

## Données biologiques et cliniques concernant le comportement de *Neisseria meningitidis* A vis-à-vis de quelques sulfamides et antibiotiques

Observations faites à Fort-Lamy (Tchad) lors d'une poussée saisonnière de méningite cérébro-spinale

M. LEFÈVRE,<sup>1</sup> J. SIROL,<sup>2</sup> M. VANDEKERKOVÉ<sup>3</sup> & R. FAUCON<sup>4</sup>

*Pendant une épidémie de méningite cérébro-spinale survenue en 1968 à Fort-Lamy (Tchad), on a recherché la résistance de 29 souches de Neisseria meningitidis A à la sulfadiazine, la sulfaméthoxyypyridazine et la sulformétoxine. Quatre de ces souches se sont montrées sensibles aux trois sulfamides à la concentration de 1 milligramme par litre; 72 % d'entre elles résistaient à des concentrations égales ou supérieures à 10 milligrammes par litre de sulfadiazine, 64 % et 20 % respectivement à des concentrations égales ou supérieures à 50 milligrammes par litre de sulfaméthoxyypyridazine et de sulformétoxine. La sensibilité aux antibiotiques usuels s'est avérée excellente.*

*Sur le plan clinique, on n'a pu mettre en évidence une relation entre les niveaux de résistance in vitro des souches étudiées et l'évolution post-thérapeutique, les malades ayant reçu un traitement associant au moins un sulfamide et un antibiotique.*

*C'est la première fois que la résistance aux sulfamides de N. meningitidis A se manifeste à un degré aussi élevé en Afrique au sud du Sahara. Son extension à l'ensemble de la ceinture de la méningite poserait de graves problèmes dans les domaines de la thérapeutique de masse et de la prophylaxie des méningocoques.*

A quelques très rares exceptions près, *Neisseria meningitidis* A est le méningocoque que l'on rencontre toujours dans la ceinture de la méningite en Afrique, décrite par Lapeyssonnie (1963), et en particulier dans les grandes épidémies saisonnières du Sahel africain. Contrairement au sérotype B, qui voyait lors de ces dix dernières années augmenter singulièrement et de façon inquiétante son caractère de résistance aux sulfamides, le type africain, jus-

qu'à une date toute proche, se montrait remarquablement sensible aux dérivés sulfamidés et en particulier aux sulfamides à élimination lente d'acquisition récente. C'est ainsi que les souches isolées à Magaria (Niger), en 1961, s'étaient montrées douées d'une très grande sensibilité *in vitro* aux sulfamides et tout particulièrement au dernier-né d'alors: la sulfaméthoxyypyridazine (Lapeyssonnie et al., 1961a). Le succès incontestable et quasi miraculeux de la thérapeutique de masse par injection unique prouvait que ce produit sulfamidé était efficace et que cette technique était tout à fait adaptée aux exigences de la médecine rurale africaine (Biot, 1962; Lapeyssonnie et al., 1961b; Lapeyssonnie & Torresi, 1962; Pirame, 1963). Les essais thérapeutiques concernant la sulformétoxine en injection unique, réalisés quelques temps après sous l'impulsion de Lapeyssonnie, s'avéraient aussi fructueux (Barbotin & N'Guyen Trung Luong, 1964; Digoutte & Wright, 1964; Faucon,

<sup>1</sup> Médecin Chef du Laboratoire de l'Hôpital Central de Fort-Lamy, Tchad.

<sup>2</sup> Médecin Chef des Services médicaux de l'Hôpital Central de Fort-Lamy.

<sup>3</sup> Médecin Chef du Laboratoire de Biochimie des micro-organismes (Centre international OMS de référence pour les méningocoques; Centre national de référence pour les méningocoques et autres *Neisseria*), Ecole d'Application et Centre d'instruction et de recherches du Service de Santé des Troupes de Marine, Marseille, France.

<sup>4</sup> Directeur du Laboratoire d'Analyses médicales, 4 bis rue des Jardins, 83 Bandol, France.

1965,<sup>1</sup> 1966, 1967; Faucon & Vandekerkove, 1967).

La conjoncture rassurante d'une stérilisation rapide du foyer infectieux et d'une sulfamidorachie efficace suffisamment prolongée semblait permettre d'écarter raisonnablement le spectre redoutable de la sulfamidorésistance. L'éventualité pour le méningocoque A d'événements mutationnels engendrant la résistance aux sulfamides apparaissait donc comme appartenant au domaine, sinon de l'utopie, du moins de l'improbable à brève échéance.

Cependant, en 1964, sur 83 souches du groupe A testées vis-à-vis de la sulfadiazine et de la sulformétoxine au Centre international OMS de référence pour les méningocoques,<sup>2</sup> 4,2% et 1,2% furent trouvées résistantes à des concentrations respectives de 10 et 50 milligrammes par litre de sulfadiazine, alors que 13,2% et 3,6% supportaient respectivement des concentrations de 10 et 50 milligrammes par litre de sulformétoxine (Bories et al., 1964). D'autre part, il était obtenu *in vitro*, pour trois de ces souches isolées à Magaria (Niger) en 1961, des mutants hautement résistants à la sulformétoxine et les auteurs s'interrogeaient sur la possibilité de voir se réaliser ces mutations *in vivo*.

Feldman (1967), passant en revue le problème de la résistance des méningocoques aux sulfamides, constatait qu'il n'y a pas de raison apparente au fait que le méningocoque A se comporte de façon différente des autres sérotypes et prophétisait l'accession prochaine du sérotype A à la sulfamidorésistance. Quelques mois plus tard, au Maroc, un nombre important de souches du groupe A se révélait manifester une résistance élevée à la sulfadiazine, à la sulfaméthoxy-pyridazine et à la sulformétoxine.

Tout récemment enfin, le problème de la sulfamidorésistance du méningocoque A dans la ceinture de la méningite africaine a été soulevé à maintes reprises dans les discussions du 2<sup>e</sup> Séminaire interrégional sur la méningite cérébro-spinale, organisé par l'Organisation mondiale de la Santé à Niamey (Niger) et à Bobo-Dioulasso (Haute-Volta), en février 1968. Conférenciers et participants ont alors mis l'accent sur l'importance de ce problème et la gravité de ses conséquences,

et émis le souhait que des études bactériologiques et cliniques soient entreprises à ce sujet dans tous les lieux du Sahel africain où se manifesterait la méningite cérébro-spinale.

Dans cette optique particulière, l'occasion nous a été donnée d'étudier, à Fort-Lamy, lors d'une poussée saisonnière urbaine de méningite cérébro-spinale, le comportement *in vitro* et *in vivo* de *N. meningitidis* A.

L'étude biologique, réalisée en partie au Laboratoire de l'Hôpital Central de Fort-Lamy et en partie au Centre international OMS de référence pour les méningocoques, a consisté à tester le germe, après sa caractérisation biochimique et sérologique, vis-à-vis de trois sulfamides: sulfadiazine, sulfaméthoxy-pyridazine, sulformétoxine, et de huit antibiotiques: pénicilline, diméthoxyphénylpénicilline, streptomycine, chloramphénicol, oxytétracycline, spiramycine, colimycine, pristinamycine.

L'observation clinique a porté sur la quasi-totalité des malades hospitalisés à l'Hôpital Central de Fort-Lamy et a eu pour but d'évaluer l'efficacité de thérapies combinées associant, dans la grande majorité des cas, la sulfaméthoxy-pyridazine ou la sulformétoxine au chloramphénicol.

#### CIRCONSTANCES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE L'ÉTUDE

Entre le Niger à l'ouest et le Soudan à l'est, la République du Tchad a une grande partie de son territoire inscrite dans la ceinture méningitique et n'échappe pas aux épidémies de méningite cérébro-spinale. En 1968 est apparue une recrudescence saisonnière de l'affection dont l'importance a pu être évaluée à 744 cas déclarés entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin, l'acmé de l'épidémie se situant pendant le mois d'avril.

Près de la moitié de ces cas ont eu pour origine l'agglomération de Fort-Lamy où la maladie a pris l'allure d'une épidémie urbaine totalisant 339 cas de méningite cérébro-spinale entre le 4 mars et le 17 juin. Les caractères généraux de l'affection n'ont pas manqué d'être constatés: survenue en pleine saison sèche et chaude, rôle favorisant du vent de sable, de l'entassement et de la promiscuité, répartition capricieuse dans l'espace sans lien apparent entre les cas. Cependant, les premières précipitations n'ont pas cassé net la courbe épidémique qui, ayant amorcé sa défervescence avant les pluies, a continué à descendre sans à-coup appréciable pour se négativer trois semaines avant la première tornade.

La morbidité globale pour la ville de Fort-Lamy fut de 2,5 pour 1000. Elle fut presque quatre fois plus

<sup>1</sup> Faucon, R. (1965) *La sulfanilamido-4-diméthoxy-5,6-pyridine dans le traitement de la méningite cérébro-spinale*. Communication présentée aux IV<sup>es</sup> Journées médicales de Dakar, 4-10 janvier 1965.

<sup>2</sup> Centre international OMS de référence pour les méningocoques, Laboratoire de Microbiologie, Centre de Recherches du Service de Santé des Troupes de Marine, Marseille, France.

importante dans la population masculine (3,9 pour 1000) que dans la population féminine (1,1 pour 1000). La tranche d'âge la plus touchée fut le groupe 5-19 ans pour lequel la morbidité masculine atteignit 10 pour 1000 alors que l'on ne compta que 2,4 malades par 1000 habitants dans le même groupe du sexe féminin. Au-dessous de 5 ans, la morbidité dans les deux sexes fut de 2 pour 1000 et, au-dessus de 19 ans, légèrement inférieure à 1 pour 1000.

Le taux de létalité pour l'ensemble des cas dépités à Fort-Lamy fut de 10,9% et les deux sexes ont sensiblement enregistré les mêmes pourcentages. La létalité, remarquablement stable entre 1 et 14 ans (11,4%), diminue de façon notable entre 15 et 19 ans (7,9%) tandis qu'elle atteint son taux le plus fort chez les adultes de 20 à 39 ans (13,2%).

La base de nos investigations a donc consisté en une épidémie urbaine classique de méningite cérébro-spinale ayant totalisé 339 cas dont 334 ont pu être suivis dans les services hospitaliers de Fort-Lamy.

#### ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE: SENSIBILITÉ AUX SULFAMIDES ET AUX ANTIBIOTIQUES

Les 339 atteintes cliniques de méningite cérébro-spinale déclarées à Fort-Lamy ont reçu la preuve bactériologique de leur étiologie méningococcique dans 76% des cas. Cette preuve a été apportée soit par les données de l'examen direct après coloration, soit par la positivité de la culture sur milieu de Mueller-Hinton; 157 souches de méningocoques ont pu être isolées. Toutes possédaient les caractères biochimiques classiques de *N. meningitidis* et appartenaient au sérotype A.

En raison du surcroît de travail occasionné par cette épidémie, la totalité des souches n'a pu être testée vis-à-vis des sulfamides et des antibiotiques. Les échantillons étudiés ont été pris au hasard en dehors de toutes considérations cliniques ou thérapeutiques.

Par ailleurs, 56 souches ont été adressées sur milieu de transport au Centre international OMS de référence pour les méningocoques. Par suite de difficultés imprévisibles au moment de leur expédition, les délais d'acheminement ont été très importants et les colis, traités sans précaution, ont beaucoup souffert. Aussi, seuls 29 échantillons ont pu être récupérés et testés au Centre.

#### Matériel et méthodes

Au Laboratoire de l'Hôpital de Fort-Lamy, 44 souches ont été testées dans le cadre des activités habituelles du laboratoire. Chacune de ces souches a

bénéficié de l'antibiogramme standard pratiqué dans le service. Celui-ci a consisté à déposer sur la surface d'une boîte de milieu de Mueller-Hinton préalablement ensemencé, à l'aide d'un distributeur automatique, 8 disques imprégnés respectivement de pénicilline, diméthoxyphénylpenicilline, streptomycine, chloramphénicol, oxytétracycline, spiramycine, colimycine et pristinamycine. De plus, ont été ajoutés au centre de la boîte 2 disques imprégnés respectivement de sulfaméthoxyypyridazine et de sulformétoxine. L'ensemencement du milieu a été réalisé à partir d'une suspension en bouillon ascite dont 1 millilitre était déposé de façon à noyer la surface, puis réaspiré à la pipette après inclinaison de la boîte. Un délai de préincubation de deux heures a été respecté avant le dépôt des disques afin d'éviter d'opérer sur une surface trop humide.

Les 29 souches étudiées à Marseille ont été testées vis-à-vis des sulfamides selon la méthode des dilutions sériées en gélose. Chaque souche a été mise en présence de 5 concentrations des trois sulfamides suivants: sulfadiazine, sulfaméthoxyypyridazine et sulformétoxine. Pour chaque sulfamide, les concentrations retenues étaient 1, 10, 50, 100 et 200 milligrammes par litre de milieu de Mueller-Hinton. La technique employée a été celle utilisée et recommandée par Feldman, qui est maintenant adoptée dans la plupart des laboratoires effectuant des recherches sur le méningocoque. C'est pourquoi nous n'entrons pas dans le détail de cette technique parfaitement codifiée et minutieusement rapportée par Bories et al. (1964). Par ailleurs, ces 29 souches ont été testées par la méthode des disques vis-à-vis de la pénicilline, de la streptomycine et du chloramphénicol.

Nous devons préciser enfin que les 44 souches étudiées à Fort-Lamy ne diffèrent pas toutes des 29 échantillons testés à Marseille. Quinze souches, en effet, appartiennent aux deux lots expérimentaux et ont été étudiées dans les deux laboratoires.

#### Résultats

*Sensibilité aux sulfamides.* La première observation qu'il convient de faire en ce domaine consiste en la discordance des résultats obtenus par la méthode des disques et la méthode des dilutions. La corrélation n'a pu être mise en évidence que dans 5 cas pour la sulfaméthoxyypyridazine et 4 cas pour la sulformétoxine sur les 15 souches testées selon les deux méthodes. Ceci confirme une fois de plus la supériorité de la méthode des dilutions et le peu de confiance qu'il convient d'accorder au sulfamidogramme standard en ce qui concerne les *Neisseriaceae*. Aussi ne tien-

TABLEAU 1  
RÉSISTANCE AUX SULFAMIDES DE 25 SOUCHES DE *N. MENINGITIDIS* A ISOLÉES À FORT-LAMY

Souches résistantes	Concentration en sulfamides (milligrammes par litre)														
	Sulfadiazine					Sulfaméthoxyypyridazine					Sulformétoxine				
	1	10	50	100	200	1	10	50	100	200	1	10	50	100	200
Effectifs	7	9	5	2	2	1	8	7	5	4	7	13	4		1
Effectifs cumulés	25	18	9	4	2	25	24	16	9	4	25	18	5	1	1
Pourcentages	28	36	20	8	8	4	32	28	20	16	28	52	16		4
Pourcentages cumulés	100	72	36	16	8	100	96	64	36	16	100	72	20	4	4

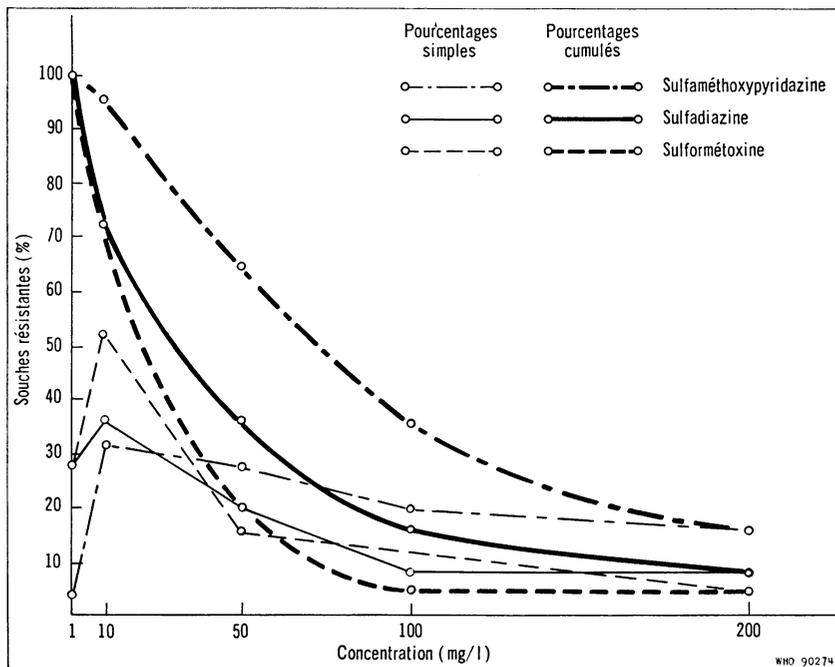
drons-nous pas compte des données obtenues par cette dernière méthode dans l'estimation et l'interprétation des résultats.

Sur les 29 souches testées selon la méthode des dilutions, 4 se sont révélées sensibles aux trois sulfamides à la concentration de 1 milligramme par litre. Les 25 autres possédaient le caractère de résistance à des degrés divers selon les souches et le sulfamide étudié. Le tableau 1 fait état de ces résultats, qui sont

exprimés par ailleurs sous la forme de pourcentages simples et cumulés dans la figure 1 : 72% des souches résistantes le sont vis-à-vis de concentrations supérieures ou égales à 10 milligrammes par litre de sulfadiazine et de sulformétoxine; le taux de résistance à 10 milligrammes par litre passe à 96% en ce qui concerne la sulfaméthoxyypyridazine.

Si l'on se réfère à la concentration de 50 milligrammes par litre, qui peut être considérée comme

FIG. 1  
RÉSISTANCE DE *N. MENINGITIDIS* A À TROIS SULFAMIDES



une valeur limite de la sulfamidorachie après injection unique de sulfaméthoxy-pyridazine ou de sulformétoxine, on remarque que 64% des souches résistent à cette concentration de sulfaméthoxy-pyridazine alors que 20% seulement répondent à ce critère vis-à-vis de la sulformétoxine. Nous nous proposons de revenir ultérieurement, lors de la discussion, sur ce problème, mais d'ores et déjà il paraît évident que la résistance la plus élevée concerne la sulfaméthoxy-pyridazine alors que la résistance à la sulformétoxine se montre beaucoup plus discrète.

**Sensibilité aux antibiotiques.** Les 44 souches étudiées au laboratoire de Fort-Lamy se sont révélées dans l'ensemble très sensibles aux huit antibiotiques mis en œuvre dans l'antibiogramme standard, exception faite de la colimycine qui n'a eu aucun effet sur la totalité de nos souches. Toutes, par ailleurs, se sont montrées extrêmement sensibles à la pénicilline, à la diméthoxyphénylpénicilline, à la streptomycine et à l'oxytétracycline. La sensibilité aux autres antibiotiques s'est avérée également très satisfaisante à deux exceptions près: une souche résistait à la fois à la spiramycine et à la pristinamycine, une autre au chloramphénicol.

Les 29 souches étudiées à Marseille ont été trouvées toutes sensibles aux trois antibiotiques utilisés:

pénicilline, streptomycine et chloramphénicol. La corrélation a été parfaite en ce qui concerne les 15 souches testées dans les deux laboratoires et pour les trois antibiotiques précités.

#### Discussion et commentaires

L'apparition en Afrique au sud du Sahara de souches de *N. meningitidis* A résistantes aux sulfamides mérite une étude plus détaillée en vue de confronter les résultats obtenus avec les données connues sur la sulfamidorachie des méningitiques africains de race noire et de les comparer aux observations déjà faites dans ce domaine.

La meilleure façon pour aborder ce problème semble de raisonner non plus en pourcentages de souches résistantes, mais en concentrations minimales inhibitrices (CMI) et d'étudier l'effet toxique des sulfamides employés en fonction de la dose incorporée aux milieux de culture. Ce mode de raisonnement permet une expression graphique plus précise par transformation des pourcentages cumulés en probits et formulation des doses en données logarithmiques, opération qui a l'avantage de transformer en droites les courbes obtenues. C'est ce qui a été réalisé sur la figure 2 élaborée à partir du tableau 2. L'étude de cette figure, en dépit de la faiblesse numérique de

FIG. 2  
CONCENTRATIONS MINIMALES INHIBITRICES ET CONCENTRATIONS INHIBITRICES 50%  
DE TROIS SULFAMIDES

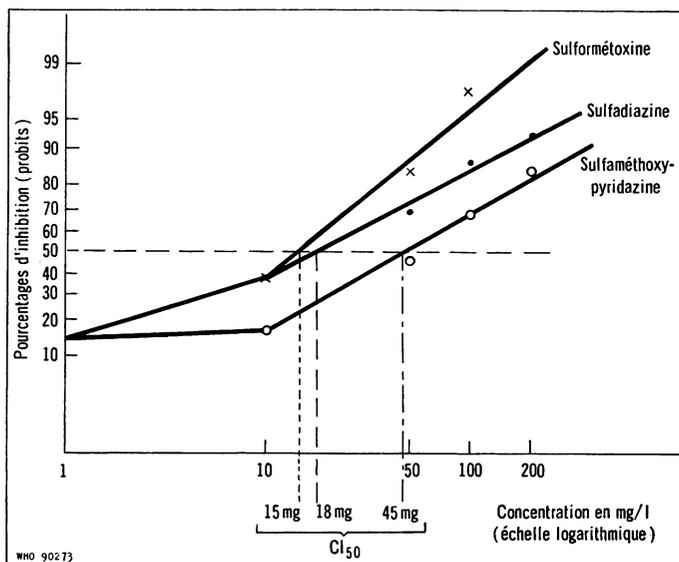


TABLEAU 2  
CONCENTRATIONS MINIMALES INHIBITRICES

Souches inhibées	Concentrations inhibitrices (milligrammes par litre)														
	Sulfadiazine					Sulfaméthoxyypyridazine					Sulformétoxine				
	1	10	50	100	200	1	10	50	100	200	1	10	50	100	200
Effectifs	4	7	9	5	2	4	1	8	7	5	4	7	13	4	
Effectifs cumulés	4	11	20	25	27	4	5	13	20	25	4	11	24	28	28
Pourcentages	14	24	31	17	7	14	3	28	24	17	14	24	45	14	
Pourcentages cumulés	14	38	69	86	93	14	17	45	69	86	14	38	83	97	97

l'effectif, suggère en premier lieu que nous sommes en présence de deux populations microbiennes, l'une totalement sensible représentée sur le graphique par les 4 souches inhibées à la concentration de 1 milligramme par litre, l'autre génétiquement résistante représentée par les demi-droites ayant pour origine la concentration de 10 milligrammes par litre. En outre, la différence des niveaux de résistance de chaque sulfamide est ici parfaitement visualisée et l'avantage de la sulformétoxine sur les deux autres produits se trouve ainsi confirmé sans équivoque.

Enfin, ce mode d'expression graphique permet de déterminer approximativement, mais dans des limites de confiance acceptables, la concentration inhibitrice 50% ( $CI_{50}$ ) relative à chaque sulfamide. Celle-ci se situe aux environs de 15 milligrammes par litre pour la sulformétoxine. Très voisine de la précédente, se trouve celle de la sulfadiazine (18 milligrammes par litre). Par contre la concentration inhibitrice 50% de la sulfaméthoxyypyridazine se montre trois fois plus importante et peut être estimée à 45 milligrammes par litre.

Ces données sont intéressantes d'une part, du point de vue de leur relativité, précieuses d'autre part, car elles peuvent être confrontées avec les taux moyens de sulfamidorachie des malades africains. Nous nous limiterons volontairement aux résultats obtenus chez des malades traités par les deux sulfamides majeurs utilisés de façon presque exclusive contre le méningocoque: la sulfaméthoxyypyridazine et la sulformétoxine.

En ce qui concerne la sulfaméthoxyypyridazine, Chabbert donne les chiffres moyens suivants de sulfamide libre dans le liquide céphalo-rachidien après injection unique de 2 à 2,5 grammes de produit (Lapeyssonnie et al., 1961a):

- 43 milligrammes par litre, 12 heures après l'injection;
- 29,7 milligrammes par litre, 24 heures après l'injection;
- 14,3 milligrammes par litre, 36 heures après l'injection.

Si l'on rapproche de ces chiffres celui de la  $CI_{50}$  déterminée pour nos souches (45 milligrammes par litre), il apparaît nettement que la teneur en sulfamide libre est insuffisante pour assurer à coup sûr la destruction des germes. Dans ces conditions, dans 16 cas sur 29, soit dans 55% des cas, l'emploi de la sulfaméthoxyypyridazine seule aurait probablement conduit à un échec thérapeutique irrémédiable.

Les taux de sulfamidorachie après injection unique de sulformétoxine sont à peu près du même ordre de grandeur, mais ont l'avantage de se maintenir plus longtemps. Bideau et al. (1964) trouvent des chiffres moyens de 50 milligrammes par litre après 12 heures, 43 milligrammes par litre après 24 heures, 36 milligrammes par litre au bout de 48 heures; la dose moyenne de 21 milligrammes par litre est encore retrouvée 5 jours après l'injection. Digoutte & Wright (1964) avancent les chiffres de 55,4 milligrammes par litre après 24 heures, 39,6 milligrammes par litre au bout de 2 jours, 23 milligrammes par litre après un délai de 5 jours. Or la  $CI_{50}$  de nos souches se situe aux environs de 15 milligrammes par litre. Le rapprochement de ces différents chiffres est donc ici en faveur d'une meilleure action de la sulformétoxine. En effet, la thérapeutique par injection unique de ce sulfamide aurait risqué d'être inopérante dans seulement 17% des cas.

Ces données, basées sur des hypothèses de thérapeutique par injection unique, sont évidemment purement spéculatives. Elles ne tiennent pas compte de la

dynamique des populations microbiennes susceptibles d'accéder rapidement à des paliers de résistance plus élevés, ni de la sélection de mutants hautement résistants à l'un ou l'autre des deux sulfamides étudiés. Elles représentent cependant, à notre avis, les prévisions les plus optimistes en ce qui concerne les chances de guérir des malades traités par les sulfamides seuls.

Comparés enfin aux résultats antérieurement obtenus sur des souches africaines, les résultats enregistrés à Fort-Lamy dénotent une importante progression du phénomène de résistance aux sulfamides. Les 20 souches étudiées par Chabbert en 1961 étaient inhibées en totalité par une concentration de sulfaméthoxy-pyridazine de 2,5 milligrammes par litre. La concentration inhibitrice 50% se situait alors aux environs de 0,25 milligramme par litre, attestant la grande sensibilité de toutes les souches (Lapeyssonnie et al., 1961a). Les résultats publiés par Bories et al. (1964) s'inscrivent comme une étape intermédiaire dans l'accession du germe à la résistance, que Faucon & Vandekerkove (1967) soupçonnaient d'ailleurs récemment sur la constatation de faits cliniques. L'inhibition de toutes les souches n'est obtenue alors qu'au prix d'une concentration de 100 milligrammes par litre de sulformétoxine. Cependant, le nombre de souches résistantes reste faible et la résistance elle-même demeure peu élevée. Nous avons pu obtenir quelques précisions sur l'origine de sept souches faiblement résistantes à la sulformétoxine: elles font l'objet du tableau 3.

Par ailleurs, il paraît intéressant de rapporter le cas de la souche N° 43 du Centre international OMS de référence pour les méningocoques, étudiée par Bories & Faucon, qui fut trouvée, en 1964, supporter des concentrations de 250 milligrammes par litre de sulfadiazine, de 200 milligrammes par litre de sulfaméthoxy-pyridazine et de 250 milligrammes par litre de sulformétoxine. Cette souche n'avait pas fait l'objet d'un rapport en raison de son caractère isolé et des nombreuses manipulations qui avaient précédé son étude. Or, il se trouve que sa provenance est précisément Fort-Lamy, 1963. Cette observation, jusqu'ici restée sans lendemain, prend à la lumière des faits actuels une signification et une valeur particulièrement dignes d'intérêt. Il semble donc confirmé que la résistance aux sulfamides du méningocoque n'est pas un phénomène d'apparition soudaine et récente en Afrique.

L'étape que nous connaissons actuellement à Fort-Lamy sera-t-elle longue? Ou au contraire constitue-t-elle le premier coup de cloche annonçant le glas des sulfamides en matière de thérapeutique antiméningococcique? Il semble bien difficile de prophétiser en ce domaine. Cependant, la menace est réelle et la situation fort préoccupante. Aussi est-ce dans cette attitude soucieuse et dans un esprit d'extrême vigilance que nous avons tenté de dépister la traduction clinique de cette résistance *in vitro* à travers l'étude attentive des malades hospitalisés dans les services de l'Hôpital Central de Fort-Lamy.

TABLEAU 3  
SENSIBILITÉ AUX SULFAMIDES ET PROVENANCE DE 7 SOUCHES DE *N. MENINGITIDIS* A  
ÉTUDIÉES PAR BORIES ET AL. (1964)

Souches <sup>a</sup> N°	Provenance	Concentrations minimales inhibitrices (milligrammes par litre)		
		Sulfadiazine	Sulfaméthoxy- pyridazine	Sulformé- toxine
109/61	Magaria (Niger) 1961	1	50	50
112/61	» » »	1	1	50
113/61	» » »	1	50	100
116/61	» » »	1	50	100
119/61	» » »	1	100	50
19/63	Tahoua (Niger) 1963	50	1	50
23/63	Niamey (Niger) 1963	1	1	50

<sup>a</sup> Les souches portent un numéro attribué par le Centre international OMS de référence pour les méningocoques.

## ÉTUDE CLINIQUE ET ÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE

L'Hôpital Central de Fort-Lamy a, au cours de cette épidémie, reçu des malades provenant essentiellement de l'agglomération urbaine et des villages environnants; 334 admissions ont été ainsi faites de fin février à mai 1968 au service des contagieux. A l'acmé de l'épidémie, où l'on recevait jusqu'à 20 nouveaux cas par jour, il fallut créer une annexe. Les conditions d'hébergement n'y étaient certes pas parfaites en cette période de l'année où les températures atteignent leurs chiffres les plus élevés.

*Données générales et impressions d'ensemble*

Le même personnel médical et infirmier a assuré la totalité des examens. Une classification clinique a pu donc être établie, à savoir:

- a) méningite cérébro-spinale typique: 186 cas, soit 56%;
- b) méningite cérébro-spinale sévère associant au tableau premier, déshydratation intra- et extra-cellulaire, arthrites, névrites des paires crâniennes, ou encore une pathologie intercurrente telle qu'hépatite infectieuse, accès palustre, pneumonie: 43 cas, soit 13%;
- c) méningite cérébro-spinale avec purpura ou hémorragies sous-conjonctivales (que nous considérons comme un élément de pronostic défavorable ayant la même signification que le purpura et annonçant le syndrome de Waterhouse-Friderichsen): 36 cas (dont un purpura fulminans de Henoch et une méningococcémie), soit 11%;
- d) méningite cérébro-spinale avec troubles encéphaliques, l'agitation psychomotrice dominant: 50 cas, soit 15%;
- e) méningite cérébro-spinale avec coma: 19 cas, soit 6%.

La ponction lombaire, suivie de l'examen chimique, cytologique et bactériologique du liquide céphalo-rachidien, a été systématiquement pratiquée.

Le caractère d'urgence et l'importance du travail à fournir ont amené à définir des schémas thérapeutiques alliant simplicité et efficacité. C'est ainsi que tous les malades ont été traités par l'association d'un sulfamide (sulfaméthoxyypyridazine ou sulforméttoxine) et du chloramphénicol, choisi pour sa grande capacité de diffusion au travers de la barrière méningée. Cette association thérapeutique a été imposée par l'évolution des premiers cas traités. En effet, le devenir clinique des méningites traitées au début de l'épidémie par la sulfaméthoxyypyridazine seule était

extrêmement décevant et faisait dès lors soupçonner une résistance à ce sulfamide. Cette impression ne put être aussitôt corroborée par les tests biologiques dont les résultats furent connus tardivement. La sulfaméthoxyypyridazine a été donnée par voie intramusculaire, jusqu'à guérison clinique, aux doses quotidiennes suivantes:

- 2,50 g chez l'adulte;
- 1,50 g à 2 g entre 10 et 15 ans;
- 0,50 g à 1 g entre 5 et 10 ans;
- 0,25 g à 0,50 g au-dessous de 5 ans.

La sulforméttoxine a été prescrite à des doses équivalentes, mais tous les 4 jours, jusqu'à guérison clinique également.

Dans les formes sévères, la pénicilline par voie intraveineuse fut ajoutée à des doses variant en fonction du poids et de l'âge des malades: de 1 million à 20 millions d'UI par 24 heures.

Outre les thérapeutiques symptomatiques et de réanimation médicale, l'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie intraveineuse et le diazépam étaient prescrits dans les formes avec purpura ainsi qu'au cours des syndromes méningés avec agitation psychomotrice.

Sur 334 malades, 273 ont été traités par l'association sulfaméthoxyypyridazine-chloramphénicol et 61 par l'association sulforméttoxine-chloramphénicol. Les délais moyens de guérison, dont les critères furent l'apyrexie et le retour à la conscience parfaite, ont été de 3,2 jours pour les premiers et de 3,4 jours pour les seconds. Il n'en demeure pas moins que 37% des malades du lot « sulfaméthoxyypyridazine » et 33% de ceux du lot « sulforméttoxine » ne guérirent que dans un délai de 4 à 20 jours (tableau 4).

L'évolution fut 54 fois émaillée de complications:

- a) l'atteinte, classique, des 3<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> paires de nerfs crâniens a été fréquente. Les séquelles ont été rares, sauf en ce qui concerne les lésions de la 8<sup>e</sup> paire qui, 6 fois sur 7, entraînent une surdité totale. Dans un cas l'atteinte bilatérale des nerfs optiques laissa une amblyopie sévère;
- b) une hémiplégie non proportionnelle, prédominant au membre supérieur et à l'hémiface droite avec aphasie motrice, ouvrit une fois le tableau clinique. Seule l'aphasie régressa totalement. La marche redevent possible après passage de l'hémiplégie à la spasmocité;
- c) les séreuses ne furent pas épargnées. Un cas de péricardite avec épanchement survint au décours de la maladie méningée. La disparition du liquide péri-

TABLEAU 4  
DÉLAI DE GUÉRISON EN FONCTION DU TRAITEMENT

Traitement		Délai de guérison (jours)								Décès	Eva- sions	Total	Délai moyen de guérison (jours)
		1	2	3	4	5	6-8	9-15	>15				
Sulfaméthoxy-pyri- dazine- chloramphénicol	Nombre de malades	42	48	46	29	28	36	6	3	32	3	273	3,2
	%	16	17	17	11	11	13	2	1	12	1		
Sulformétoxine- chloramphénicol	Nombre de malades	10	17	11	6	4	8	1	1	3		61	3,4
	%	16	27	18	10	7	13	2	2	5			

cardi que fut lente. Les troubles électrocardiogra-  
phiques à type d'ischémie sous-épica rdique restèrent  
importants pendant 45 jours;

d) on décompte enfin 28 cas d'arthrite avec épan-  
chement atteignant surtout les grosses articulations.  
Le méningocoque a été vu une fois dans le liquide  
articulaire, mais la culture est restée stérile. En l'es-  
pace de 15 jours seulement, on a observé en guise  
de séquelle 2 cas d'arthralgie persistante et 4 cas  
d'hydarthrose des genoux.

Trente-cinq décès ont été dénombrés au cours de  
cette épidémie, soit un taux de létalité de 10,5%;  
13 malades moururent dans les six premières heures  
de leur hospitalisation, donc avant toute action vraie  
de la thérapeutique. Compte tenu de ce fait, le taux  
de létalité s'abaisse à moins de 7%. Il est apparu que  
la gravité de la maladie ou la fréquence des complica-  
tions étaient fonction non de l'âge, mais bien plutôt  
du terrain, tant chez l'enfant que chez l'adulte.

*Evolution thérapeutique des cas pour lesquels les tests  
biologiques de résistance aux sulfamides ont été  
effectués*

*Données numériques.* Vingt-neuf observations  
répondent à ce critère. Elles concernent 23 personnes  
du sexe masculin et 6 du sexe féminin. La répartition  
par sexe et par âge fait l'objet du tableau 5.

La gravité du tableau clinique fut extrêmement  
variable et, selon le schéma déjà donné, on peut  
classer les cas comme suit:

Méningite cérébro-spinale commune . . . . .	15 cas
Méningite cérébro-spinale sévère . . . . .	4 cas
Méningite cérébro-spinale avec purpura ou hémorragie sous-conjonctivale . . . . .	5 cas
Méningite cérébro-spinale avec agitation . . . . .	3 cas
Coma méningé . . . . .	2 cas

TABLEAU 5  
RÉPARTITION PAR SEXE ET PAR ÂGE DES MALADES  
AYANT BÉNÉFICIÉ DE TESTS BIOLOGIQUES  
DE RÉSISTANCE AUX SULFAMIDES

Sexe	Groupe d'âge					Total
	<1	1-4	5-9	10-15	>15	
Masculin	2	3	9	4	5	23
Féminin	—	—	1	2	3	6
Total	2	3	10	6	8	29

Les thérapeutiques utilisées n'ont différé en rien de  
celles mises en œuvre pour l'ensemble de nos cas.  
Nous n'y reviendrons donc pas.

*Résultats.* Ils sont rassemblés, pour l'ensemble des  
observations, dans le tableau 6.

*Commentaires*

Si l'on compare les résultats thérapeutiques obte-  
nus à l'encontre des souches de méningocoques  
résistantes *in vitro* aux sulfamides, aux taux précisés  
par ailleurs, et ceux obtenus pour l'ensemble des  
malades, on ne constate aucune différence appré-  
ciable dans les délais de guérison (3,3 contre 3,5 jours)  
et dans les pourcentages de décès (10% contre 10,5%).  
Il y a donc toutes chances pour que l'échantillon  
ainsi constitué soit représentatif de la totalité des  
malades. L'évolution favorable dans 90% des cas  
semble due à l'adjonction du chloramphénicol qui  
a seul permis que cette épidémie de méningite céré-  
bro-spinale ne prenne un tour catastrophique. Nous  
allons d'ailleurs en retrouver la preuve dans la com-

TABLEAU 6  
DONNÉES CLINIQUES ET RÉSULTATS DU TRAITEMENT CONCERNANT 29 MALADES  
ATTEINTS DE MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

Malade N°	Age (ans)	Sexe	Tableau clinique à l'entrée	Liquide céphalo- rachidien		Schéma de trai- ment <sup>b</sup>	Délai de gué- rison (jours)	Résistance <i>in vitro</i> aux médicaments administrés <sup>c</sup>		
				Aspect <sup>a</sup>	Examen direct			Sulfaméthoxy- pyridazine	Sulfformétoxine	Chloramphé- nicol
1	7	F	Syndrome méningé. Obnubilation. Iritis gauche	T	+	A	3	100		S
2	18	F	Syndrome méningé. Collapsus cardio-vasculaire	T	+	A	15	100		S
3	14	M	Syndrome méningé. Agitation. Œdème papillaire	T	++++	A	2	50		S
4	12	F	Syndrome méningé simple	T	+	A	— <sup>d</sup>	100		S
5	6	M	Syndrome méningé simple	T	+++	A	3	100		S
6	10	M	Coma méningé. Collapsus cardio-vasculaire	C	+	A	— <sup>e</sup>	10		S
7	27	F	Syndrome méningé avec opisthotonos	T	—	A	4	10		S
8	16	M	Syndrome méningé. Arthrite du genou gauche	T	—	A	7	10		S
9	8	M	Syndrome méningé apyrétique	T	—	A	3	S		S
10	13	M	Syndrome méningé. Hémorragies sous-conjonctivales	T	—	B	2		10	S
11	8	M	Syndrome méningé simple	T	—	B	4		1	S
12	8	M	Syndrome méningé. Hémorragies sous-conjonctivales	T	++	A	8	200		S
13	10	M	Syndrome méningé. Hémorragies sous-conjonctivales	T	+	A, Hc	— <sup>e</sup>	50		S
14	20	M	Syndrome méningé simple	T	+++	A	5	50		S
15	5	M	Syndrome méningé. Bombement de la fontanelle. Torpeur	T	++++	B	4		1	S
16	22	M	Syndrome méningé simple	T	+	B	9		1	S
17	5	M	Pas de syndrome méningé net. Toux	T	—	A	3	S		S
18	5	M	Syndrome méningé. Diarrhée ocre. Arthrites	T	—	A	8	10		S
19	25	F	Polyarthrites fugaces additives. Puis syndrome méningé avec hémorragies sous-conjonctivales	T	+++	A, Hc	4	200		S
20	12	F	Syndrome méningé simple	T	++	A	6	200		S
21	16	M	Syndrome méningé. Arthrites du poignet gauche et des chevilles	T	+++	B	11		10	S
22	11	M	Syndrome méningé simple	T	++++	B	4		10	S
23	5	M	Syndrome méningé simple	T	+	B	6		1	S
24	24	M	Syndrome méningé simple	T	+	A	6	50		S
25	7	M	Syndrome méningé. Agitation	T	++++	A	1	50		S
26	15	M	Syndrome méningé. Rares hémorragies sous-conjonctivales	T	—	A	5	1		S
27	8	M	Coma méningé. Méningococcémie. Purpura intense	C	++++	B, P, Hc	8		10	S
28	4	M	Syndrome méningé. Déshydratation extracellulaire. Arthrites du coude et du genou gauches	T	++	B	7		S	S
29	8	M	Syndrome méningé. Déshydratation extra- et intracellulaire	T	—	B	2		S	S

<sup>a</sup> T = liquide céphalo-rachidien trouble; C = liquide céphalo-rachidien clair.

<sup>b</sup> Schéma A = sulfaméthoxy-pyridazine + chloramphénicol; schéma B = sulfformétoxine + chloramphénicol; P = pénicilline; Hc = hydrocortisone.

<sup>c</sup> Le chiffre indiqué correspond à la plus petite quantité du produit considéré, exprimée en milligrammes par litre, ayant provoqué une inhibition de la culture; S = sensibilité à toutes les dilutions.

<sup>d</sup> Décès à la 12<sup>e</sup> heure.

<sup>e</sup> Décès à la 4<sup>e</sup> heure.

TABLEAU 7  
POURCENTAGES DES GUÉRISONS ET DES DÉCÈS SELON LES ÉPIDÉMIES EN FONCTION DE LA THÉRAPEUTIQUE

Epidémie	Traitement	Guérisons (%)		Décès (%)	Pourcentages globaux de guérison	
		Avant le 3 <sup>e</sup> jour	Après le 3 <sup>e</sup> jour		Avant le 3 <sup>e</sup> jour	Après le 3 <sup>e</sup> jour
Niger (1961)	Sulfaméthoxyypyridazine en injection unique	60	33	7	56	34
Haute-Volta (1962-1963)	Sulformétoxine en injection unique	45	37	18		
Haute-Volta (1964)	Sulformétoxine en injection unique	53	42	5		
Niger (1964)	Sulformétoxine en injection unique	66	26	8		
Fort-Lamy (1968)	Sulfaméthoxyypyridazine et chloramphénicol quotidiennement jusqu'à la guérison	50	38	12	55	36
Fort-Lamy (1968)	Sulformétoxine tous les 4 jours et chloramphénicol quotidiennement jusqu'à la guérison	61	34	5		

paraison avec les résultats thérapeutiques obtenus au cours d'épidémies antérieures dans la ceinture de la méningite. Si l'on reprend en effet les divers travaux ayant trait aux épidémies de méningite cérébro-spinale du Niger en 1961 et 1964 et celles de Haute-Volta en 1962-1963 et 1964, on est frappé de la similitude des divers pourcentages de guérison et de décès avec ceux obtenus au cours de la présente épidémie de Fort-Lamy.

Or Lapeyssonnie, en 1961 au Niger, n'utilisait comme seule thérapeutique qu'une injection unique de sulfaméthoxyypyridazine (Lapeyssonnie et al., 1961b). Barbotin & N' Guyen Trung Luong (1964), en Haute-Volta en 1962-1963 et en 1964, ainsi que Digoutte & Wright (1964), au Niger en 1964, n'employaient qu'une seule injection de sulformétoxine. Le tableau 7 montre l'analogie entre les pourcentages de guérison et de décès obtenus par ces auteurs et les nôtres.

La sulfamidorésistance ayant été prouvée *in vitro*, après avoir été suspectée *in vivo*, il paraît donc indubitable que l'activité du chloramphénicol est en tout ou en partie responsable de l'évolution clinique de la

majorité des cas. Il convient de remarquer cependant que les cas traités par l'association sulfaméthoxyypyridazine-chloramphénicol à Fort-Lamy furent grevés d'un pourcentage de décès plus important que les cas traités par l'association sulformétoxine-chloramphénicol et que ceux qui, en d'autre temps, bénéficièrent d'une injection unique de sulfamide-retard (exception faite de l'épidémie de Ouagadougou (Haute-Volta) en 1962-1963). Cet état de choses oblige à reconsidérer la thérapeutique de la méningite cérébro-spinale tant dans les campagnes de masse que dans les services hospitaliers. Dans le premier cas, la répétition de l'injection de sulfamide-retard permettrait peut-être de dépasser le seuil de résistance du méningocoque à ces sulfamides. Il semble, par ailleurs, à la lumière de notre expérience lamyfortaine, qu'il faille préférer la sulformétoxine à la sulfaméthoxyypyridazine. Dans les formations hospitalières, l'adjonction aux sulfamides d'un antibiotique diffusible au sein du liquide céphalo-rachidien nous paraît être désormais une précaution indispensable susceptible de pallier le risque grandissant de l'inefficacité des sulfamides.

## SUMMARY

BIOLOGICAL AND CLINICAL DATA CONCERNING THE REACTION OF *NEISSERIA MENINGITIDIS* A TO SEVERAL SULFONAMIDES AND ANTIBIOTICS: OBSERVATIONS AT FORT-LAMY (CHAD) DURING A SEASONAL OUTBREAK OF CEREBROSPINAL MENINGITIS

The authors give clinical data for 334 patients admitted to hospital with cerebrospinal meningitis during an urban epidemic in 1968 and the results of testing 29 strains of *Neisseria meningitidis* A against 3 sulfonamides, sulfadiazine, sulfamethoxy-pyridazine and sulformetoxine and several antibiotics *in vitro*.

Of the 29 strains tested against the sulfonamides, 4 were sensitive to each drug at a concentration of 1 mg per litre. Of the remainder, 72% were resistant to sulfadiazine at concentrations of 10 mg per litre or above, 64% were resistant to sulfamethoxy-pyridazine at concentrations equal to or greater than 50 mg per litre and 20% were resistant to sulformetoxine at concentrations equal to or greater than 50 mg per litre. In general, the sensitivity to antibiotics was excellent although one strain was resistant to chloramphenicol.

Of the 334 hospitalized patients, 273 were treated with a combination of chloramphenicol and sulfamethoxy-

pyridazine and 61 were treated with a combination of chloramphenicol and sulformetoxine. The average time to cure was 3.2 days for the former group and 3.4 days for the latter, although a slightly larger proportion of those treated with chloramphenicol and sulfamethoxy-pyridazine took more than 4 days to be cured. The total mortality among the 334 hospitalized patients was 10.5%, this total comprising 12% of the patients receiving sulfamethoxy-pyridazine and 5% of those receiving sulformetoxine. No relation was established between the level of sulfonamide resistance and the post-treatment clinical history because in all cases the sulfonamide was administered in combination with chloramphenicol.

This is the first time that such a high level of resistance to sulfonamides has been found in *N. meningitidis* A in Africa south of the Sahara, and its spread to the "meningitis belt" raises serious problem of mass prophylaxis and treatment.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Barbotin, M. & N'Guyen Trung Luong (1964) *Méd. trop.*, **24** (numéro spécial), 21-39
- Bideau, J., Courtois, D., Barbotin, M. & N'Guyen Trung Luong, (1964) *Méd. trop.*, **24** (numéro spécial), 40-45
- Biot, J. (1962) *Méd. trop.*, **22**, 443-449
- Bories, S., Faucon, R., Audiffren, P. & Bonzom, A. (1964) *Méd. trop.*, **24** (numéro spécial), 9-17
- Digoutte, J.-P. & Wright, J. (1964) *Méd. trop.*, **24** (numéro spécial), 46-56
- Faucon, R. (1966) *Sulfanilamido-4-diméthoxy-5,6-pyrimidine (Sulforthomidine) et méningite cérébro-spinale en Afrique*. In: *Thérapie einheimischer und tropischer Infektionen mit lang wirkende Sulfanilamidderivaten*, Stuttgart, F. K. Schattauer-Verlag, pp. 957-962
- Faucon, R. (1967) *Les sulfamides long-retard en médecine tropicale*. In: *Comptes rendus du V<sup>e</sup> Congrès international de Chimiothérapie, Vienne, 1967*, pp. 247-253
- Faucon, R. & Vandekerckove, M. (1967) *Traitement et prophylaxie par les sulfamides de la méningite cérébro-spinale à méningocoques dans la ceinture de la méningite en Afrique*. In: *Comptes rendus de la Conférence technique de l'OCEAC, Yaoundé, 1967*, pp. 179-186
- Feldman, H. A. (1967) *Ann. Rev. Med.*, **18**, 495-506
- Lapeyssonnie, L. (1963) *Bull. Org. mond. Santé*, **28** (supplément)
- Lapeyssonnie, L., Chabbert, Y., Bonnardot, R., Lefèvre, M. & Louis, J. (1961a) *Bull. Soc. Path. exot.*, **54**, 955-987
- Lapeyssonnie, L., Louis, J., Bonnardot, R. & Lefèvre, M. (1961b) *Méd. trop.*, **21**, 129-133
- Lapeyssonnie, L. & Torresi, F. (1962) *Presse méd.*, **70**, 2277-2278
- Pirame, Y. (1963) *Méd. trop.*, **23**, 82-89