

Méningites dues à *Salmonella* au CHU de Ouagadougou, Burkina Faso (2000-2004).

L. Sangaré (1, 3), M. Kienou (1), P. Lompo (1), R. Ouédraogo-Traoré (3), I. Sanou (1,3), R. Thiombiano (2, 3), M. Lompo (1), A. Diabaté (1), S. Yaméogo (1), I. Sanogo (1) & C. Guira (1)

(1) Service de bactériologie-virologie, CHU Yalgado-Ouédraogo, 03 BP 7022 Ouagadougou, Burkina Faso.

Tél : (226) 50 31 16 55, fax : (226) 50 31 18 48, e-mail : lsangare@univ-ouaga.bf

(2) Service des maladies infectieuses, CHU Yalgado-Ouédraogo, 03 BP 7022 Ouagadougou, Burkina Faso.

(3) UFR Sciences de la santé, Université de Ouagadougou, Burkina Faso.

Manuscrit n° 2886 "Santé publique". Reçu le 7 décembre 2005. Accepté le 9 mai 2006.

Summary : *Salmonella meningitis in Ouagadougou, Burkina Faso, from 2000 to 2004.*

56 strains of *Salmonella* were isolated from the cerebro-spinal fluids (CSF) from meningitis suspected patients at the Yalgado-Ouédraogo University hospital center in Burkina Faso, from January 2000 to December 2004. 75% of the patients were less than 3 years old; 71.4% of the CSF were purulent, with an average of 523 leucocytes/mm³ and 78% of neutrophile polynuclears. The strains identified belonged mostly to *Salmonella* O: 4,5 group (51.8%). In vitro, 92,7% of the strains were resistant to ampicillin and this resistance was partially restored with amoxicillin/clavulanic acid; however no strain was resistant to ceftriaxone. For the overall 56 patients, 20 different antibiotherapy regimes were used and they were successful in only 27% cases while 71% of patients died and 2% escaped from the hospital. Neurologic sequels were found in a patient treated with both ceftriaxone and chloramphenicol.

These results showed that the illness occurred mainly in infants and was associated with high mortality rate. Most of the *Salmonella* strains were multi-drug resistant. In spite of strains multi-antibiotics resistance, adequate definition of therapeutic lines and early treatment including ceftriaxone could lead to higher cure rates and may improve the outcome.

Résumé :

56 souches de *Salmonella* ont été isolées chez des patients admis pour des méningites au CHU Yalgado-Ouédraogo (CHU YO), de janvier 2000 à décembre 2004. Les 3/4 des patients avaient moins de 3 ans et 71,4 % des liquides céphalo-rachidiens étaient purulents, avec une moyenne de 523 leucocytes/mm³ et 78 % de polynucléaires neutrophiles. Les *Salmonella* du groupe antigénique O:4,5 étaient les plus fréquents (51,8 %). Les souches étaient majoritairement résistantes à l'ampicilline (92,6 %) et la plupart étaient multirésistants in vitro. Vingt schémas thérapeutiques distincts ont été administrés à l'ensemble des patients. La guérison a été obtenue dans 27 % des cas, alors que 71 % des patients sont décédés et 2 % étaient perdus de vue.

Ces résultats ont montré que les méningites dues à *Salmonella* ont un taux de mortalité élevé chez l'enfant. Une meilleure définition des lignes thérapeutiques et les traitements précoces incluant la ceftriaxone réserveront assurément des pronostics plus favorables.

Introduction

Les *Salmonella* sont des agents habituels d'infections digestives qui surviennent suite à l'ingestion d'eaux de boisson ou d'aliments souillés. La contamination périnatale peut survenir entre mère infectée diarrhéique et son jeune enfant (1,7). Dans les collectivités de nourrissons, en milieu hospitalier dans les pays en développement comme dans les pays industrialisés, des cas d'épidémies (qui sont généralement associés à des mesures d'hygiène déficientes) ont été rapportés. Des cas de transmission par des reptiles et animaux domestiques ont été rapportés (2). En milieu tropical, les gastroentérites et les bactériémies sont les manifestations cliniques les plus couramment décrites. Des complications extra-digestives à point de départ gastro-intestinal peuvent être observées à l'absence d'antibiothérapie; toutefois ces formes sont essentiellement retrouvées chez les enfants en bas âge, des patients

immunodéprimés ou atteints de drépanocytose (5). Parmi ces complications, les méningites sont peu fréquentes, mais leur pronostic est généralement très sévère (6). Malgré les antibiotiques classiques administrés aux patients, le taux de mortalité reste élevé, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte (6, 7, 8, 10). Des études antérieures menées à Ouagadougou et à Bobo-Dioulasso avaient montré l'existence de méningites dues à *Salmonella*, avec des taux de mortalité supérieurs à 30 % (8,9). La nécessité d'évaluer la dynamique de cette pathologie et de rechercher des solutions thérapeutiques pour leur meilleure prise en charge médicale nous ont permis de rapporter, dans la présente étude, les aspects épidémiologiques, thérapeutiques et pronostiques des cas de méningites dues à *Salmonella* diagnostiqués de janvier 2000 à décembre 2004 au CHU Yalgado-Ouédraogo de Ouagadougou (CHU YO).

**Salmonella meningitis
antibiotherapy
clinical outcome
Ouagadougou
Burkina Faso
Sub-Saharan Africa**

**Salmonella méningite
antibiothérapie
évolution
Ouagadougou
Burkina Faso
Afrique intertropicale**

Patients et méthodes

Patients

L'étude a porté sur 7261 patients admis au CHU YO pour suspicion de méningites bactériennes aiguës, sans distinction d'âge ou de sexe.

Analyses cytotactériologiques des échantillons de liquide céphalorachidien (LCR)

Un échantillon de LCR non répétitif recueilli chez chaque patient a été soumis à un diagnostic étiologique de méningite infectieuse. La formule leucocytaire a été réalisée à chaque fois que la leucorrhachie a été supérieure ou égale à 50 cellules/mm³. Les identifications biochimiques des bacilles à Gram négatif, oxydase négative, isolés en dehors des cas de suspicion d'*Haemophilus influenzae* b, ont été réalisées en galeries API 20E (BioMérieux, France).

Après avoir vérifié que les souches de *Salmonella* identifiées biochimiquement n'étaient pas autoagglutinables en eau physiologique, leur caractérisation antigénique a été orientée en utilisant des sérums agglutinants O « mélanges » A (OMA) et B (OMB) des laboratoires Bio-Rad (France). Les souches agglutinant avec l'antisérum OMA (OMA+) ont été testées avec des sérums O monovalents [O : 1,2], [O : 4,5], [O : 3,10,15], [O : 9]. Les souches OMB+ ont été testées avec un sérum agglutinant O monovalent O : 6,7,8. Toutes les souches agglutinant avec les antisérums des groupes C et D ont été testées avec l'antisérum Vi. Les sérotypages ont été complétés à l'UFR des sciences de la vie et de la terre de l'Université de Ouagadougou, en utilisant des antisérums flagellaires H : a, pour les souches agglutinées avec les antisérums des groupes A, les antisérums H : b, H : i et H : g,m pour celles du groupe B et H : d pour celles du groupe D/Vi-positifs puis les H : g,m et H : p pour les autres souches du groupe D/Vi-négatifs.

Les antibiogrammes ont été réalisés par la méthode de diffusion en gélose à partir des disques (BioMérieux, France) d'ampicilline (AM), d'amoxicilline/acide clavulanique (AMC), de ceftriaxone (CRO), de gentamicine (GN), de chloramphénicol (C), de triméthoprime-sulfaméthoxazole (SXT) et de ciprofloxacine (CIP), décrites par le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (4). Les traitements administrés aux patients et les évolutions des cas ont été fournis par les services d'hospitalisation.

Les différences statistiques entre les variables ont été analysées par le test de χ^2 en utilisant le logiciel EPI Info 2002, ou le test exact de Fisher. Les valeurs de $P < 0,05$ ont été considérées statistiquement significatives.

Résultats

Caractéristiques des patients

Parmi les 7261 patients, 4001 (55,1 %) étaient de sexe masculin, 3137 (43,2 %) de sexe féminin et 123 (1,7 %) dont les genres n'étaient pas précisés. La moyenne d'âge était de 13,45 ans, avec des extrêmes d'un jour et 87 ans. La prise antérieure d'antibiotique avant leur arrivée au CHU YO n'était connue que chez 0,12 % des patients : le C, l'AMC et les associations de AM/GM, AMX/CRO ou AMX/SXT dans 1 cas chacun, la CRO seule et CRO/GM dans 4 cas chacun. Aucun facteur de risque ou anté-

cédent de vaccination contre la fièvre typhoïde n'a été rapporté pour l'un quelconque des patients ; cette immunisation n'est pas comprise dans le calendrier vaccinal national.

Caractéristiques cytotactériologiques

À l'examen macroscopique, 71 % des 56 LCR étaient légèrement troubles ou purulents, 20 % citrins clairs, 4 % hématisés et 5 % clairs, « eau de roche ». La leucorrhachie moyenne était de 523 cellules/mm³, avec une moyenne de 78 % de polynucléaires neutrophiles et 22 % de lymphocytes. Des bacilles à Gram négatif ont été observés dans tous les frottis colorés de LCR.

À la culture, une bactérie a été isolée dans 15,1 % (1097/7261) des LCR non répétitifs examinés et 56 (0,7 %) souches de *Salmonella* identifiées à partir de leurs caractères biochimiques et antigéniques : 36 étaient OMA+, 1 OMB+ et 19 OMA-/OMB-. Aucune OMA+ n'a agglutiné avec le sérum monovalent O : 3,10,15. Le sérotypage des 37 souches agglutinables a permis d'identifier 3 Paratyphi A (O : 1,2/H : a), 1 Paratyphi C (O : 6,7,8/Vi), 3 Typhi (O : 9/Vi/H : d), 1 Enteritidis (O : 9/H : gm et H : p-), 1 Typhimurium (O : 4,5/H : i et H : gm-) et 28 formules antigéniques (O : 4,5/H : b et H : gm-) évocatrices de Paratyphi B/Wien.

Les sensibilités des isolats de *Salmonella* aux différents antibiotiques sont illustrées dans la figure 1. Toutes les souches (100 %) étaient sensibles à la CRO et respectivement 97 % et 93 % étaient sensibles à la CIP et à la GN ; mais elle était très réduite au C (20,4 %), à l'AMC (15,5 %), au SXT (15,4 %) et à l'AM (7,4 %). La souche Paratyphi C et une souche non sérogroupée étaient les seules sensibles aux 7 antibiotiques simultanément. Les 54 autres souches étaient résistantes envers 1 à 5 antibiotiques, mais aucune n'était résistante aux 7 antibiotiques à la fois.

Fréquences des méningites dues à *Salmonella* selon le sexe et l'âge des patients

La moyenne d'âge des patients était de 6,9 ans avec des extrêmes de 3 mois et 53 ans. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les patients des deux sexes. Selon l'âge, 45 % des patients avaient moins d'un an, 75 % avaient moins de 3 ans et 77 % avaient moins de 5 ans. L'âge était inconnu pour 5,4 % des patients.

Figure 1.

Sensibilité des *Salmonella* aux antibiotiques testés *in vitro*.
Susceptibility of *Salmonella* to antibiotics tested *in vitro*.

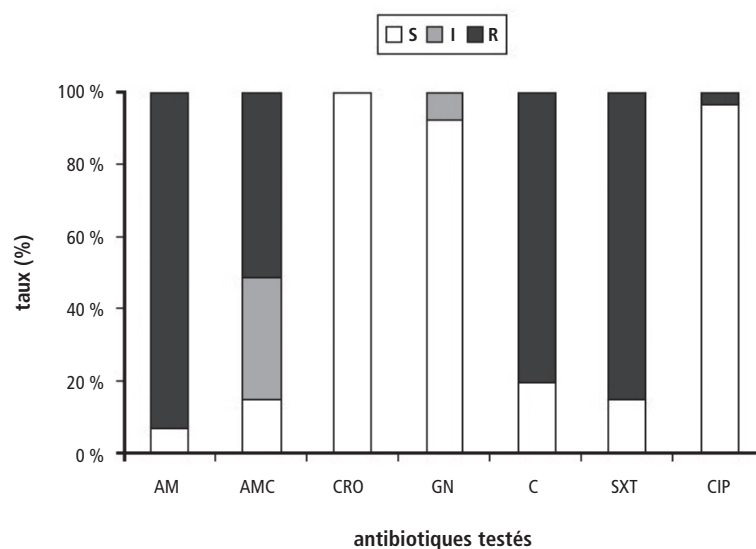


Tableau I.

antibiothérapie	Traitements administrés aux patients et évolution clinique des cas. <i>Treatments and clinical outcomes.</i>				
	total	guéri	décédé	PV	NP
ampicilline	7	2	5	0	0
amoxicilline	1	0	1	0	0
amoxicilline+ac. clavulanique	1	0	1	0	0
ceftriaxone	5	1	4	0	0
ampicilline + gentamicine	3	1	2	0	0
ampicilline + chloramphénicol	2	1	1	0	0
ampicilline + ceftriaxone	1	1	0	0	0
amoxicilline + gentamicine	1	0	1	0	0
amoxicilline + ceftriaxone	1	1	0	0	0
amoxicilline + cotrimoxazole	1	0	1	0	0
ceftriaxone + gentamicine	3	1	1	1	0
ceftriaxone + chloramphénicol	1	1 (séquelle)	0	0	0
amoxicilline + gentamicine + ceftriaxone	2	0	2	0	0
amoxicilline + nebcine + ceftriaxone	1	1	0	0	0
amoxicilline + gentamicine +rovamycine	1	1	0	0	0
chloramphénicol + ciprofloxacine +sulfadiazine	1	1	0	0	0
gentamicine + chloramphénicol, puis ceftriaxone	1*	1	0	0	0
ampicilline + gentamicine, suivis de ceftriaxone, puis soframycine	1*	0	1	0	0
ampicilline + chloramphénicol, suivis de ceftriaxone, puis cotrimoxazole	1*	1	0	0	0
antibiotiques non précisés	21	1	11	3	6
total	56	15	31	4	6

PV = perdu de vue; NP = non précisé; * = traitements consécutifs

Répartitions annuelle et mensuelle des cas

Les cas de méningites dues à *Salmonella* diagnostiqués étaient de 13 en 2000, 8 en 2001, 12 en 2002 et en 2003 et de 10 en 2004. La répartition mensuelle des cas a montré que 46 % des 56 cas sont survenus entre les mois de juin et octobre qui couvrent la période hivernale au Burkina Faso. Toutefois, des cas ont été diagnostiqués tous les mois de l'année.

Traitements administrés aux patients et évolution des cas

Parmi les 56 patients, 36 ont reçu des antibiothérapies connues (tableau I) dont 14 traités en monothérapie par 4 antibiotiques distincts, 13 par 2 antibiotiques simultanément ou consécutivement (1^{re} et 2^e intentions), 6 par 3 antibiotiques en 5 associations distinctes et 2 par 4 antibiotiques. Globalement, l'évolution n'a été favorable que chez 15 (27 %) patients contre 40 (71 %) décès et 1 (2 %) perdu de vue. Un cas de guérison avec des séquelles neurologiques a été observé chez un patient traité par la ceftriaxone et le chloramphénicol. Dans 20 cas (36 %), aucune antibiothérapie n'a pu être administrée aux patients avant la survenue de leur décès.

Discussion

Le Burkina Faso est situé dans la ceinture de la méningite Lcérébrospinale où, globalement, les méningites bactériennes constituent d'importantes causes de mortalité. Plusieurs études africaines ont montré que parmi les entérobactéries en cause, les *Salmonella* occupent une place importante, particulièrement dans les méningites survenues chez les enfants de moins de 3 ans (1, 2, 3, 5, 6, 10). À la ponction, le LCR est trouble à franchement purulent dans la majorité des cas (8). Historiquement, au Burkina Faso, les *Salmonella* du groupe O : 9 du sérotype Typhi sont les principaux responsables d'infections humaines incluant les gastroentérites, les septicémies et les méningites purulentes (8). Cependant, des études récentes ont montré une fréquence plus élevée de *S. Paratyphi B* par rapport à *S. Typhi* dans les méningites bactériennes : 9 *S. Paratyphi B* contre 1 seule *S. Typhi* ont été rapportés dans 11 cas de méningites purulentes dues à *Salmonella* de juillet

à octobre 2002 à Ouagadougou (9). Parmi les 37 souches agglutinables de notre étude, 28 avaient des profils antigéniques évocateurs de *Paratyphi B* et de Wien; cependant aucune étude connue n'a fait cas de détection de souches du sérotype Wien au Burkina Faso. Au regard de l'épidémiologie actuellement connue des *Salmonella* au Burkina Faso, ces 28 souches pourraient être en majorité ou en totalité des *Paratyphi B*. Des sérotypages plus poussés, en collaboration avec des laboratoires de référence, permettront de mieux les identifier. Ailleurs en Afrique et dans le monde, lorsque les caractéristiques antigéniques des *Salmonella* responsables de méningites sont rapportées, le sérotype Typhi est rarement identifié (6, 10). Cette régression au Burkina Faso et la rareté des Typhi pourraient être associées à des immunisations actives contre la typhoïde; toutefois dans la présente étude, les antécédents vaccinaux des patients n'ont pas été rapportés à l'interrogatoire. Des infections dues à *Salmonella* Enteridis ont été rapportées dans les méningites bactériennes à Bobo-Dioulasso : 1 seul cas a été identifié dans notre étude. Des méningites dues à *Salmonella* sont survenues tous les mois

de période d'étude, dénotant ainsi leur caractère endémique, toutefois, sans avoir un caractère saisonnier tel que rapporté dans des études précédentes au Burkina Faso (8, 9). Parmi les 56 *Salmonella* identifiées, seules 2 étaient sensibles à tous les antibiotiques testés. Toutes les autres souches étaient résistantes au moins à 2 antibiotiques. Les résultats rapportés de 1984 à 1993 à Ouagadougou ont montré que les fréquences des sérotypes ont évolué et que les taux de sensibilité des *Salmonella* aux antibiotiques ont considérablement baissé : elles sont passées de 50 % (9/18) à 7 % (3/41) pour l'AM, de 40 % (2/5) à 16 % pour l'AMC, de 87 % (7/8) à 20 % pour le C et de 73 % (8/11) à 15 % pour le SXT. La baisse du taux de sensibilité à ces antibiotiques était déjà manifeste au début des années 2000 (9) et elle est en progression constante pour les aminopénicillines. Des cas de résistance à ces antibiotiques de première ligne des infections bactériennes sont de plus en plus rapportés dans le monde; dans des contextes d'épidémies ou d'infections néonatales, le traitement par de tels antibiotiques peut être associé à des taux de létalité très importants (7, 10). Au fil des années, les sensibilités *in vitro* des *Salmonella* isolées dans les méningites sont restées très bonnes vis-à-vis des céphalosporines de 3^e génération et des aminosides. Bien que la CIP n'ait été utilisée dans aucun des traitements administrés à ces patients, les tests *in vitro* ont montré une activité de 97 % de cet antibiotique sur les isolats : cette diminution de sensibilité doit être considérée avec modération dans la mesure où les CMI de l'antibiotique dans ces circonstances n'ont pu être déterminées, notamment avec l'utilisation de E-test. Malgré les pouvoirs antibactériens de la CRO et de la GN observés *in vitro*, leur administration en monothérapie ou en association avec d'autres molécules à l'admission des patients au CHU YO n'a pas permis de réduire le taux de mortalité qui a été de 71 % contre 33 % entre 1984 et 1993 (8). Parmi les 56 cas rapportés, 48 % avaient 1 an et moins, 70 % avaient 2 ans et moins et 77 % avaient moins de 5 ans. Les taux de mortalité dans les méningites dues à *Salmonella* sont importants chez les patients nouveau-nés et les immunodéprimés : l'infection par le VIH accroît les risques de méningites dues à *Salmonella* (6). Quoique la sérologie VIH n'ait été réalisée chez aucun des patients, des taux de mortalité élevés ont été observés dans toutes les catégories d'âge. D'autres pathologies

sous-jacentes, particulièrement la drépanocytose, n'ont pas été rapportées non plus dans les antécédents des patients à l'interrogatoire ni recherchés activement. Ces méningites sont peu fréquentes chez l'adulte immunocompétent; toutefois lorsqu'elles ne sont pas traitées de manière adéquate chez ces derniers, les taux de mortalité peuvent également être élevés (8). Un seul cas de séquelles neurologiques a été observé chez les 14 patients guéris : ce taux est inférieur à ceux rapportés dans d'autres études (3). Le patient avait été traité par une association de chloramphénicol et de ceftriaxone. Cependant le nombre des malades perdus de vue et évadés des services d'hospitalisation laisserait évoquer une sous-estimation des taux d'évolution fatale ou de survenue de séquelles en l'absence de traitement approprié.

Conclusion

Les résultats obtenus montrent le caractère endémique des méningites dues à *Salmonella* à Ouagadougou, avec une substitution des souches du groupe B à celles du groupe D. Les enfants de moins de 3 ans sont le plus touchés et l'évolution de l'infection est généralement fatale. Peu de séquelles neurologiques ont été observées. Les taux de résistance aux antibiotiques sont en progression depuis 1995. Malgré les taux d'échecs thérapeutiques observés, les céphalosporines de 3^e génération et les aminosides restent parmi les plus actifs sur les souches identifiées *in vitro*. Les fluoroquinolones ne sont pas encore d'usage courant en pédiatrie, mais elles sont aussi une alternative efficace contre les *Salmonella* responsables de méningites chez l'enfant.

Références bibliographiques

1. ASTRUC J & RODIERE M – Les salmonelloses en pédiatrie. *Méd Mal Infect*, 1992, **22**, 299-309.
2. CDC – Reptile-associated salmonellosis-Selected States, 1996-1998. *MMWR*, 1999, **48**, 1009-1013.
3. CHANG CJ, CHANG WN, HUANG LT, HUANG SC, CHANG YC et al. – Bacterial meningitis in infants: the epidemiology, clinical features, and prognostic factors. *Brain Dev*, 2004, **26**, 168-175.
4. COMITÉ DE L'ANTIBIOGRAMME DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MICROBIOLOGIE – Conditions techniques générales pour les méthodes de dilution et de diffusion en milieu gélosé. *Clin Microbiol Infect*, 1996, **2**, S11-S25.
5. DIAGNE I, NDIAYE O, MOREIRA C, SIGNATE-SY H, CAMARA B et al. – Les syndromes drépanocytaires majeurs en pédiatrie à Dakar (Sénégal). *Arch Pédiatr*, 2000, **7**, 16-24.
6. MOLYNEUX E, TEMBO M, KAYIRA K, BWANAISA L, MWENEYCHANYA J et al. – The effect of HIV infections on paediatric bacterial meningitis in Blantyre, Malawi. *Arch Dis Child*, 2003, **88**, 1112-1118.
7. PRICE EH, de LOUVOIS J & WORKMAN MR – Antibiotics for *Salmonella* meningitis in children. *J Antimicrob Chemother*, 2000, **46**, 653-655.
8. SANGARÉ L, SANOU I, OUÉDRAOGO-TRAORÉ R, THIOMBIANO R, SAMB A et al. – Méningites à *Salmonella* à Ouagadougou, Burkina Faso : étude retrospective de 24 cas observés entre 1984 et 1993. *OCCGE Info*, 1995, **105**, 19-22.
9. SANOU I, KI-ZERBO G, BICABA I, OUÉDRAOGO-TRAORÉ R, SANGARÉ L et al. – Méningites à *Salmonella* : à propos de 11 cas colligés au centre hospitalier national Yalgado-Ouédraogo de Ouagadougou (Burkina Faso). *Méd Mal Infect*, 2002, **32**, 427-431.
10. VAAGLAND H, BLOMBERG B, KRUGER C, NAMAN N, JUREEN R et al. – Nosocomial outbreak of neonatal *Salmonella enterica* serotype Enteritidis meningitis in a rural hospital in northern Tanzania. *BMC Infect Dis*, 2004, **14**, 35.