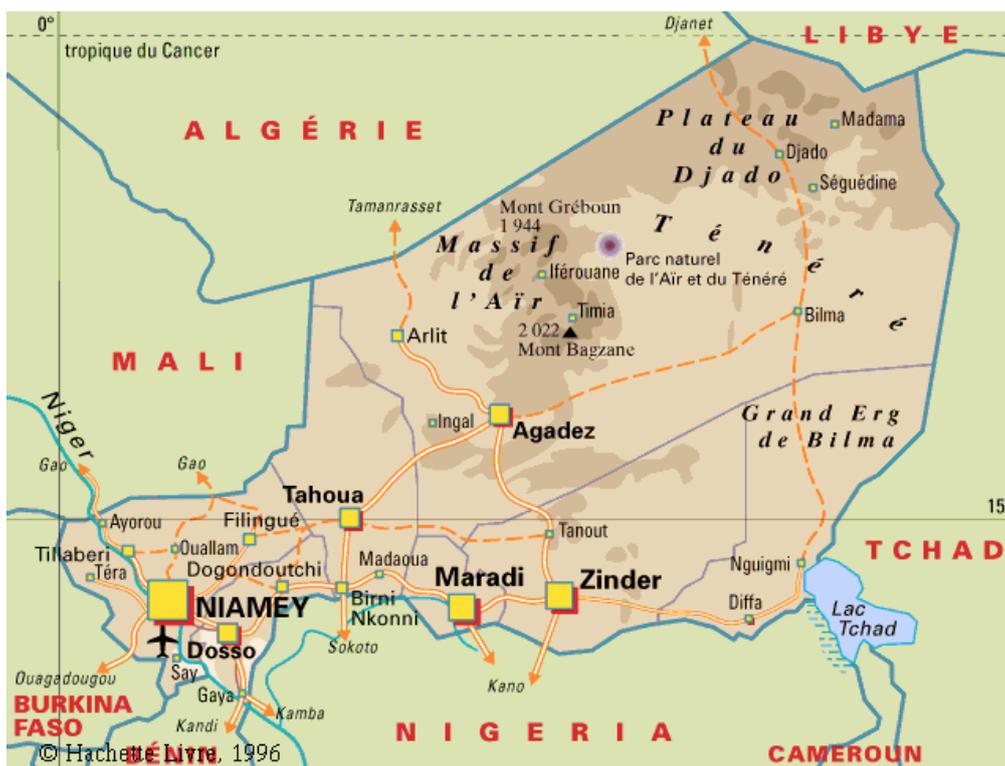
#### 2.1.1. Le pays de l'étude : Le Niger

##### 2.1.1.1. Situation géographique

Situé en Afrique occidentale entre les parallèles 11°37' et 23°33' de latitude nord d'une part, et les méridiens 16° de longitude est et 0°06' de longitude ouest d'autre part, Le Niger s'étend sur 1.267.000 km<sup>2</sup>. Il est le plus vaste des pays de l'Afrique occidentale et se classe 6<sup>ème</sup> à l'échelle continentale (après le Soudan, l'Algérie, le Congo, la Libye et le Tchad).

Le Niger est un pays enclavé. Sa frontière la plus méridionale est à plus de 600 km de la mer (Golfe de Guinée).

Il est limité par le Burkina Faso et le Mali à l'ouest, l'Algérie et la Libye au nord, le Tchad à l'est, le Nigeria et le Bénin au sud.



Source : [www.mpl.ird.fr](http://www.mpl.ird.fr)

Figure 7: Situation géographique du Niger

### **2.1.1.2. Relief**

Le Niger se présente comme une vaste pénéplaine ancienne dont l'altitude moyenne est de 350 m. Trois grandes zones le partagent :

- Le Niger méridional : c'est une bande de 1300 km de long qui suit la frontière du Nigeria jusqu'au Mali. Sa largeur ne dépasse pas 200 km (N'guigmi, Tanout, Tahoua, Mali). C'est la partie la moins aride du territoire national.
- L'Aïr : c'est un massif montagneux au nord-ouest du pays, étendu sur 300 km du nord au sud et 200 km d'est en ouest. Le point culminant de l'Aïr est situé dans le massif du Greboun (1944 m).
- Le Ténéré : il constitue la plus grande partie du nord-est du pays. C'est une plaine sableuse hyperaride qui se termine à l'est par les falaises de Kaouar et au nord par les plateaux du Djado et du Mangueni.

### **2.1.1.3. Climat**

Situé dans une des régions les plus chaudes et les plus ensoleillées de la terre, le Niger est doté d'un climat essentiellement désertique et extrêmement sec.

On y distingue trois régimes climatiques : le régime aride saharien au nord, le régime de transition sahélo-tropical de la région de l'Aïr et le régime sahélien au sud.

Le climat est caractérisé par trois saisons :

- la saison froide d'octobre à février
- la saison chaude de mars à mai : Températures moyennes dépassant les 40°C
- la saison des pluies de juin à septembre : chaleur humide, sans air, difficile à supporter.

#### **2.1.1.4. Hydrographie**

Le réseau hydrographique est pauvre du fait de l'aridité qui règne sur la majeure partie du pays. Il comprend :

- le fleuve Niger, 3<sup>ème</sup> grand fleuve d'Afrique, long de 4200 km dont 500 km au Niger
- Les affluents : Tapoa, Mékrou, Sirba, Dargol, Gorouol, Goroubi, Diamangou etc...
- des lacs, cours d'eau et mares : lac Tchad, Komadougou Yobé, mare de Madarounfa, d'Abalac et Guidimouni etc...
- d'importantes ressources en eau souterraines avec une véritable mais profonde nappe souterraine dans le nord du pays.

#### **2.1.1.5. Population**

En 2005, la population du Niger est estimée à 12,5 millions d'habitants, en augmentation annuelle de 3,4 % environ. L'espérance de vie à la naissance est de 48 ans. Le nombre d'enfants par femme est passé de 7,4 à 8 aujourd'hui, ce qui constitue un record mondial. La densité est de 8,7 habitants/km<sup>2</sup>.

La population, urbaine à 21 %, en grande partie musulmane (98 %) se répartie inégalement sur le territoire (90 % habitent dans le sud agricole). Elle est très jeune (50 % ont moins de 15 ans).

Huit groupes ethniques vivent au Niger : les Haoussas (53,4 %), les Djerma-Sonraïs (21,2 %), les Touaregs (10,4 %), les Peuls (9,4 %), les Béri-béri (Kanuris 4,4 %), les Arabes, Toubous et Gourmantchés (1,2 %).

Les principales langues parlées sont le Haoussa et le Djerma-Sonraï. Le français est la langue officielle.

#### **2.1.1.6. Division administrative**

L'organisation administrative comprend 8 régions (Agadès, Diffa, Dosso, Maradi, Niamey-communauté urbaine, Tahoua, Tillabéry et Zinder) et 37 départements.

36 arrondissements se subdivisent pour leur part en cantons (210) et communes (256) regroupant plusieurs villages. Les villages au nombre de 11 000 environ sont les unités de base de la structure administrative.

#### **2.1.1.7. Santé**

La situation sanitaire du Niger est des plus précaires. Plus d'un nigérien sur deux n'a pas accès aux services de santé en raison de son coût (63 % de la population vivent en dessous du seuil de pauvreté et 34 % en dessous du seuil d'extrême pauvreté) et de sa sous-capacité structurelle.

Le taux de mortalité maternelle est de 700 décès pour 100 000 naissances et celui de mortalité infantile de 123 ‰. La couverture vaccinale est de moins de 20 % et 40 % des enfants souffrent de malnutrition chronique.

Il existe actuellement 3 médecins et 11 infirmières pour 100 000 habitants, 1 pharmacien pour 200 000 habitants. Ces statistiques sont inférieures à la moyenne des pays d'Afrique et parmi les plus faibles du monde.

Le système de santé comprend 3 niveaux: central, intermédiaire et périphérique. Les structures de soins se répartissent suivant cette logique :

- un niveau national avec 3 hôpitaux nationaux au niveau central (Hôpitaux nationaux de Niamey, Lamordé et Zinder)
- 5 centres hospitaliers régionaux au niveau intermédiaire
- 42 hôpitaux de district associés à 417 centres de santé intégrés (CSI) au niveau périphérique.

#### **2.1.1.8. Education**

Le Niger est l'un des pays au plus faible taux de scolarisation dans le monde.

La moyenne nationale est de 34 % en 2002. Les disparités en matière d'accès aux services éducatifs de base sont très contrastées entre les régions et également entre filles et garçons. Le taux brut de scolarisation en milieu urbain est de

51,5 % contre 28,1 % en milieu rural et est plus élevé chez les garçons (50,1 %) que pour les filles (33,3 %). Les inégalités entre filles et garçons

s'accroissent dans le secondaire, et plus encore à mesure qu'on avance vers les études supérieures.

Le taux d'analphabétisme s'élève à 83 % parmi les adultes.

#### **2.1.1.9. Economie**

L'agriculture et l'élevage constituent les principales activités économiques du pays.

Comme dans de nombreux pays pauvres, le secteur primaire contribue pour près de 39 % dans le PIB et occupe près de 90 % de la main-d'œuvre disponible. Le Niger est le 3<sup>ème</sup> producteur mondial du mil qui fournit les ¾ des céréales.

Les principales cultures vivrières sont le mil, le sorgho, le riz, le maïs, la patate douce, mais aussi on trouve un peu de coton, d'arachide et d'oignon pour l'exportation.

Dans les zones arides, l'élevage surtout ovin et caprin, avec 11 millions de têtes, constitue l'activité primordiale comptant pour 15 % dans le PIB.

#### **2.1.2. Le cadre de l'étude**

##### **2.1.2.1. Présentation du CERMES**

Le CERMES (Centre de Recherche Médicale et Sanitaire) était un institut de recherche dépendant de l'O.C.C.G.E. (Organisation de Coordination et de Coopération pour la lutte contre les Grandes Endémies), organisation inter-étatique qui regroupait huit pays d'Afrique de l'ouest (Bénin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Mali, Mauritanie, Niger, Sénégal, Togo).

Résultant du transfert de deux laboratoires du centre Muraz de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso), le CERMES a été créé en 1977 et a ouvert ses portes à Niamey au Niger en 1980.

En deux décennies, le CERMES a acquis une réputation internationale. Cet établissement est devenu centre collaborateur OMS pour la recherche et la lutte contre les schistosomiasés depuis 1991. En décembre 2000, suite à la dissolution de l'O.C.C.G.E, le CERMES est devenu un établissement nigérien.

Le 28 mai 2002, les textes créant le nouveau CERMES en tant qu'établissement public à caractère scientifique, culturel et technique (EPSCT) ont été adoptés par l'Assemblée Nationale.

La "renaissance" du CERMES correspond à un grand besoin au Niger car, actuellement, aucune structure n'a les capacités biologiques de diagnostic, d'expertise ou d'évaluation des problèmes de santé publique.

Aujourd'hui, le CERMES se doit d'une part de pallier la défaillance générale des laboratoires de biologie médicale et d'autre part d'entreprendre des recherches dans deux domaines de santé très préoccupants pour le pays, les méningites et le paludisme.

Bien que l'adhésion du CERMES au Réseau International des Instituts Pasteurs et Instituts associés (RIPIA) se soit réalisée lentement, le CERMES a acquis une renommée internationale.

Le CERMES a pour missions :

- La recherche fondamentale, appliquée et opérationnelle dans le domaine médical et sanitaire
- L'appui aux institutions et services nationaux et éventuellement à tout autre Etat, pour tout ce qui concerne la biologie médicale et la santé publique.
- L'expertise des risques et l'évaluation du programme de lutte contre les endémies
- La formation des cadres sanitaires nationaux ou étrangers.

Pour assurer ses missions, il dispose de plusieurs unités de recherches :

- L'unité de biologie
- L'unité de parasitologie
- L'unité d'épidémiologie
- L'unité du système d'information géographique (SIG) de télédétection
- Le laboratoire d'analyses médicales.

### **2.1.2.2. Présentation de Dan Issa**

Le village de Dan Issa est situé à environ 710 km à l'est de Niamey. Il se trouve dans le département de Madarounfa dans la région de Maradi.

Dan Issa couvre une superficie de 3500 km<sup>2</sup> avec une population estimée à 63073 habitants en 2006 composée en majorité de Haoussas. La densité est de 18 habitants /km<sup>2</sup>.

Le CSI a été créé en 1966 et réhabilité en 1973 par l'état nigérien. Il est situé à 20 km au sud de l'hôpital de district de Madarounfa et à 35 km au sud du centre hospitalier régional de Maradi.

Les activités du CSI sont relayés à plus de 15 km par 5 cases de santé construites et équipées par le programme spécial du président de la république.

Le personnel du CSI de Dan Issa est composé d'un infirmier diplômé d'état, un infirmier certifié, un technicien d'hygiène et d'assainissement, deux sages femmes diplômées d'état et un manoeuvre.

Le taux de couverture sanitaire est de 34,29 % avec un taux de fréquentation de 76 % (grâce à l'appui des Médecins Sans Frontières).

En 2006, le premier cas de la MCS a été enregistré le 10 janvier, le dernier le 18 juillet. 311 cas ont été enregistrés dont 14 décès soit un taux de létalité de 4,5%.

L'appui des Médecins Sans Frontières pendant l'épidémie a été considérable par l'approvisionnement régulier en médicaments, logistiques, infrastructures et même en carburant.

## **2.2. Matériels et Méthode**

### **2.2.1. Matériels**

#### **2.2.1.1. Petits matériels**

Tubes à hémolyse de 3 ml, à usage unique

Pots à urines en plastique de 25 ml

Portoirs pour tubes à hémolyse

Gants jetables

Ciseaux

Rouleau adhésif

Marqueurs indélébiles

Papier essuie-tout

Compte-gouttes à usage unique

Coton

Lancettes (vaccinostyles) à usage unique

Alcool à 70°

Chronomètre

Micropipettes P20

Cônes pour micropipettes

Cahier de paillasse

PBS (tampon phosphate salin)

Tests bandelettes méningocoques TDR<sub>1</sub> (A, Y/W135) et TDR<sub>2</sub> (C, Y)

Fiches de consentement

Fiches de suivi de la cinétique de l'antigénémie et antigénurie.

#### **2.2.1.2. Comité d'Ethique**

Le protocole de l'étude a reçu l'accord du Comité Consultatif National d'Ethique pour la santé.

### **2.2.1.3. La population de l'étude**

Ce sont des patients admis en consultation et hospitalisés au niveau du CSI de Dan Issa (district de Madarounfa, région de Maradi) entre le 23 février et le 16 mars 2006 et qui présentaient une suspicion clinique de méningite bactérienne. Ils sont âgés de 5 mois à 30 ans. La participation à l'étude a été libre après lecture d'une note d'information portant sur les objectifs de l'étude. Une fiche de consentement (voir annexe) a été signée par les parents ou les gardes malades qui ont accepté expressément que les patients participent à cette étude et nous ont autorisé à recueillir 2 gouttes de sang et des urines. A l'inclusion, pour chaque patient, il a été prélevé du sang au doigt, du LCR et des urines. Si le test TDR est positif, le patient est suivi pendant 4 jours pour étudier la cinétique de l'antigénémie et de l'antigénurie (voir fiche en annexe).

### **2.2.1.4. Les échantillons de l'étude**

#### **2.2.1.4.1. Le sang capillaire**

Deux gouttes de 20  $\mu$ l de sang sont prélevées au bout du doigt avant traitement et en cas de résultat positif, tous les jours jusqu'à la négativation du test (au maximum pendant 4 jours).

#### **2.2.1.4.2. Les urines**

Elles sont recueillies dans des pots stériles avant ou après le traitement et en cas de résultat positif, tous les jours jusqu'à la négativation du test (au maximum pendant 4 jours).

#### **2.2.1.4.3. Le LCR**

Le LCR a été prélevé avant le traitement dans deux tubes : l'un pour les TDR sur place et l'inoculation de 1 ml dans un milieu de transport Ti en vue de la culture au CERMES ; et l'autre est destiné à la PCR et au contrôle des TDR par le CERMES.

## 2.2.2. Méthodes

### 2.2.2.1. Tests de diagnostic rapide (TDR)

Les TDR sont des tests rapides basés sur le principe de l'immunochromatographie sur bandelette avec des particules d'or colloïdal conjuguées à des anticorps monoclonaux spécifiques.

Ils détectent l'antigène polysaccharidique spécifique de la capsule des sérogroupes A, C, W135, Y. Ils sont réalisables au lit du malade, faciles à exécuter et interpréter, et ne nécessitent aucun appareillage.

Un algorithme comportant la combinaison des deux tests (TDR<sub>1</sub> et TDR<sub>2</sub>) permet de poser le diagnostic de l'infection à méningocoque pour les sérogroupes A, C, Y ou W135 (Chanteau et al 2006, Plos Medicine).

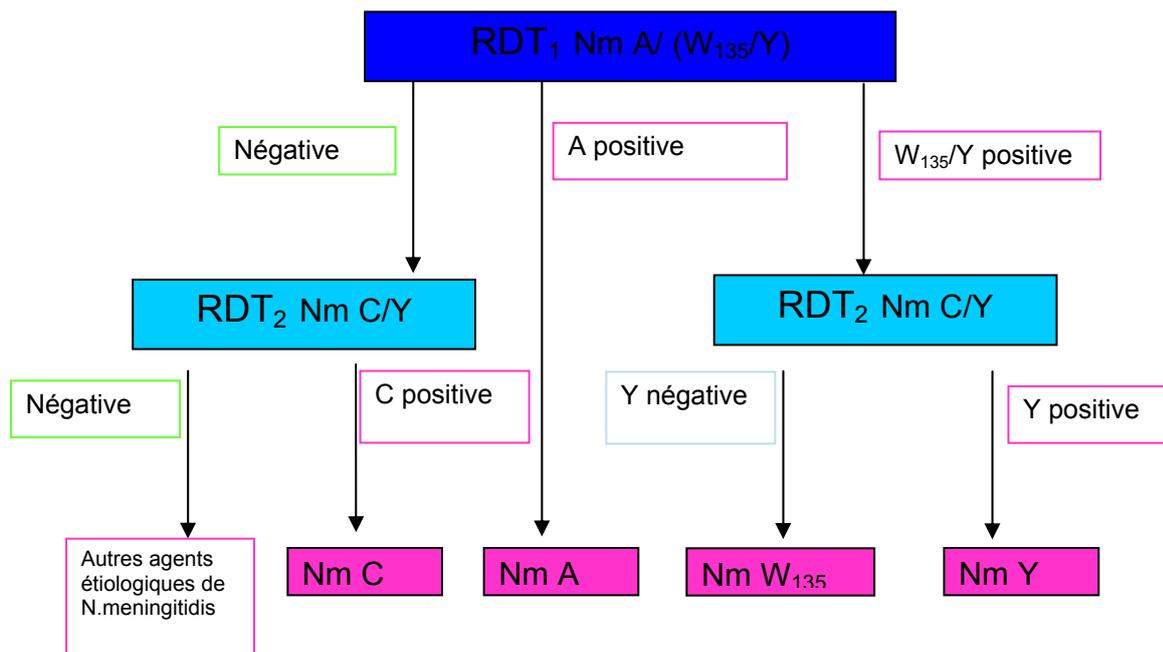


Figure 8 : Algorithme Nm A, C, W135, Y

### 2.2.2.1.1. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux (AcM) sont des anticorps de souris ne reconnaissant qu'un seul type d'épitope sur un antigène donné. Ils sont par définition tous identiques et produits par un seul clone de plasmocyte.

Les AcM anti-*N. meningitidis* ont été développés à l'Institut Pasteur à Paris : 4 IgG ont été sélectionnés en raison de leur spécificité et avidité pour la mise au point des TDR. Il s'agit des AcM :

- K15-2 IgG1 anti-sérogroupe A, chaîne kappa
- B6-1 IgG1 anti-sérogroupe C, chaîne kappa
- L14-7 IgG2b anti-sérogroupe Y, chaîne kappa
- C18-3 IgG1 anti-sérogroupe W135/Y, chaîne kappa.

### 2.2.2.1.2. Le principe

Sur une membrane de nitrocellulose sont déposés les AcM contre le polysaccharide (PS) et les anticorps anti-IgG de souris. Par ailleurs, cet anticorps est aussi conjugué à des particules d'or colloïdal naturellement colorées en rose et lyophilisées sur une membrane de polyester. Lorsque la bandelette est plongée dans l'échantillon biologique (LCR, sang ou urine), le conjugué complexé ou non à l'antigène cible migre par capillarité et rencontre la ligne des AcM déposé sur la nitrocellulose. Si l'antigène PS (A ou C ou Y ou W135) est présent dans l'échantillon, le complexe conjugué/PS est retenu par les anticorps fixés. La présence de l'antigène PS est visualisée par l'apparition d'un trait rose « **Test** ». L'excès de particules d'or (complexé ou non à l'antigène) poursuivant sa migration le long de la bandelette sera retenu par les anti-IgG de souris formant ainsi un second trait rose « **Contrôle** ». La totalité de la réaction dure 10 à 15 minutes.

Ainsi, l'apparition d'un seul trait rose supérieur (Contrôle) signifie un résultat négatif tandis que l'apparition d'un 2<sup>ème</sup> trait inférieur (Test) signifie un résultat positif pour le méningocoque A ou C ou Y ou W135 (figures 8 et 9).

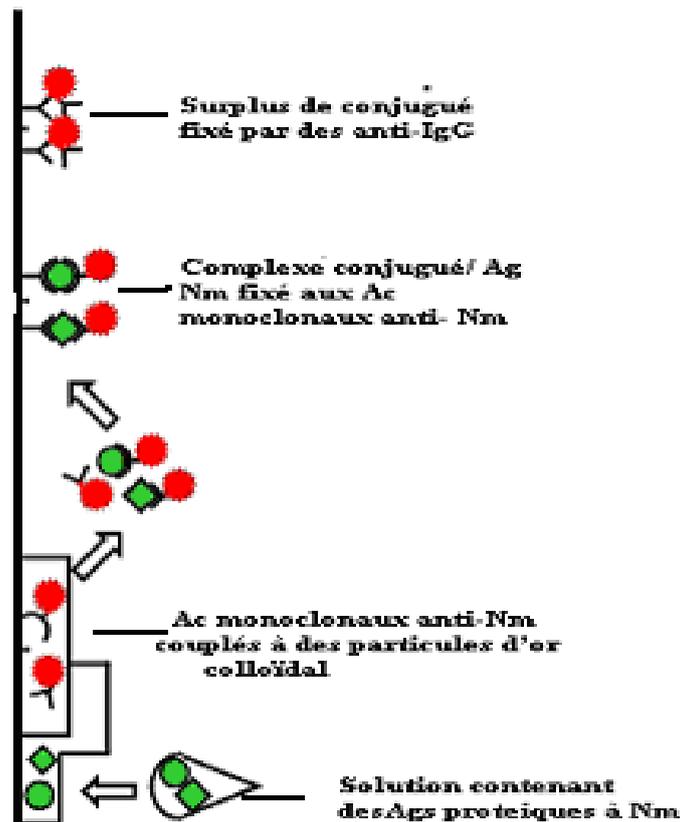


Figure 9 : Principe général des TDR

### 2.2.2.1.3. La bandelette TDR<sub>1</sub>

Le premier test (TDR<sub>1</sub>) détecte les sérogroupes A et Y/W135. L'anticorps C18-3 reconnaît à la fois les sérogroupes W135 et Y. Le TDR<sub>2</sub> (C et Y) permettra de différencier les deux sérogroupes (fig 8).

Pour éviter les erreurs, le TDR<sub>1</sub> est repéré par une couleur verte sur le haut de la bandelette.

#### 2.2.2.1.4. La bandelette TDR<sub>2</sub>

Le deuxième test (TDR<sub>2</sub>) détecte les sérogroupes C et Y. Il est repéré par une couleur rose sur le haut de la bandelette.

#### 2.2.2.1.5. Exemple du principe : le TDR<sub>2</sub>

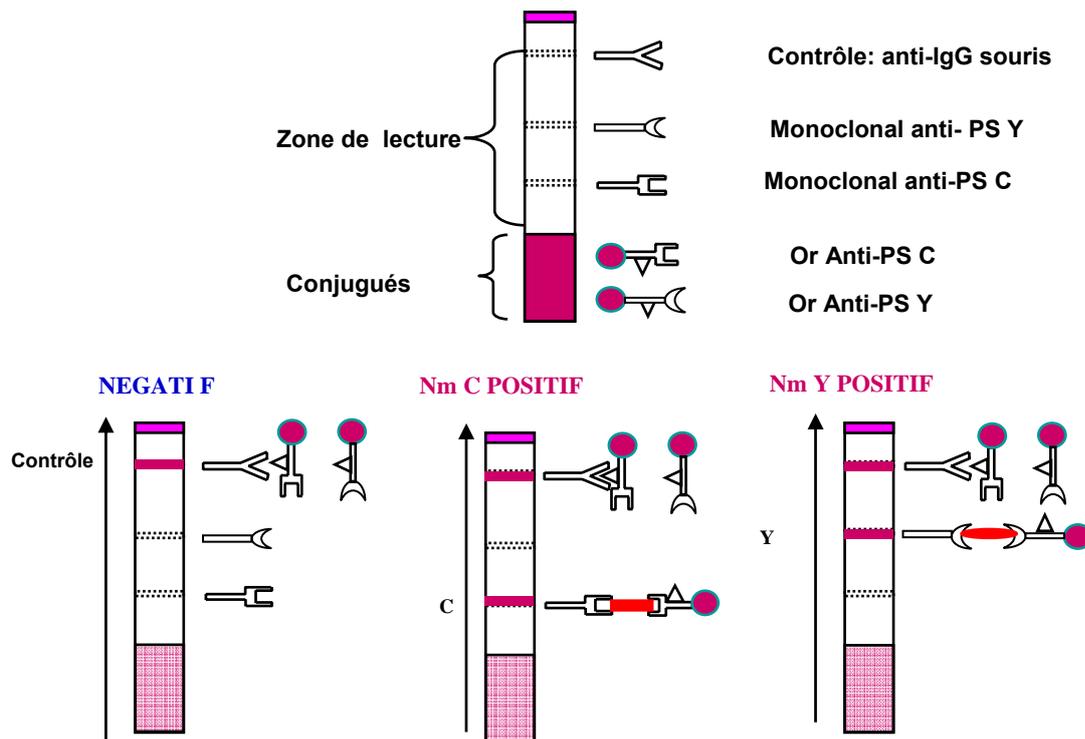
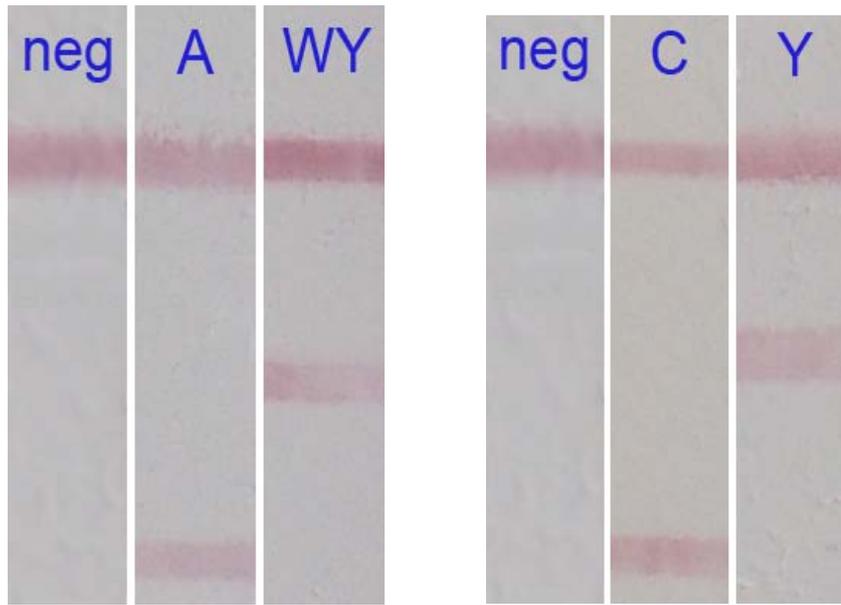


Figure 10 : Principe des tests immunochromatographiques avec des particules d'or colloïdal (RDT<sub>2</sub>)

## **2.2.2.1.6. La réalisation du test rapide**

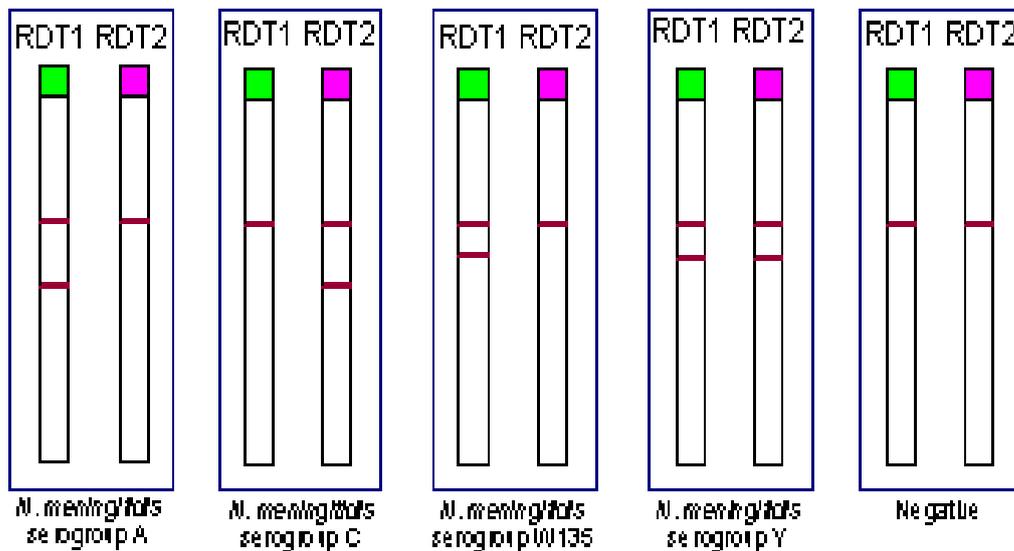
### **2.2.2.1.6.1. Cas du sang**

- 1) Sur un portoir, poser 2 tubes numérotés dans l'ordre des tests (TDR<sub>1</sub> et TDR<sub>2</sub>) et noter le nom du patient ;
- 2) Mettre dans chaque tube 180 microlitres de PBS ;
- 3) Porter des gants à usage unique et désinfecter la pulpe d'un doigt du patient avec du coton imbibé d'alcool à 70° ;
- 4) Piquer la partie ainsi désinfectée à l'aide d'une lancette stérile à usage unique ;
- 5) Avec une micropipette, prélever 20 microlitres de sang et les diluer dans les 180 microlitres de PBS (dilution au 1/10) préalablement préparés. (Répéter la même étape pour TDR<sub>2</sub>) ;
- 6) Saisir la bandelette avec une pince par sa partie supérieure et l'introduire dans son tube correspondant, le bout coloré vers le haut; procéder toujours dans l'ordre TDR<sub>1</sub> d'abord puis TDR<sub>2</sub> ensuite ;
- 7) la lecture du résultat se fait dans les 10 à 15 mn sous un bon éclairage, dans l'ordre TDR<sub>1</sub> d'abord puis TDR<sub>2</sub>. Noter le résultat et l'intensité du trait « Test » (forte, faible, très faible ou négatif) ;



**Figure 11 : Lecture des résultats des bandelettes : TDR<sub>1</sub> (gauche), TDR<sub>2</sub> (droite)**

8) Interpréter les résultats en fonction de l'algorithme pour les 2 bandelettes et porter le résultat final sur la fiche de la cinétique ;



**Figure 12 : Interprétation des résultats du test rapide**

L'absence de la ligne contrôle ou toute autre combinaison que celles figurées ci-dessus rend ininterprétable le test.

9) Eliminer l'excès de sang ou d'urine en mettant les bandelettes entre des couches de papier absorbant, à l'aide d'une pince ;

10) Archiver dans un cahier les bandelettes ainsi séchées en les recouvrant d'une languette de scotch. La date du prélèvement, le nom, le prénom et le numéro du patient sont aussi inscrits pour son identification.

#### **2.2.2.1.6.2. Cas des urines**

Mettre des gants et se servir d'un compte-gouttes pour mettre 5 gouttes d'urine (soit environ 0,2 ml) dans 2 tubes à hémolyse. Procéder comme pour le sang à partir de l'étape 6.

## **2.2.2.1.7. Critères d'évaluation du TDR Nm A**

### **2.2.2.1.7.1. Critères de validité interne**

La sensibilité et la spécificité sont les indicateurs de validité intrinsèque des épreuves diagnostiques. S'agissant d'une épidémie à méningocoque séro groupe A, notre analyse ne s'intéressera qu'à la validité du TDR Nm A. La culture et la PCR sur les prélèvements de LCR ont été utilisées comme tests diagnostics de référence (gold standard) pour notre étude.

#### **- Sensibilité**

La sensibilité d'un test est sa capacité à identifier correctement les individus qui ont la maladie. C'est le rapport du nombre de sujets reconnus comme malades par le nouveau test sur le nombre total des sujets malades (identifiés par le test de référence). Dans notre cas, la sensibilité du TDR Nm A est donc le nombre de prélèvements de sang ou d'urines positifs en TDR Nm A sur le nombre total de malades confirmés Nm A par PCR et/ou culture du LCR. Elle sera calculée par la formule suivante :

$$\text{Sensibilité} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FN})$$

VP= Vrais Positifs (positifs avec le test de référence et le nouveau test).

FN= Faux Négatifs (positifs avec le test de référence mais négatifs avec le nouveau test).

#### **- Spécificité**

La spécificité d'un test se définit comme étant sa capacité à identifier correctement les individus qui n'ont pas la maladie. C'est le rapport du nombre de sujets reconnus comme non malades par le nouveau test sur le nombre total de sujets non malades. C'est donc le rapport du nombre total de prélèvement de sang ou d'urines négatifs en TDR Nm A sur le nombre total de sujets négatifs (non Nm A) en PCR et/ou culture du LCR. Elle sera calculée comme suit :

$$\text{Spécificité} = \text{VN} / (\text{FP} + \text{VN})$$

VN = Vrais Négatifs (négatifs avec le test de référence et le nouveau test)

FP = Faux Positifs (positifs avec le nouveau test mais négatifs avec le test de référence).

#### 2.2.2.1.7.2. Critères de validité externe

- La Valeur Prédictive Positive (VPP) est la probabilité qu'un sujet soit effectivement malade quand le test est positif (dépend de la sensibilité, de la spécificité et de la prévalence de la maladie). Elle est calculée par la formule suivante :

$$\text{(Préval.)} \times \text{(sensibilité)}$$

$$\text{VPP} = \frac{\text{(Préval.)} \times \text{(sensibilité)}}{\text{[(Préval.)} \times \text{(Sensibilité)]} + \text{[(1-Préval.)} \times \text{(1-Spécificité)]}}$$

- La Valeur Prédictive Négative (VPN) est la probabilité qu'un sujet soit effectivement non malade quand le test donne un résultat négatif (dépend de la sensibilité, de la spécificité et de la prévalence de la maladie). Elle est calculée d'après la formule suivante :

$$\text{(1-Préval.)} \times \text{(Spécificité)}$$

$$\text{VPN} = \frac{\text{(1-Préval.)} \times \text{(Spécificité)}}{\text{[(1-Préval.)} \times \text{(Spécificité)]} + \text{[(Préval.)} \times \text{(1-Sensibilité)]}}$$

### 3. RESULTATS

#### 3.1. Caractéristiques de la population d'étude

Du 23 février au 16 mars 2006, le CSI de Dan Issa a reçu en consultation 50 cas suspects de méningites bactériennes. L'âge et le sexe des patients sont représentés par les figures 13 et 14. La tranche d'âge la plus atteinte était celle de 5 à 9 ans, et on note une nette prédominance des hommes (sexe ratio homme/femme 2,5 /1).

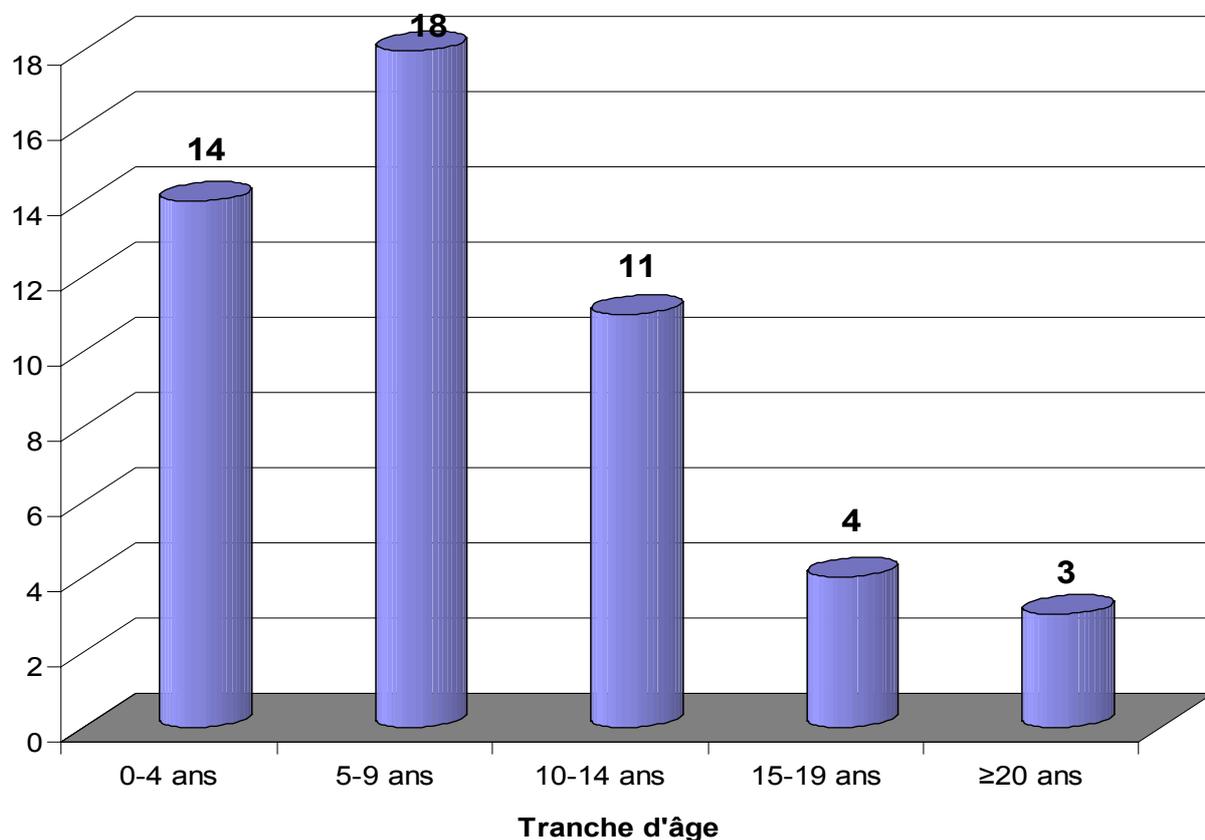
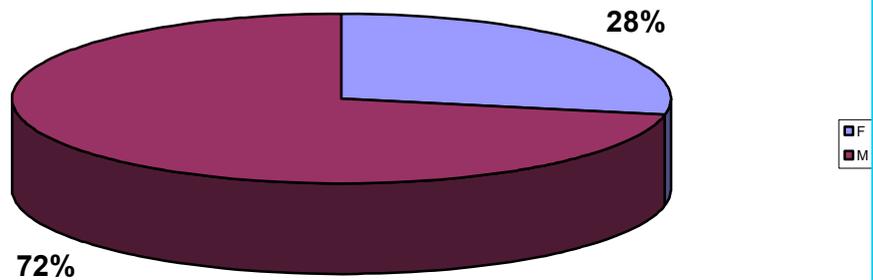


Figure 13 : Répartition des malades selon l'âge



**Figure 14 : Répartition des malades selon le sexe**

### **3.2. Résultats du diagnostic de confirmation sur le LCR par les tests de référence**

Tous les 49 échantillons de LCR ont été analysés par la culture et la PCR. Un malade pour lequel le LCR est trouvé positif par culture et/ou PCR est un malade confirmé par test de référence. Le prélèvement de LCR n'a pas pu être effectué chez un des malades.

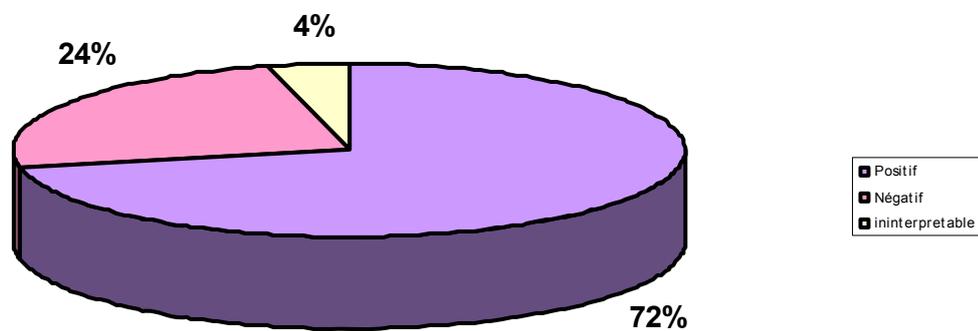
Les résultats de la culture et/ou PCR sont les suivants :

- 33 positifs *N. meningitidis* A
- 1 positif *N. meningitidis* W135
- 1 positif *N. meningitidis* X
- 11 négatifs
- 3 *N. meningitidis* indéterminés (non sérogroupables).

### 3.3. Résultats des tests de diagnostic rapide (TDR)

#### 3.3.1. Le sang capillaire

Tous les 50 malades suspects de méningite ont été prélevés. Les résultats des TDR sur le sang sont présentés dans la figure 15.



**Figure 15 : Résultats des TDR sur le sang**

Sur 50 échantillons de sang, 36 (72%) étaient positifs (34 Nm séroroupe A, 2 Nm séroroupe W135), 12 (24%) étaient négatifs. Deux prélèvements (4%) avaient un résultat ininterprétable (absence des traits Contrôle et Test du TDR<sub>2</sub>, due à un problème de migration de l'échantillon).

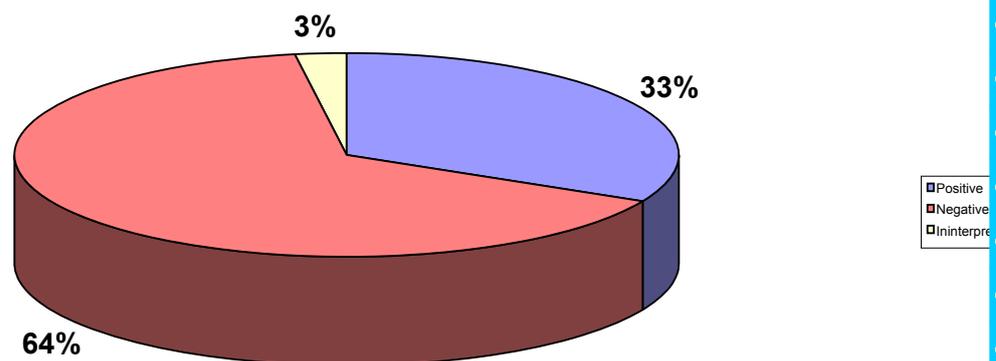
Nos résultats confirment que l'épidémie dans le village de Dan Issa est bien due au séroroupe A (94%) comme le montrent aussi les résultats obtenus sur le LCR.

### 3.3.2. Les urines

Les urines ont été testées pour 40 malades car le prélèvement n'a pas été effectué pour les 10 autres pour les raisons suivantes :

- malades évacués à l'Hôpital de District (HD) de Madarounfa ou au Centre Hospitalier Régional (CHR) de Maradi ou,
- malade décédé quelques temps après son admission ou,
- nourrisson chez lequel le recueil a été difficile.

Les résultats des TDR sur les urines sont illustrés par la figure 16.



**Figure 16 : Résultats des TDR sur les urines**

Sur 40 échantillons d'urines, 13 (33 %) étaient positifs (Nm sérotype A), 26 (64 %) étaient négatifs, 1 (3 %) avait un résultat ininterprétable.

### 3.3.3. Intensité des traits « Test » positifs

Nous avons aussi noté l'intensité des traits apparus au niveau de la ligne « Test ». Elle dépend de la concentration de l'antigène polysaccharidique contenu dans l'échantillon à tester. Ainsi donc, un trait franc, faible et très faible signifie respectivement une concentration forte, faible et très faible de l'antigène dans l'échantillon.

#### 3.3.3.1. Dans le sang capillaire

Les résultats pour les 36 échantillons Nm positifs sont présentés sur la figure 17.

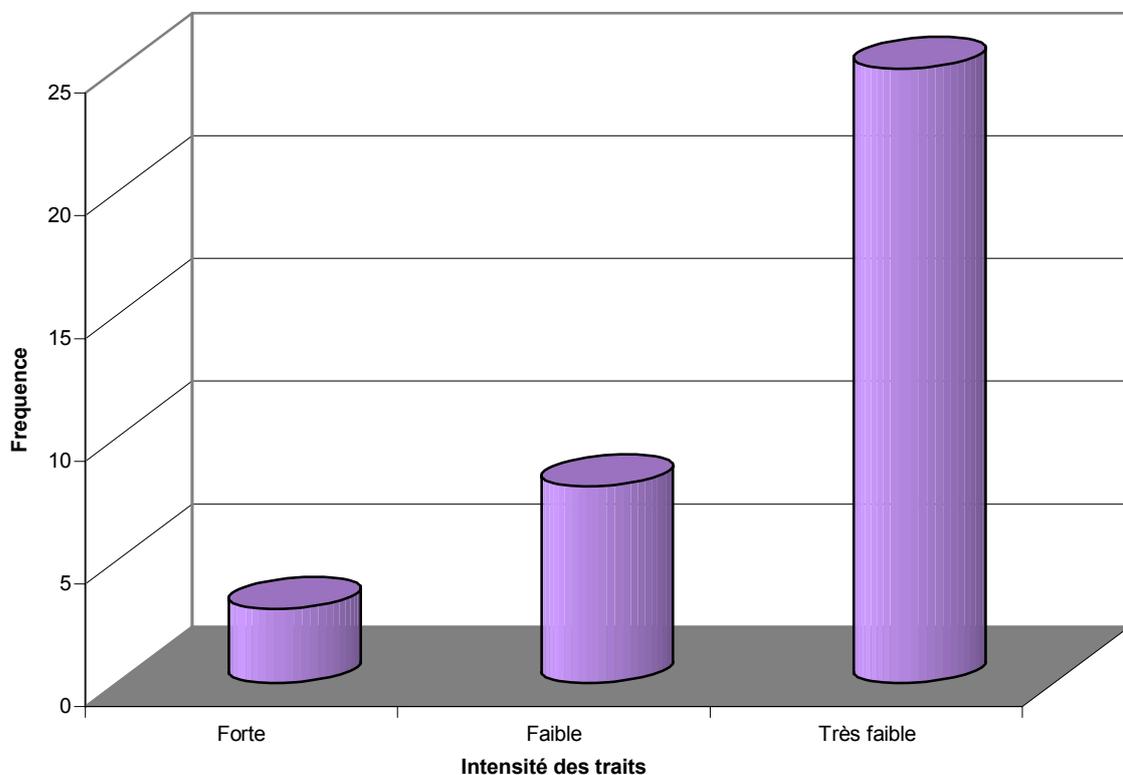


Figure 17 : Répartition des résultats du sang selon l'intensité des traits

Parmi les malades positifs, la concentration de l'antigène polysaccharidique (PS) était très faible dans le sang pour 70 %, faible pour 22 % et forte pour seulement 8 % des sujets.

### 3.3.3.2. Dans les urines

Les résultats des urines selon l'intensité des traits pour les 13 malades positifs Nm A sont illustrés dans le graphique 18.

La concentration de l'antigène PS A était faible dans les urines pour 54 %, très faible pour 31 % et forte pour 15 % des malades.

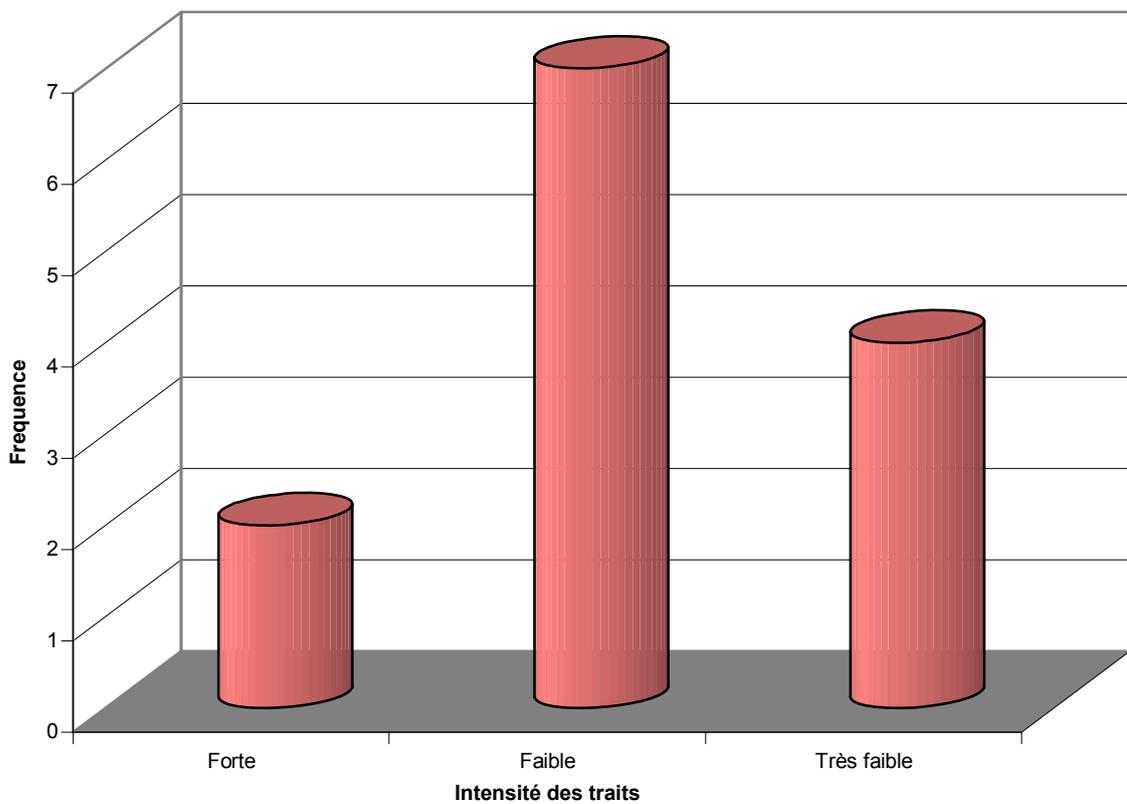


Figure 18 : Répartition des urines selon l'intensité des traits

### 3.3.3.3. Comparaison de la distribution de l'intensité des traits dans le sang et les urines

Les résultats du sang et des urines selon l'intensité des traits (en %) sont regroupés sur la figure 19.

La concentration de l'antigène PS semble moins élevée dans le sang que dans les urines, mais il était plus fréquemment présent dans le sang.

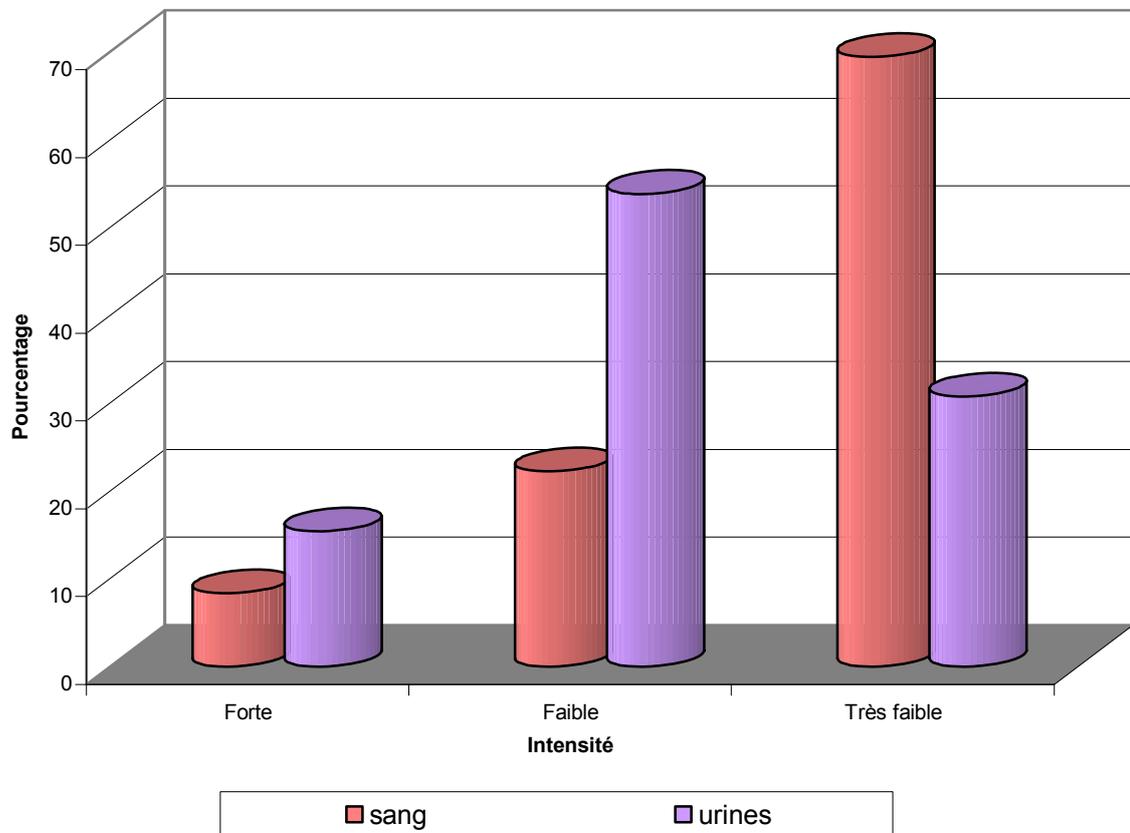


Figure 19 : Comparaison de la distribution de l'intensité des traits dans le sang et les urines.

### 3.3.4. Comparaison des résultats des TDR sur le LCR, le sang et les urines

Les LCR de 49 malades ont été acheminés au CERMES où les TDR ont été recontrôlés. Les résultats des TDR sur le LCR, le sang et les urines sont regroupés dans la figure 20 et le tableau I.

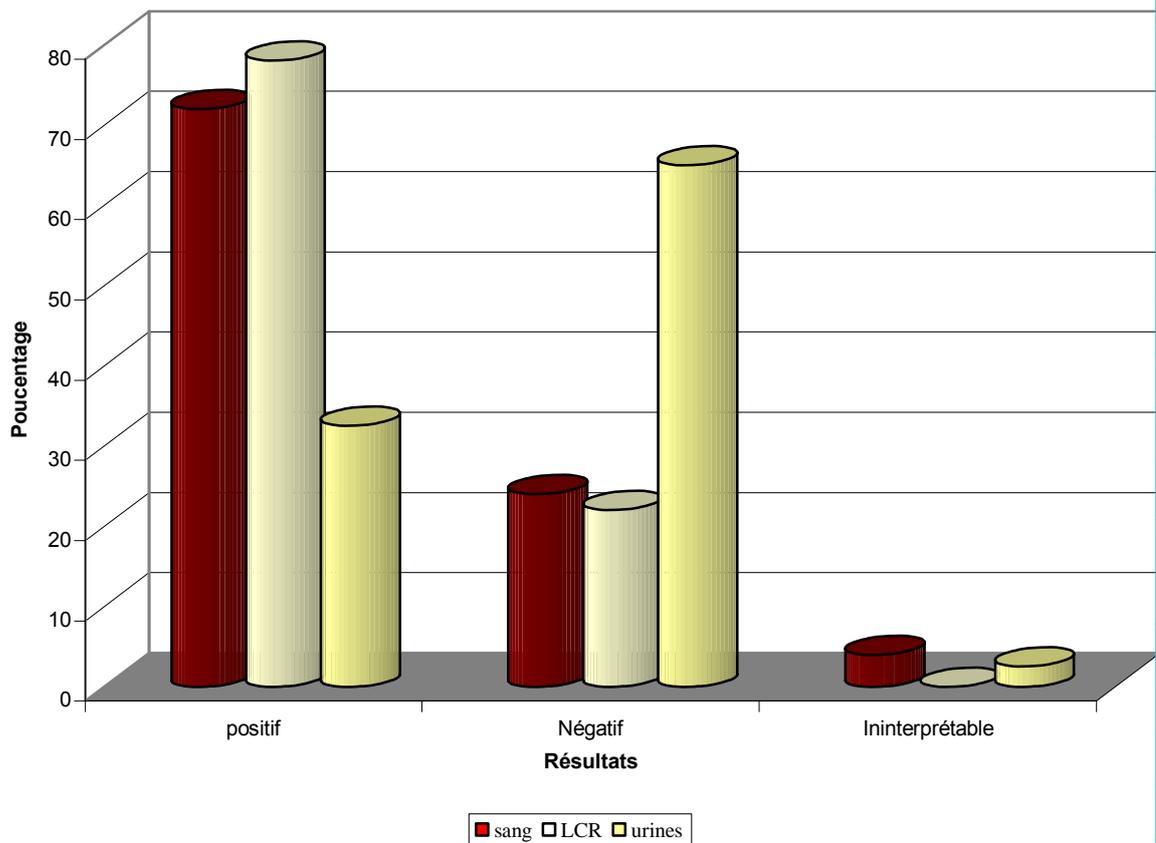


Figure 20 : Résultats des TDR sur le LCR, le sang et les urines

**Tableau I : Résultats des TDR LCR/TDR sang/TDR urines**

	LCR		Sang		Urines	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
<b>Résultats TDR</b>						
Positif Nm A et W <sub>135</sub>	38	78	36	72	13	32
Négatif	11	22	12	24	26	65
Ininterprétable	0	0	2	4	1	2
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

### 3.3.4.1. Comparaison des résultats globaux des TDR sur le LCR et le sang

Parmi les 50 malades pour lesquels nous avons prélevé le sang, 1 n'a pas de LCR. Donc 49 échantillons ont été retenus pour la comparaison.

**Tableau II : Comparaison des résultats globaux des TDR LCR /TDR sang**

Résultats TDR LCR				
	Négatif	Nm A	Nm W <sub>135</sub>	Total
Résultats TDR Sang				
Négatif	4	8	0	12
Nm A	7	26	0	33
Nm W <sub>135</sub>	0	1	1	2
Ininterprétable	0	2	0	2
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>37</b>	<b>1</b>	<b>49</b>

Le tableau II montre que :

- Sur 37 malades qui avaient un LCR positif en TDR Nm A, 26 (70,2 %) étaient positifs en TDR Nm A pour le sang ;
- Sur 11 malades ayant un LCR négatif en TDR, 7 (63,6 %) étaient positifs en TDR Nm A pour le sang ;
- 2 malades dont les LCR étaient positifs en TDR Nm A avaient un résultat ininterprétable pour le sang ;
- Sur 33 malades dont le sang était positif en TDR Nm A, 26 (78,8 %) étaient positifs Nm A en TDR LCR ;

- Sur 2 malades dont le sang était positif en TDR W<sub>135</sub>, 1 avait un LCR positif Nm A et l'autre positif Nm W<sub>135</sub> ;
- Sur 12 malades dont le sang était négatif en TDR, 8 (66,6 %) avaient un LCR positif en TDR Nm A.

### ***Comparaison de l'intensité des traits des TDR LCR/TDR sang***

La répartition des résultats des TDR LCR et TDR sang selon l'intensité des traits est indiquée au tableau 3.

**Tableau III : Comparaison de l'intensité des traits TDR LCR/TDR sang**

	Intensité des traits TDR LCR			Total
	Forte	Faible	Très Faible	
<b>Intensité des traits TDR Sang</b>				
Forte	3	0	0	3
Faible	3	0	2	5
Très faible	15	2	2	19
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>27</b>

Sur 21 malades dont les LCR avaient donné un trait franc, seulement 3 (14 %) avaient eu un trait franc avec le sang tandis que chez 18 (86 %) le trait était faible ou très faible.

### 3.3.4.2. Comparaison des résultats globaux des TDR sur le LCR et les urines

Parmi les 40 malades pour lesquels nous avons eu les échantillons d'urines, 1 malade n'a pas de LCR. Donc 39 échantillons ont été retenus pour la comparaison. Les résultats TDR LCR comparés à ceux des TDR urines sont présentés au tableau IV.

Tableau IV : Comparaison des résultats TDR LCR/TDR urines

Résultats TDR LCR				
	Négatif	Nm A	Nm W135	Total
Résultats TDR URINES				
Négatif	7	17	1	25
Nm A	1	12	0	13
Nm W135	0	0	0	0
Ininterprétable	1	0	0	1
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>29</b>	<b>1</b>	<b>39</b>

Le tableau IV montre que :

- Sur 29 LCR positifs en Nm A, 12 (41,4 %) étaient positifs pour les urines ;
- Sur 9 LCR négatifs, 7 étaient négatifs, 1 était positif Nm A et 1 avait un résultat ininterprétable pour les urines
- Sur 13 urines positives en Nm A, 12 (92,3 %) étaient positifs pour le LCR;
- Sur 25 urines négatives, 17 (68 %) étaient positifs Nm A pour le LCR.

### **Comparaison de l'intensité des traits des TDR Nm A sur le LCR et les urines**

Parmi les 13 malades positifs en TDR urines, un est négatif en TDR LCR. Donc 12 échantillons d'urines ont été retenus pour cette comparaison.

La répartition des résultats selon l'intensité des traits dans le LCR et les urines est donnée par le tableau V.

**Tableau V : Comparaison de l'intensité des traits TDR LCR/TDR urines**

	Intensité des traits TDR LCR			Total
	Forte	Faible	Très Faible	
<b>Intensité des traits TDR URINES</b>				
Forte	2	0	0	2
Faible	6	0	0	6
Très faible	4	0	0	4
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>12</b>

Sur 12 malades dont les LCR avaient donné un trait franc, 2 (16,6 %) seulement avaient eu un trait franc avec les urines, et 10 (83,3 %) un trait faible ou très faible.

### **3.3.4.3. Résultats individuels des TDR dans le sang et les urines, chez les patients positifs en TDR LCR**

Pour les 38 malades positifs en TDR LCR Nm A et W<sub>135</sub>, les intensités des traits « Test » dans les 3 types d'échantillons ont été comparées. Les résultats sont regroupés dans le tableau VI.

Pour le LCR, 27 malades (71,0 %) avaient eu un trait positif à 3+, 4 (10,5 %) à 2+ et 7 (18,4 %) à 1+.

Pour le sang seulement 3 malades (7,8 %) avaient eu un trait à 3+, 7 (18,4 %) à 2+, 18 (47,3 %) à 1+ et 8 (21,05 %) avaient un résultat négatif.

Pour les urines 2 malades (5,2 %) avaient eu un trait à 3+, 6 (15,7 %) à 2+, 4 (10,5 %) à 1+ et 18 (47,3 %) avaient un résultat négatif.

On retrouve plus fréquemment l'antigène PS et à plus forte concentration dans le LCR (71,0 %) que dans le sang (10,7 %) et les urines (16,6 %).

**Tableau VI : Résultats individuels de l'intensité des traits dans le LCR, le sang et les urines**

Malades	TDR LCR	TDR SANG	TDR URINES
	Intensité des traits	Intensité des traits	Intensité des traits
M1	+++	+++	+++
M2	+++	+	+
M3	+++	+	++
M4	+	++	
M5	+++	-	-
M6	++	+	-
M7	+++	++	++
M8	+++	+	
M9	+++	++	+
M10	+++	+	-
M11	+++	-	+
M12	+	+	-
M13	+++	+++	+++
M14	+++	+	++
M15	++	-	
M16	+	+	-
M17	+++	+	+
M18	+++	+	++
M19	+++	+	
M20	+++	+	
M21	+++	+	
M22	+++	+	-
M23	++	+	-
M24	+++	+++	
M25	+++	-	-
M26	+	++	-
M27	+++	++	-
M28	+	Ininterprétable	-
M29	+++	-	-
M30	+++	+	-
M31	+++	+	-
M32	+++	++	++
M33	+++	++	++
M34	+++	+	
M35	++	-	-
M36	+	-	-
M37	+	Ininterprétable	-
M38	+++	-	-

+++ : Forte    ++ : Faible    + : Très faible    - : Négatif

*Les cellules en gris signifient que les malades n'ont pas d'urines.*

### **3.3.5. Cinétique des antigènes polysaccharidiques**

#### **3.3.5.1. Cinétique des antigènes dans le sang après traitement**

Les malades suspects de méningite ont été traités par le chloramphénicol huileux ou la ceftriaxone, deux antibiotiques appropriés pour le traitement de la méningite bactérienne.

Trente malades ont été suivis pour la cinétique de l'antigénémie. Certains sujets n'ont pas été suivis jusqu'à J4, soit parce que l'antigénémie était négativée, soit parce que les malades étaient sortis ou transférés. Pour les 7 malades non suivis, 1 est décédé le jour de son admission et les 6 autres ont été référés à l'HD de Madarounfa ou au CHR de Maradi. Parmi les malades suivis, 5 avaient eu un traitement antibiotique (4 du Cotrimoxazole, 1 de l'ampicilline) 24, 48 et 72 heures avant leur admission au CSI.

La cinétique de l'antigénémie polysaccharidique est présentée au tableau VII :

- négativation à J1 chez 7 malades traités par le chloramphénicol, dont 4 affirment avoir reçu un traitement de nature non connue, avant leur admission ;
- négativation à J2 chez 5 malades traités par le chloramphénicol ou la ceftriaxone parmi lesquels 1 sujet a été traité par du cotrimoxazole 72 h avant son admission ;
- négativation de l'antigénémie à J3 chez 5 malades traités par le chloramphénicol dont 1 a été traité par de l'ampicilline 24h avant son admission ;
- négativation à J4 chez 1 malade traité par le chloramphénicol ;
- 6 malades étaient toujours positifs à J4 dont 3 préalablement traités par du cotrimoxazole.

**Tableau VII : Cinétique de l'antigénémie polysaccharidique après traitement**

Malades	Jours				
	J0	J1	J2	J3	J4
M1	+++	++	+		
M2	+	+	+	+	+
M3	+	+	-		
M4	++	++	+	+	+
M5	++	-			
M6	+	+	+	+	-
M7	+	+	+	-	
M8	+	+			
M9	++	+	++	-	
M10	+	+	+	+	
M11	+	-			
M12	+	+	+	+	+
M13	+++	++	+		
M14	+	+	+	-	
M15	+	-			
M16	+	+	+	+	+
M17	+	+	+	+	+
M18	+	+	-		
M19	+	+	-		
M20	+	+			
M21	+	+	-		
M22	++	-			
M23	+	-			
M24	+	+	+	-	
M25	+	+	-		
M26	+	-			
M27	+	+	+	-	
M28	Ininterprétable	+	+		
M29	++	++	++	++	++
M30	+	-			

- : Négatif ; + : Très faible ; ++ : Faible ; +++ : Forte

*Les cellules en gris signifient que les malades n'ont plus été suivis (négativés, sortis ou transférés).*

### 3.3.5.2. Cinétique des antigènes polysaccharidiques dans les urines après traitement

Nous avons pu suivre 8 malades sur les 12 pour lesquels les tests urinaires étaient positifs (tableau VIII). Les 5 autres ont été référés à l'hôpital de Madarounfa ou au CHR de Maradi.

**Tableau VIII : Cinétique de l'antigénurie PS Nm A**

Malades	Jours				
	J0	J1	J2	J3	J4
M1	+++	++	-		
M2	+	-			
M3	++	++	+	+	+
M7	++	+	+	+	
M9	+	+	ininterprétable	+	
M14	++	-			
M17	+	+	+	-	
M18	++	-			

- : Négatif ; + : Très faible ; ++ : Faible ; +++ : Forte

*Les cellules en gris signifient que les malades n'ont plus été suivis (négativés, sortis ou transférés).*

### 3.3.6. Sensibilités et spécificités des TDR LCR, TDR sang et TDR urines

49 échantillons de LCR ont été analysés à la culture et/ou PCR, tests de référence, nous permettant ainsi de calculer la sensibilité et la spécificité des TDR dans le LCR (tableaux IX et X), le sang (tableaux XI et XII) et les urines (tableaux XIII et XIV).

Nous avons calculé les valeurs des indicateurs internes et externes des TDR à l'aide du module épitable du logiciel Epi Info version 6.0. Tous les résultats obtenus ont été calculés avec un intervalle de confiance à 95 %.

Pour calculer la sensibilité et la spécificité des TDR pour le Nm A, nous avons recodé les résultats en considérant comme négatifs tous les résultats non positifs en Nm A.

### 3.3.6.1. Sensibilité et spécificité des TDR sur les LCR

Les résultats des LCR obtenus avec les tests de référence (culture et/ou PCR) et ceux des TDR LCR sont donnés dans le tableau IX.

**Tableau IX : Comparaison TDR LCR versus tests de référence sur LCR**

Résultats PCR et/ou culture sur LCR						
	Négatif	Nm	Nm A	Nm W135	Nm X	Total
TDR LCR						
Négatif	7	1	2	0	1	11
Nm A	4	2	31	0	0	37
Nm W135	0	0	0	1 <sup>b</sup>	0	1
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>33<sup>a</sup></b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>49</b>

*a: 33 PCR + dont 12 culture +*

*b: PCR + mais culture -*

Ce tableau montre que :

- Sur 33 malades dont les LCR étaient positifs Nm A par les tests de référence, 31 étaient positifs Nm A en TDR et 2 étaient négatifs ;
- Sur 11 malades dont les LCR étaient négatifs par les tests de référence, 4 étaient positifs Nm A en TDR et 7 étaient négatifs ;
- Sur 3 malades dont les LCR étaient Nm indéterminés en PCR, 2 étaient positifs Nm A en TDR ;
- Un LCR trouvé W<sub>135</sub> par les tests de référence l'était également en TDR ;
- Le LCR positif Nm X par les tests de référence était négatif en TDR comme attendu.

Les résultats recodés pour le calcul de la sensibilité et de la spécificité des TDR pour le diagnostic du séro groupe A sur le LCR sont indiqués au tableau X.

**Tableau X : Comparaison TDR LCR séro groupe A versus gold standard**

	Culture et /ou PCR Nm A sur LCR		
	Positif	Négatif	Total
<b>TDR Nm A LCR</b>			
Positif	31 <sup>c</sup>	6 <sup>a</sup>	37
Négatif	2 <sup>b</sup>	10	12
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>16</b>	<b>49</b>

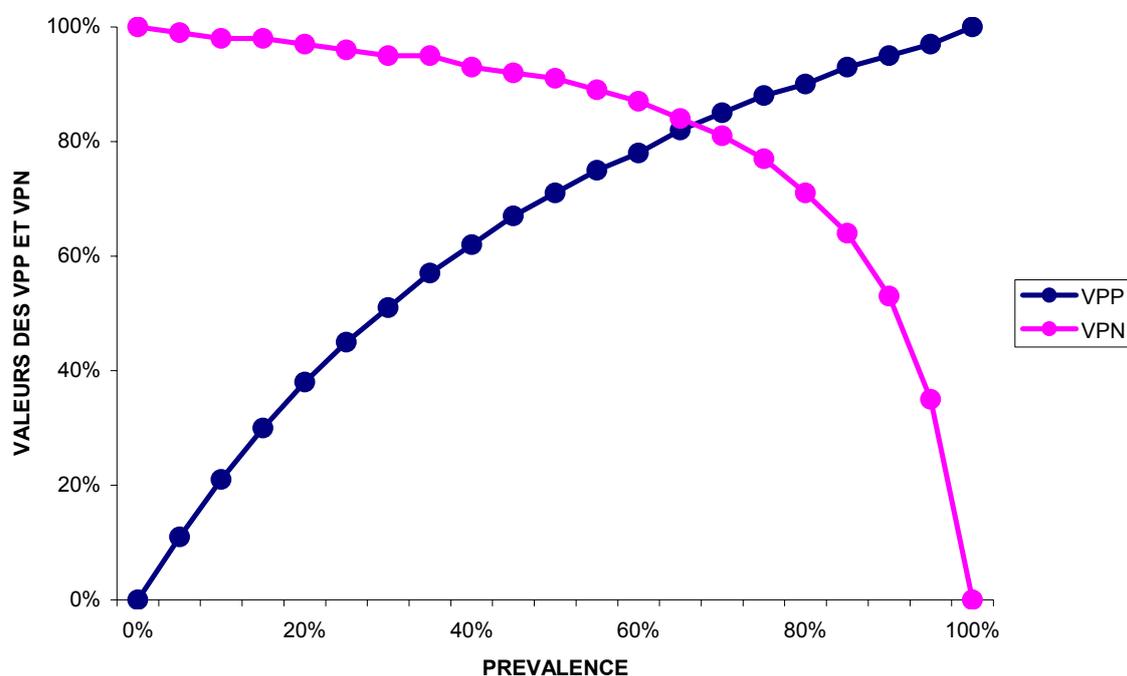
*a : tous culture et PCR négatifs*

*b : 2 PCR + dont 1 culture +*

*c : 31 PCR + dont 11 culture +*

La sensibilité des TDR des méningites à méningocoque séro groupe A à partir des LCR était de 93,9 % [78,4 - 98,9] et la spécificité 62,5 % [35,9 - 83,7]. Cette faible spécificité sera discutée car elle n'était pas conforme aux résultats de validation obtenus en conditions de laboratoire sur des LCR de référence (Chanteau S et al 2006 PLOS).

Les VPP et VPN pour toutes les valeurs de prévalence pour le diagnostic de *N. meningitidis* A sur le LCR sont présentées à la figure 21.



**Figure 21** : Valeur prédictive d'un résultat positive (VPP) et valeur prédictive d'un résultat négatif (VPN) des TDR selon la prévalence de *N. meningitidis* A.

### 3.3.6.2. Sensibilité et spécificité des TDR sur le sang

Les résultats des TDR sur le sang capillaire comparés avec ceux des tests de référence sur LCR (culture et/ou PCR) sont donnés dans le tableau XI.

**Tableau XI : Comparaison TDR sang versus tests de référence sur LCR**

Résultats PCR et/ou culture sur LCR						
	Négatif	Nm	Nm A	Nm W135	Nm X	Total
<b>TDR SANG</b>						
Négatif	4	0	8 <sup>b</sup>	0	0	12
Nm A	7	3	22 <sup>c</sup>	0	1	33
Nm W135	0	0	1	1	0	2
Ininterprétable	0	0	2	0	0	2
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>33<sup>a</sup></b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>49</b>

a: 33 PCR + dont 12 culture +

b: 8 PCR +, tous culture -

c : 22 PCR + dont 10 culture +

Ce tableau montre que :

- Sur 33 malades positifs Nm A par les tests de référence sur LCR, 22 avaient un résultat positif Nm A en TDR sur des prélèvements de sang, 1 était positif Nm W<sub>135</sub> et 2 étaient ininterprétables ;
- Sur 11 malades négatifs par les tests de référence sur LCR, 7 avaient un résultat positif Nm A en TDR sur le sang ;

- Sur 33 malades dont le sang était positif en TDR Nm A, 22 avaient leur LCR confirmés positifs par les tests de référence, 1 était positif Nm X, 3 étaient Nm indéterminés et 7 LCR étaient négatifs ;
- Sur 2 malades dont le sang était positif en TDR Nm W<sub>135</sub>, 1 LCR était Nm A et l'autre Nm W<sub>135</sub> par les tests de référence.

Les résultats recodés pour le calcul de la sensibilité et de la spécificité des TDR pour le diagnostic des méningites à méningocoque séro groupe A sur le sang sont présentés au tableau XII.

**Tableau XII : Comparaison TDR sang séro groupe A versus tests de référence**

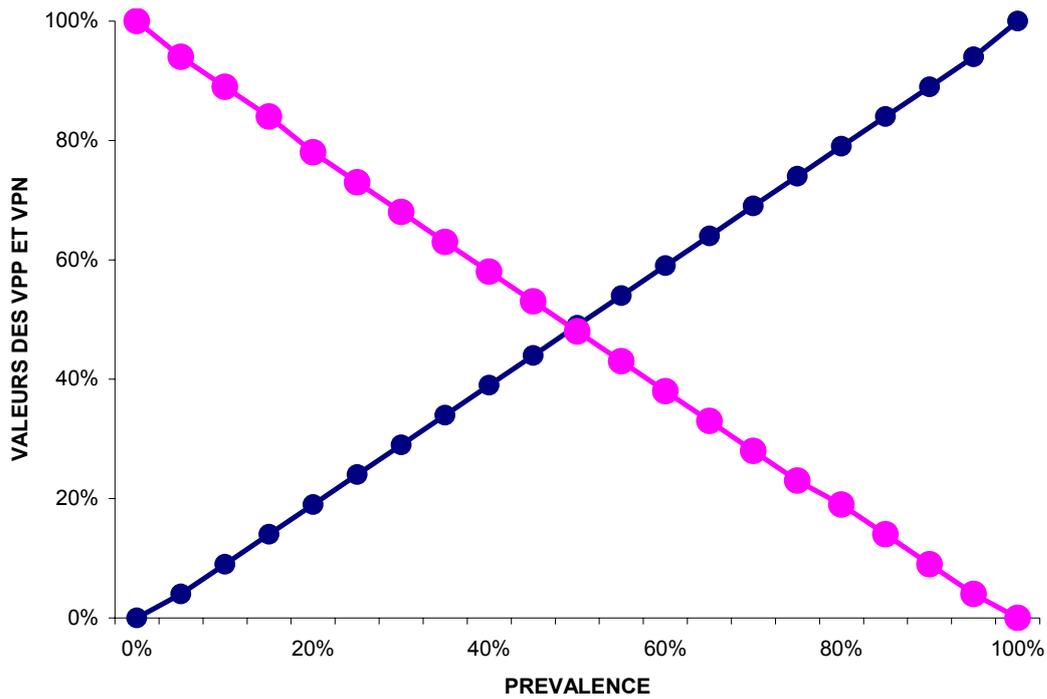
	Culture et/ou PCR Nm A sur LCR		
	Positif	Négatif	Total
<b>TDR Nm A sang</b>			
Positif	22 <sup>a</sup>	11	33
Négatif	11 <sup>b</sup>	5	16
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>16</b>	<b>49</b>

*a : 22 PCR + dont 10 culture +*

*b : 11 PCR+ dont 1 culture +*

La sensibilité des TDR des méningites à méningocoque séro groupe A à partir du sang capillaire était de 66,7 % [48,1 - 81,4] et la spécificité 31,3 % [12,1 - 58,5].

Les VPP et VPN pour toutes les valeurs de prévalence pour le diagnostic de *N. meningitidis* A sur le sang capillaire sont présentées à la figure 22.



**Figure 22** : Valeur prédictive d'un résultat positif (VPP) et valeur prédictive d'un résultat négatif (VPN) des TDR selon la prévalence de *N. meningitidis* A.

### 3.3.6.3. Sensibilité et spécificité des TDR sur les urines

Les résultats des TDR sur les urines comparées avec ceux des tests de référence sur LCR (culture et/ou PCR) sont donnés dans le tableau XIII.

Tableau XIII: Comparaison TDR urines versus tests de référence sur LCR

Résultats PCR et/ou culture sur LCR						
	Négatif	Nm	Nm A	Nm W135	Nm X	Total
TDR URINES						
Négatif	8	2	13 <sup>c</sup>	1	1	25
Nm A	0	1	12 <sup>d</sup>	0	0	13 <sup>b</sup>
Ininterprétable	0	0	1 <sup>e</sup>	0	0	1
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>26<sup>a</sup></b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>39</b>

a: 26 PCR + dont 9 culture +  
b: 12 PCR + dont 5 culture +  
c: 13 PCR + dont 3 culture +  
d: 12 PCR + dont 5 culture +  
e: PCR +, culture +

Le tableau XIII montre que :

- Sur 26 malades dont les LCR étaient positifs Nm A par les tests de référence, 12 avaient des urines positives en TDR Nm A ;
- Sur 8 malades dont les LCR étaient négatifs par les tests de référence, tous étaient négatifs en TDR ;
- Sur 13 malades dont les urines étaient positives en TDR Nm A, 12 avaient leurs LCR confirmés positifs par les tests de référence ;
- Par contre sur 25 malades dont les urines étaient négatives en TDR, 15 avaient leurs LCR confirmés positifs par les tests de référence (dont 13 Nm A, 1 Nm W135, 1 Nm X) et 2 Nm étaient indéterminées.

Les résultats recodés pour le calcul de la sensibilité et de la spécificité des TDR pour le diagnostic des méningites à méningocoque séro groupe A sur les urines sont présentés au tableau XIV.

**Tableau XIV : Comparaison TDR Nm A sur les urines versus tests de référence sur LCR**

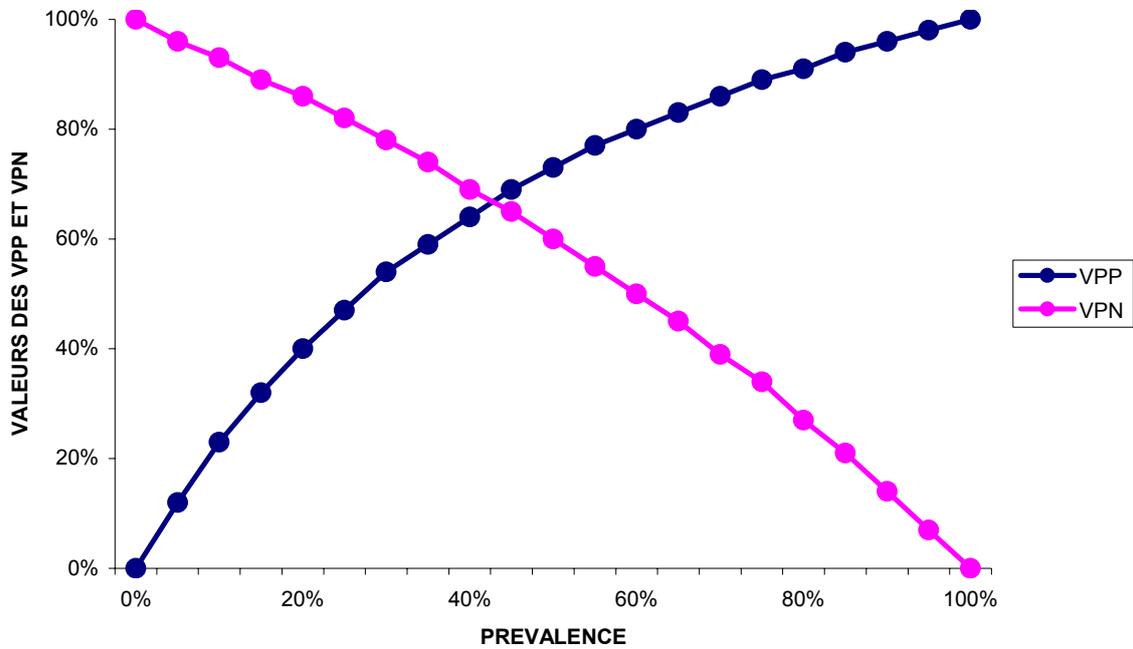
<b>Culture et/ou PCR Nm A sur LCR</b>			
	<b>Positif</b>	<b>Négatif</b>	<b>Total</b>
<b>TDR Nm A Urines</b>			
Positif	12 <sup>a</sup>	1	13
Négatif	14 <sup>b</sup>	12	26
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>13</b>	<b>39</b>

*a : 12 PCR + dont 5 culture +*

*b : 14 PCR + dont 9 culture +*

La sensibilité des TDR des méningites à méningocoque séro groupe A à partir des urines était de 46,2 % [27,1 - 66,3], la spécificité 92,3 % [64,2 - 99,6].

Les VPP et VPN pour toutes les valeurs de prévalence pour le diagnostic de *N. meningitidis* A sur les urines sont présentées à la figure 23.



**Figure 23 :** Valeur prédictive d'un résultat positif (VPP) et valeur prédictive d'un résultat négatif (VPN) des TDR à partir d'échantillons d'urines, selon la prévalence de *N. meningitidis* A.

Un récapitulatif des résultats des sensibilités, spécificités, VPP et VPN est indiqué au tableau XV.

**Tableau XV : Récapitulatif des sensibilités et spécificités des TDR pour le diagnostic des méningites à méningocoque A à partir du LCR, du sang capillaire et des urines**

	Echantillons		
	LCR	Sang	Urines
<b>Critères de validité</b>			
<b>Sensibilité (%) [IC]</b>	93, 9 [78,4 – 98,9]	66, 7 [48,1 – 81,4]	46, 2 [27,1 – 66,3]
<b>Spécificité (%) [IC]</b>	62, 5 [35,9 – 83,7]	31, 3 [12,1 – 58,5]	92, 3 [64,2 – 99,6]
<b>VPP (%) [IC]</b>	83,8 [67,3 – 93,2]	66,7 [48,1 – 81,4]	92,3 [62,1 – 99,6]
<b>VPN (%) [IC]</b>	83,3 [50,9 – 97,1]	31,3 [12,1 – 58,5]	48,1 [29,2 – 67,6]

#### 4. DISCUSSION

Les méthodes de laboratoire utilisées pour le diagnostic et le sérogroupage des méningites à méningocoque présentent toutes des contraintes difficiles à surmonter pour les pays de la ceinture africaine de la méningite. Parmi ces contraintes, on relève le coût élevé, le délai pour obtenir des résultats, la nécessité d'avoir des équipements de laboratoire chers et sophistiqués et un personnel qualifié. La fragilité des germes est une autre limite bien difficile à résoudre. C'est pour toutes ces raisons que le diagnostic biologique des méningites n'est que rarement fait en dehors des capitales et de certaines grandes agglomérations. Or le changement épidémiologique observé pendant ces dernières années oblige tous les pays à renforcer la surveillance des cas et les capacités de laboratoire pour une confirmation biologique sans délai du séro groupe de méningocoque responsable. La sélection du vaccin adéquat en dépend. Par ailleurs le diagnostic étiologique du germe améliore la prise en charge des patients.

L'immunodétection décrite par Vincent et Bellot en 1909 a trouvé un domaine d'application très important, notamment la recherche d'antigènes bactériens solubles dans les produits pathologiques, permettant ainsi de faire le diagnostic pendant la phase aiguë de la maladie. En effet, le recours aux techniques immunologiques permet de porter un diagnostic fiable et rapide par rapport à la culture qui reste cependant la technique de référence et est nécessaire à l'antibiogramme et les typages génétiques [1].

Des nouveaux tests rapides (TDR) pour le diagnostic de la méningite à méningocoque viennent d'être développés et validés sur des LCR [13] pour pallier les insuffisances des méthodes de référence.

Les TDR sont des tests simples à exécuter, basés sur le principe de l'immunochromatographie à flux vertical (bandelette réactive). Ils détectent l'antigène capsulaire polysaccharidique (PS) spécifique des sérogroupe A, W135, C et Y des méningocoques. Leur seuil de détection de 1 ng de PS/ml est semblable à celui de l'ELISA et inférieure à celui des tests d'agglutination au latex qui est de 10 à 100 ng de PS/ml. Ceci explique la sensibilité et la spécificité plus élevées des TDR comparées à celles des tests d'agglutination au latex.

La mise au point de ces TDR constitue un événement marquant dans l'amélioration des outils de surveillance épidémiologique et d'alerte précoce aux épidémies de

méningite au Niger. Validés sur des LCR, prélèvement invasif surtout en conditions de terrain, il nous est paru important d'évaluer ces TDR sur des échantillons de sang capillaire et sur des urines plus faciles à prélever, et d'étudier la cinétique de l'élimination de l'antigène PS en cours du traitement.

La survenue d'une épidémie de méningite à méningocoque de séro groupe A dans le village de Dan Issa (district de Madarounfa, région de Maradi) a constitué le point de départ de notre étude. Elle s'est déroulée dans le centre de santé intégré (CSI) de Dan Issa pendant 3 semaines au cours desquelles 50 cas suspects de méningite ont été vus en consultation et intégrés dans notre étude. Tous les malades suspects ont été traités par le chloramphénicol huileux ou la ceftriaxone, antibiotiques efficaces.

Des échantillons de LCR, de sang capillaire et des urines ont été prélevés chez chaque malade pour la réalisation des TDR sur place. Au CERMES à Niamey, les échantillons de LCR étaient analysés par les tests de référence que sont la PCR et la bactériologie et retestés également en TDR. Nous avons comparé les résultats obtenus sur le LCR avec les résultats de TDR sur le sang et les urines.

Dans notre étude, *N. meningitidis* est responsable de la méningite surtout chez les sujets de moins de 15 ans (86 %) avec un pic chez les enfants de 5-9 ans (36 %). Cette donnée est tout à fait classique et déjà décrite par de nombreux auteurs au Niger [8, 10, 41, 42, 48]. Au Togo en 1997, Aplogan a rapporté une proportion de 70 % chez les sujets de moins de 15 ans [6] tandis qu'au Niger en 1990 Belyo ne trouve que 61,6 % [7].

Le méningocoque est donc peu souvent responsable de la méningite chez l'adulte de plus de 20 ans : 6 % dans notre cas, 12,2 % pour Campagne et al [10], et 5,3 % pour Oumarou [41]. La méningite à méningocoque est une maladie du jeune enfant [2, 28, 52]. C'est la raison pour laquelle les campagnes de vaccination de masse doivent surtout cibler les enfants et les jeunes adolescents.

La prédominance du sexe masculin est très nette dans notre étude, 72 % des hommes pour 28 % des femmes (sexe ratio 2,5 :1). Elle a été aussi constatée par plusieurs auteurs [31, 40, 42].

Ce déséquilibre en faveur des hommes est moins net pour d'autres auteurs : 1,8 :1 pour Oumarou [41] ; 1,5 :1 pour Campagne et coll [10] et 1,18 :1 pour Boisier et coll [8]. Ces différences s'expliquent probablement par le nombre différent de cas analysés.

#### 4.1. Tests de diagnostic rapide dans le sang capillaire et les urines

C'est la première fois que les TDR sont appliqués au diagnostic de la méningite à partir du sang capillaire et des urines. Ces résultats ont été comparés à ceux obtenus avec des LCR (TDR et tests de référence). Sur les 50 malades suspects, avant la mise sous traitement dans le CSI, nous avons pu prélever 50 échantillons de sang capillaire, 40 urines et 49 LCR.

Sur 50 prélèvements de sang, 12 (24 %) sont négatifs aux TDR, 36 (72 %) positifs (34 Nm A et 2 W135), et 2 (4 %) ininterprétables (fig 15). Quant aux urines, 26 (64%) sont négatifs aux TDR, 13 (33 %) positifs (tous Nm A), et 1 (3 %) ininterprétable (fig 16).

Les résultats ininterprétables dans notre cas, sont des bandelettes ne présentant aucun trait (ni le contrôle ni le test sur le TDR<sub>2</sub>). L'échantillon et le conjugué n'ont pas migré le long de la bandelette soit parce que le test est humidifié (sachet de protection mal soudé), soit parce que le buvard de la bandelette est mal collée (pas de pont pour permettre la capillarité). D'autres expérimentateurs ont rencontré le même problème sur le même lot de bandelette.

Dans le tableau II, le LCR et le sang ont donné des résultats TDR concordants chez 31 (63,2 %) malades (4 négatifs, 26 positifs Nm A et 1 Nm W135). Pour 18 (36,7 %) malades, les résultats TDR sont différents entre le sang et le LCR : 7 LCR négatifs correspondent à des résultats positifs Nm A dans le sang, à l'inverse 11 LCR Nm A correspondent à 8 négatifs et 2 ininterprétables pour le sang, et 1 LCR Nm A pour 1 sang Nm W135. Ce dernier résultat pourrait correspondre à une réaction non spécifique due à un dépassement du temps de lecture comme nous l'avons observé parfois. Il est donc important de bien respecter ce temps qui ne doit pas dépasser 15 mn, pour éviter ce phénomène parasite.

Les malades dont le sang est positif et le LCR est négatif pourraient correspondre à des cas de méningites débutantes (bactériémie précoce).

Dans le tableau IV, pour 19 (48,7 %) malades, les résultats TDR des urines sont concordants avec ceux des TDR LCR tandis que les résultats sont discordants chez 20 (51,2 %) malades. Nous n'avons pour l'instant pas d'argument convaincant pour expliquer ces discordances.

#### **4.2. L'intensité des traits des TDR dans le LCR, le sang et les urines**

Ce sont les LCR qui donnent le plus souvent les traits les plus forts. Ces résultats montrent que la concentration en antigène PS est plus élevée dans le LCR que dans le sang ou les urines. Ainsi sur 38 patients ayant un LCR positifs, 71,0 % avaient une forte concentration des antigènes contre 10,7 et 16,6 % dans le sang et les urines respectivement. Ces données sont compatibles avec un taux d'isolement de méningocoque moins élevé dans le sang (47 %) que dans le LCR (72 %) [11].

Entre les trois compartiments biologiques étudiés, le LCR est donc le prélèvement le mieux indiqué pour le diagnostic des méningites à méningocoque. La différence entre le sang et les urines n'est pas très marquée.

#### **4.3. Cinétique de l'antigénémie et antigénurie après traitement**

Partant de l'observation que lorsque les malades arrivent assez souvent en consultation en ayant reçu un traitement antibiotique préalable, il nous est paru intéressant de suivre la persistance de l'antigène PS dans le sang et les urines pendant le traitement antibiotique par chloramphénicol ou ceftriaxone. Les résultats de 30 malades ont été très variables. Dans le sang comme dans les urines, l'antigène PS peut persister jusqu'au 5<sup>ème</sup> jour comme il peut devenir indétectable à 24 -48 heures. Dans le contexte de notre étude, il a été difficile de lier cette cinétique à un quelconque traitement préalable. Nous signalons que toutes les souches de méningocoques isolées lors de cette étude sont sensibles au chloramphénicol et à la ceftriaxone.

#### 4.4. Evaluation des TDR

Nous avons évalué la sensibilité et la spécificité des TDR dans le LCR, dans le sang et dans les urines des mêmes malades. Les tests de référence utilisés pour classer les malades en sujet confirmés ou négatifs sont la culture et /ou PCR sur les mêmes LCR.

Sur 49 échantillons de sang, 4 sont négatifs en culture et PCR, 22 sont positifs Nm A en PCR dont 10 à la culture et 1 est positif Nm W135 en PCR mais négatif à la culture.

Les bactéries sont alors rarement obtenues en culture à cause de leur fragilité et du délai d'arrivée des prélèvements au laboratoire souvent retardé (2 à 9 jours). C'est la raison pour laquelle les LCR sont inoculés dans un milieu de transport pour leur survie. Mais malgré cette précaution les germes sont rarement isolés suite à des contaminations qui peuvent survenir lors de l'inoculation entraînant des faux négatifs.

8 échantillons sont faussement négatifs. Ce sont des cas où la concentration des antigènes polysaccharidiques est très faible (moins d'1 ng de PS/ml) pour être détectée par les TDR. Sept échantillons sont faussement positifs parmi lesquels 4 sont négatifs en TDR LCR dont 2 négatifs en TDR urines (absence d'urine pour 2 patients), 2 ont donné un trait très faible en TDR LCR (lecture du résultat après le temps de lecture) dont 1 négatif en TDR urines (absence d'urine pour 1 malade) et 1 a donné une intensité franche mais négatif en TDR urines. Ces patients pourraient être à leur début de la maladie.

Le Nm A qui était plutôt Nm X est dû à une erreur de lecture. Il serait important de ne pas trop chercher la présence d'un trait positif ou de ne pas dépasser le temps de lecture pour porter le résultat.

Deux échantillons ininterprétables dus à la non migration de l'échantillon sur la bandelette TDR<sub>2</sub> ont donné des traits positifs Nm A en TDR<sub>1</sub>. Ils se sont tous révélés positifs Nm A en PCR et négatifs à la culture.

Sur 49 échantillons de LCR, 7 négatifs et 32 positifs (31 Nm A, 1 Nm W<sub>135</sub>) sont confirmés par la culture et/ou PCR. Quatre échantillons sont faussement positifs, 3 sont faussement négatifs et 3 sont restés indéterminés en PCR.

Parmi les résultats discordants, il y a 2 Nm A génotypés par la PCR dont 1 positif à la culture mais qui se sont révélés négatifs par les TDR (absence d'expression de l'antigène capsulaire). A l'inverse, les tests de référence se sont révélés négatifs pour 4 échantillons Nm A, alors que la capsule a bien été détectée par les TDR. Parmi ces

échantillons, 1 est positif faible, 2 sont positifs très faibles dans le sang mais négatifs dans les urines et 1 est négatif dans le sang et dans les urines.

Ces discordances s'expliquent d'une part par la fragilité du germe et d'autre part par la complexité de fonctionnement des gènes responsables de l'expression de la capsule. On distingue 5 régions A, B, C, D, et E. La région A où se trouvent les gènes *siaD* et *mynB* utilisés pour la prédiction du sérotype par PCR, est nécessaire à la synthèse du polysaccharide. La région B est responsable de la modification des lipides, la région C contient le gène de transport de la capsule et la région D celui de la synthèse du lipopolysaccharide. Le rôle de la région E est inconnu. L'ensemble de ces 5 régions doit être fonctionnel pour que la capsule soit présente et donc détectable par les TDR. S'il y a un dysfonctionnement (par mutation par exemple) dans une des régions, la capsule ne sera pas exprimée, même si les gènes *siaD* et *mynB* présents peuvent être amplifiés par la PCR. Un résultat positif par TDR mais négatif par PCR peut être expliqué par une mutation muette au niveau de la zone correspondant aux amorces.

Sur 39 échantillons d'urines, 8 négatifs et 12 positifs sont confirmés par les tests de référence. Un positif Nm A et 2 négatifs sont restés indéterminés à la PCR et négatifs à la culture. Treize sont faux négatifs. Aucun faux positif n'est obtenu.

La culture et la PCR ne sont pas des tests de référence idéals et parfaits pour le diagnostic de la méningite à méningocoque. Comme pour toute évaluation d'un nouveau test, il se pose toujours un problème de choix du gold standard. La PCR et les TDR ne détectent pas la même cible (antigène polysaccharidique pour les TDR et DNA pour la PCR). C'est pourquoi les faux positifs en TDR peuvent être des faux négatifs par les tests de référence (présence d'une Dnase, fragilité du germe) et inversement.

De ces résultats, il ressort pour le sang capillaire, une sensibilité de 66,7 % et une spécificité de 31,3 % pour le sérotype A avec une VPP de 66,7 % et une VPN de 31,3 %.

Pour le LCR, la sensibilité est de 93,9 %, la spécificité 62,5 % pour le sérotype A avec une VPP et une VPN de 83,8 % et 83,3 % respectivement.

Quant aux urines, nous avons pour le sérotype A une sensibilité de 46,2 % et une spécificité de 92,3 % avec une VPP de 92,3 % et une VPN de 48,1 %. La spécificité et la VPP sont très bonnes. Mais la sensibilité est très faible pour qu'elles soient

considérées comme meilleur outil de diagnostic de la méningite pour la détection d'antigènes polysaccharidiques.

La sensibilité et la spécificité dans le sang sont inférieures à celle du kit Pastorex qui est de 84,9 à 88 % pour le sérotype A **[9,18]**.

Toutes ces valeurs sont inférieures à celles trouvées par Daré sur des échantillons de LCR testés en TDR (100 %) **[16]**. Elles sont aussi inférieures à celles trouvées sur nos échantillons de LCR qui ont une très bonne sensibilité avec des VPP et VPN acceptables. Et bien que la spécificité soit faible, elle est plus acceptable que celle obtenue sur les échantillons de sang capillaire.

La sensibilité et la spécificité des TDR dépendent considérablement de la manière dont le test est réalisé et de l'interprétation des résultats **[24, 58]**.

## 5. CONCLUSION

Les tests de diagnostic rapide (TDR) de la méningite à méningocoque par la détection d'antigènes polysaccharidiques dans le LCR sont de nouveaux outils biologiques d'un intérêt primordial pour la détection précoce d'une épidémie et le diagnostic individuel des malades. Nous avons montré que la concentration en antigène PS est moins élevée dans le sang et les urines et que le LCR reste le meilleur échantillon à utiliser pour le diagnostic des méningites. Nous avons aussi montré que l'antigène PS pouvait persister quelques jours dans le sang et dans les urines (à fortiori dans le LCR) après antibiothérapie.

## 6. RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude, nous formulons les recommandations suivantes :

### **Aux décideurs de santé**

- D'améliorer la surveillance épidémiologique de la méningite à méningocoque
- De promouvoir l'utilisation des TDR dès que ceux-ci seront disponibles en quantité suffisante

### **Au CERMES**

- D'améliorer la sensibilité et la spécificité des TDR pour le sang et les urines
- D'accélérer la production à grande échelle des TDR pour une diffusion à l'échelle nationale et régionale
- De former et superviser des infirmiers et techniciens de laboratoire aux méthodes de diagnostic des méningites, et en particulier aux TDR sur LCR

### **Aux agents de santé et techniciens de laboratoire**

- De respecter strictement le protocole de réalisation des TDR et en particulier le temps de lecture des bandelettes
- D'archiver les TDR après interprétation des résultats pour la supervision formative par l'équipe centrale du CERMES.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **AKOUA-FOKKI G, FAYE-KETTE ACHI H, SYLLA-KOKO F, KACOU-N'DOUBA A, B ACHO Y B, AVOAKA-CISSE L et al.** Intérêt et limite des tests au latex comme moyen de diagnostic des liquides biologiques à Abidjan. *Med Afr Noire* 1993 ; **40** : 303-8.
2. **AMEDONE A, BOULAY E, D'ALMEDA A, AGBETRA, BEGUE P, KELEY K et al.** Les méningites purulentes au Togo. *Med Afr Noire* 1980 ; **27** : 11-23.
3. **AMOSS HL, EBERSON F.** Experiments on the mode infection in epidemic meningitis. *J Exp Med* 1919 ; **29** : 605-18.
4. **ANDREW F, RIORDAN I, POLLARD AJ.** Clinical studies, an overview. In : POLLARD AJ and MAIDEN MCJ, eds. *Methods in molecular medicine, Meningococcal disease : Methods and protocols*. Totowa, NJ : Human Press Inc, vol 67 ; 2001, 375-410.
5. **AOUAMI S.** Mise au point et évaluation d'une technique Dot Blot pour le diagnostic et le sérogroupage de *Neisseria meningitidis* A et W135. Thèse Pharm Bamako, 2005.
6. **ARISTIDE A.** Bilan de la réponse à l'épidémie de méningite cérébro-spinale au Togo en 1997. Rapport final au 1<sup>er</sup> Octobre 1997. 46 p.
7. **BELYO D.** Contribution à l'étude des méningites purulentes à Niamey. Thèse Med Niamey, 1992.
8. **BOISIER P, DJIBO S, SIDIKOU F, MINDADOU H, KAIRO KK, DJIBO A et al.** Epidemiological Patterns of meningococcal meningitis in Niger in 2003 and 2004 : under the threat of *Neisseria meningitidis* serogroup W135. *Trop Med World Health*. 2005 ; **10** : 435-43.
9. **BOREL T, ROSE AMC, GUILLERM M, SIDIKOU F, GERSTL S, DJIBO A et al.** Sensitivity and specificity of the Pastorex latex agglutination test for *Neisseria meningitidis* serogroup A during a clinical trial in Niger. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2006 ; **100** : 964-9.
10. **CAMPAGNE G, SCHUCHAT A, DJIBO S, OUSSEINI A, CISSE L, CHIPPAUX JP.** Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Niger, 1981-96, *Bull World Health Organ* 1999 ; **77** : 499-508.
11. **CARTWRIGHT K, REILLY S, WHITE D, STUART J.** Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. *Br Med J* 1992 ; **305** : 143-7.
12. **CHAKOUR M, KOECK JL, MASLIN J, NICAND E, CHADLI M, NIZOU JY, et al.** Diagnostic biologique rapide en contexte épidémique : Etat des lieux et perspectives. *Med Mal Inf* 2003 ; **33** : 396-412.

13. **CHANTEAU S, DARTEVELLE S, ELHADJ MAHAMANE A, DJIBO S, BOISIER P, NATO F.** New Rapid Diagnostic Tests for *Neisseria meningitidis* Serogroups A, W135, C and Y. Plos Med 2006 ; **3** : 1579-86.
14. **CHANTEAU S, SIDIKOU F, DJIBO S, MOUSSA A, MINDADOU H, BOISIER P.** Scaling up of PCR based Surveillance of bacterial meningitis in the African meningitis belt: indisputable benefit of multiplex PCR assay in Niger. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 2006 **100** : 677-80.
15. **DABERNAT H, SANSON-LE-PORS MJ.** *Haemophilus*. In : LE MINOR L. et VÉRON M, eds. Bactériologie Médicale. Paris : Flammarion, 1990 ; 521-533.
16. **DARE R.** Validation d'un test de diagnostic rapide sur bandelette pour les meningites à méningocoques de sérogroupe A, C, Y et W135 : résultats préliminaires. Thèse Med Niamey, 2005.
17. **DE CHABALIER F, DJINGAREY MA, HASSANE A, CHIPPAUX JP.** Meningitis seasonal pattern in Africa and detection of epidemics: a retrospective study in Niger, 1990-1998. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 2000 ; **94** : 664-8.
18. **DJIBO S, NJANPOP LAFOURCADE BM, BOISIER P, MOUSSA A, KOGO G, SIDIKOU F, et al.** Evaluation of the Pastorex Meningitis kit for the rapid identification of *Neisseria meningitidis* serogroups A and W135. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 2006 ; **100** : 573-8.
19. **ETIENNE J et PICQ JJ.** Structure antigénique, marqueurs épidémiologiques et facteurs de virulence du méningocoque. Med Mal Inf 1984 ; **14** : 19-26.
20. **GHNASSIA JP, SCHMIT JL, ASTRUC A.** Manifestations atypiques des infections à méningocoques. Med Mal Inf 1984 ; **14** : 69-73.
21. **GRENWOOD B.M, GRENNWOOD A.M, BRADLEY A.K, WILLIAMS K, HASSAN-KING M, SHENTON F.C et al.** Factors influencing susceptibility to meningococcal disease during an epidemic in Gambia, West Africa. J Infect 1987; **4** : 167-84.
22. **GUIBOURDENCHE M et RIOU J.** Méthodes de laboratoire : *Neisseria* et *Branhamella*. Institut Pasteur, Paris. 1994.
23. **INSERM.** Méningites bactériennes. Stratégie de traitement et de prévention. Paris: INSERM 1996, 167p.
24. **JELINEK T, GROBUSCH M P, and NOTHDURFT H D.** Use of dipstick tests for the rapid diagnosis of malaria in nonimmune travelers. J Travel Med 2000 ; **7** : 175-9.
25. **KOUMARE B.** Techniques de laboratoire pour la confirmation des épidémies de méningite, choléra, et dysenterie bacillaire, 1999; OMS/ICP/EMC/WAB. 59p.

26. **LAPEYSONNIE L.** La méningite cérébrospinale en Afrique. Bull Org Mond Santé 1963 ; **28** : 53-114.
27. **Le CAMUS JL, TOURE JE, PICQ JJ et AUBRY P.** Les infections à méningocoques. Encycl Med Chir, Maladies infectieuses, 1989.
28. **LOCO L.** Méningite cérébro-spinale au Niger. Atelier sur la MCS, Kano, 4-6 Juillet 1978.
29. **MARCHANT C.D.** Pneumococcal disease: The scope of the problem Contemporary Pediatrics, 1999 ; **1** : 4-10.
30. **MINDADOU HT.** Importance de *Mycobacterium tuberculosis* dans la méningite à Niamey. Thèse Pharm Bamako, 2003.
31. **MOREAU J, CAMEL M.B, ODEHOURI K, MANUEL C.H, ESSOH N, ANDOH J et al.** Etude de l'activité du cefodizime (H.R.221) au cours des méningites purulentes. Med Mal Infect vol 16, 1986 ; 4 bis : 253-7.
32. **NASSIF X, MATHISON J C, WOLFSON E, KOZIOL J A, ULEVITCH R J SOM.** Tumor necrosis factor alpha antibody protects against lethal meningococcaemia. Mol Microbiol 1992 ; **6** : 591-7.
33. **NICOLAS P, DECOUSSET L, RIGLET V, CASTELLI P, STOR R, BLANCHET G, et al.** Clonal expansion of sequence type (ST-5) and emergence of ST-7 in serogroup A meningococci, Africa. Emerg Infect Dis 2001 ; **7** : 849-54.
34. **NICOLAS P.** Les marqueurs utiles au suivi épidémiologique des méningocoques. Med Trop 2004 ; **64** : 215.
35. **OMS.** Aide mémoire n°141, Mai 2003.
36. **OMS.** Epidémies de méningococcie, ceinture africaine de la méningite 2001; **76** : 282-8.
37. **OMS.** La méningite, l'inquiétude monte, Mars 2006.
38. **OMS.** Lutte contre les épidémies des méningites à méningocoque. Genève : OMS, 1999. 92 p.
39. **OMS.** Procédures opérationnelles standard pour la surveillance renforcée de la méningite en Afrique. Genève : OMS, 2005 ; 22p.
40. **OREGA MK, PLO J, OUATTARA A L, NIANGUE-BEUGRE M, CISSE L, MIGRAN AY et al.** Les méningites purulentes de l'enfant à Abidjan (à propos de 521 cas). Med Afr Noire 1997 ; **44** : 215-8.
41. **OUMAROU I.** Aspects épidémiologiques des méningites purulentes à Niamey (à propos de 341 cas). Thèse Med Niamey, 1998.

42. **OUSSEINI A A.** Profil épidémiologique des méningites purulentes à Niamey entre 1989 et 1995. Thèse Méd Niamey UAMD, 1995.
43. **PARENT DU CHATELET I, TRAORE Y, GESSNER B, ANTIGNAC A, NACAO B, NJANPOP –LAFOURCADE BM, et al.** Bacterial meningitis in Burkina Faso : Surveillance using field-based Polymerase Chain Reaction test. Clin Infect Dis 2005 ; **40** : 17-25.
44. **PARENT DU CHATELET I, TRAORE Y, GESSNER BD, ANTIGNAC A, NACAO B, NJANPOP-LAFOURCADE BM, et al.** Bacterial meningitis in Burkina Faso : Surveillance using field-based polymerase chain reaction testing. Clin Infect Dis 2005 ; **95** : 319-22.
45. **POOLMAN JT.** Nouveaux vaccins méningococciques. Ann Inst Pasteur 1994; **5** : 157-60.
46. **POPOVIC T, AJELLO G, FACKLAM R.** Techniques de laboratoire pour les diagnostics des méningites à *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. 2000. WHO/CDS/EDC/99.7 : 71p.
47. **QUAGLIARELLO V J, LONG W J, SCHELD W M.** Morphologic alterations of the blood-brain barrier with experimental meningitis in the rat. Temporal sequence and role of the encapsulation. J Clin Invest. 1986 ; **77** : 1084-95.
48. **REY JL, DAOUD A, CISSE A et OUSSEINI H.** Aspects épidémiologiques des méningites purulentes à Niamey (Niger) en 1981-1982. *Etude médicale* 1984 ; **1** : 31-50.
49. **RIOU JY et GUIBOURDENCHE M.** Diagnostic bactériologique de *Neisseria meningitidis* -souches déficientes-espèces voisines. Med Mal Inf 1984 ; **14** : 11-7.
50. **ROSENSTEN NE.** Global surveillance for meningococcal disease. In : POLLARD AJ and MAIDEN MCJ, eds. Methods in molecular medicine, Meningococcal disease : Methods and protocols vol 67. Totowa : Human Press Inc, 2001.
51. **SCHELD WM, SANDE MA.** Bactericidal versus bacteriostatic antibiotic therapy of experimental pneumococcal meningitis in rabbits. J Clin Invest 1983 ; **71** : 411-9.
52. **SOW A et DENIS F.** Epidémiologie des méningites purulentes en Afrique noire : les formes non méningococciques. 1979.
53. **TAHA MK, ACHMAN M, ALONSO JM, GRENNWOOD B, RAMSAY M, FOX A et al.** Serogroup W135 meningococcal disease in hadj pilgrims. Lancet 2000 ; **356** : 23-30.
54. **TAHA MK et ALONSO JM.** Actualité des infections méningococciques. In EYQUEM A, ALOUF J, MONTAGNIER L. Traité de microbiologie clinique et complément. 4<sup>ème</sup> mise à jour, Institut Pasteur, Paris, 2005 ; 5-11.

55. **TAHA MK, ALONSO JM, CAFFERKEY M, DOMINIQUE AC, STUART CC, MATHIEW AD, et al.** Interlaboratory comparison of PCR-based identification and genogrouping of *Neisseria meningitidis*. J Clin Microbiol 2005 ; **43** : 144-9.
56. **TAHA MK, PARENT DU CHATELET I, SCHLUMBERGER M, SANOU I, DJIBO S, de CHEBALIER F, 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** : 1083-84.
57. **TAHA MK.** Simultaneous approach for nonculture PCR-based identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis*. J Clin Microbiol 2000 ; **38** : 855-57
58. **TAVROW P, KNEBEL E, and COGSWELL L.** Using quality design to improve malaria rapid diagnostic tests in Malawi. Quality Assurance Project (QAP) for the United States Agency for International Development : Bethesda, Maryland 2000.
59. **TIKHOMIROV E, SANTAMARIA M et ESTEVES K.** Meningococcal disease : public health burden and control. Rapp Trimest Statist Sanit Mond 1997 ; **50** : 170-7.
60. **TUNKEL AR, SCHELD WM,** 1993. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis Clin Microbiol Rev 1993 ; **6** : 118-36.
61. **WHO.** Practical guidelines (control and meningococcal disease), 1995 ; 55 p.
62. [academic.kellog.cc.mi.us/herbrandson/bio201...](http://academic.kellog.cc.mi.us/herbrandson/bio201...)
63. [www.infektionsnetz.at/view.php?name:Neisseria Meningokokken](http://www.infektionsnetz.at/view.php?name:Neisseria%20Meningokokken).
64. [www.meningvax.org/français/fr.illo-meningbelt.htm](http://www.meningvax.org/français/fr.illo-meningbelt.htm).
65. [www.waterscan.co.yu/viruses-and-bacterias.php...](http://www.waterscan.co.yu/viruses-and-bacterias.php...)
66. [www.who.int/entity/csr/resources/publications/meningitis/WHO/CDS/CSR/EDC/99/7/FR](http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/meningitis/WHO/CDS/CSR/EDC/99/7/FR).

Consentement donné par la famille pour la participation d'un malade à l'étude d'évaluation des bandelettes de diagnostic rapide des méningites à méningocoque

Après avoir pris connaissance de la notice d'information sur l'étude d'évaluation des bandelettes de diagnostic rapide des méningites à méningocoque et écouté les explications sur les buts de l'étude et son organisation, je consens volontairement à ce que le malade participe à cette étude. Je reconnais avoir eu des réponses à toutes les questions que j'ai posées.

Je suis libre de retirer le malade de l'étude à tout moment, sans aucune conséquence.

Je soussigné, Nom   
Prénom   
 père  mère  tuteur

du malade Nom   
Prénom   
Age  ans  
Sexe  masculin  féminin

J'autorise l'équipe de l'étude à recueillir, à l'arrivée au centre de santé, une goutte de sang au bout du doigt du malade et un échantillon d'urine. Si la méningite à méningocoque est confirmée, une goutte de sang sera prélevée au bout du doigt chaque jour durant les 4 jours suivants.

A  le  Signature

\*\*\*\*\*

Au cas où aucun des parents ou tuteur ne sait lire ou écrire le français, un témoin signera le consentement après avoir obtenu l'accord oral des parents

Je soussigné, Nom   
Prénom   
Profession   
Village

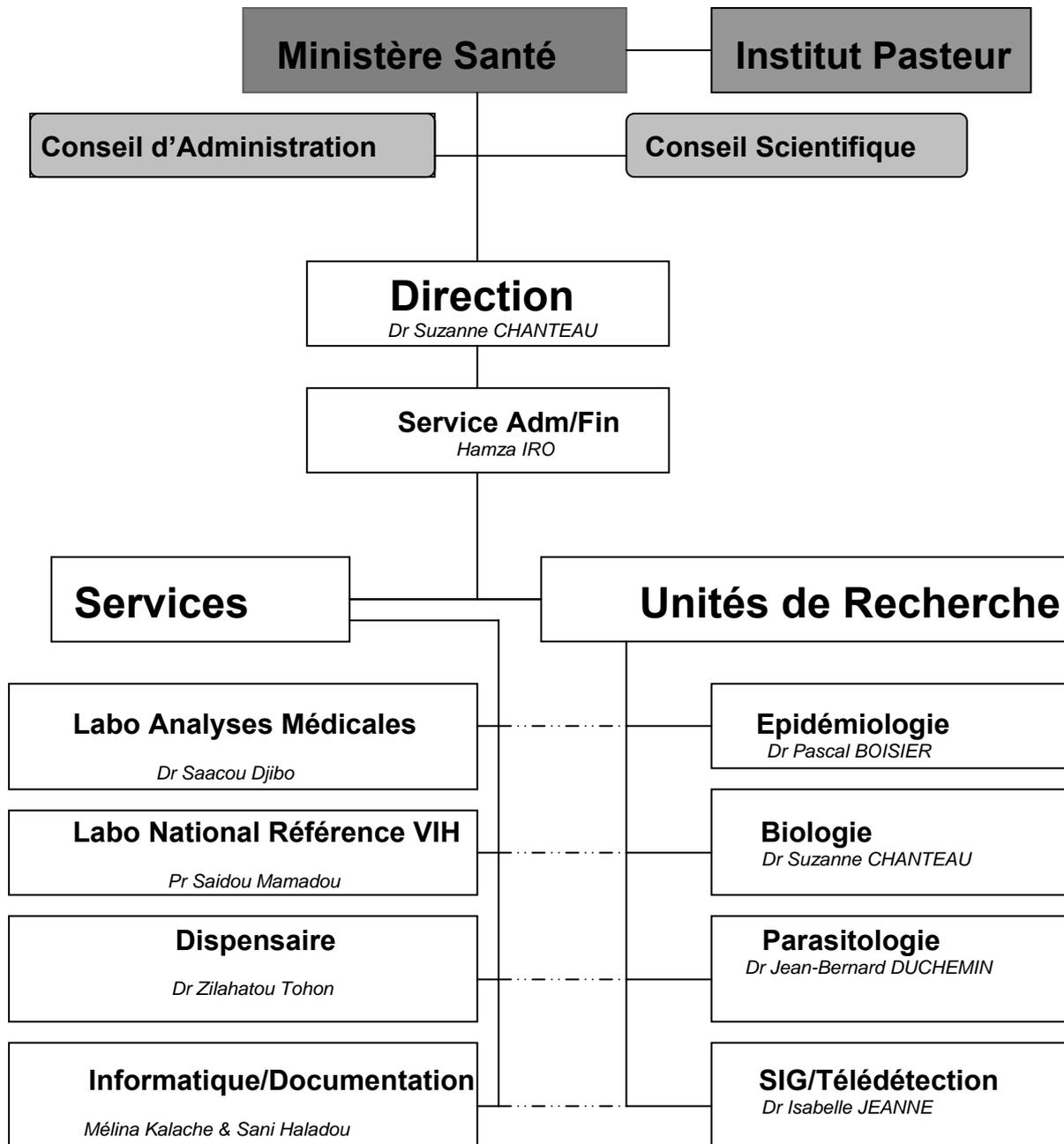
Atteste que la présente notice explicative de l'étude a été correctement lue aux parents du malade et atteste qu'ils ont donné leur accord.

A  le  Signature



# ORGANIGRAMME CERMES

Institut Associé du Réseau International des Instituts Pasteur



## **Fiche signalétique**

**Nom** : MOUTARI

**Prénom** : Aïchatou

**Titre** : Evaluation des tests rapides de diagnostic de la méningite à méningocoque dans le sang capillaire et les urines

**Année Universitaire** : 2006-2007

**Ville de soutenance** : Bamako

**Pays d'origine** : Niger

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la FMPOS

**Secteur d'intérêt** : Bactériologie.

### **RESUME**

Notre étude s'est déroulée au CSI de Dan Issa et au laboratoire d'immunologie de CERMES, lors d'une épidémie de méningite à méningocoque de séro groupe A au Niger.

Les objectifs étaient d'évaluer les tests rapides (TDR) pour le diagnostic des méningites à méningocoque A à partir du sang capillaire et les urines de malades suspects de méningites, en comparaison avec le LCR. Au total 50 malades ont été inclus dans notre étude.

Des échantillons de LCR (n= 49), de sang (n= 50), d'urines (n= 40) ont été prélevés pour la réalisation des TDR. La culture et/ou la PCR sur le LCR, utilisées comme tests de référence, ont donné 33 Nm A, 1 Nm W135, 1 Nm X, 3 Nm indéterminés et 11 négatifs.

En ce qui concerne les résultats des TDR pour le diagnostic des méningites à méningocoque A :

- la sensibilité à partir des LCR a été de 93,9 % [78,4 - 98,9] et la spécificité 62,5 % [35,9 - 83,7].

- la sensibilité à partir du sang capillaire a été de 66,7 % [48,1 - 81,4] et la spécificité 31,3 % [12,1 - 58,5].

- la sensibilité à partir des urines a été de 46,2 % [27,1 - 66,3], la spécificité 92,3 % [64,2 - 99,6].

La concentration de l'antigène polysaccharidique détectée par les TDR est plus élevée dans le LCR que dans les urines et le sang (trait franc et intense respectivement pour 71,0 %, 16,6 % et 10,7 % des malades positifs). Au cours du traitement antibiotique, cet antigène peut persister pendant plusieurs jours dans le sang et les urines.

En conclusion, malgré son caractère invasif, le prélèvement de LCR est le meilleur type de prélèvement à utiliser.

**Mots-clés** : Méningite, méningocoque, tests rapides de diagnostic, LCR, sang capillaire, urines.

## Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur

~~enseignement~~  
D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du

~~desintéressement~~  
De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes

~~devoirs~~  
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!