THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité Épidémiologie

École Doctorale Pierre Louis de Santé Publique à Paris :
Épidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale

Présentée par

Juliette PAIREAU

ÉPIDÉMIOLOGIE SPATIALE DE LA MÉNINGITE À MÉNINGOCOQUE AU NIGER

Influence des facteurs climatiques, épidémiologiques et socio-démographiques sur la dynamique spatio-temporelle des épidémies

Thèse dirigée par le Pr. Arnaud Fontanet
Préparée au sein de l'Unité d'Épidémiologie des Maladies Émergentes, Institut Pasteur, Paris
Soutenue publiquement le 16 juillet 2014 devant le jury composé de :

Pr. Arnaud FONTANET, Institut Pasteur, Paris	Directeur de thèse
Pr. Philippe DE WALS, Université de Laval, Québec	Rapporteur
Dr. Cécile VIBOUD, Fogarty International Center, Bethesda	Rapporteur
Pr. Pierre-Yves BOËLLE, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, Paris	Examinateur
Dr. Hélène BROUTIN, CNRS/IRD/Université de Montpellier	Examinateur
Dr. Isabelle PARENT DU CHÂTELET, Institut de Veille Sanitaire, Paris	Examinateur

Except where otherwise noted, this work is licensed under
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

À Françoise

Remerciements

Je tiens à remercier sincèrement tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à faire de cette thèse une expérience unique.

Merci à Arnaud Fontanet d'avoir été au commencement de tout : de l'entrée dans le monde de la santé publique d'abord, avec ce coup de fil décisif au Mexique alors que je faisais encore l'apprentie chimiste, du stage au Niger ensuite, et de la thèse enfin, après m'avoir fait boire pour que je dise oui... ;-) Merci pour ton soutien inconditionnel et ton immense confiance, que ce soit pour la thèse, les projets aux quatre coins du monde, ou encore ton premier MOOC. La suite reste à écrire…

Merci à tous les membres du jury : à Cécile Viboud et Philippe De Wals de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être rapporteurs, et à Hélène Broutin, Isabelle Parent du Châtelet et Pierre-Yves Boëlle de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être examinateurs.

Merci aux différents organismes qui ont permis de financer ces recherches : l'Université Pierre et Marie Curie, la Fondation Pierre Ledoux Jeunesse Internationale, la Direction de la Coopération Internationale de la Principauté de Monaco, l'Institut Pasteur et l'École Doctorale Pierre Louis de Santé Publique pour l'attribution d'un contrat doctoral.

Merci à Judith Mueller pour ses conseils toujours éclairants, ses questionnements toujours bienveillants et nos échanges toujours passionnants. J'espère que nous aurons d'autres occasions de travailler ensemble.

Merci à tous mes collègues du CERMES de m'avoir accueillie en stage puis de m'avoir permis de continuer la collaboration à travers cette thèse, en particulier : Jean-François Jusot, Florian Girond, Halima Boubacar Maïnassara, Issa Idi, Jean-Marc Collard, Jean-Paul Moulia-Pelat et Odile Ouwe Missi Oukem. Une pensée également à tous ceux, au Niger, à qui j'ai dit « *à bientôt* » en pensant revenir et que la situation sécuritaire ne m'a pas permis de revoir. On est ensemble.

Merci à tous les membres de l'Unité d'Épidémiologie des Maladies Émergentes, les « anciens » comme les « nouveaux », d'avoir fait de mon passage à l'Institut Pasteur quatre années inoubliables. Ce fut un réel plaisir de travailler parmi vous. Cette montée des marches va finalement bien me manquer ! Merci à Sylvana pour son sourire à toute épreuve, à Catherine pour ses petites attentions, à Tamara, parce qu'elle fut une collègue de bureau idéale, à Charlotte pour nos fous rires incontrôlables, à Jordi, mon compagnon de galère, et à Loïc, je te souhaite beaucoup de bonheur pour la suite, que ce soit dans la boue

ou les bouchons lyonnais... Merci à mes relectrices de choc, Laura et Clotilde. Les filles, vous assurez !! Mes remerciements vont bien au-delà des points virgules et des conjonctions de coordination. Clo, merci pour ton esprit d'initiative (pour l'organisation de déjeuners filles, d'apéros-quizz, de week-ends au soleil…), tes conseils en tous genres, tes deadlines, en un mot ton amitié. Laura, quelle belle rencontre, j'espère qu'on ne se perdra pas de vue (et je ne dis pas ça uniquement pour ta jolie plume teintée de lyrisme !).

Merci à Estelle d'avoir été une première stagiaire exemplaire.

Merci à la communauté méningite de MAMEMA et de MERIT. Ce fut très enrichissant d'échanger avec vous tous. Special thanks to Lydiane (je m'entraîne pour notre prochain raid !), Adrien, Tom, Michelle and Oumy for the great time spent with you in conferences/hotels/bars/buses/tro-tros/markets/beaches/rainforests in Ethiopia and Ghana… it was veryyy goodyyyy!

Merci à tous ceux qui m'ont chaleureusement accueillie lors de mes missions de terrain « annexes » et m'ont fait découvrir un petit bout de leur pays, d'origine ou d'adoption : Tuan, Loan, Nghia et Nga au Vietnam, Johanna, Marilena et Vera au Cap-Vert, ainsi que Paul Reiter pour m'avoir emmenée traquer les moustiques (merci aussi au volcan islandais, dont je n'essaierai pas d'écrire le nom, d'être entré en éruption au moment opportun !).

Merci à Meriadeg de m'avoir fait découvrir la chasse aux chauves-souris au cœur des plantations de litchis… quelle aventure ! Merci pour nos déjeuners shakespeariens à la cantine de Pasteur.

Merci à Patrick et aux guitaristes en herbe pour la pause musicale du vendredi midi, un peu d'émotion et de légèreté dans mon monde de statistiques et d'algorithmes…

Merci aux handballeuses et handballeurs d'IPH pour les bons moments, nécessaires et libérateurs, de défoulement sur le terrain, dans les tribunes ou dans les mini-bus...

Merci à la promo alpha de pastacam, cette année avec vous était tout simplement exceptionnelle ! Merci à Myriam de m'avoir montré la voie ;) Merci à Margaux, parce que tu es géniale et que tu ne le sais pas, et que nos apéros du vendredi m'ont terriblement manqué après ton exil !!

Merci à Éloïse d'avoir vu "mes yeux qui pétillent" à un tournant décisif de mes études et de me l'avoir dit.

Merci à tous mes amis CPéens, parisiens, lyonnais, expatriés plus ou moins lointains… S'il fallait que je passe par la synthèse de la N-benzyl-3-(1-

hydroxyéthyl)azetidin-2-one via la réaction de Baylis-Hillman pour vous rencontrer, alors je ne regrette rien !

Merci à mes Filles Épicées, les Super Dark Girls, Géraldine, Jessica, Eugénie et Ondine !! *« Friendship never ends »* (je me devais de citer ce texte fondateur)… ça va faire déjà 9 ans qu'on se connaît ! GG, dès le premier jour où j'ai vu ta houppette, j'ai su que tu serais importante dans ma vie. Je ne m'étais pas trompée :) Merci d'être toujours là.

Merci enfin à ma famille. Merci à mes parents pour leur amour et leurs encouragements de chaque instant. Merci de m'avoir laissée libre de mes choix, tout en me permettant de faire ce que j'aimais dans les meilleures conditions. Tout cela n'aurait pas été possible sans vous et sans votre soutien. Oui, ça y est, j'ai enfin fini mes études ! Merci à ma sœur Cécile, que j'admire… pointure 41 !! Merci à mes grands-parents qui, tous, m'ont montré un jour qu'ils étaient fiers de moi.

Résumé

La méningite à méningocoque représente un problème de santé publique majeur en Afrique, et en particulier au Niger, où des épidémies récurrentes surviennent pendant la saison sèche. L'objectif de la thèse est de contribuer à une meilleure compréhension de la dynamique spatio-temporelle de ces épidémies et des facteurs qui régissent leur émergence et leur diffusion à une échelle spatiale fine, afin d'améliorer les stratégies de prévention et de contrôle. Des méthodes statistiques d'épidémiologie spatiale sont appliquées aux données de surveillance des méningites à méningocoque au Niger entre 2003 et 2010 dans le but de décrire, expliquer, puis prédire les épidémies, à l'échelle des aires de santé.

Dans un premier article, les agrégats spatio-temporels de cas sont détectés par des méthodes d'autocorrélation spatiale et de scan spatial. D'importantes caractéristiques de la distribution spatio-temporelle sont ainsi mises en évidence, telles que la faible étendue des agrégats, l'hétérogénéité spatiale et la variabilité inter-annuelle des zones touchées et des schémas de diffusion. L'analyse suggère également que l'échelle des aires de santé pourrait être plus efficace pour la réponse aux épidémies.

Dans un deuxième article, un modèle explicatif hiérarchique bayésien est développé afin d'étudier l'influence de facteurs environnementaux, épidémiologiques et socio-démographiques sur l'incidence annuelle du méningocoque A à l'échelle des aires de santé. Le modèle suggère que la variabilité spatio-temporelle de l'incidence résulte de variations dans l'intensité et la durée des effets de la saison sèche sur le risque de maladie, et est de plus impactée par des facteurs de contacts spatiaux représentant une transmission du pathogène favorisée.

Le troisième volet de la thèse concerne l'élaboration d'un système d'alerte précoce pour améliorer la détection des épidémies et les stratégies vaccinales réactives. Un modèle prédictif est développé en s'appuyant sur les conditions climatiques, les interactions de voisinage et la précocité des cas, afin d'estimer la probabilité qu'une épidémie localisée survienne au cours de la saison sèche dans une aire de santé ayant dépassé un seuil d'alerte.

Nos résultats offrent un nouvel éclairage sur la dynamique spatio-temporelle et les facteurs de risque des épidémies de méningite à méningocoque au Niger à une échelle spatiale fine. Ils permettent de formuler des recommandations en santé publique qui pourraient contribuer à l'élaboration de stratégies efficaces de contrôle et de prévention des épidémies.

Abstract

Meningococcal meningitis is a major public health problem in Africa, and in particular in Niger, where recurrent epidemics occur during the dry season. The objective of the thesis is to contribute to a better understanding of the spatio-temporal dynamics of these epidemics and the factors driving their emergence and spread at a fine spatial scale, in order to improve prevention and control strategies. Statistical methods of spatial epidemiology are applied to surveillance data of meningococcal meningitis in Niger between 2003 and 2010 in order to describe, explain, and finally predict the epidemics, at the scale of health centre catchment areas (HCCAs).

In a first article, spatio-temporal clusters of cases are detected by methods of spatial autocorrelation and spatial scan. Important features of the spatio-temporal distribution are thus highlighted, such as the low extent of the clusters, the spatial heterogeneity, and the inter-annual variability in the affected areas and the diffusion patterns. The analysis also suggests that the HCCA scale could be more efficient for epidemic response.

In a second article, an explanatory Bayesian hierarchical model is developed to study the influence of environmental, epidemiologic and socio-demographic factors on annual incidence of meningococcus A at the HCCA level. The models suggests that spatio-temporal variability of incidence results from variations in the intensity or duration of the dry season climatic effects on disease risk, and is further impacted by factors of spatial contacts, representing facilitated pathogen transmission.

The third part of the thesis presents the elaboration of an early warning system to improve outbreak detection and reactive vaccination strategies. A predictive model is developed, based on climatic conditions, neighbourhood interactions and early cases, in order to estimate the probability of occurrence of a localized epidemic during the dry season in an HCCA exceeding an alert threshold.

Our results bring new insights into the spatio-temporal dynamics and risk factors of meningococcal meningitis epidemics in Niger at a fine spatial scale. They allow the formulation of public health recommendations that could contribute to the elaboration of effective strategies for control and prevention of epidemics.

Liste des publications

Publications et communications associées à la thèse

Articles publiés

- **Paireau J**, Girond F, Collard JM, Maïnassara HB, Jusot JF, **2012**. Analysing Spatio-Temporal Clustering of Meningococcal Meningitis Outbreaks in Niger Reveals Opportunities for Improved Disease Control. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 6(3):e1577. doi:10.1371/journal.pntd.0001577 **(Article I)**
- **Paireau J**, Maïnassara HB, Jusot J-F, Collard J-M, Idi I, Moulia-Pelat JP, Mueller J, Fontanet A, **2014**. Spatio-Temporal Factors Associated with Meningococcal Meningitis Annual Incidence at the Health Center Level in Niger, 2004-2010. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8(5):e2899. doi:10.1371/journal.pntd.0002899 **(Article II)**

Communications orales

- Spatio-temporal cluster analyses of meningococcal meningitis epidemics in Niger 2003-2009, Scientific International Meeting of the Young Researchers from the Institut Pasteur International Network, Paris, November 2011
- Risk factor analysis of inter-annual incidence variation of meningococcal meningitis at the health centre level in Niger, MAMEMA (Multi-disciplinary Approach for Meningitis Epidemiology and Modeling in Africa) workshop, Paris, June 2013

Posters

- Spatio-temporal cluster analyses of meningococcal meningitis epidemics in Niger 2003-2009, 4th International MERIT (Meningitis Environmental Risk Information Technologies) Meeting, Addis Ababa, Ethiopia, November 2010
- Bayesian spatio-temporal modelling of serogroup A Neisseria meningitidis annual incidence at the health centre level in Niger, Annual Congress of Pierre Louis Doctoral School of Public Health, Saint Malo, France, October 2013

Autres publications hors sujet de thèse

Articles publiés

- **Paireau J**, Tuan NH, Lefrançois R, Buckwalter MR, Nghia ND, Hien NT, Lortholary O, Poirée S, Manuguerra JC, Gessain A, Albert ML, Brey PT, Nga PT and Fontanet A, **2012**. Litchi–associated Acute Encephalitis in Children, Northern Vietnam, 2004–2009. *Emerging Infectious Diseases* 18(11):1817-1824. *(en annexe 8.3)*
- Hamelin E, Pinson M, Montaut L, **Paireau J**, **2013**. Spatial distribution study of Salmonella Enteritidis infection in laying flocks between 2005 and 2009 in France. *Bulletin Epidémiologique Santé Animale – Alimentation* 57:19-21.
- Rachas A, Nakouné E, Bouscaillou J, **Paireau J,** Selekon B, Senekian D, Fontanet A, Kazanji M, **2014**. Timeliness of yellow fever surveillance, Central African Republic. *Emerg Infect Dis* 20(6):1004-1008.

Article soumis

- Ribadeau Dumas F, N'Diaye D S, **Paireau J**, Gautret P, Bourhy H, Le Pen C, Yazdanpanah Y. The cost-effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis in the context of low rabies risk: A decision-tree model based on the experience of France.

Table des matières

Remerciements ..... **iv**
Résumé ..... **vii**
Abstract ..... **viii**
Liste des publications ..... **ix**
Table des matières ..... **xi**
Liste des abréviations ..... **xiv**
Liste des figures ..... **xv**
Liste des tables ..... **xvi**
1 Introduction **1**
1.1 Problématique 2
1.2 Objectifs 5
1.3 Plan de la thèse 6
2 État de l'art **8**
2.1 La méningite à méningocoque en Afrique subsaharienne 9
2.1.1 La ceinture de la méningite 9
2.1.2 La bactérie *Neisseria meningitidis* 11
2.1.3 L'infection à méningocoque : processus et spectre clinique 12
2.1.4 Diagnostic et traitement 15
2.1.5 Stratégies vaccinales 16
2.1.6 Facteurs de risque et modèles hypothétiques 19
2.1.7 Cas du Niger : contexte général et épidémiologie de la méningite 25
2.2 Les méthodes statistiques en épidémiologie spatiale 31
2.2.1 Présentation générale 31
2.2.2 Types de données 33
2.2.3 Catégories d'études 35
2.2.4 Agrégation et détection d'agrégats 37
2.2.5 Études de corrélation écologique 41
3 Analyse des agrégats spatio-temporels **47**
3.1 Résumé de l'Article I 48
3.2 Article I : Analysing Spatio-Temporal Clustering of Meningococcal Meningitis Outbreaks in Niger Reveals Opportunities for Improved Disease Control 49

3.2.1 Abstract 50
3.2.2 Introduction 50
3.2.3 Methods 53
3.2.4 Results 55
3.2.5 Discussion 62
3.2.6 Acknowledgments 66
3.2.7 Supporting information 66
4 Modèle spatio-temporel explicatif 70
4.1 Résumé de l'Article II 71
4.2 Article II : Spatio-Temporal Factors Associated with Meningococcal Meningitis Annual Incidence at the Health Centre Level in Niger, 2004-2010. 73
4.2.1 Abstract 73
4.2.2 Introduction 74
4.2.3 Methods 76
4.2.4 Results 82
4.2.5 Discussion 86
4.2.6 Acknowkledgments 92
4.2.7 Supporting information 93
5 Modèle spatio-temporel prédictif 98
5.1 Introduction 99
5.2 Données 102
5.3 Méthodes 104
5.4 Résultats préliminaires 109
5.5 Discussion 110
6 Conclusions 114
6.1 Synthèse des travaux 115
6.2 Recommandations opérationnelles 117
6.3 Perspectives de recherche 121
6.4 Conclusion générale 128
7 Bibliographie 130
8 Annexes 147
8.1 Article I : Paireau J et al. Analysing Spatio-Temporal Clustering of Meningococcal Meningitis Outbreaks in Niger Reveals Opportunities for Improved Disease Control. PLoS Neglected Tropical Diseases 2012 148

8.2 Article II : Paireau J et al. Spatio-Temporal Factors Associated with Meningococcal Meningitis Annual Incidence at the Health Centre Level in Niger, 2004-2010. PLoS Neglected Tropical Diseases 2014 149
8.3 Article hors sujet de thèse : Paireau J et al. Litchi-associated acute encephalitis in children, Northern Vietnam, 2004-2009. Emerging Infectious Diseases 2012..... 150

Liste des abréviations

AAI	Absorbing Aerosol Index
BHM	barrière hémato-méningée
CERMES	Centre de Recherche Médicale et Sanitaire
CI	confidence/credible interval
CSF	cerebrospinal fluid
CSI	centre de santé intégré
DSRE	Direction de la Surveillance et la Réponse aux Épidémies
GIC	Groupe International de Coordination pour l'approvisionnement en vaccin méningococcique
GIS	geographic information system
GL[M]M	generalized linear [mixed] model
HCCA	health centre catchment area
Hib	*Haemophilus influenzae b*
INS	Institut National de la Statistique
IR[R]	incidence rate [ratio]
LCR	liquide céphalo-rachidien
MAMEMA	Multi-disciplinary Approach for Meningitis Epidemiology and Modeling in Africa
MCMC	Markov chain Monte Carlo
MERIT	Meningitis Environmental Risk Information Technologies
MLST	multilocus sequence typing
MM	méningite à méningocoque ; meningococcal meningitis
MSP	Ministère de la Santé Publique
Nm	*Neisseria meningitidis*
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PATH	Program for Appropriate Technology in Health
PEV	Programme élargi de vaccination
PCR	réaction en chaîne par polymérase ; polymerase chain reaction
SIG	système d'information géographique
RSM	ratio standardisé de morbidité/mortalité
SD	standard deviation
Sp	*Streptococcus pneumoniae*
ST	sequence type
UTM	Universal Transverse Mercator
VPN	valeur prédictive négative
VPP	valeur prédictive positive
WGS	World Geodetic System
WHO	World Health Organization

Liste des figures

Figure 1. La ceinture de la méningite 10

Figure 2. Seuils d'incidence pour la détection et le contrôle des épidémies de méningite à méningocoque dans les pays à forte endémicité en Afrique 18

Figure 3. Cartographie du Niger et principales zones agro-climatiques 26

Figure 4. Séries temporelles (nombre de cas, incidence et taux de létalité) des cas suspects de méningite notifiés par an, Niger, 1949-2010 29

Figure 5. Surveillance épidémiologique des cas suspects de méningite au Niger. 31

Figure 6. Cumulative incidence rates of meningitis in Niger from July 2002 to June 2009. 57

Figure 7. Annual spatial clusters of meningococcal meningitis cases identified in Niger from 2003 to 2009. 58

Figure 8. Frequency of cluster occurrence in Niger from 2003 to 2009. 59

Figure 9. Spatio-temporal clusters of meningococcal meningitis cases identified in Niger from 2003 to 2009. 61

Figure 10. Spatial distribution of meningococcal meningitis A in Niger from July 2003 to June 2010. 77

Figure 11. Seasonality of climate and aerosols. 79

Figure 12. Temporal distribution of meningococcal meningitis (MM) A in Niger from July 2003 to June 2010. 82

Figure 13. Epidemiological characteristics related to annual incidence. 83

Figure 14. Multivariate model goodness of fit. 85

Figure 15. Schématisation du système d'alerte précoce 102

Figure 16. Séries temporelles des cas hebdomadaires par aire de santé (bleu clair) et dans la zone d'étude (bleu foncé) 105

Liste des tables

Table 1. Profil du Niger, 2012..... 27

Table 2. Results of microbiological analyses of CSF samples by epidemiological year..... 56

Table 3. Results from the Bayesian hierarchical model of meningococcal meningitis (MM) A annual incidence at the health centre catchment area (HCCA) level over the study region, Niger 2004-2010..... 84

Table 4. Tahoua model results. Results from the Bayesian hierarchical model of meningococcal meningitis (MM) A annual incidence at the health centre catchment area (HCCA) level over Tahoua subset, Niger 2004-2010..... 86

Table 5. AICs and components of submodels 95

Table 6. Performance d'une sélection de seuils d'alerte à l'échelle des aires de santé. 107

Table 7. Résultats préliminaires du modèle logistique multivarié. 110

Table 8. Performances du système d'alerte précoce pour différentes valeurs de *c*..... 110

1 Introduction

Ce premier chapitre présente la problématique à laquelle nous nous sommes intéressés dans cette thèse, les objectifs des travaux réalisés et l'organisation du manuscrit.

1.1 Problématique

La méningite à méningocoque (MM) est une inflammation des méninges causée par *Neisseria meningitidis (Nm)*, une bactérie commensale du nasopharynx humain (Tzeng and Stephens, 2000), qui se transmet par les sécrétions nasopharyngées émises par les individus porteurs. Cette infection bactérienne est une cause importante de morbidité et de mortalité dans le monde : environ 500 000 cas sont rapportés par an, avec un taux de létalité de l'ordre de 10 % (Maiden and Caugant, 2006). La moitié des cas survient en Afrique subsaharienne pendant la saison sèche, dans une zone baptisée « ceinture de la méningite » où la méningite à méningocoque sévit sous un mode « endémo-épidémique » (Lapeyssonnie, 1963). Le Niger, situé au cœur de la ceinture, est l'un des pays les plus touchés par ces recrudescences saisonnières qui prennent parfois une ampleur épidémique. Entre 453 et 43 203 cas suspects ont été notifiés au Niger chaque année entre 1960 et 2010 (WHO, 2013a), concernant en premier lieu les enfants et les jeunes adultes. Les épidémies sont majoritairement causées par le sérogroupe A mais d'autres sérogroupes entrent en jeu, comme les sérogroupes W et X (Boisier et al., 2007, 2005).

D'un point de vue de santé publique, la problématique qui se pose au Niger et dans les pays de la ceinture en général, est d'apporter une réponse adaptée aux épidémies via des stratégies d'intervention efficaces, en tenant compte des ressources limitées. En premier lieu, la mise en place d'un système de surveillance performant est nécessaire. Au Niger, la surveillance des méningites (maladie à déclaration obligatoire) se fait sur la base des cas suspects notifiés par les formations sanitaires et transmis au niveau central sous forme de données agrégées à l'échelle des districts (au nombre de 42). L'agrégation de ces données facilite leur traitement au niveau central mais entraîne une perte d'information en renvoyant une image homogène du risque, qui ne reflète pas toujours la situation épidémique potentiellement disparate au sein d'un district.

Cette même échelle des districts est utilisée pour la prise de décision en matière de vaccination. Les vaccins polyosidiques disponibles pour les pays de la ceinture sont coûteux, produits en quantité insuffisante, inefficaces contre le portage et de durée de protection limitée, ne permettant pas de réaliser des campagnes de vaccination préventive à

large échelle étant donné le caractère imprévisible des épidémies. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a donc retenu une stratégie réactive pour l'utilisation de ces vaccins, qui consiste à vacciner un district une fois que celui-ci a dépassé un seuil d'incidence défini (OMS, 2000). Néanmoins, en raison de délais trop longs entre la détection du seuil et la campagne de vaccination comparés à l'évolution rapide de l'épidémie, la vaccination est souvent trop tardive pour être réellement efficace (Cuevas et al., 2007; Woods et al., 2000). Il serait donc intéressant d'étudier dans quelle mesure une surveillance à une échelle spatiale plus fine permettrait de mieux capturer l'hétérogénéité au sein des districts, donner l'alerte plus tôt et mieux cibler les populations à vacciner. Outre les quantités limitées de vaccins, le Niger doit faire face à des ressources limitées en termes d'antibiotiques, de tests de diagnostic rapides et de personnel médical. Une connaissance plus précise de la distribution spatio-temporelle des cas pourrait donc également aider les autorités sanitaires à répondre aux problématiques d'allocation des ressources.

Un nouveau vaccin conjugué contre le méningocoque A, accessible à un prix abordable, a été récemment introduit en masse dans plusieurs pays de la ceinture, et en particulier au Niger entre décembre 2010 et décembre 2011(Caini et al., 2013). Ce nouveau vaccin apporte beaucoup d'espoir dans la lutte contre la méningite à méningocoque A. Cependant, de nombreuses incertitudes, liées à une compréhension limitée du processus épidémique, pèsent sur l'évolution de l'épidémiologie des méningites en Afrique subsaharienne. Malgré l'avancée incontestable que constitue ce vaccin, il reste nécessaire, dans le contexte sanitaire que nous venons de décrire, d'améliorer les stratégies de prévention et de contrôle pour les rendre plus efficaces.

D'un point de vue scientifique, beaucoup de mystères restent encore à élucider. Plus de cent ans après la première épidémie majeure décrite dans la ceinture de la méningite, l'épidémiologie particulière de la méningite à méningocoque en Afrique est encore mal expliquée (Greenwood, 2006). De nombreux facteurs semblent intervenir dans la survenue de ces épidémies. Une combinaison de facteurs de risque, impliquant à la fois le micro-organisme (e.g. virulence et transmissibilité de la souche), l'hôte (e.g. immunité et susceptibilité) et l'environnement au sens large (climat sec, vents d'Harmattan chargés en poussières, conditions de vie, regroupements de population…), est probablement nécessaire pour déclencher une épidémie en un lieu et à un temps donnés. Cependant, la majorité des études se sont jusqu'ici focalisées sur une seule catégorie de facteurs (climat, biologie ou démographie par exemple). Peu d'études ont étudié les facteurs climatiques en

association avec d'autres facteurs épidémiologiques et socio-démographiques, pourtant susceptibles d'interagir.

La plupart des auteurs s'accordent à dire que la saisonnalité des épidémies est principalement déterminée par la dynamique temporelle du climat subsaharien (e.g. Agier et al., 2013; Martiny and Chiapello, 2013; Sultan et al., 2005). Cependant, au-delà de la saisonnalité, la localisation spatiale des épidémies et l'hétérogénéité de leur intensité sont, elles, toujours mal expliquées. Les études ayant abordé cette question l'ont fait principalement à l'échelle des districts, des régions ou des pays, principalement en raison de la disponibilité des données de notification à cette échelle. Peu d'études ont pu décrire la dynamique spatio-temporelle des épidémies ou expliquer les variations d'incidence d'une saison à l'autre à une échelle spatiale plus fine, alors que cela apporterait incontestablement un nouvel éclairage sur la dynamique spatio-temporelle des épidémies et les facteurs impliqués.

L'épidémiologie spatiale peut être définie comme la description des variations spatiales des maladies dans une population donnée, et l'analyse et la compréhension de ces variations en relation avec des facteurs de risque. La disponibilité de données de télédétection et les progrès récents des méthodes statistiques et des outils informatiques (systèmes d'information géographique (SIG)) ont créé pour les épidémiologistes de nouvelles opportunités pour prendre en compte la dimension spatiale des maladies, identifier les zones à risque ou encore étudier le rôle des facteurs environnementaux. Face aux questions soulevées par les épidémies de méningite en Afrique subsaharienne, il nous paraissait judicieux d'appliquer ces méthodes statistiques d'épidémiologie spatiale aux données de surveillance du Niger afin d'apporter notre contribution à la fois dans le champ des stratégies de santé publique et dans celui de l'amélioration des connaissances scientifiques.

Ce travail de thèse a été réalisé en étroite collaboration avec les équipes du Centre de Recherche Médicale et Sanitaire (CERMES), laboratoire national responsable de la surveillance microbiologique des méningites au Niger, sous l'autorité du Ministère de la Santé Publique. Le système de surveillance microbiologique nigérien est unique dans la ceinture de la méningite, couvrant l'ensemble du pays depuis le transfert des techniques de diagnostic moléculaire par l'Institut Pasteur en 2002. La base de données issue de cette surveillance nous a permis de travailler sur des cas de méningite à méningocoque confirmés biologiquement, et à une échelle spatiale particulièrement fine, celle des aires de santé

(zones géographiques regroupant les villages desservis par un même centre de santé). En complément, les données de notification obligatoire (cas suspects non confirmés) ont également été collectées rétrospectivement à l'échelle des aires de santé pour une partie des analyses réalisées.

1.2 Objectifs

L'objectif global de ce travail de thèse est de contribuer à une meilleure compréhension de la dynamique spatio-temporelle des épidémies de méningite à méningocoque au Niger et des facteurs qui régissent leur émergence et leur diffusion à une échelle spatiale fine, afin d'aider à l'élaboration de stratégies de prévention et de contrôle efficaces.

Les trois objectifs spécifiques de la thèse sont les suivants :

- **DÉCRIRE :** Explorer la distribution spatio-temporelle des épidémies de méningite à méningocoque à l'échelle des aires de santé
  - *en analysant l'agrégation spatiale et spatio-temporelle des cas et en identifiant les zones les plus fréquemment touchées*

- **EXPLIQUER :** Mieux comprendre les facteurs influençant l'émergence et la diffusion des épidémies de méningite à méningocoque à l'échelle des aires de santé
  - *en recherchant des corrélations significatives entre incidence de la maladie et facteurs climatiques, épidémiologiques et socio-démographiques via un modèle de régression spatio-temporel*

- **PRÉDIRE :** Améliorer les stratégies de prévention et de contrôle des épidémies de méningite à méningocoque au Niger,
  - *en développant un système d'alerte précoce pour aider à la prise de décision en matière de vaccination réactive et d'allocation des ressources dans les zones prédites comme à risque.*

1.3 Plan de la thèse

Cette thèse se compose de 6 chapitres principaux, dont le présent chapitre d'introduction. Le chapitre 2 (État de l'art) présente le contexte épidémiologique de la méningite à méningocoque en Afrique subsaharienne et au Niger plus spécifiquement, et le contexte méthodologique de l'épidémiologie spatiale. Les chapitres 3 à 5 présentent les analyses effectuées pour répondre aux trois objectifs spécifiques.

Dans le chapitre 3, nous étudions la distribution spatio-temporelle des cas confirmés de méningite à méningocoque à une échelle spatiale fine (aires de santé), en termes d'agrégation spatiale et spatio-temporelle. Pour cela, nous employons des méthodes de statistique spatiale : calcul des indices d'autocorrélation spatiale de Moran (tests globaux et locaux) et utilisation du scan spatial de Kulldorff (méthode de fenêtre mobile). Nous cherchons à savoir d'une part si les caractéristiques spatio-temporelles de la distribution des cas pourraient aider à identifier les zones les plus à risque pour cibler l'allocation des ressources et à détecter des schémas de diffusion récurrents, et d'autre part si l'utilisation de l'échelle des aires de santé pourrait permettre une meilleure surveillance et un meilleur contrôle des épidémies, comparée à l'échelle des districts. Les analyses du chapitre 3 sont présentées sous forme d'un article publié en langue anglaise (Article I), précédé d'un résumé en français.

Dans le chapitre 4, nous développons un modèle explicatif hiérarchique bayésien afin d'étudier l'influence des facteurs climatiques, socio-démographiques et épidémiologiques sur l'incidence annuelle du méningocoque A à l'échelle des aires de santé. Les facteurs étudiés pour expliquer les variations spatio-temporelles d'incidence incluent notamment la vaccination, le réseau routier, le climat, la couverture végétale, les effets de voisinage, l'historique des épidémies, la densité de population ou encore les interactions avec les autres sérogroupes. La stratégie de modélisation employée nous permet de prendre en compte la sur-dispersion et les corrélations spatiales et temporelles rencontrées dans les données, et de contrôler pour les facteurs de confusion inconnus ou non mesurés. Les analyses du chapitre 4 sont également présentées sous forme d'un article publié en langue anglaise (Article II), précédé d'un résumé en français.

Dans le chapitre 5, nous élaborons un modèle prédictif des épidémies dans l'optique de développer un système d'alerte précoce qui pourrait améliorer les stratégies vaccinales. Le modèle s'appuie notamment sur les conditions climatiques, les interactions de voisinage et la précocité des cas, pour estimer le risque qu'une épidémie se déclenche au

cours de la saison sèche dans une aire de santé ayant dépassé un seuil d'alerte. Les données utilisées pour cette analyse sont les données de notification des cas suspects disponibles en temps réel. Ce chapitre présente les objectifs et la méthodologie suivie pour le développement de ce système d'alerte, ainsi que des résultats préliminaires encourageants, qui sont discutés en fin de chapitre.

Enfin, le chapitre 6 conclut cette thèse en synthétisant les principaux résultats obtenus, en formulant des recommandations opérationnelles puis en proposant des perspectives de recherche pour améliorer la compréhension et la prévention des épidémies de méningite à méningocoque en Afrique subsaharienne.

2 État de l'art

Ce chapitre se consacre dans une première partie au contexte épidémiologique général dans lequel s'inscrit cette thèse, celui de la méningite à méningocoque sous l'angle subsaharien, et présente en particulier le cas du Niger auquel nos travaux se sont intéressés. Dans une seconde partie, le contexte méthodologique de l'épidémiologie spatiale est exposé, avec une présentation des principales méthodes statistiques qui seront utilisées dans les chapitres suivants.

2.1 La méningite à méningocoque en Afrique subsaharienne

2.1.1 La ceinture de la méningite

La méningite à méningocoque est une inflammation des méninges causée par la bactérie *Neisseria meningitidis*. Cette maladie infectieuse, à la fois dans ses formes endémiques comme épidémiques, est une cause importante de morbidité et de mortalité dans le monde. Environ 500 000 cas sont rapportés par an, dont la moitié en Afrique subsaharienne. Alors que dans les pays industrialisés, les taux d'incidence annuels de la maladie endémique sont d'environ 1 à 2 cas pour 100 000 individus, des épidémies explosives ont lieu en Afrique, avec des taux d'incidence annuels pouvant aller jusqu'à 800 pour 100 000 à l'échelle d'un pays (Maiden and Caugant, 2006; OMS, 1998).

Les premiers rapports d'épidémie de méningite à méningocoque en Afrique remontent à la fin du XIX^{ème} siècle, d'abord en Afrique du Nord (Algérie et Égypte) puis en Afrique du Sud et au Soudan, probablement suite à l'introduction de la bactérie par les Européens (Greenwood, 1999). L'Afrique de l'Ouest connait sa première épidémie majeure au Nigéria en 1905 (McGahey, 1905), sans doute causée par une souche venant du Soudan, avant que la maladie ne se diffuse dans toute l'Afrique de l'Ouest (Greenwood, 2006).

En Afrique, la méningite à méningocoque sévit sous un mode « endémo-épidémique » caractéristique, au sein d'une zone géographique baptisée « ceinture de la méningite » (Lapeyssonnie, 1963). Décrite initialement comme allant du Mali à l'ouest au Soudan à l'est, la ceinture est aujourd'hui définie par une région plus large, s'étendant du Sénégal à l'Éthiopie (Greenwood, 1999) (Figure 1). Située au sud du Sahara, la ceinture présente un profil climatique particulier puisqu'elle coïncide relativement bien avec une zone de pluviométrie limitée au nord par l'isohyète 300 mm et au sud par l'isohyète 1 100 mm de pluies cumulées annuelles (Lapeyssonnie, 1963). Depuis quelques années, les

épidémies semblent toucher occasionnellement des pays situés plus au sud tels que le Mozambique ou l'Angola. Cette extension au-delà des limites traditionnelles de la ceinture pourrait être liée au changement climatique, à la déforestation et à la désertification de ces régions (Molesworth et al., 2002).



Figure 1. La ceinture de la méningite (CDC, 2014).

La ceinture de la méningite se caractérise par une dynamique épidémiologique bien spécifique, formalisée notamment par le modèle de Mueller et Gessner (2010), avec une incidence endémo-sporadique en saison humide à laquelle s'ajoute une recrudescence systématique des cas en saison sèche et des vagues épidémiques de plus grande ampleur apparaissant sous forme de cycles pluri-annuels plus ou moins réguliers.

La saisonnalité est une des caractéristiques fortes des épidémies de méningite à méningocoque dans la ceinture. En saison humide, le niveau endémique d'incidence se situe autour de 0-0,5 pour 100 000 par semaine dans la plupart des districts sanitaires (Mueller and Gessner, 2010). À chaque début de saison sèche, on observe une augmentation progressive du nombre de cas, jusqu'au début des pluies où l'incidence revient brutalement à son niveau endémique (Greenwood, 1999). L'incidence pendant cette période d'hyper-endémicité est de l'ordre de 10-100 fois l'incidence endémique (Mueller and Gessner, 2010).

Au sein d'un pays, toutes les régions ne sont pas touchées avec la même ampleur lors de la saison sèche : une grande hétérogénéité spatiale existe, avec la survenue

d'épidémies très localisées géographiquement (Paireau et al., 2012 [Article I]; Tall et al., 2012). La saison de la méningite observée à l'échelle d'un pays est en fait constituée d'une hyper-endémicité générale sur laquelle s'ajoutent localement ces foyers épidémiques.

Certaines années, le nombre, l'expansion géographique et/ou l'intensité de ces foyers épidémiques localisés augmentent avec une ampleur telle qu'il se forme une épidémie à l'échelle du pays, dont l'incidence peut dépasser de 3 à 10 fois l'incidence observée lors des années dites « non-épidémiques » (Mueller and Gessner, 2010). Ces grandes épidémies à l'échelle d'un pays reviennent de façon cyclique tous les 8 à 14 ans, sous forme de vagues d'une durée de 1 à 3 ans (Moore, 1992) (cf. l'exemple du Niger en Figure 4, section 2.1.7). La périodicité de ces vagues épidémiques varie selon les pays et les époques. Un certain synchronisme a été observé entre pays voisins, sans être systématique ou commun à l'ensemble des pays de la ceinture (Broutin et al., 2007).

2.1.2 La bactérie *Neisseria meningitidis*

La première description clinique d'une épidémie de méningite à méningocoque est généralement attribuée au Docteur Vieussieux, suite à une épidémie survenue en 1805 à Genève (Vieusseux, 1805). Mais ce n'est qu'à la fin du siècle qu'Anton Weichselbaum identifie pour la première fois l'agent causal, le méningocoque, à partir du liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients (Weichselbaum, 1887). Le méningocoque, *Neisseria meningitidis*, est une bactérie diplocoque à Gram négatif encapsulée appartenant au genre *Neisseria* de la famille des Neisseriaceae. Cette bactérie strictement humaine est commensale du nasopharynx de l'Homme, son unique réservoir naturel connu (Tzeng and Stephens, 2000). Elle colonise la muqueuse nasopharyngée sans affecter l'hôte, phénomène connu sous le nom de portage asymptomatique (Yazdankhah and Caugant, 2004), l'infection invasive étant un événement occasionnel.

Les méningocoques sont traditionnellement classés par typage phénotypique basé sur les structures antigéniques exprimées à la surface de la bactérie (Frasch et al., 1985) :

- les polyosides capsulaires déterminent le sérogroupe
- les protéines PorB de la membrane externe déterminent le sérotype
- les protéines PorA de la membrane externe déterminent le sous-type.

Une souche méningococcique peut ainsi être désignée par sa formule antigénique (sérogroupe : sérotype : sous-type), par exemple B:15:P1.7,16 (P1 pour protéine de classe

P1 ou PorA) (Taha, 2001). À ce jour, 13 sérogroupes de méningocoque ont été décrits (A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W, X, Y et Z). Six d'entre eux, les sérogroupes A, B, C, W, X et Y, sont les plus répandus chez les cas d'infections invasives à méningocoque dans le monde (Stephens et al., 2007). En Afrique subsaharienne, les principales épidémies de méningite à méningocoque ont été causées par le sérogroupe A (Leimkugel et al., 2009). Le sérogroupe C (Broome et al., 1983), et plus récemment les sérogroupes X (Boisier et al., 2007) et W (Decosas and Koama, 2002), ont également été impliqués dans des épidémies. Chez les porteurs asymptomatiques, les isolats identifiés sont plus diversifiés et incluent, outre les sérogroupes pathogènes, les sérogroupes B, Y, 29E, Z et des souches non groupables (non encapsulées) (Trotter and Greenwood, 2007).

En complément du typage phénotypique, l'utilisation des approches génétiques, telles que le typage par séquençage multiple de gènes (MLST : *multilocus sequence typing*), permet d'analyser directement le génome bactérien (Maiden et al., 1998). Ces méthodes sont utilisées pour grouper les souches de méningocoque en complexes clonaux (lignées génétiques), à des fins de surveillance et de recherche. Dans le cas d'un génotypage par MLST, les complexes clonaux sont désignés par leurs « séquence-types » (STs), définis par le profil allélique de sept gènes (Taha et al., 2002; Caugant, 2002). Certaines souches particulièrement virulentes ont ainsi pu être suivies dans le monde entier. La progression du complexe clonal ST5/sous-groupe III-1 a pu être retracée de l'Asie du Sud en 1983 à l'Afrique subsaharienne en 1988, en passant par le Moyen-Orient à l'occasion du pèlerinage à La Mecque de 1987 (Moore et al., 1989).

2.1.3 L'infection à méningocoque : processus et spectre clinique

Le processus de l'infection à méningocoque peut être décomposé en une séquence de trois événements : tout d'abord la transmission du germe, suivie de l'acquisition plus ou moins longue du méningocoque dans le tractus respiratoire supérieur (portage), auquel succède occasionnellement le développement de la maladie invasive.

La transmission du méningocoque se fait par contact étroit avec les sécrétions nasopharyngées émises par les individus porteurs, soit par contact direct (baiser) soit par les gouttelettes de Pflügge (éternuement, toux…). La bactérie ne survivant pas longtemps dans les gouttelettes, hors de l'environnement humide du rhinopharynx, la transmission de personne à personne requiert un contact fréquent ou proche (Mc Leod Griffiss, 1995).

Après transmission, l'acquisition du méningocoque dans le tractus respiratoire supérieur peut être fugace ou conduire dans certains cas à l'adhésion de la bactérie aux cellules de l'épithélium rhinopharyngé, suivie de la colonisation de la muqueuse. Le plus souvent, cette colonisation résume l'infection méningococcique, le patient est alors dit porteur sain. Les mécanismes qui président à l'établissement de la colonisation sont mal connus (Bingen, 2001). La durée de ce portage peut varier de quelques jours à plusieurs mois (Cartwright, 1995a). En Afrique subsaharienne, la prévalence du portage du méningocoque en population générale varie selon les études de 3 % à 35 %, en fonction notamment des sérogroupes incriminés et des situations épidémiques ou non épidémiques (Trotter and Greenwood, 2007).

Dans de rares cas, une dissémination septicémique (passage de la bactérie dans le sang) peut survenir après la colonisation. La survie et la multiplication du méningocoque pendant la phase septicémique sont d'une part liées à la disponibilité de certains nutriments qui jouent un rôle primordial dans les fonctions métaboliques de la bactérie, et d'autre part, à sa capacité à échapper aux systèmes de défenses immunitaires, essentiellement grâce à sa capsule (Deghmane and Taha, 2010). Au cours de cette phase bactériémique, *Nm* a la capacité peu commune de franchir la barrière hémato-méningée (BHM) pour envahir le LCR et induire une inflammation des méninges. Les conditions de franchissement des barrières (épithélium rhinopharyngée et BHM) sont encore mal connues (Bingen, 2001). Cette phase invasive est un événement rare. Une étude au Ghana a estimé la proportion du nombre de cas de méningite causés par le sérogroupe A parmi les individus porteurs entre 0,04 et 4,23 % (Leimkugel et al., 2007). L'infection invasive survient en quelques jours, en général entre 1 et 14 jours après l'acquisition (Stephens, 2007).

L'immunité naturelle peut se développer suite à la maladie invasive ou au portage rhinopharyngé du méningocoque, qui peut stimuler la production d'anticorps bactéricides contre la souche portée, voire induire une certaine protection croisée avec d'autres souches de méningocoque (Goldschneider et al., 1969a; Mueller et al., 2011; Reller et al., 1973). L'augmentation des taux de séroprévalence d'anticorps avec l'âge pourrait ainsi s'expliquer par l'exposition répétée à des épisodes de portage (Trotter et al., 2013). Le portage de micro-organismes non pathogènes, tels que *Neisseria lactamica*, qui induisent une immunité contre le méningocoque, pourraient aussi jouer un rôle dans le développement de l'immunité naturelle (Pollard and Frasch, 2001).

Nm peut causer une palette de présentations cliniques différentes. L'infection invasive provoquée par le méningocoque se présente le plus couramment sous la forme d'une méningite aigüe, mais peut aussi se présenter sous la forme d'une septicémie avec un rash cutané caractéristique, ou d'une association de ces deux formes cliniques. Une méningococcémie légère peut également être observée, accompagnée de fièvre et éventuellement de rash, sans évolution vers un choc septique ni une méningite aiguë (Steven and Wood, 1995). Plus rarement, la maladie invasive peut se présenter sous forme d'arthrite, de pneumonie, de conjonctivite, de péricardite ou d'endophthalmite (Pollard and Nadel, 2006).

Chez les patients avec méningite aiguë, les symptômes suivants prédominent : maux de tête, fièvre, vomissements, photophobie, raideur de la nuque, signes de Kernig, létargie et parfois convulsions. Les signes cliniques chez les nourrissons sont plus difficiles à reconnaître et peuvent inclure, en plus de la fièvre, une irritabilité et des cris aigus, un refus de s'alimenter et un bombement de la fontanelle (Pollard and Nadel, 2006).

Les patients avec septicémie peuvent présenter une fièvre, un rash caractéristique (purpura), des maux de tête, des symptômes grippaux (en particulier myalgie), des vomissements et des douleurs abdominales. Les signes cliniques de choc septique incluent tachycardie, hypoperfusion périphérique, tachypnée, oligurie, confusion et parfois hypotension (Pollard and Nadel, 2006).

Les proportions des différentes formes cliniques peuvent varier d'une situation épidémiologique à l'autre. Il semble cependant que la méningite aiguë sans choc septique soit la présentation clinique dominante en Afrique subsaharienne, où l'on trouve moins de septicémies seules que dans les pays industrialisés (Brandtzaeg and van Deuren, 2012; Stephens et al., 2007).

La sévérité de l'infection méningococcique varie selon les présentations cliniques. Les taux de létalité peuvent aller de moins de 5 % chez les patients avec méningite seule, à 10-25 % chez les patients avec méningite et septicémie et 25-55 % chez les patients atteints de septicémie fulminante (Brandtzaeg, 2006).

Parmi les survivants, la fréquence médiane des séquelles neuropsychologiques dues à *Nm* a été estimée entre 7 et 9,5 % par des revues de littérature systématiques, avec des écarts observés allant de 3 à 21 % (Edmond et al., 2010; Ramakrishnan et al., 2009), ce taux pouvant s'élever à 37 % selon une étude récente menée au Niger (Jusot et al., 2013). Les séquelles observées incluent surdité, baisse de l'acuité visuelle, retard mental, troubles du langage, troubles du comportement, atteintes motrices, hémiplégie, paralysie faciale et

épilepsie (Ramakrishnan et al., 2009). Elles représentent un problème majeur et un poids économique pour la famille, en particulier en Afrique subsaharienne où il n'existe que très peu de structures de soins de suite et de rééducation fonctionnelle.

2.1.4 Diagnostic et traitement

La première étape du diagnostic est la reconnaissance des signes cliniques, sur la base desquels les centres de santé notifient les ***cas suspects*** de méningite au système de surveillance national, selon la définition de cas de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS, 1998, 2009) :

- toute personne adulte avec apparition brutale d'une fièvre (température rectale > 38,5°C ou axillaire > 38,0°C) et un des signes suivants : raideur de la nuque, trouble neurologique ou tout autre signe méningé.
- tout nourrisson avec apparition brutale d'une fièvre (température rectale > 38,5°C ou axillaire > 38,0°C) et un des signes suivants : raideur de la nuque ou nuque molle, bombement de la fontanelle, plafonnement du regard, convulsion ou tout autre signe méningé.

En cas de suspicion d'une méningite au vu des signes cliniques, une ponction lombaire (prélèvement de LCR) est ensuite nécessaire pour confirmer le diagnostic et mettre en évidence le méningocoque, et ainsi exclure les autres agents étiologiques communs, tels que *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*) et *Haemophilus influenzae b* (*Hib*), qui peuvent être à l'origine des mêmes symptômes. Dans un premier temps, un examen macroscopique qui révèle un LCR d'aspect trouble ou purulent indique un ***cas probable*** de méningite bactérienne. Dans un second temps, un examen microscopique du LCR permet d'attribuer de façon plus certaine le cas au méningocoque si une coloration de Gram met en évidence des diplocoques Gram-négatifs en grain de café. L'observation de pétéchies ou purpura indique également l'implication probable du méningocoque. À noter que lorsqu'une épidémie est en cours (prévalence élevée des méningites à méningocoque), la valeur prédictive des signes cliniques et de l'aspect visuel du LCR augmente et permet de conforter le diagnostic de méningite à méningocoque sans examen microscopique du LCR (souvent impossible à réaliser dans les centres de santé périphériques).

Enfin, seule la mise en évidence de l'agent bactérien dans le LCR au niveau des laboratoires nationaux permet de définir un ***cas confirmé*** de méningite à méningocoque.

Plusieurs techniques sont utilisées pour confirmer le diagnostic et déterminer le sérogroupe du méningocoque le cas échéant (WHO, 1999) :

- la culture bactérienne, considérée comme la méthode de référence, qui ne peut être utilisée que sur les échantillons de LCR frais ou inoculés sur milieu Trans Isolate (TI), acheminés rapidement au laboratoire et conservés à température ambiante, en raison de la fragilité des micro-organismes.
- la détection antigénique par des méthodes de diagnostic rapide (agglutination au latex, co-agglutination, contre-immunoélectrophorèse et ELISA)
- la réaction en chaîne par polymérase (PCR), qui peut être réalisée sur tous types d'échantillons de LCR (frais, inoculés sur TI, conservés au réfrigérateur ou congelés).

La méningite à méningocoque est potentiellement fatale et doit donc être considérée comme une urgence médicale. L'admission dans un centre de santé est nécessaire au diagnostic ainsi qu'au traitement. La contagiosité étant modérée et disparaissant rapidement sous traitement antibiotique, l'isolement des malades n'est pas nécessaire (MSF, 2008). Le traitement antimicrobien doit être démarré aussi rapidement que possible, dès que la ponction lombaire a été pratiquée, sans attendre les résultats de laboratoire.

Dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne, les structures sanitaires manquent de matériel, de médicaments et de laboratoires équipés. De plus, lorsque survient une épidémie, l'afflux des malades aggrave les difficultés et submerge le personnel et les ressources disponibles. Aussi, la prise en charge des cas doit être simplifiée, pour obtenir le maximum de résultats avec un coût minimum. Une antibiothérapie de courte durée, d'efficacité démontrée, est ainsi particulièrement utile en cas d'épidémie. Dans leur grande majorité, les patients peuvent être traités par une dose unique de chloramphénicol huileux ou de céftriaxone. Chez les malades dont l'état ne s'améliore pas rapidement, une dose supplémentaire du même antibiotique est recommandée 48 heures après la première dose (OMS, 1998).

2.1.5 Stratégies vaccinales

Jusqu'en 2010, les vaccins utilisés dans la ceinture de la méningite étaient exclusivement des vaccins polyosidiques, utilisés lors de campagnes de vaccination réactive.

Les premiers vaccins polyosidiques sont disponibles depuis les années 1970 (Gold et al., 1975; Gotschlich et al., 1969; Lapeyssonnie, 1974; Saliou et al., 1978) et existent aujourd'hui sous forme de diverses associations contre les sérogroupes A, C, Y et W. Le plus utilisé en Afrique est le vaccin bivalent A/C, le sérogroupe A étant majoritairement responsable des épidémies. L'émergence du sérogroupe W en tant que souche épidémique au Burkina Faso en 2002 a également conduit à l'utilisation du vaccin quadrivalent A/C/Y/W. Cependant, son prix élevé et sa disponibilité limitée en restreignent l'usage dans le contexte africain. Ces vaccins polyosidiques offrent une durée de protection limitée, de 3 à 5 ans (Stephens et al., 2007) et leur efficacité diminue avec le temps, passant de 87 % après un an à 70 % et 54 % après deux et trois ans, respectivement ; cette protection diminue encore plus rapidement chez les enfants de moins de quatre ans (Reingold, 1985). Autre inconvénient de ces vaccins, ils ne protègent pas contre le portage mais uniquement contre la maladie invasive, et par conséquent n'ont aucun ou peu d'effet sur la transmission (Hassan-King et al., 1988).

Pour plusieurs raisons, ces vaccins polyosidiques sont distribués dans les pays de la ceinture en réponse à des épidémies, dans le cadre d'une stratégie de vaccination réactive, et non préventive. D'une part, ces vaccins ne peuvent pas être utilisés en routine au cours de la première enfance à cause de leur inefficacité à cet âge. D'autre part, des vaccinations préventives de masse sont irréalisables en raison de la quantité insuffisante de vaccins polyosidiques produits (20 millions de doses par an pour 350 millions de personnes à risque dans la ceinture). La stratégie retenue par l'OMS pour l'utilisation de ces vaccins est donc la vaccination réactive, dont le principe est de vacciner la population d'un district en riposte à une épidémie, c'est-à-dire une fois que celui-ci a dépassé un certain seuil épidémique (OMS, 2000) (Figure 2). Le Groupe International de Coordination pour l'approvisionnement en vaccin méningococcique (GIC) est responsable de la gestion du stock de vaccins polyosidiques utilisés en cas d'épidémie. Malheureusement, le temps que le pays détecte le dépassement du seuil épidémique, confirme l'étiologie, commande les vaccins auprès du GIC, les reçoive (parfois en quantités insuffisantes) et organise la campagne de vaccination, la vaccination arrive souvent après le pic naturel de l'épidémie (Cuevas et al., 2007; Woods et al., 2000).

Intervention	Population	
	> 30 000	< 30 000
Seuil d'alerte • Informer les autorités • Enquêter • Confirmer • Traiter les cas • Renforcer la surveillance • Préparer	• 5 cas pour 100 000 habitants par semaine	• 2 cas en 1 semaine *Ou* • Une augmentation du nombre de cas par rapport aux années non épidémiques précédentes
Seuil épidémique • Vaccination de masse • Distribuer traitements aux centres de santé • Prise en charge selon le protocole épidémique • Informer la population	*Si 1) pas d'épidémie depuis 3 ans et couverture vaccinale <80% ou 2) seuil d'alerte franchi tôt dans la saison sèche*[b] • 10 cas pour 100 000 habitants par semaine *Autres situations* • 15 cas pour 100 000 habitants par semaine	• 5 cas en 1 semaine *Ou* • Doublement des cas sur une période de 3 semaines[c] *Ou* • Les autres situations doivent être étudiées au cas par cas[b, d]
	En cas d'épidémie dans une zone proche • Le seuil d'alerte devient le seuil épidémique	

[a] Recommandation de la Réunion de consensus sur la détection des épidémies de méningite en Afrique, Paris, le 20 juin 2000.
[b] Tôt dans la saison sèche: avant mars. Autre facteur de risque épidémique qui peut être pris en considération: forte densité de population.
[c] Par exemple, *semaine 1* : 1 cas; *semaine 2*: 2 cas; *semaine 3*: 4 cas.
[d] Pour les regroupements de populations, réfugiés et personnes déplacées, 2 cas confirmés en 1 semaine suffisent pour vacciner la population.

Figure 2. Seuils d'incidence pour la détection et le contrôle des épidémies de méningite à méningocoque dans les pays à forte endémicité en Afrique (modifié d'après (OMS, 2000)).

Face aux limites de cette stratégie vaccinale réactive, le Projet Vaccins Méningite s'est donné pour mission de développer un vaccin conjugué contre le sérogroupe A, spécifiquement pour l'Afrique, pour une utilisation dans le cadre d'une approche vaccinale préventive. Ce projet est né en 2001 d'un partenariat entre l'OMS et PATH (*Program for Appropriate Technology in Health*), financé par la Fondation Bill & Melinda Gates. Le Serum Institute of India a été chargé de la production de ce vaccin, pour un prix final de 0,5$ par dose. Le vaccin ainsi développé, appelé MenAfriVac™, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché par les autorités indiennes et a été pré-qualifié par l'OMS en 2010, sur la base des essais cliniques de phase 2 (innocuité et immunogénicité) (LaForce et al., 2009). Par rapport aux vaccins polyosidiques, MenAfriVac™ a pour avantages attendus de conférer une protection plus durable et plus précoce (utilisation possible avant l'âge de deux ans) (Sow et al., 2011), ainsi qu'une meilleure immunité de groupe via son effet sur le portage (Daugla et al., 2014; Greenwood, 2013; Kristiansen et al., 2013)

Les premières campagnes de vaccination de masse, ciblant toutes les personnes âgées de 1 à 29 ans (dose unique), ont démarré au Burkina Faso, au Niger et au Mali fin 2010, suivies par des campagnes d'introduction dans neuf autres pays (Cameroun, Nigéria

et Tchad en 2011, Bénin, Ghana, Sénégal et Soudan en 2012, Gambie et Éthiopie en 2013). D'ici 2016, les 26 pays concernés devraient avoir introduit MenAfriVac™. Une fois que toutes les campagnes de vaccination de masse auront été menées, le principal défi à venir sera de protéger les cohortes de naissance pendant la petite enfance, en intégrant le vaccin dans le Programme élargi de vaccination (PEV) des pays ou en organisant tous les cinq ans des campagnes ciblant les enfants de 1 à 4 ans (LaForce et al., 2009). La vaccination réactive continue aujourd'hui à être utilisée dans les zones non vaccinées ou dans les zones où des épidémies dues à d'autres sérogroupes que le A surviennent.

2.1.6 Facteurs de risque et modèles hypothétiques

Plus de cent ans après la première épidémie majeure rapportée dans la ceinture de la méningite, l'épidémiologie particulière de la méningite à méningocoque en Afrique est encore mal expliquée (Greenwood, 2006). Elle résulte probablement de l'interaction complexe entre de multiples facteurs impliquant à la fois l'organisme, l'hôte et l'environnement. Au niveau individuel, les facteurs de risque peuvent jouer (spécifiquement ou simultanément) sur les trois grandes phases de la maladie décrites au 2.1.3, et ainsi impacter les risques de transmission, d'acquisition et d'invasion. Au niveau des populations, une combinaison de facteurs concomitants est probablement nécessaire pour qu'une épidémie se déclenche à un endroit et un moment donnés (Greenwood, 1999; Moore, 1992). Quatre grands types de facteurs peuvent être décrits.

- **Facteurs relatifs au micro-organisme**

Tout d'abord, la transmissibilité (capacité de la bactérie à diffuser entre les hôtes) et la virulence (capacité de la bactérie à se multiplier dans l'hôte et envahir les sites stériles tels que le sang ou le LCR) peuvent varier d'une souche de méningocoque à l'autre. Les structures surfaciques bactériennes telles que le pili, les protéines Opa, les porines et la capsule polysaccharidique, sont les facteurs majeurs impliqués dans ces deux processus (Taha et al., 2002; Tzeng and Stephens, 2000). En conséquence, il existe de grandes différences entre sérogroupes de méningocoque au regard de leur potentiel à causer des épidémies (Schwartz et al., 1989). Ainsi, le sérogroupe A est majoritairement responsable des épidémies en Afrique, alors que d'autres sérogroupes fréquemment retrouvés chez les porteurs asymptomatiques causent peu d'infections, et *a fortiori* d'épidémies (Cartwright, 1995a). De surcroit, à l'intérieur d'un même sérogroupe, certains clones sont plus

fréquemment impliqués dans des épidémies, alors que d'autres, identifiés chez les porteurs, ne sont reliés à aucune épidémie (Schwartz et al., 1989). Cela a notamment été montré pour les sérogroupes A (Olyhoek et al., 1987) et B (Caugant et al., 1988).

- **Facteurs relatifs à l'hôte**

Le risque de maladie invasive est plus élevé chez les enfants (1-14 ans) et décroît avec l'âge, la maladie devenant rare après 30 ans (Campagne et al., 1999; Mainassara et al., 2014). En situation inter-épidémique, les jeunes enfants (<5 ans) sont les plus touchés par la méningite à méningocoque. Pendant les épidémies, on observerait un élargissement de la tranche d'âge la plus affectée aux enfants plus âgés, aux adolescents, voire aux jeunes adultes (Moore, 1992; Peltola et al., 1982).

Le statut immunitaire de l'hôte est évidemment un facteur déterminant dans le développement de la maladie. L'immunité de l'hôte peut être naturelle (cf. 2.1.3), ou acquise par la vaccination. Le rôle de l'immunité humorale dans la prévention de la maladie a été largement déterminé par les travaux fondateurs de Goldschneider et al. dans les années 1960 (Goldschneider et al., 1969a, 1969b). Ces auteurs ont montré une corrélation inverse entre les titres d'anticorps sériques bactéricides et le risque de maladie chez l'hôte. Ce corrélat de protection ne semble cependant pas directement transférable au *Nm*A dans la ceinture de la méningite, où la relation entre immunité humorale et incidence de la maladie y est moins évidente (Trotter et al., 2013). Par ailleurs, les anticorps présents dans les secrétions nasopharyngées (immunité mucosale) jouent probablement un rôle important dans la prévention de la colonisation et de l'invasion par la bactérie (Pollard and Frasch, 2001). À l'échelle d'une région, la susceptibilité de la population à une épidémie est liée directement au niveau de l'immunité de groupe dans cette population (Moore, 1992). L'accumulation, depuis l'épidémie précédente, d'individus non-exposés et donc non immuns via les naissances et les migrations, associée à la perte d'immunité chez les individus précédemment exposés, contribuent probablement de façon importante au risque épidémique au sein d'une population (Greenwood, 1999).

La susceptibilité d'un hôte à l'infection à méningocoque peut ensuite être affectée par des infections concomitantes. Des infections virales respiratoires telles que la grippe pourraient ainsi favoriser la transmission de la bactérie par la toux ou l'éternuement (Moore, 1992). De telles infections semblent également favoriser le portage rhinopharyngé (Mueller et al., 2008; Raghunathan et al., 2006) et le développement de la maladie invasive (Moore et al., 1990; Mutonga et al., 2009), probablement par l'induction de modifications

de la muqueuse pharyngée et/ou par la réduction des défenses immunitaires de l'hôte (Alonso and Taha, 2003; Moore, 1992; Mueller and Gessner, 2010; Schwartz et al., 1989). Plusieurs études ont ainsi montré, dans différents contextes, une corrélation temporelle entre épidémies d'infections respiratoires, en particulier la grippe, et épidémies de méningite à méningocoque (Cartwright et al., 1991; Harrison et al., 1991; Hubert et al., 1992; Young et al., 1972) au sein d'une même population.

- **Facteurs climatiques**

L'étendue exacte du rôle des facteurs climatiques dans l'épidémiologie de la méningite dans la ceinture est toujours discutée par les scientifiques. La suspicion du lien entre méningite et climat vient d'une part de la forte saisonnalité des épidémies, qui n'ont lieu qu'en saison sèche et s'arrêtent avec le début des pluies, et d'autre part du profil climatique particulier de la ceinture de la méningite, qui coïncide avec une zone de pluviométrie située entre l'isohyète 300 au nord et l'isohyète 1 100 au sud (Lapeyssonnie, 1963). Différentes hypothèses ont été formulées pour expliquer le mécanisme de ce phénomène « climato-pathologique ». L'hypothèse principale stipule que les conditions climatiques particulières de la saison sèche dans la ceinture (humidité relative très faible et vents d'Harmattan secs et chargés en poussières désertiques) fragiliseraient la muqueuse nasopharyngée et augmenteraient ainsi le risque d'invasion chez un individu colonisé par le méningocoque (Moore, 1992). Ce phénomène est biologiquement plausible mais n'a jamais été prouvé. Alternativement, le climat pourrait jouer directement ou indirectement sur le risque de transmission, via différents mécanismes biologiques ou comportementaux. D'une part, la transmission des gouttelettes infectantes dans l'air pourrait être éventuellement favorisée par des conditions d'humidité faible (Ghipponi et al., 1971) mais cela reste à prouver. D'autre part, la propagation du méningocoque pendant la saison sèche pourrait être facilitée par un taux de contacts plus élevé entre individus pendant cette période, en raison de regroupements sociaux plus fréquents, de migrations saisonnières de la campagne vers la ville liées à la baisse des travaux agricoles, ou de conditions climatiques défavorables (températures nocturnes plus basses et vents de poussières) qui inciteraient les gens à s'entasser dans des habitations mal ventilées (Greenwood, 1999; Waddy, 1952). Cependant, le fait que le portage ne semble pas saisonnier (Trotter and Greenwood, 2007) et que de hauts niveaux de portage, non associés à une épidémie de cas symptomatiques, soient détectés pendant la saison des pluies, est en faveur de la première hypothèse d'impact du

climat sur l'invasion plutôt que sur la transmission (Blakebrough et al., 1982; Greenwood, 1999).

Plusieurs études quantitatives ont abordé cette question du lien entre méningite et climat, sous différents angles d'attaque. Ces études ont recherché des déterminants climatiques : (i) de la localisation géographique des épidémies, (ii) de la saisonnalité de la méningite à méningocoque (démarrage, pic et fin de la saison) ou (iii) des variations inter-annuelles de l'incidence. En raison de la disponibilité des données climatiques à des échelles spatiales et temporelles agrégées, ces études ont pour la plupart été réalisées au niveau populationnel plutôt qu'individuel. Molesworth et al. ont montré que la localisation géographique des épidémies de méningite à méningocoque en Afrique sur l'ensemble de la période 1841-1999 était corrélée au profil saisonnier de l'humidité absolue et au type de couverture végétale à l'échelle des districts (Molesworth et al., 2003). La plupart des auteurs s'accordent également à dire que la saisonnalité des épidémies de méningite à méningocoque est principalement déterminée par la dynamique temporelle du climat subsaharien, même si les variables climatiques impliquées varient d'une étude à l'autre. Jackou-Boulama et al. ont montré, au Niger, que les mois de pluviométrie élevée étaient ceux ayant eu les incidences les plus faibles entre 1996 et 2002 (Jackou-Boulama et al., 2005). Sultan et al. ont montré, sur huit années, que la semaine de démarrage des épidémies au Mali était corrélée avec la semaine du « maximum de l'hiver », un indice défini par les auteurs et basé sur la vitesse du vent (Sultan et al., 2005). Agier et al. ont démontré un lien fort entre la saisonnalité des poussières atmosphériques et celle des méningites à l'échelle des districts, avec une différence de phase moyenne de 11 jours (Agier et al., 2013). Martiny et Chiapello ont observé au Niger et au Mali une coïncidence entre le démarrage de la saison des méningites et l'arrivée des poussières dans les couches basses de l'atmosphère d'une part, et entre la fin de la saison des méningites et la remontée de l'humidité liée à l'arrivée de la mousson d'autre part (Martiny and Chiapello, 2013). L'humidité, les pluies, le vent et les poussières atmosphériques subissent tous des changements marqués au moment de ces transitions climatiques d'une saison à l'autre, de même que les comportements sociaux, rendant très difficile d'identifier, s'il existe, le facteur environnemental clé de la saisonnalité (Cartwright, 1995b). Au-delà de ces effets sur la localisation géographique des épidémies et sur leur saisonnalité, le rôle des conditions climatiques sur les variations d'amplitude de l'incidence d'une saison à une autre dans une région à risque, et par prolongement, sur le risque et l'intensité des épidémies localisées, partage encore plus la communauté scientifique en raison d'associations faibles et variables d'un modèle à un

autre. Au Niger, Yaka et al. ont partiellement relié les variations de l'incidence annuelle à l'échelle du pays aux variations de la composante nord-sud du vent en novembre et décembre (Yaka et al., 2008). L'incidence annuelle dans quatre pays africains à l'échelle des districts, était notamment corrélée avec un déficit de pluies en janvier et un excès de poussières en octobre avant le démarrage de la saison des méningites (Thomson et al., 2006). Par ailleurs, l'évolution de l'incidence mensuelle dans un district du Ghana a pu être modélisée par une combinaison de plusieurs variables climatiques (dont la température) et non-climatiques (Dukic et al., 2012) sur une période de 10 ans. Ces résultats ambigus, voire discordants, s'expliquent probablement en partie par la corrélation entre les variables climatiques et par la diversité des modèles statistiques, des échelles spatio-temporelles, des covariables et des pays étudiés.

- **Facteurs socio-démographiques**

Enfin, différents facteurs socio-démographiques semblent jouer un rôle dans l'épidémiologie des méningites, et en particulier sur le risque de transmission. Les mouvements et rassemblements de population à grande échelle, tels que les pèlerinages et les migrations, facilitent la circulation de souches virulentes à l'intérieur d'un pays ou d'un pays à l'autre, comme la diffusion d'une souche W en 2000 parmi les pèlerins revenant de la Mecque (Wilder-Smith et al., 2003). Des épidémies sont également observées dans des contextes particuliers de milieux fermés et de grande densité humaine, tels que des camps militaires (Cartwright, 1995a; Yazdankhah and Caugant, 2004) ou des camps de réfugiés (Santaniello-Newton and Hunter, 2000). Dans une étude menée au Niger, les taux de réapparition des cas de méningite étaient plus élevés dans les districts les plus peuplés et le long des routes principales (Bharti et al., 2012), probablement en raison d'un taux plus élevé de contact humain. À l'échelle individuelle, l'acquisition de l'infection dépend aussi de la probabilité d'être exposé et d'inhaler des gouttelettes infectieuses, et donc de la proximité avec un porteur ou un cas de méningite. Ainsi, dans des études menées dans des contextes africains, aller à l'école (Raghunathan et al., 2006), partager un repas avec plus de 7 personnes, participer à une réunion de plus de 10 personnes, ou avoir dans sa famille un cas récent de méningite (Mueller et al., 2008) a été associé avec le risque de portage. Partager sa chambre (Hodgson et al., 2001) ou son habitation (Mutonga et al., 2009) avec un cas de méningite a été associé avec le risque d'infection. La surpopulation du foyer pourrait, de façon similaire, augmenter le risque d'exposition à une co-infection virale respiratoire (Moore et al., 1990). Dans deux études menées au Ghana et au Kenya,

l'exposition aux fumées de cuisine (poêles à bois) a été retrouvée comme facteur de risque de la maladie, mais pas l'exposition à la fumée de tabac (Hodgson et al., 2001; Mutonga et al., 2009), contrairement à des études européennes (Haneberg et al., 1983; Stuart et al., 1989). Un statut économique bas pourrait augmenter le risque d'infection via différents mécanismes (Cartwright, 1995a) mais, probablement en raison d'une pauvreté très répandue, aucune étude menée en Afrique subsaharienne n'a montré d'association significative avec le statut socio-économique (Moore, 1992).

- **Modèles hypothétiques du processus épidémique**

Au final, comment l'interaction entre tous ces facteurs de risque, nombreux et variés, peut-elle créer la dynamique épidémiologique caractéristique observée dans la ceinture de la méningite ? Ce processus épidémique est encore très mal compris : comment expliquer de tels contrastes d'incidence entre la saison sèche et la saison des pluies, de telles vagues épidémiques irrégulières et imprévisibles, et des foyers hautement localisés ? Notre compréhension de l'épidémiologie de la méningite est entravée notamment par une connaissance limitée des mécanismes immunitaires et par le fait qu'une partie entière de l'iceberg de la méningite, à savoir les porteurs, échappe aux systèmes de surveillance classiques basés sur les cas symptomatiques. Une augmentation d'incidence observée peut en effet être causée par des facteurs de risque ayant un effet sur le nombre de porteurs (augmentation de transmission et colonisation) ou sur le ratio cas-porteurs (augmentation du risque d'invasion étant donnée la colonisation), voire les deux simultanément. Deux modèles hypothétiques principaux ont été proposés pour expliquer le processus épidémique.

En 1992, Moore propose comme condition nécessaire au déclenchement d'une épidémie l'introduction d'un nouveau clone dans une population susceptible, sans immunité de groupe dirigée contre ce clone (Moore, 1992). Une combinaison de facteurs supplémentaires à l'arrivée d'un nouveau clone, tels qu'une humidité faible et des infections respiratoires concomitantes, sont nécessaires pour accroître la probabilité d'invasion chez les porteurs et ainsi créer une épidémie. L'épidémie s'éteint lorsque l'augmentation du portage liée à la diffusion du clone dans la population conduit à une immunité de groupe suffisante. Quelques années plus tard, un nouveau clone arrive, répétant le cycle. Les changements dans le taux d'invasion entre la saison sèche et la saison des pluies sont responsables de la saisonnalité des épidémies. Ces facteurs saisonniers (humidité faible et infections respiratoires concomitantes) découpent la vague épidémique pluri-annuelle en

une succession de pics épidémiques annuels. Moore rejette la possibilité que des épidémies répétées soient causées par un même clone, affirmant que cela nécessiterait des intervalles de temps entre vagues épidémiques plus longs que ceux que l'on observe, pour que l'immunité de groupe envers ce clone baisse suffisamment.

Mueller et Gessner suggèrent un autre « modèle explicatif hypothétique », formalisé par quatre états d'incidence : une incidence endémique faible pendant la saison des pluies, une hyper-endémicité systématique pendant la saison sèche, sur laquelle s'ajoutent des épidémies occasionnelles géographiquement restreintes, et enfin des vagues épidémiques, constituées d'épidémies localisées plus nombreuses ou plus intenses, s'étalant sur plusieurs années au niveau régional (Mueller and Gessner, 2010). La transition de l'état endémique à l'état hyper-endémique (saisonnalité) est causée par l'augmentation du risque d'invasion due aux conditions climatiques irritant la muqueuse pharyngée. Localement, à l'échelle d'une communauté, la transition de l'état hyper-endémique à l'état épidémique est causée par l'augmentation de la colonisation pharyngée et de la transmission, potentiellement due à des épidémies d'infections virales respiratoires. Les vagues épidémiques peuvent être observées si les épidémies de co-infections virales ont une diffusion géographique plus étendue, ou si une nouvelle souche de méningocoque, échappant à l'immunité préexistante ou démontrant une plus grande virulence ou transmissibilité, est introduite dans la population.

2.1.7 Cas du Niger : contexte général et épidémiologie de la méningite

Afin de bien saisir le contexte local dans lequel se situe cette thèse, nous donnons ici une présentation générale du Niger d'un point de vue géographique, socio-démographique et sanitaire, puis une présentation de la situation du pays vis-à-vis des épidémies de méningite à méningocoque.

- **Contexte géographique, socio-démographique et sanitaire**

Le Niger est un état enclavé au cœur du Sahel et du Sahara (Figure 3), le plus vaste d'Afrique de l'Ouest (Table 1). À l'exception du massif de l'Aïr culminant à 2 000 m d'altitude et des hauts plateaux du Djado, le Niger est une vaste pénéplaine, au relief peu contrasté, dont l'altitude moyenne est de 350 m. Un seul grand cours d'eau permanent, le fleuve Niger, traverse l'ouest du pays sur 500 km.

Le climat du Niger est un climat tropical semi-aride caractérisé par deux saisons principales : une saison des pluies de juin à septembre et une longue saison sèche qui peut être subdivisée en une saison chaude (octobre à mi-novembre, température moyenne de 35°), une saison « fraîche » (fin novembre à février) où les températures nocturnes peuvent descendre en dessous de 10°C, et une saison très chaude (mars à mai) où la température peut atteindre 46°C à l'ombre. L'alternance des saisons est causée par le mouvement nord-sud du front intertropical : pendant la saison humide, les pluies sont apportées par les vents de mousson soufflant du sud-ouest alors qu'à l'inverse, les vents secs et chargés en poussières (« Harmattan »), soufflent en provenance du Sahara pendant la saison sèche. Il existe quatre zones agro-climatiques principales, avec du nord au sud (Figure 3): la zone saharienne caractérisée par une pluviométrie annuelle inférieure à 150 mm, la zone sahélo-saharienne, qui convient très bien au nomadisme et où la principale activité est l'élevage itinérant, la zone sahélienne, majoritairement à vocation agricole, caractérisée par une pluviométrie annuelle comprise entre 300 et 600 mm et la zone sahélo-soudanienne, la mieux adaptée à l'agriculture.

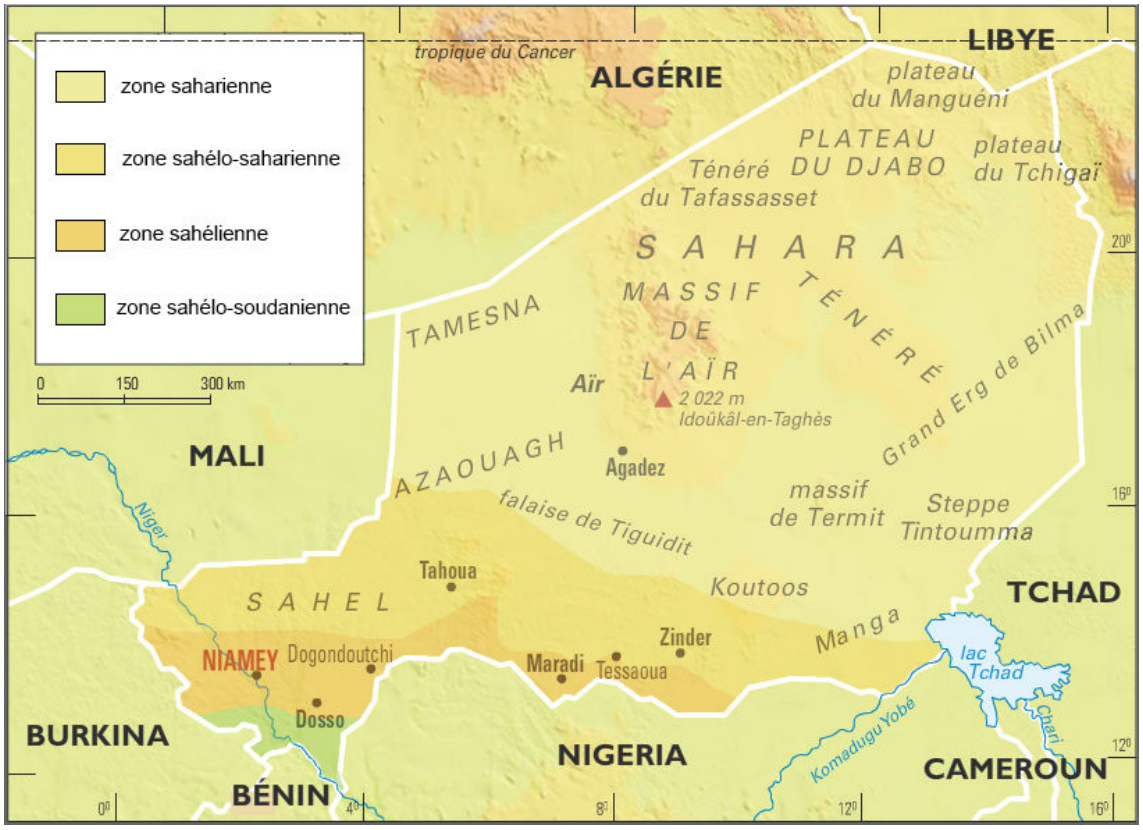


Figure 3. Cartographie du Niger et principales zones agro-climatiques (créé d'après (Gazibo et al., n.d.) et (SWAC and OECD, 2009)).

Table 1. Profil du Niger, 2012.

Indicateurs clés	Valeur
Superficie*	1 267 000 km²
Population*	17,16 millions
Densité de population*	13,5 habitant/km²
Proportion de population rurale*	83 %
Taux de croissance démographique*	3,9 %
Croissance économique*	6,1 %
Revenu national brut par habitant†	760 $
Taux de fécondité*	7,6
Espérance de vie à la naissance†	59 ans
Mortalité infanto-juvénile (< 5 ans)*	127/1 000
Mortalité maternelle*	535/100 000

Sources : * (INS, 2013) ; † (WHO, 2014)

Handicapé par son enclavement, le Niger est classé parmi les pays les moins avancés (UN CDP, 2013). Son économie, qui repose sur l'agriculture vivrière et l'élevage, est tributaire des phénomènes de sécheresse qui caractérisent la région du Sahel (Olivier de Sardan, 2011). Le Niger comprend les plus importantes réserves d'uranium du monde, dans la région d'Arlit, dont il tire la plupart de ses revenus liés à l'exportation. Son économie reste fragile et le gouvernement dépend largement de l'aide bilatérale et internationale pour ses dépenses de fonctionnement et les investissements publics. La population du Niger est inégalement répartie sur le territoire, les trois quarts étant concentrés au sud du 16ème parallèle, dans les régions sahéliennes. Ainsi, la densité de population varie de 114,5 habitants/km² dans la région de Maradi à moins de 5 habitants/km² dans les départements d'Agadez et Diffa. Cette population est marquée par son extrême jeunesse, les moins de 15 ans représentant la moitié de la population totale (WHO, 2013a). Les indicateurs sociaux sont parmi les plus faibles du monde ; le Niger est au dernier rang du classement 2012 de l'Indice de Développement Humain (UNDP, 2012). Carrefour d'échanges entre l'Afrique du Nord et l'Afrique subsaharienne, le pays abrite différentes ethnies, parmi lesquelles les Haoussas (53 %), les Djermas-Songhaïs (19 %), les Touaregs (11 %), les Peuls (10 %) et les Kanouris (5 %) (Gouvernement du Niger, 2013). La population nigérienne est dans sa grande majorité musulmane (99 %) (INS, 2013).

Les quelques indicateurs sanitaires présentés dans la Table 1 montrent que la situation sanitaire du pays est fragile. Cependant, on peut noter certains progrès réalisés depuis quelques années. Par exemple, la couverture vaccinale s'est améliorée au cours des

dernières années avec l'intensification des campagnes de vaccination. Ainsi, une baisse sensible de la mortalité infanto-juvénile a été enregistrée : en 2012, environ un enfant sur huit (127 ‰) n'atteint pas son cinquième anniversaire contre un enfant sur trois (318 ‰) en 1992. Parmi les enfants de 12-23 mois, 52 % sont complètement vaccinés aujourd'hui, proportion également en nette augmentation depuis 2006 où elle n'était que de 29 % (INS, 2013). Les maladies infectieuses demeurent les principales causes de décès (90 % des années de vie perdues) (WHO, 2013b). La population est exposée à une grande variété de maladies infectieuses à la fois pendant la saison sèche (méningite, rougeole, infections respiratoires aiguës dont pneumonie…) et pendant la saison des pluies (paludisme, choléra…). En particulier, le paludisme est la première cause de morbidité et de mortalité au Niger. La malnutrition demeure également un problème de santé publique ; elle varie traditionnellement avec la période de soudure et résulte également de maladies infectieuses comme les diarrhées, fréquentes chez l'enfant, dans un contexte de système de soins déficient et de connaissances insuffisantes des besoins nutritionnels du jeune enfant (INS, 2013). Le nombre de médecins par habitant est très faible (1 pour 22 000 habitants, soit la moitié de la norme OMS) avec une concentration dans la capitale Niamey au détriment des zones rurales. Selon les régions, le taux d'accessibilité des services de santé dans un rayon de 5 km varie de 36 % à Zinder à 79 % à Niamey (INS, 2012).

L'organisation du système de santé est calquée sur le découpage administratif du pays, avec trois niveaux :

- l'administration centrale constituée par le cabinet du Ministre, le Secrétariat Général, les Directions Générales et les Directions Nationales
- les huit Directions Régionales de la Santé Publique, au sein des huit régions administratives (dont 6 possèdent un centre hospitalier régional)
- les 42 Districts Sanitaires répartis dans les 36 départements administratifs, les quatre communautés urbaines de Zinder, Maradi, Agadez et les trois communes de Niamey.

Au sein d'un district, on trouve principalement trois types de formations sanitaires : un hôpital de district, des centres de santé intégrés (CSI) et des cases de santé, auxquels s'ajoutent des cabinets et salles de soins privés. La Carte Nationale Sanitaire, créée en 2008 par le CERMES pour le compte du Ministère de la Santé Publique (MSP), a pour échelle de base les aires de santé, zones géographiques qui regroupent les villages rattachés à un même CSI.

- **Les épidémies de méningite à méningocoque au Niger**

Le Niger se situe au cœur de la ceinture de la méningite. Il en possède donc les principales caractéristiques épidémiologiques précédemment décrites et la méningite à méningocoque y est une cause importante de morbidité et de mortalité. Plusieurs centaines ou milliers de cas suspects sont notifiés chaque année : entre 453 et 43 203 sur la période 1960-2010, avec un taux de létalité rapporté moyen de 8,4 % (WHO, 2013a). Les épidémies durent en général cinq mois, de janvier à mai, au cours de la deuxième moitié de la saison sèche.

Depuis le début du 20ème siècle, le Niger a été traversé par des vagues successives de méningite à méninogocoque (Campagne et al., 1999; Collard et al., 2011; Lapeyssonnie, 1963). Lapeyssonnie a observé que, de 1907 à 1962, les épidémies procédaient par cycle, évoluant le plus souvent en trois ans, séparées par des périodes d'accalmie (cas sporadiques) de durées variables (de 2 à 8 ans). Aujourd'hui, ce schéma classique tend à s'estomper (Figure 4). La plus grande vague épidémique connue date des années 1993-1996.

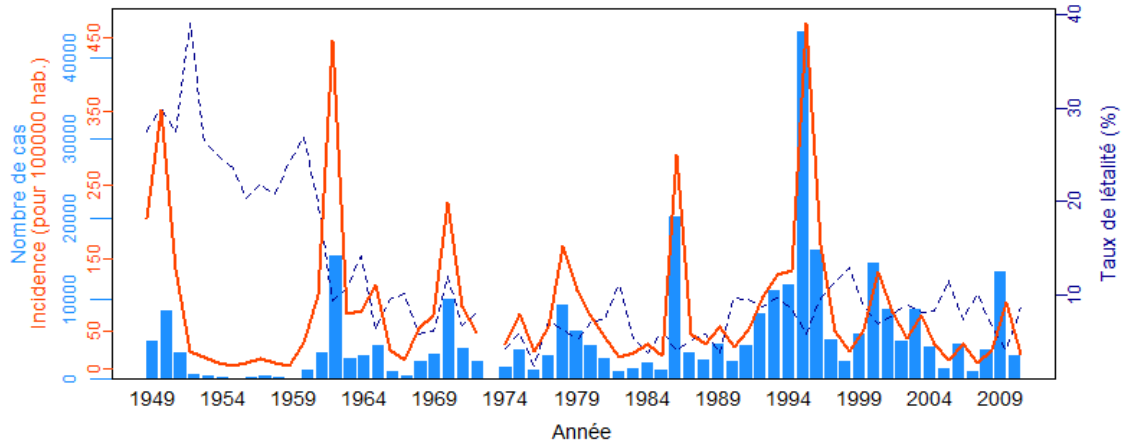


Figure 4. Séries temporelles (nombre de cas, incidence et taux de létalité) des cas suspects de méningite notifiés par an, Niger, 1949-2010 (Sources : CERMES et (WHO, 2013a)).

Les épidémies sont majoritairement causées par le sérogroupe A, les souches analysées par MLST depuis les 10 dernières années appartenant principalement au séquence-type ST-7 (Collard et al., 2013a), mais d'autres sérogroupes entrent progressivement en jeu. Le sérogroupe W, observé dans le pays depuis le début des années 1980 (Denis et al., 1982) a révélé son potentiel épidémiogène en 2002, lors d'une épidémie de grande ampleur qui a éclaté au Burkina Faso (environ 13 000 cas suspects) et touché

également le Niger dans une moindre mesure (Boisier et al., 2005; Parent du Châtelet et al., 2002). De petits foyers épidémiques causés par le sérogroupe X ont également été observés à Niamey en 1990 (Campagne et al., 1999) et de 1995 à 2000 (Djibo et al., 2003). Lors de l'épidémie de 2006, le sérogroupe X a été responsable de la moitié des cas de méningite à méningocoque, constituant la plus grande incidence jamais observée de *Nm*X dans le monde (Boisier et al., 2007).

La vaccination de la population âgée de 1 à 29 ans par le vaccin conjugué contre le sérogroupe A, MenAfriVac™, a commencé au Niger fin 2010 et s'est achevée un an plus tard (Caini et al., 2013). L'impact de cette vaccination sur les autres sérogroupes est inconnu. Depuis 2010, le sérogroupe W est le sérogroupe de méningocoque majoritairement identifié au Niger (Collard et al., 2013a).

Il faut également noter que d'autres agents pathogènes sont incriminés dans les méningites d'origine bactérienne, tels que *Sp* et *Hib*, qui représentaient respectivement 13,1 % et 4,7 % des cas confirmés de méningite bactérienne aigüe sur la période 2003-2009 au Niger (Article I).

Les données quantitatives sur la morbidité et la mortalité des méningites sont collectées de façon hebdomadaire par un réseau national coordonné par la Direction de la Surveillance et la Riposte aux Épidémies (DSRE) rattachée au MSP. Le signalement des cas se fait sur la base de cas suspects cliniquement. Les données sont recueillies suivant une remontée de l'information du niveau local (formations sanitaires) au niveau national : les cas suspects sont notifiés par les CSI aux districts sanitaires, qui compilent les données et les transmettent aux Directions Régionales de Santé Publique, qui les transmettent à la DSRE (Figure 5).

En complément de cette surveillance épidémiologique, le CERMES est le laboratoire national responsable de la surveillance microbiologique des méningites au Niger, surveillance étendue à tout le pays depuis 2002, à la suite du transfert des techniques de diagnostic moléculaire des méningites par l'Institut Pasteur (Sidikou et al., 2003). Les données issues de cette surveillance renforcée sont mises à profit dans deux domaines : (i) la recherche, dans l'objectif de mieux comprendre l'épidémiologie de *Nm* et ses évolutions dans la ceinture de la méningite, (ii) la santé publique, en mettant à la disposition des autorités sanitaires des informations valides pour l'ensemble du pays, notamment sur les sérogroupes en circulation pour aider au choix du vaccin en cas d'épidémie. Ce système de

surveillance, qui a fourni les données sur lesquelles s'appuie cette thèse, est décrit plus en détail dans le premier article de thèse.

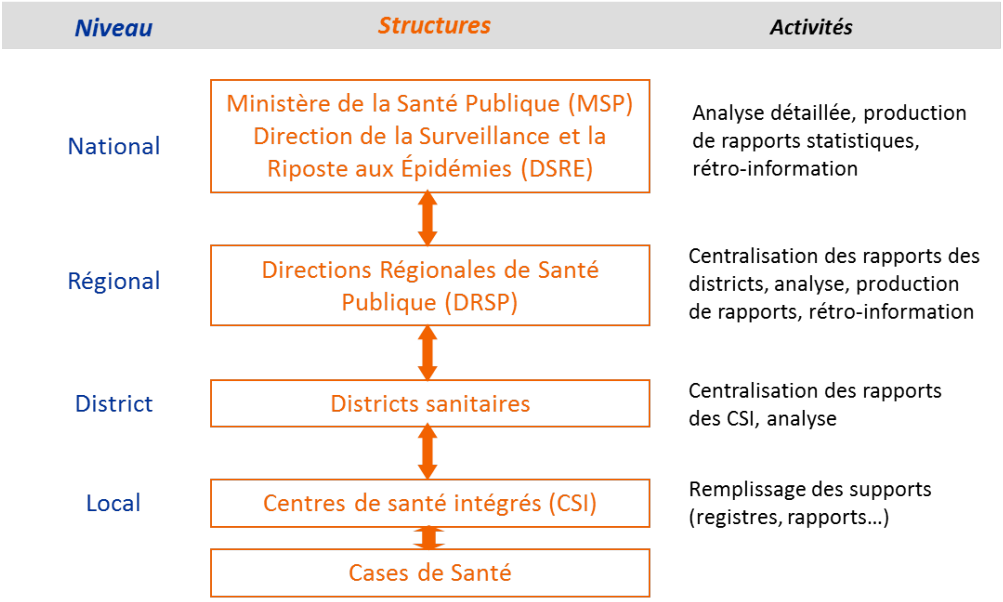


Figure 5. Surveillance épidémiologique des cas suspects de méningite au Niger.

2.2 Les méthodes statistiques en épidémiologie spatiale

2.2.1 Présentation générale

L'épidémiologie spatiale peut être définie comme la description et l'analyse des variations géographiques des maladies en relation avec des facteurs de risque démographiques, environnementaux, comportementaux, socio-économiques, génétiques et infectieux (Elliott and Wartenberg, 2004). Elle emprunte à l'épidémiologie « classique » l'étude de la distribution des événements de santé dans les populations humaines (épidémiologie descriptive) et de leurs déterminants (épidémiologie analytique) et l'application de ces connaissances au contrôle des problèmes de santé publique (Last, 1988). Toutefois, elle se distingue de celle-ci par l'utilisation spécifique de données sanitaires et d'exposition qui sont géoréférencées, c'est-à-dire auxquelles est associée une localisation spatiale. L'épidémiologie spatiale cherche ainsi à répondre aux questions suivantes (Robinson, 2000) : quelle est la distribution spatiale de la maladie d'intérêt ? Peut-on détecter des structures particulières dans cette distribution ? Quels sont les facteurs de risque qui les déterminent ? Et, finalement, comment ces connaissances peuvent-elles nous

servir à améliorer la santé des populations en développant des stratégies d'intervention efficaces ?

L'épidémiologie spatiale fait partie d'une longue tradition d'analyses géographiques datant des années 1800 où des cartes de maladies ont commencé à émerger dans différents pays (Walter, 2000), pour caractériser la distribution géographique des maladies et les facteurs de risque qui pourraient l'expliquer. Les premiers travaux ont souvent concerné des maladies infectieuses, telles que la fièvre jaune à New-York avant 1800 (exemple rapporté par Stevenson (1965)) et le choléra en Europe (Petermann, 1852). L'un des exemples « historiques » les plus célèbres est l'analyse de l'épidémie de choléra à Londres au XIX^{e} siècle par John Snow (Snow, 1855). Le simple fait de reporter les cas sur un plan de quartier permit à celui-ci d'identifier le lieu de contamination, d'améliorer les connaissances, d'identifier le mode de transmission de la maladie et, surtout, d'intervenir pour arrêter l'épidémie (Guégan and Choisy, 2009). Au cours des siècles suivants, la discipline a gagné en complexité, en sophistication et en utilité, en faisant notamment appel à des méthodes de statistique spatiale développées dans d'autres disciplines telles que l'industrie minière, la géologie, l'agronomie, la météorologie… (Cressie, 1993).

Actuellement, l'intérêt croissant des épidémiologistes et statisticiens pour cette discipline reflète en partie l'intérêt de la société pour les questions environnementales et leurs liens avec la santé des populations (Lawson, 2006). De telles études d'épidémiologie spatiale nécessitent des données précises sur les populations, les états de santé et les expositions environnementales combinées à des méthodes statistiques adaptées (Beale et al., 2008). L'essor récent des outils informatiques, et notamment des systèmes d'information géographique (SIG), depuis une vingtaine d'années, a grandement simplifié la manipulation de données spatialisées (recueil, stockage, analyse, visualisation, etc.), permettant de prendre en compte plus facilement la dimension spatiale dans l'étude des maladies (Gattrell and Loytonen, 1998). En particulier, l'utilisation des SIG facilite l'analyse des relations entre environnement et santé grâce aux possibilités d'analyse spatiale (calcul de distance, de superficie, etc.) et d'intégration d'objets géographiques de nature variée, ainsi que la mise à disposition de résultats sous forme de cartes de risque. Outils de communication, les SIG sont également employés de manière opérationnelle pour la surveillance épidémiologique (Nuttall et al., 1998). Un autre développement récent, celui des satellites d'observation de la Terre, a eu un impact considérable sur la façon dont nous

pouvons aujourd'hui explorer les problèmes épidémiologiques. Un grand nombre de données environnementales de résolution temporelle et spatiale fine est rendu accessible par la télédétection. De nombreux paramètres environnementaux (indice de végétation, température, occupation du sol, etc.) peuvent ainsi être extraits à partir d'images de télédétection et reliés à la distribution des cas ou des vecteurs de maladies (Hay, 2000). Un des premiers articles en la matière, datant de 1970, qualifie d'ailleurs ces outils de « nouveaux yeux pour les épidémiologistes » (Cline, 1970). Depuis, l'utilisation des SIG et des images satellites dans les problèmes de santé publique a suscité un intérêt croissant (AvRuskin et al., 2004; Beck et al., 2000; Hugh-Jones, 1989; Washino and Wood, 1994), et ce pour des maladies très différentes d'un point de vue épidémiologique : le choléra au Bangladesh (Lobitz et al., 2000), le paludisme au Kenya (Hay et al., 1998), la trypanosomiase humaine ou animale en Afrique (De La Rocque et al., 2001; Rogers, 2000), la maladie de Lyme aux États-Unis (Dister et al., 1997) ou encore la schistosomiase en Égypte (Malone et al., 1994).

L'analyse de données spatiales diffère de l'analyse de données classiques par la nécessité d'inclure explicitement l'information spatiale dans les modèles (Robinson, 2000). L'une des raisons principales vient du fait que « chaque phénomène est relié à tous les autres, mais des phénomènes proches dans l'espace auront tendance à être davantage liés que des phénomènes éloignés ». Cette notion de dépendance spatiale, dans toutes les directions, que Tobler appelle en 1970 la « première loi de la géographie » (Tobler, 1970) peut être moins intuitive que la dépendance temporelle, qui est fondée sur la notion de passé (relation d'ordre naturel) et dans laquelle l'antériorité implique souvent la causalité. Néanmoins, nombreux sont les processus écologiques (tels que des facteurs environnementaux) et épidémiologiques (tels que la transmission locale d'un agent infectieux) qui peuvent être à l'origine de l'existence d'une structure spatiale dans les données de santé (Ostfeld et al., 2005). La valeur d'une variable en une position géographique donnée est ainsi souvent corrélée à celles dans les positions voisines ; c'est ce qui fait que « *spatial is special* » (Banos, 2001).

2.2.2 Types de données

En statistique spatiale, trois grands types de données peuvent être définis, faisant appel à des méthodes d'analyse différentes : les données ponctuelles, les données agrégées

et les données géostatistiques (Cressie, 1993; Elliott et al., 2000a; Guyon, 2007; Lawson, 2006). Ces données se distinguent par la répartition des sites où sont collectées les observations et la nature de l'ensemble spatial *S* étudié, *S* appartenant à un espace euclidien $\mathbb{R}^d$ de dimension *d* généralement égale à 2 (espace bi-dimensionnel).

- **Les données ponctuelles**

On parle de données ponctuelles lorsque la répartition spatiale des sites où ont lieu les observations est la réalisation d'un processus ponctuel spatial observé dans la fenêtre *S*. Un processus ponctuel spatial fait référence à un processus stochastique qui génère un jeu de localisations à l'intérieur d'une région d'étude. En épidémiologie, ces données concernent généralement les résidences des patients ayant la maladie d'intérêt, dont la localisation spatiale exacte est définie par leurs coordonnées géographiques (latitude-longitude ou coordonnées cartésiennes) ou leur adresse postale. Les modèles de base pour ce type de données sont les processus ponctuels de Poisson. Ces données sont souvent difficiles à obtenir, en raison des coûts associés à leur collecte, des difficultés liées à l'échantillonnage aléatoire et des problèmes de confidentialité qui peuvent en découler.

- **Les données agrégées**

Dans ce cas, *S* est un sous-ensemble discret et fixé, contenant une collection dénombrable de localisations de $\mathbb{R}^2$ qui représentent en général des unités géographiques d'un réseau structuré (régulier ou irrégulier). C'est le cas le plus couramment rencontré en épidémiologie, lorsque les données de santé sont disponibles sous forme de résumé agrégé (nombre de cas, nombre de décès…) par unité géographique. Ces données sont mesurées à l'échelle de régions contiguës dont les frontières sont le plus souvent définies administrativement (e.g. commune, département, pays…). Ces données posent moins de problème de confidentialité et sont plus facilement accessibles que les données individuelles car elles constituent la majorité des données collectées en routine par les systèmes de surveillance.

- **Les données géostatistiques**

Les données sont de type géostatistique si *S* est un sous-ensemble continu de $\mathbb{R}^2$ et la variable d'intérêt est observée uniquement en un nombre fixé de localisations spatiales choisies *a priori*. Cette approche, qui tire son origine de la géologie (Matheron, 1963), est principalement utilisée en sciences environnementales (données de stations

météorologiques, données de porosité d'un sol…) mais commence à être appliquée plus fréquemment en épidémiologie (Diggle et al., 2002; Goovaerts, 2006). Des méthodes d'interpolation telles que le krigeage, basées notamment sur l'estimation d'un variogramme, sont alors utilisées pour estimer le risque dans les localisations non échantillonnées (Cressie, 1993).

2.2.3 Catégories d'études

L'épidémiologie spatiale peut être divisée en trois branches principales, qui reflètent les différents besoins des épidémiologistes et spécialistes de santé publique, mais qui sont bien souvent étroitement liées (Lawson, 2006) : la représentation cartographique des maladies, l'analyse d'agrégation et la détection d'agrégats, et les études de corrélation écologique.

- **La représentation cartographique des maladies**

Cette branche de l'épidémiologie spatiale permet de décrire les variations spatiales et spatio-temporelles du risque sur une carte. Elle fournit un résumé visuel d'informations géographiques complexes et permet d'identifier dans les données des structures spatiales qui pourraient être manquées par des présentations tabulaires. Les cartes de risque peuvent être utilisées pour mettre en évidence des zones de risque élevé, pour aider les autorités de santé publique à identifier les besoins des populations et cibler l'allocation des ressources, ou pour générer des hypothèses sur l'étiologie d'une maladie en les comparant avec des cartes de facteurs d'exposition (Elliott and Wartenberg, 2004). Le choix de l'échelle spatiale, de la méthode de discrétisation des données ou encore de la façon de les représenter (couleurs, symboles, etc.) sont des questions importantes à considérer lors de la création d'une carte pour en faciliter la lecture sans biaiser l'interprétation (Lawson, 2006; Rezaeian et al., 2007).

Lorsque l'on dispose de données agrégées par région, il est commun de représenter sur ces cartes des ratios standardisés de morbidité ou mortalité (RSM) introduits par Howe (1963), qui correspondent au nombre de cas observés dans chaque région divisé par le nombre de cas attendu. Ce dernier est calculé en appliquant à la population de la région les taux spécifiques par âge ou par sexe de la population générale (standardisation indirecte). Ces ratios, estimations du « vrai » risque relatif dans chaque région, constituent souvent la base des atlas de maladies (Cliff and Haggett, 1989; Pickle et al., 1999).

Au-delà d'une simple représentation des taux de maladies, la cartographie consiste souvent à éliminer de la carte les variations aléatoires pour révéler la structure sous-jacente du risque (Lawson, 2006). Notamment, lorsque les unités spatiales sont faiblement peuplées et que la maladie d'intérêt est relativement rare, les taux estimés peuvent être particulièrement instables. Des méthodes basées sur les statistiques bayésiennes (Clayton and Bernardinelli, 1992) ont été développées pour produire des estimations plus fiables. Ces méthodes consistent en un « lissage » plus ou moins important des taux les plus instables en « empruntant de l'information » aux régions plus peuplées. Le RSM lissé est alors un compromis entre le RSM brut et la moyenne globale (sur toute la carte) ou locale (sur les régions voisines). Cependant, même si les taux bruts peuvent produire des cartes « bruitées » difficiles à interpréter, des cartes trop lissées peuvent produire une surface de risque homogène et masquer la vraie distribution du risque (Beale et al., 2008). Les mêmes modèles statistiques sont utilisés dans les études de corrélation géographique mais avec des objectifs différents (Elliott et al., 2000b).

- **L'analyse d'agrégation et la détection d'agrégats**

Ces méthodes consistent à identifier les caractéristiques de la distribution spatiale d'une maladie en évaluant d'une part la tendance globale à l'agrégation spatiale des cas d'une pathologie dans une région d'étude, et d'autre part en identifiant la localisation d'éventuels agrégats spatiaux significatifs (Wakefield et al., 2000). Ces méthodes sont présentées plus en détail au 2.2.4.

- **Les études de corrélation écologique**

Ces études ont pour objectif d'examiner, au niveau de groupes d'individus définis sur une base géographique, la relation entre les variations géographiques d'un indicateur de santé et l'exposition à des facteurs de risque environnementaux, socio-économiques, démographiques ou encore comportementaux (Richardson and Monfort, 2000). Les méthodes associées à ce type d'études sont exposées au 2.2.5.

Comme on le verra par la suite, la seule dimension spatiale est souvent insuffisante pour décrire et expliquer un phénomène de santé ; la dimension temporelle doit alors également être prise en compte. Les méthodes d'épidémiologie spatiale peuvent pour la plupart être étendues au domaine spatio-temporel.

Les travaux de cette thèse s'appuient sur une base de données de cas de méningite agrégés à l'échelle des aires de santé. Par la suite, nous développons donc uniquement les méthodes statistiques adaptées à l'analyse de ce type de données agrégées. Nous présentons d'une part les méthodes de détection d'agrégats (utilisées dans l'Article I), et d'autre part les méthodes de corrélation écologique (utilisées dans l'Article II).

2.2.4 Agrégation et détection d'agrégats

En épidémiologie spatiale, un agrégat (« *cluster* ») se définit comme « un regroupement géographiquement délimité de cas, d'une taille et d'une concentration suffisante pour rendre improbable qu'il se soit produit aléatoirement » (Knox, 1989). Cette définition peut également être élargie aux agrégats spatio-temporels qui désignent des cas « anormalement » regroupés à la fois dans l'espace et dans le temps, par exemple lors de pics épidémiques localisés (Kulldorff and Nagarwalla, 1995).

L'objectif de l'analyse de l'agrégation et des agrégats est de mieux comprendre la distribution géographique des maladies et d'en étudier l'hétérogénéité spatiale afin de détecter les zones à risque et de générer des hypothèses étiologiques. L'agrégation des cas peut ainsi suggérer une étiologie infectieuse comme ce fut le cas pour la maladie de Hodgkin (Alexander, 1992), une source d'infection ou de contamination commune, ou la présence de facteurs de risque localisés (environnementaux, sociologiques, etc.)

Les premiers développements de cette branche de l'épidémiologie spatiale sont nés de l'application des tests statistiques pour l'agrégation spatio-temporelle. Les travaux fondateurs de Knox et Bartlett (1964) et de Mantel (1967) dans le champ des tests spatio-temporels d'agrégation ont précédé la plupart des développements en matière de tests purement spatiaux (Lawson, 2006). Ensuite, de nombreuses méthodes statistiques ont été développées pour explorer les propriétés de la distribution spatiale d'une maladie et tester si la distribution des cas est uniquement due au hasard (e.g. Besag and Newell, 1991; Cliff and Ord, 1973; Cuzick and Edwards, 1990; Kulldorff, 1997; Tango, 1995). Il convient dans un premier temps de distinguer deux types de tests : les tests globaux, ou non spécifiques (« *tests for clustering* »), et les tests locaux, ou spécifiques (« *tests for clusters* »).

- **Les tests globaux d'agrégation**

Les tests globaux permettent d'évaluer la tendance globale à l'agrégation des cas d'une pathologie dans une région d'étude et de rejeter l'hypothèse nulle de distribution

aléatoire pour le jeu de données dans son ensemble. Ce type d'analyse peut prendre une variété de formes. Kulldorff liste plus d'une centaine de méthodes globales (Kulldorff, 2006). Parmi les tests globaux, certains consistent à tester l'existence d'une hétérogénéité spatiale globale en termes de sur-dispersion des données (hétérogénéité non corrélée), tel que le test de Potthoff et Whittinghill (1966), tandis que d'autres évaluent l'existence d'une hétérogénéité spatiale globale en termes de dépendance spatiale (hétérogénéité corrélée), tels que les tests de Moran (1950), Geary (1954), Tango (1995) ou Whittemore (1987).

Le test de Moran mesure le degré d'autocorrélation spatiale du jeu de données dans son ensemble. C'est l'indice d'autocorrélation spatiale le plus utilisé en santé publique (Robinson, 2000). L'autocorrélation spatiale mesure l'intensité de la relation entre la proximité des lieux et leur degré de ressemblance, ou plus simplement la ressemblance entre unités géographiques voisines (Pumain and Saint-Julien, 2004). La statistique de Moran, notée *I*, se présente sous la forme d'un rapport entre la covariance des valeurs de la variable d'intérêt dans les unités spatiales voisines et la variance globale de cette variable, selon la formule suivante :

$$I = \frac{N\sum_{ij} w_{ij}(X_i - \overline{X})(X_j - \overline{X})}{(\sum_{ij} w_{ij})\sum_i (X_i - \overline{X})^2}$$

où N est le nombre d'unités spatiales, X_i est la valeur de la variable d'intérêt dans l'unité i, $\overline{X}$ est la moyenne des X_i et w_{ij} sont les poids spatiaux spécifiant la relation de proximité entre deux unités voisines. Une première définition de la matrice de voisinage peut utiliser l'approche topologique, où deux unités sont considérées comme voisines ($w_{ij} = 1$) si elles sont contiguës (partage d'un point ou d'une frontière commune). Une deuxième approche, basée sur la distance entre unités, permet d'introduire la notion d'échelle dans la dépendance spatiale. Dans le calcul de l'indice de Moran, la relation entre chaque unité voisine est par exemple pondérée par l'inverse de la distance entre leurs centroïdes. On peut également introduire une distance critique au-delà de laquelle deux unités n'ont plus d'influence l'une sur l'autre. L'avantage de cette approche est de pouvoir calculer l'indice global de Moran pour différentes distances critiques et ainsi déterminer, si une structure spatiale est détectée, à quelle échelle spatiale elle est la plus significative. Pour cela, un corrélogramme représentant l'indice global de Moran en fonction de différentes distances critiques permet d'identifier l'échelle d'organisation de la structure spatiale détectée dans le jeu de données (Zaninetti, 2005). Cette information peut se révéler primordiale dans la

localisation ultérieure des agrégats : elle va permettre de sélectionner objectivement l'échelle optimale pour rechercher la localisation des agrégats par les tests locaux.

- **Les tests locaux d'agrégation**

Les tests locaux permettent d'identifier précisément la localisation des agrégats spatiaux potentiels et de tester si ces derniers sont statistiquement significatifs. Lorsque l'investigateur cherche à examiner l'existence d'un agrégat spatial en une localisation particulière, où l'élévation supposée du risque est liée à une source pré-spécifiée (usine, lignes électriques…), on parle de tests « focalisés » (Morris and Wakefield, 2000). Notre travail s'inscrit dans le contexte des tests dits « non focalisés », où la localisation des agrégats est inconnue *a priori*.

Prolongement direct des tests globaux d'autocorrélation spatiale, une première catégorie de tests locaux non focalisés regroupe les indices locaux d'autocorrélation spatiale (ou LISA, pour « *Local Indicators of Spatial Association* »), introduits par Anselin (1995). En particulier, l'indice local de Moran (utilisé dans l'Article I) résulte de la décomposition de l'indice global en ses composantes locales, mesurant ainsi l'autocorrélation spatiale d'une unité donnée avec ses voisines, et permet d'identifier et de localiser les agrégats spatiaux sur une carte. Si on étudie la répartition spatiale des taux d'incidence d'une pathologie, l'indice local de Moran permet alors d'identifier quatre types de structures spatiales :

- Une aire à taux d'incidence élevé entourée d'aires à taux d'incidence élevé également (autocorrélation spatiale positive), aire qualifiée de *high-high* dans la littérature anglosaxonne
- Une aire *high-low* à taux d'incidence élevé dans un voisinage à taux d'incidence faible (autocorrélation spatiale négative)
- Une aire *low-low* à taux d'incidence faible entourée d'aires à taux d'incidence faible également (autocorrélation spatiale positive)
- Une aire *low-high* à taux d'incidence faible dans un voisinage à taux d'incidence élevé (autocorrélation spatiale négative).

Dans l'optique de la détection d'agrégats spatiaux, l'intérêt des chercheurs se porte principalement sur les deux premiers cas : des cas regroupés dans une unité spatiale (agrégat formé d'une seule unité, aussi appelé singularité locale) ou des cas regroupés dans plusieurs unités voisines (agrégat formé de plusieurs aires, aussi appelé point chaud).

Une seconde catégorie de tests locaux non focalisés regroupe les méthodes de fenêtre mobile ou balayage spatial. Ces tests consistent à superposer un nombre de fenêtres

circulaires sur la zone d'étude et déterminer la significativité du nombre de cas contenus à l'intérieur de chaque cercle pour détecter les zones de risque élevé (Wakefield et al., 2000). Différentes méthodes existent, se distinguant entre autres par la construction de la fenêtre qu'elles utilisent : la « *geographical analysis machine* » (GAM) développée par Openshaw (1987), qui fut l'un des premiers algorithmes de balayage spatial, définit ces cercles en termes de distance ; la méthode de Besag et Newell rectifie certains problèmes de la méthode d'Openshaw et définit les cercles en termes de nombre de cas (Besag and Newell, 1991) ; les statistiques de scan spatial développées par Turnbull (1990) et Kuldorff (1997) les définissent en termes de taille de population. Des développements plus récents s'intéressent à la détection d'agrégats de forme arbitraire et non plus seulement circulaire (Assunção et al., 2006; Tango and Takahashi, 2005). Mais la méthode de balayage spatiale de Kulldorff (utilisée dans l'Article I) reste l'un des outils les plus utilisés pour l'identification d'agrégats, en partie grâce au logiciel libre SaTScan développé spécifiquement pour l'application de cette méthode aux études épidémiologiques.

L'algorithme de scan spatial de Kulldorff réalise un balayage de toute la zone d'étude grâce une fenêtre circulaire, placée successivement au centroïde de chaque unité spatiale, et dont le diamètre varie de façon continue entre zéro et une valeur limite fixée par l'utilisateur. Pour chaque fenêtre, le logiciel calcule la fonction du rapport de vraisemblance selon un modèle de distribution choisi (loi de Poisson le plus couramment), pour tester si le risque est plus élevé à l'intérieur de la fenêtre comparé à l'extérieur, sous l'hypothèse nulle que le risque est uniforme dans la zone d'étude. L'agrégat le plus probable correspond à la fenêtre pour laquelle on obtient le maximum du rapport de vraisemblance et le programme classe les agrégats secondaires selon leur degré de significativité, obtenu par réplications de Monte Carlo. La dimension temporelle peut également être prise en compte pour détecter des agrégats spatio-temporels. L'algorithme fonctionne alors de la même manière que pour le scan spatial, à la différence près que la fenêtre de balayage circulaire est remplacée par une fenêtre cylindrique, de base circulaire et dont la hauteur correspond à la période de temps de l'agrégation potentielle.

Plusieurs auteurs ont montré que les paramètres par défaut de SaTScan, qui fixent la taille maximale des agrégats à 50 % de la population à risque, pouvaient être inappropriés (e.g. Ball et al., 2008; Chen et al., 2008). Il est donc préférable d'utiliser une méthode pour déterminer objectivement l'échelle optimale pour la recherche d'agrégats, telle que l'analyse préalable des corrélogrammes de l'indice global de Moran. Au final, Zaninetti recommande de suivre les trois étapes suivantes pour analyser la distribution spatiale des cas : étude de la

configuration spatiale par un indice d'autocorrélation spatiale globale, détermination de l'échelle d'organisation de la structure spatiale observée par les corrélogrammes, puis localisation des agrégats pour des méthodes de statistique spatiale locale (Zaninetti, 2005). Par ailleurs, Anselin a comparé les différentes techniques d'analyse spatiale locale (Anselin, 2004) et a suggéré que le scan spatial de Kulldorff (1997) et l'indice local de Moran (Anselin, 1995) soient utilisés conjointement pour l'analyse des agrégats spatiaux. D'autres auteurs ont appliqué cette combinaison de méthodes avec succès pour analyser les distributions spatiales de différentes maladies (Jacquez and Greiling, 2003; Rainey et al., 2007; Sugumaran et al., 2009).

2.2.5 Études de corrélation écologique

Après la cartographie de la distribution d'une maladie et la caractérisation de ses structures spatiales, la dernière finalité de l'analyse spatiale est de rechercher les facteurs de risque de la maladie et de sa distribution spatiale. Les études dites « écologiques » permettent de mettre en parallèle les variations géographiques d'une pathologie et de variables d'exposition, à l'échelle de groupes (unités géographiques telles que commune, district, région…) et ainsi d'examiner les éventuelles corrélations entre ces variations (Guihenneuc-Jouyaux, 2002). Les mesures écologiques peuvent être de trois sortes : (i) des données agrégées qui sont des résumés (e.g. moyennes ou proportions) d'observations individuelles dans chaque groupe, (ii) des données environnementales qui sont des caractéristiques physiques (e.g. niveau de pollution ou température), mais qui ont leur analogue, plus rarement mesuré, au niveau individuel (e.g. dose individuelle d'exposition à la pollution), et (iii) des données globales qui sont des attributs de chaque groupe et qui n'ont pas d'analogue individuel (e.g. densité de population, système de soins…) (Morgenstern, 2008).

- **Avantages et limites**

Cette approche écologique tire son avantage de l'utilisation de données agrégées qui sont souvent plus facilement disponibles et accessibles que des données individuelles : données de mortalité ou morbidité via les bases de données de surveillance ou les registres, données démographiques via les recensements de la population et données environnementales via les stations météorologiques ou les images satellites notamment. Les données individuelles requièrent, elles, des investigations épidémiologiques plus poussées

(telles que les études cas-témoins ou de cohorte) et certaines expositions environnementales sont difficilement mesurables sur les individus. De plus, ces études écologiques sont moins sensibles aux erreurs aléatoires dans la mesure de l'exposition que les études individuelles et les contrastes d'exposition sont potentiellement plus grands qu'au niveau individuel, induisant une meilleure puissance (Richardson and Monfort, 2000).

Cependant, ces études doivent être interprétées avec prudence car elles peuvent conduire au phénomène d'« erreur écologique » (« *ecological fallacy* ») (Selvin, 1958) lorsque les associations mesurées à l'échelle d'un groupe ne sont pas nécessairement transférables à l'échelle individuelle, en raison notamment de la variabilité intra-unité de l'exposition et des facteurs de risque. Cette erreur écologique peut survenir pour plusieurs raisons, dont un biais de spécification (non prise en compte au niveau du groupe de relations exposition-risque individuelles non linéaires) ou un biais de confusion (non-prise en compte de facteurs de confusion) (Greenland, 1992). Ces biais peuvent être réduits en introduisant les facteurs de confusion potentiels, en prenant en compte l'influence de facteurs non mesurés avec des modèles adaptés (voir plus loin) et en réduisant le taille des unités spatiales : l'analyse est ainsi plus proche du niveau individuel (mais est limitée par le problème de l'instabilité des taux cité plus haut) et les populations des unités spatiales sont plus homogènes quant à l'exposition (minimisation de la variance intra-unité) (Rezaeian et al., 2007).

Néanmoins, de telles études écologiques ont été cruciales pour développer des hypothèses étiologiques majeures, comme l'établissement d'un lien entre le carcinome hépatocellulaire et l'infection par le virus de l'hépatite B (Beasley, 1988). Ces études fournissent des pistes solides mais les associations mises en évidence à l'échelle écologique nécessitent d'être confirmées et répliquées à l'échelle individuelle pour aller vers l'établissement d'une relation de causalité entre un facteur d'exposition et une maladie (Cuzick and Elliott, 1994).

- **Modèles statistiques**

Dans une analyse de corrélation écologique, pour estimer l'association entre les variations géographiques d'un indicateur de santé et celles de variables d'exposition, les outils statistiques typiquement utilisés sont les modèles de régression écologique, qui peuvent être de complexité variable (Guihenneuc-Jouyaux, 2002). Pour des données agrégées (e.g. nombre de cas par unités spatiales), et en particulier lorsque la maladie étudiée est rare, l'approche classique est le modèle de régression de Poisson, qui fait partie

de la classe des modèles linéaires généralisés (Langford and Day, 2001). Dans ce cas, on suppose que le nombre de cas Y_i observés dans chaque unité spatiale *i* suit une distribution de Poisson de moyenne $\mu_i = \lambda_i E_i$ où E_i est le nombre de cas attendus et λ_i est le risque relatif de l'unité *i* :

$$Y_i \sim \text{Poisson}(\lambda_i E_i)$$

Le nombre de cas attendus est calculé en fonction de la population à risque et du taux d'incidence dans la population générale, suivant éventuellement une procédure de standardisation si des taux spécifiques par âge et sexe sont disponibles. Le risque relatif λ_i est ensuite modélisé, via un modèle log-linéaire, en fonction de variables d'exposition X_k et d'un terme α qui représente le risque moyen dans toutes les unités spatiales, de sorte que le logarithme de μ_i s'écrive :

$$\log(\mu_i) = \log(E_i) + \alpha + \sum_k \beta_k X_{ki}$$

Le nombre de cas attendus est traité comme un *offset* dans le modèle et les β_k sont des effets fixes à estimer. Pour chaque covariable, le ratio des taux d'incidence, mesure épidémiologique utilisée pour comparer les risques entre les catégories d'exposition, est alors donné par $exp(\beta_k)$. Dans ce modèle de Poisson, la variance de la distribution est égale à la moyenne. Ce modèle de base peut s'avérer inadapté en cas de sur-dispersion, ou variation extra-poissonnienne, dans les données. La distribution de Poisson peut alors être remplacée par une distribution binomiale négative, qui autorise une variance supérieure à la moyenne en introduisant un paramètre de sur-dispersion (Rezaeian et al., 2007).

Il est ensuite possible d'étendre ce modèle standard à un modèle linéaire mixte généralisé en introduisant différents types d'effets aléatoires au niveau des unités spatiales, pour prendre en compte une variabilité supplémentaire dans les observations dérivant de sources non-spatiales ou spatiales. Cela peut être réalisé dans le cadre d'une formulation hiérarchique bayésienne. Les modèles de régression hiérarchique bayésienne se sont avérés utiles pour analyser les dynamiques spatio-temporelles de maladies infectieuses dans différents contextes épidémiologiques, telles que la dengue au Brésil (Lowe et al., 2013), les géohelminthiases au Kenya (Pullan et al., 2011) ou la schistosomiase en Chine (Wang et al., 2008). L'utilisation d'une approche hiérarchique bayésienne pour tenir compte de la variabilité spatialement structurée et non structurée dans les études écologiques a d'abord été introduite par Clayton et Kaldor (1987), puis développée par Besag et al (1991).

Comme évoqué plus haut, certains facteurs de confusion non mesurés ou non identifiés peuvent modifier la relation écologique entre un facteur d'exposition et le risque de maladie. Il est donc nécessaire de prendre en compte ces facteurs de confusion, en introduisant dans l'équation du prédicteur des effets aléatoires V_i au niveau des unités spatiales. Ces effets vont permettre de capturer l'influence de facteurs spécifiques à chaque unité spatiale et d'introduire une source supplémentaire de variabilité dans le modèle :

$$\log(\lambda_i) = \alpha + \sum_k \beta_k X_{ki} + V_i$$

où la distribution *a priori* des V_i est généralement spécifiée par une loi normale de variance inter-unités σ_v^2 :

$$V_i \sim N(0, \sigma_v^2)$$

Cependant, ces effets aléatoires gaussiens indépendants ignorent la possibilité d'une dépendance spatiale entre les observations. Or, l'hypothèse qu'il existe une forme d'autocorrélation spatiale est plus réaliste, d'autant plus si les unités spatiales sont petites (Richardson and Monfort, 2000). Ignorer l'autocorrélation spatiale entre les observations peut conduire à une sous-estimation des erreurs standards associées aux paramètres de régression estimés par le modèle, créant des intervalles de confiance faussement étroits et des niveaux de significativité sur-estimés (Beale et al., 2008; Bithell, 1998). Pour faire face à ce problème, il est nécessaire d'inclure une structure spatiale dans les effets aléatoires des unités spatiales, en considérant que le risque relatif d'une unité est influencé par le risque relatif des unités voisines. Ces effets notés U_i représentent la corrélation spatiale entre unités voisines (variabilité structurée spatialement) due à des facteurs de risque inconnus :

$$\log(\lambda_i) = \alpha + \sum_k \beta_k X_{ki} + U_i$$

Les effets aléatoires U_i sont spécifiés par un modèle conditionnel auto-régressif (CAR), qui implique que la distribution conditionnelle de chaque U_i est une distribution normale centrée sur la moyenne pondérée des effets dans les unités voisines, u_i, et de variance σ_i^2 inversement proportionnelle au nombre de voisins ; les poids w_{ij} représentent la relation de voisinage entre deux unités *i* et *j* :

$$U_i \left| U_{j,j\neq i} \sim N(u_i, \sigma_i^2), \; u_i = \frac{\sum_j w_{ij} U_j}{\sum_j w_{ij}}, \; \sigma_i^2 = \frac{\sigma_u^2}{\sum_j w_{ij}} \right.$$

Pour plus de flexibilité, Besag, York et Mollié (Besag et al., 1991) ont proposé de combiner ces deux types d'effets aléatoires via le modèle baptisé « modèle BYM » du nom de ses trois auteurs. Au final, ce modèle complet, qui est le plus couramment utilisé aujourd'hui, s'écrit (Richardson and Monfort, 2000) :

- Premier niveau :

$$Y_i \sim \text{Poisson}(\lambda_i E_i)$$

- Deuxième niveau :

$$\log(\lambda_i) = \alpha + \sum_k \beta_k X_{ki} + V_i + U_i$$

$$V_i \sim N(0, \sigma_v^2)$$

$$U_i \left| U_{j,j\neq i} \sim N(u_i, \sigma_i^2) \right., \; u_i = \frac{\sum_j w_{ij} U_j}{\sum_j w_{ij}}, \; \sigma_i^2 = \frac{\sigma_u^2}{\sum_j w_{ij}}$$

Dans l'approche bayésienne, des distributions *a priori* doivent également être spécifiées pour α, les coefficients de régression β_k et les (hyper-)paramètres σ_v^2 et σ_u^2 des effets aléatoires (troisième niveau du modèle hiérarchique). L'estimation des paramètres de ce modèle hiérarchique bayésien requiert des techniques de simulation stochastiques appartenant à la famille des méthodes de Monte Carlo par chaînes de Markov (MCMC), dont la mise en œuvre a été relativement facilitée par le développement du logiciel WinBUGS (Lunn et al., 2000).

Dans de nombreuses situations, les données spatiales sont également indexées dans le temps. Ces données spatio-temporelles (e.g. nombres de cas par unité spatiale mesurés sur plusieurs années consécutives) doivent être analysées par un modèle qui prend à la fois en compte la dépendance spatiale et la dépendance temporelle. Le modèle BYM purement spatial peut alors être étendu à une structure spatio-temporelle additive (modèle développé dans l'Article II). Les effets aléatoires au niveau des unités spatiales décrits plus haut permettent notamment d'exprimer ce que les mesures répétées sur une même unité ont en commun. À ces effets spatiaux sont ajoutés des effets aléatoires temporels non structurés et/ou structurés (e.g. sous la forme d'une marche aléatoire d'ordre 1 (Knorr-Held and Besag, 1998)), permettant respectivement d'exprimer ce que les risques relatifs au même temps *t* ont en commun et de modéliser la dépendance des risques relatifs entre temps *t* consécutifs. Ce modèle additif peut finalement être étendu en incluant un paramètre d'interaction spatio-temporelle qui permet de capturer les écarts à la structure additive, sous

différentes formes possibles (Knorr-Held, 2000). L'estimation de ces modèles complexes peut également être réalisée dans le logiciel WinBUGS via les méthodes MCMC, qui sont souvent très coûteuses en temps de calcul afin d'atteindre un niveau de convergence satisfaisant.

3 Analyse des agrégats spatio-temporels

Dans ce chapitre, nous présentons tout d'abord un résumé de l'Article I, puis le reste du chapitre est constitué de l'article lui-même (en anglais). Seuls le format des références bibliographiques et la numérotation des figures ont été modifiés afin de s'intégrer de façon cohérente dans ce manuscrit de thèse. Le PDF de l'article tel qu'il a été publié en 2012 dans la revue PLoS Neglected Tropical Diseases (Paireau et al., 2012) est disponible en annexe selon les préférences de lecture.

3.1 Résumé de l'Article I

Avant d'étudier l'association entre la méningite à méningocoque et divers facteurs de risque, il nous paraissait essentiel d'analyser en premier lieu la distribution spatio-temporelle de la maladie seule, d'autant plus que les connaissances sur la dynamique des épidémies à une échelle spatiale plus fine que le district sont limitées. Les objectifs de départ étaient, en termes scientifiques, de mieux décrire et saisir les caractéristiques spatio-temporelles de la distribution des cas à l'échelle des aires de santé et, en termes de santé publique, d'identifier les éventuelles zones à risque où concentrer les efforts thérapeutiques et préventifs.

Pour cela, nous avons choisi d'utiliser conjointement deux méthodes locales de détection d'agrégats spatiaux présentées au 2.2.4 : l'indice local d'autocorrélation spatiale de Moran et la statistique de scan spatial de Kulldorff, la distance optimale de détection des agrégats ayant été préalablement déterminée par des corrélogrammes de l'indice global de Moran. Nous avons montré que des agrégats spatiaux (définis sur une année) sont détectés chaque année sans exception et que la majorité d'entre eux n'englobent qu'un petit nombre d'aires de santé (deux en médiane) sans s'étendre à un district entier, alors que le district constitue l'échelle privilégiée pour la surveillance et l'étude des méningites au Niger. Nous avons également observé une forte variabilité inter-annuelle dans les aires de santé touchées, avec cependant une plus grande fréquence d'occurrence des agrégats dans neuf districts situés au sud du Niger. Cette variabilité inter-annuelle dans les schémas épidémiques s'est également retrouvée dans l'étude des agrégats spatio-temporels (définis sur une semaine maximum) par le scan spatio-temporel de Kulldorff. En effet, l'analyse de la succession d'agrégats spatio-temporels au sein de chaque année épidémique n'a pas permis de mettre en évidence une source fixe d'où partiraient les épidémies ni une direction géographique systématique dans la propagation des agrégats.

Il s'agit de la première étude utilisant les aires de santé comme unité spatiale d'analyse de la méningite à méningocoque au niveau d'un pays subsaharien. Il nous a donc paru intéressant d'évaluer l'avantage éventuel à utiliser cette échelle spatiale pour la surveillance des épidémies, comparée à l'échelle des districts. Nous avons ainsi montré que la détection des épidémies à partir de seuils d'incidence calculés à l'échelle des aires de santé pourrait conduire à donner l'alerte plus précocement que les seuils à l'échelle des districts utilisés actuellement, et permettrait ainsi d'apporter une réponse potentiellement plus efficace et plus ciblée.

Ce travail démontre le caractère localisé des épidémies de méningite à méningocoque et la grande variabilité spatiale et temporelle dans les schémas d'émergence et de diffusion. Il suggère des pistes sérieuses pour améliorer les politiques de santé publique, notamment en termes d'allocation des ressources diagnostiques et thérapeutiques et de contrôle des épidémies par la vaccination réactive. D'une manière générale, ce travail met en évidence la pertinence de l'utilisation de l'échelle des aires de santé pour l'étude et la surveillance des méningites à méningocoque dans les pays de la ceinture. Il s'agira ensuite, dans le chapitre suivant, d'élucider le rôle des différents facteurs de risque dans l'hétérogénéité spatio-temporelle de l'incidence annuelle à l'échelle des aires de santé, mise en lumière par ces premières analyses.

3.2 Article I : Analysing Spatio-Temporal Clustering of Meningococcal Meningitis Outbreaks in Niger Reveals Opportunities for Improved Disease Control.

Juliette Paireau[1], Florian Girond[2], Jean-Marc Collard[3], Halima B Maïnassara[2] and Jean-François Jusot[2], **2012**. Analysing Spatio-Temporal Clustering of Meningococcal Meningitis Outbreaks in Niger Reveals Opportunities for Improved Disease Control. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 6(3):e1577. doi:10.1371/journal.pntd.0001577

[1] Unité d'Épidémiologie des Maladies Émergentes, Institut Pasteur, Paris, France

[2] Unité Épidémiologie/Santé-Environnement-Climat, Centre de Recherche Médicale et Sanitaire (CERMES)/Réseau International des Instituts Pasteur, Niamey, Niger

[3] Unité de Biologie, Centre de Recherche Médicale et Sanitaire (CERMES)/Réseau International des Instituts Pasteur, Niamey, Niger

3.2.1 Abstract

Background: Meningococcal meningitis is a major health problem in the "African Meningitis Belt" where recurrent epidemics occur during the hot, dry season. In Niger, a central country belonging to the Meningitis Belt, reported meningitis cases varied between 1,000 and 13,000 from 2003 to 2009, with a case-fatality rate of 5-15%.

Methodology/Principal findings: In order to gain insight in the epidemiology of meningococcal meningitis in Niger and to improve control strategies, the emergence of the epidemics and their diffusion patterns at a fine spatial scale have been investigated. A statistical analysis of the spatio-temporal distribution of confirmed meningococcal meningitis cases was performed between 2002 and 2009, based on health centre catchment areas (HCCAs) as spatial units. Anselin's local Moran's *I* test for spatial autocorrelation and Kulldorff's spatial scan statistic were used to identify spatial and spatio-temporal clusters of cases. Spatial clusters were detected every year and most frequently occurred within nine southern districts. Clusters most often encompassed few HCCAs within a district, without expanding to the entire district. Besides, strong intra-district heterogeneity and inter-annual variability in the spatio-temporal epidemic patterns were observed. To further investigate the benefit of using a finer spatial scale for surveillance and disease control, we compared timeliness of epidemic detection at the HCCA level versus district level and showed that a decision based on threshold estimated at the HCCA level may lead to earlier detection of outbreaks.

Conclusions/Significance: Our findings provide an evidence-based approach to improve control of meningitis in sub-Saharan Africa. First, they can assist public health authorities in Niger to better adjust allocation of resources (antibiotics, rapid diagnostic tests and medical staff). Then, this spatio-temporal analysis showed that surveillance at a finer spatial scale (HCCA) would be more efficient for public health response: outbreaks would be detected earlier and reactive vaccination would be better targeted.

3.2.2 Introduction

- **Background**

Meningococcal meningitis (MM), caused by the bacterium *Neisseria meningitidis* (*Nm*), is a major health problem in sub-Saharan Africa. The highest incidences of the disease are observed in the so-called "African Meningitis Belt" where annual recurrent epidemics

occur during the very hot, dry season (Lapeyssonnie, 1963). In Niger, reported meningitis cases varied between 1,000 and 13,000 from 2003 to 2009, with case-fatality rates of 5–15%. The factors involved in the spatio-temporal occurrence of meningococcal epidemics are only suspected and still poorly understood.

Surveillance and reactive vaccination are the predominant strategies for managing meningococcal meningitis outbreaks in the Belt, recently completed with a conjugate vaccine to prevent the carriage of *Nm* serogroup A. In Niger like in most sub-Saharan countries, surveillance is performed at the district level. Quantitative morbidity and mortality data on meningitis are collected within a reporting network managed by the Direction for Statistics, Surveillance and Response to Epidemics (DSSRE) from the Ministry of Public Health. Data from all health care facilities covering the entire Niger population are collected on a weekly basis by the district health authorities, which aggregate and forward their data to the regions and subsequently to the DSSRE. These reported data include all suspected and probable cases, according to the standard clinical definition of meningococcal meningitis (World Health Organization, 1998): A suspected case is any person with sudden onset of fever (>38.5°C rectal or 38.0°C axillary) and one or more of the following signs: stiff neck, altered consciousness or other meningeal sign; in patients under one year of age, a suspected case occurs when fever is accompanied by a bulging fontanelle. A probable case is defined as a suspected case with turbid CSF or Gram stain showing Gram-negative diplococcus or petechial/purpural rash or ongoing epidemic. Laboratory confirmation of meningitis is not required to report a case. In parallel to this epidemiologic surveillance and in close collaboration with DSSRE, the Centre de Recherche Médicale et Sanitaire (CERMES) is in charge of the national microbiological surveillance of meningitis. The CERMES collects the cerebrospinal fluid (CSF) samples taken from suspected cases of meningitis by health care workers or physicians and carries out the etiological diagnosis (see Methods).

Based on this national surveillance system, the strategy applied in Niger to respond to meningitis outbreaks with limited amounts of available polysaccharide vaccines, is to initiate reactive vaccination in a district once weekly incidence exceeds the epidemic threshold defined by WHO (see (World Health Organization, 2000) and Methods for definitions). Thus, early detection of epidemics is essential for an effective operational response.

- **Spatio-temporal analysis**

Analysing spatio-temporal patterns of epidemics at a fine geographic scale could lead to a better understanding of the underlying causes of the disease and potential future prediction of outbreaks (Sugumaran et al., 2009). One of the techniques to uncover spatial patterns of disease is cluster detection. In epidemiology, a cluster is a number of health events situated close together in space and/or time (Moore and Carpenter, 1999). Identifying spatial and spatio-temporal clusters of cases could help: (i) to generate new information for further etiologic studies; (ii) to identify risk areas where to focus the surveillance and allocate the resources (antibiotics, rapid diagnostic tests…); (iii) to develop cost-efficient vaccination strategies.

In sub-Saharan Africa, data from national disease notification have already been used at country, regional or district levels to study the geographical and temporal dynamics of epidemics and their correlation with environmental factors (Broutin et al., 2007; Jackou-Boulama et al., 2005; Molesworth et al., 2003; Philippon et al., 2009; Sultan et al., 2005; Thomson et al., 2006; Yaka et al., 2008). However, little is known about MM emergence and distribution at a sub-district level. Using a finer spatial scale such as health centre catchment areas (HCCAs) would have several advantages: (i) it would capture heterogeneity in MM incidence at sub-district level; (ii) epidemic thresholds would be studied at a more accurate scale, allowing for a more rapid and targeted public health response; (iii) monitoring of the impact of the intervention would be performed at the same level as the intervention itself.

Therefore, we aimed to investigate the spatio-temporal distribution of MM epidemics in Niger at the health centre catchment area level, to identify the most frequently affected HCCAs requiring a particular attention from public health authorities. The national microbiological surveillance database was used to perform two cluster detection methods in order to uncover spatial and spatio-temporal clustering of MM incidence from July 2002 to June 2009. Then, as a preliminary analysis to a more thorough etiologic study, we searched for ecologic correlation of MM incidence with human density and roads at the HCCA level. Finally, to further investigate the benefit of using a finer spatial scale for surveillance and disease control, we compared timeliness of epidemic detection at the HCCA level versus district level. This paper provides new insights into the spatio-temporal dynamics of MM epidemics and discusses the potential implications of our findings for meningitis control in sub-Saharan Africa.

3.2.3 Methods

- **Data collection and laboratory analyses**

The CERMES is the national laboratory in charge of the microbiological surveillance of meningitis in Niger. This surveillance has been reinforced since 2002 (Suzanne Chanteau et al., 2006; Sidikou et al., 2003) by its extension to the whole country (it was only effective in the capital city before 2002) and by the inclusion of a Polymerase Chain Reaction (PCR) assay for etiological diagnosis of meningitis to the DSSRE routine surveillance. CSF samples were collected by health care workers or physicians from suspected cases of acute meningitis. Each CSF was documented with an epidemiological form that included date of sample collection, clinical information and general characteristics about the patient (age, sex, geographic origin such as region, district, HCCA and village). The samples were kept either refrigerated or frozen in health facilities, or inoculated into a trans-Isolate (TI) medium. The more remote health centres sent CSF samples (frozen in a cool box) on a voluntary basis to CERMES by mandated transport companies. Additionally, CERMES carried out active collection of samples twice a day in Niamey, so that the samples remained suitable for culture, and every month within a radius of about 300 kilometres around Niamey, in the regions of Tillabery and Dosso. Etiological diagnosis of MM was carried out by PCR for all CSF as described in (Sidikou et al., 2003) and (Suzanne Chanteau et al., 2006) and by culture (WHO, 1999) for suitable CSF received promptly at CERMES (fresh CSF and CSF inoculated into TI medium). Questionnaire data and microbiological results were entered in a database managed by CERMES. The data were used for a retrospective study on meningococcal meningitis cases between July 1, 2002 and June 30, 2009.

- **Ethics statement**

All data were collected through the national routine surveillance system. Therefore, written consent was not asked and approval from the national ethics committee was not needed. However, patients were informed of the reason why their cerebrospinal fluid was sampled and confidentiality on patients' identity was guaranteed.

- **Geographic and demographic data**

In 2008, in order to create a digitized National Health Map of Niger, CERMES mapped the country's HCCAs, each of which included all villages served by the same

health centre. As projected data were required for the spatial statistics, all analyses were carried out with a projected version of the National Health Map, using the WGS84 – UTM32N projection. The number of inhabitants per village was extracted from the 2001 census database of the Institut National de la Statistique (INS) and an annual population growth rate of 3% was applied. A shapefile of primary roads was retrieved from the HealthMapper application of the World Health Organization (WHO).

- **Statistical analyses**

Detection of spatial clusters and frequency of occurrence. To identify high risk areas on which to concentrate therapeutic and preventive efforts, we searched for annual spatial clusters, defined as groups of MM cases occurring during the same epidemiological year and situated closer together in space than would be expected from the variation in population density and chance fluctuations. Two cluster detection methods were used to uncover spatial clustering of MM incidence at the HCCA level in Niger for each epidemiological year between 2003 and 2009. An epidemiological year *n* was defined as running from July 1 of the year *n-1* to June 30 of the year n. The first method was the Anselin's Local Moran's *I* test (Anselin, 1995; Sugumaran et al., 2009), implemented in the ArcGIS software (version 9.3, ESRI Inc. Redlands, CA), which provided a measure of the spatial autocorrelation for a given HCCA with its neighbours. Spatial clusters of MM cases were identified by mapping the significant *high-high* HCCAs (i.e. high incidence rate HCCA surrounded by high incidence rate HCCAs) and *high-low* HCCAs (i.e. high incidence rate HCCA surrounded by low incidence rate HCCAs). The second method was the Kulldorff's spatial scan statistic (Kulldorff, 1997; Sugumaran et al., 2009) implemented in the SaTScan software (version 8.0, Kulldorff and Information Management Services, Inc.), which used a circular moving window to identify single HCCAs or groups of HCCAs of significantly high risk. To determine beforehand the optimal scale for cluster detection by both methods, i.e. the distance where spatial effects were maximized (Moore and Carpenter, 1999), the Global Moran's *I* test was used in ArcGIS and correlograms of I against different threshold distances were plotted in R (version 2.9.1, R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). More details regarding the cluster detection methods can be found in Supporting information (Text S1).

The frequency of spatial cluster occurrence was calculated for each HCCA and each health district, respectively defined as the number of years during which the HCCA contributed to a cluster, and as the number of years during which the district contained at

least one HCCA contributing to a cluster. The frequencies were calculated taking into account either (i) clusters detected by one of the two methods (weaker evidence of clustering) or (ii) clusters detected by both methods (stronger evidence of clustering).

Detection of spatio-temporal clusters. To analyse the emergence and diffusion patterns of MM cases within each epidemic season, we then searched for spatio-temporal clusters, groups of MM cases situated close together in space and time. The Kulldorff's space-time scan (Kulldorff et al., 1998) implemented in SaTScan was performed to identify spatio-temporal clusters of maximum one-week duration. More details regarding the method can be found in Supporting information (Text S1).

Ecological correlation. To investigate if the highlighted spatio-temporal patterns could be related to host density and movement, correlations of MM incidence at the HCCA level with human density and distance to primary road were explored using Pearson correlation coefficient.

Timeliness of epidemic detection. Finally, to evaluate the potential gain in timeliness of epidemic detection at the HCCA level compared to the district-level surveillance, we applied to our HCCA-level data the two thresholds currently used for detection of outbreaks (World Health Organization, 2000). The alert threshold was defined as 5 cases per 100,000 inhabitants per week for population >30,000 inhabitants or 2 cases in one week for population <30,000 inhabitants. The epidemic threshold was defined as 10 cases per 100,000 inhabitants for population >30,000 inhabitants (under appropriate conditions (World Health Organization, 2000), otherwise 15 per 100,000) or 5 cases in one week for population <30,000 inhabitants. If there was an epidemic in a neighbouring area, the alert threshold became the epidemic threshold.

3.2.4 Results

- **Description of the data**

From July 1, 2002 to June 30, 2009, a total of 15 801 CSF specimens from meningitis suspected cases were analysed at the CERMES laboratory (Table 2). 112 CSF (0.7%) could not be tested (depleted, broken tubes…) and 79 (0.5%) did not give conclusive results because of contamination. Overall, biological specimens originated from 416 (61%) of the 682 HCCAs mapped in 2009. Among these CSF, 6556 (41.5%) were confirmed as bacterial meningitis cases, 82.2% of which were positive for *Neisseria meningitidis*. Serogroup A was the predominant serogroup every year, except in 2006. The

mean (SD) age of the MM cases was 9.6 (7.5) years and 58.8% were male. Over the study period, MM cases were detected in 349 HCCAs (51.2%) in all regions of Niger (Figure 6), with contrasting incidence rates within districts. The highest incidence rates were found in HCCAs of Niamey, Tillabery, Dosso, Tahoua, Maradi and Zinder regions. As for the temporal distribution, 82.5% of the MM cases occurred from February to April.

Table 2. Results of microbiological analyses of CSF samples by epidemiological year.

Year	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Collected CSF	2073	1324	1273	3135	1150	2819	4027	15801
Meningitis positive CSF in number of cases (% of the collected CSF)								
Positive CSF	945 (45.6)	487(36.8)	370 (29.1)	1336 (42.6)	329 (28.6)	1218 (43.2)	1872 (46.5)	6557 (41.5)
Bacteria in number of cases (% of the positive results)								
N.meningitidis	793 (83.9)	333 (68.4)	166 (44.9)	1143 (85.6)	137 (41.6)	1060 (87.0)	1756 (93.8)	5388 (82.2)
S.pneumoniae	103 (10.9)	123 (25.2)	165 (44.6)	131 (9.8)	128 (38.9)	116 (9.5)	96 (5.1)	862 (13.1)
H.influenzae	49 (5.2)	31 (6.4)	39 (10.5)	62 (4.6)	64 (19.5)	42 (3.5)	18 (1.0)	305 (4.7)
Others	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (<0.1)
Serogroups of *N. meningitidis* in number of cases (% of the meningococci)								
A	715 (90.1)	280 (84.1)	92 (55.4)	539 (47.2)	119 (86.9)	993 (93.7)	1705 (97.1)	4443 (82.5)
X	3 (0.4)	12 (3.6)	41 (24.7)	559 (48.9)	11 (8.0)	5 (0.5)	10 (0.6)	641 (11.9)
W135	64 (8.1)	31 (9.3)	19 (11.5)	24 (2.1)	5 (3.6)	0 (0.0)	10 (0.6)	153 (2.8)
C	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Y	4 (0.5)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	8 (0.1)
Undetermined	7 (0.9)	7 (2.1)	14 (8.4)	20 (1.7)	2 (1.5)	62 (5.8)	30 (1.7)	142 (2.6)

- **Detection of spatial clusters and frequency of occurrence**

Figure 7 depicts for each year the Kulldorff's spatial scan statistic results overlain on the Anselin's Local Moran's I results. Over the seven years, the Local Moran's *I* method identified 140 high-risk HCCAs (130 *high-high* and 10 *high-low*), with an annual number ranging from 11 (in 2003 and 2007) to 31 (in 2008 and 2009). The spatial scan method identified 58 significant spatial clusters altogether, with an annual number ranging from 3 (in 2003) to 16 (in 2009). The median number of HCCAs per cluster was 2 (IQ range = 1 – 5) and the median annual incidence rate of the clusters was 34.9 (IQ range = 20.5 – 72.3) cases per 100,000. Almost 80% of the high-risk HCCAs identified with the Local Moran's *I* were included in clusters detected by SaTScan and 62% of the SaTScan clusters encompassed high-high or high-low HCCAs.

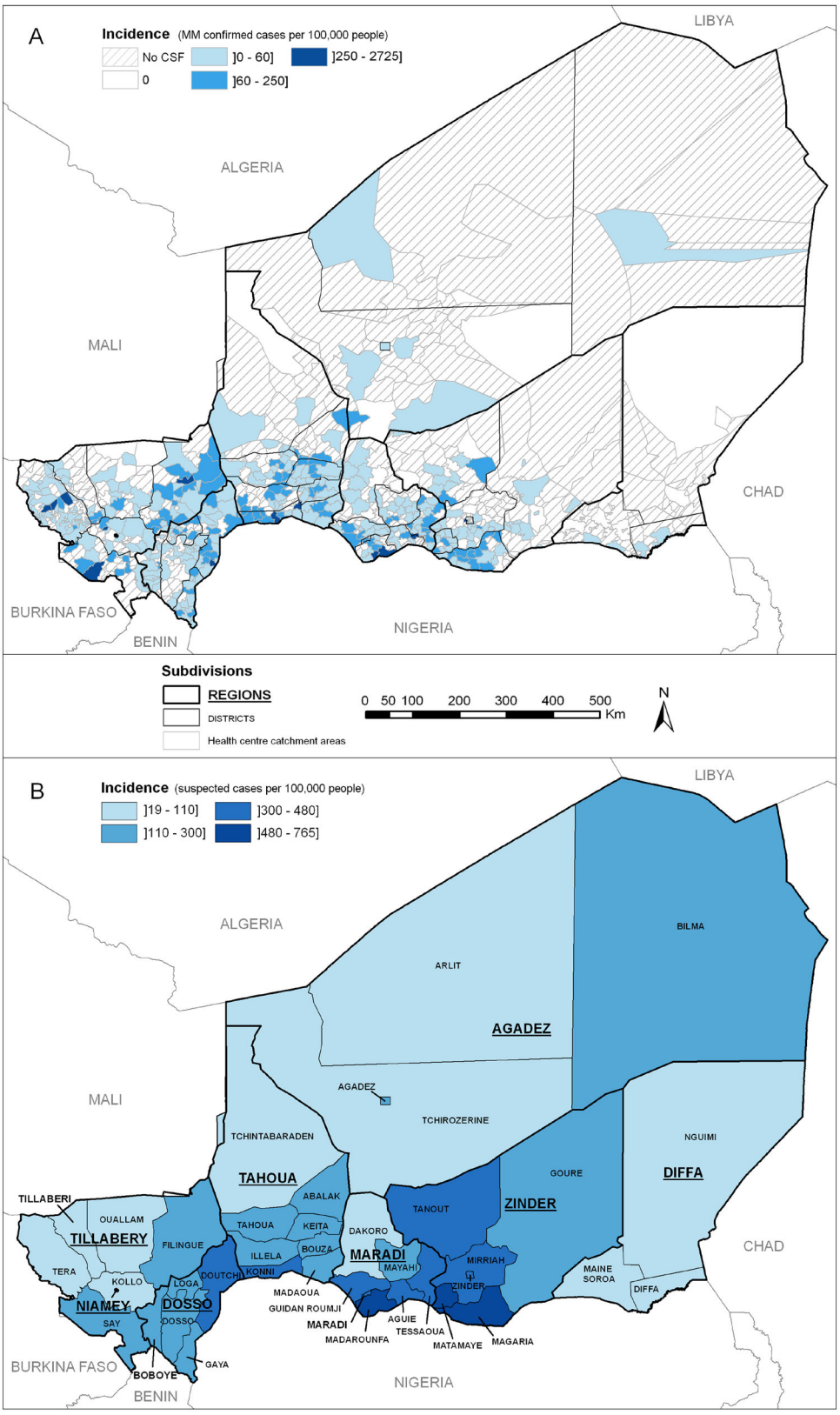


Figure 6. Cumulative incidence rates of meningitis in Niger from July 2002 to June 2009. A: Incidence of laboratory-confirmed cases of meningococcal meningitis (MM) at the health centre catchment area level. B: Incidence of suspected cases of meningitis reported to the DSSRE at the district level.

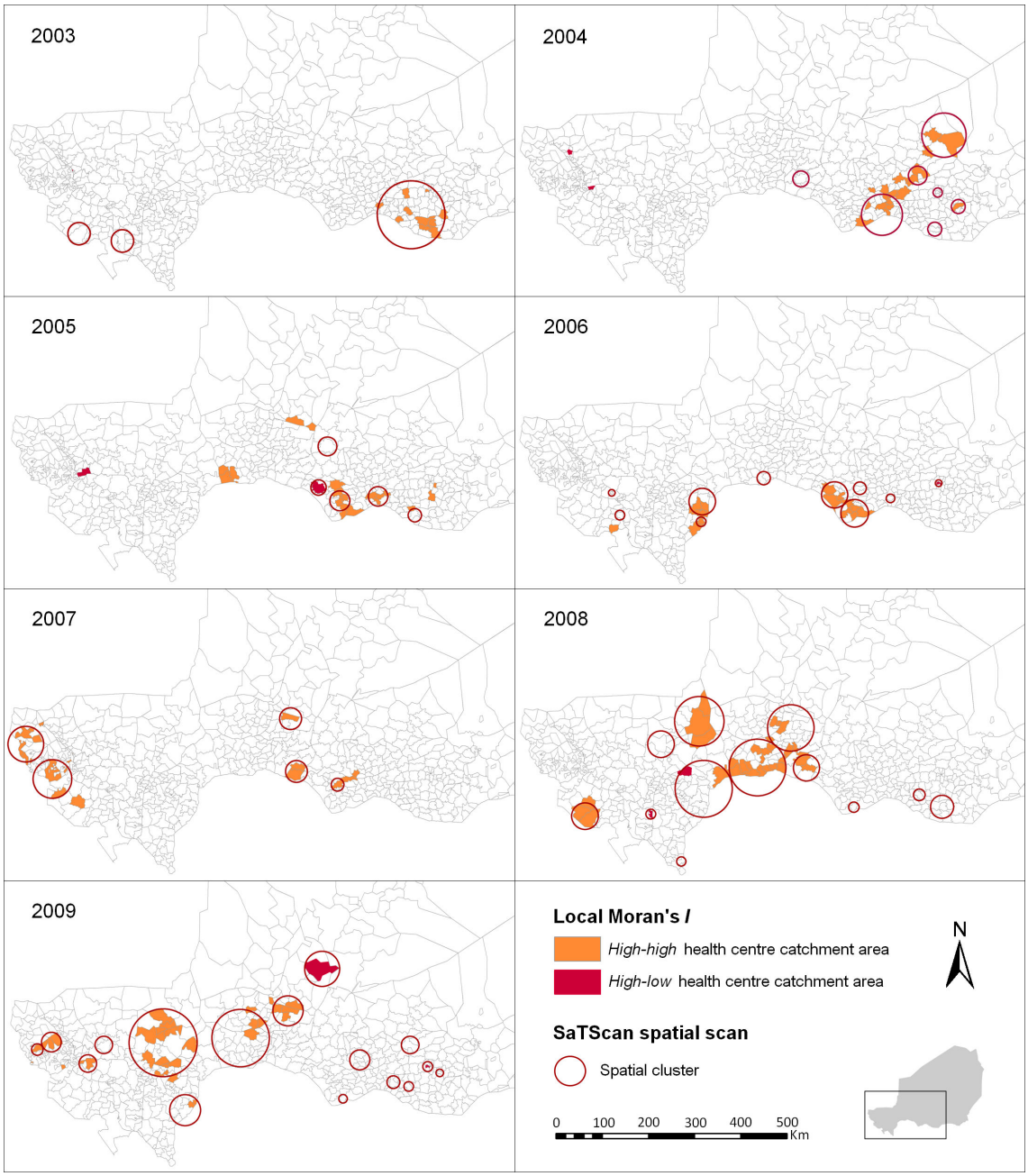


Figure 7. Annual spatial clusters of meningococcal meningitis cases identified in Niger from 2003 to 2009. Each panel shows the results of both methods, the Anselin's Local Moran's *I* test and the Kulldorff's spatial scan statistic, for a single epidemiological year.

Spatial clusters generally occurred in different HCCAs from year to year over the study period, as shown by the low frequencies observed at the HCCA level (Figure 8). Among the HCCAs contributing to a cluster at least once over the study period, the median frequency was 1 (range = 1 – 4) for clusters detected by at least one method, and 1 (range = 1 – 3) for clusters detected by both methods. Only four HCCAs were detected

three or more times by at least one method and two or more times by both methods. They were: Chare Zamna (in Zinder urban community), Gazaoua, Doumega and Loudou.

Spatial clusters most frequently occurred within nine districts out of 42, containing three or more times a cluster detected by at least one method, and two or more times a cluster detected by both methods. These districts were: Tera and Say (bordering Burkina Faso), Keita, Zinder and five districts bordering Nigeria, Doutchi, Madaoua, Guidan Roumji, Madarounfa and Aguie. The median time interval between two clusters occurring in the same district was one year. When a district contained a cluster detected by at least one method, only 13.3% (median) of its HCCAs contributed to that cluster, and 9.7% when a district contained a cluster detected by both methods.

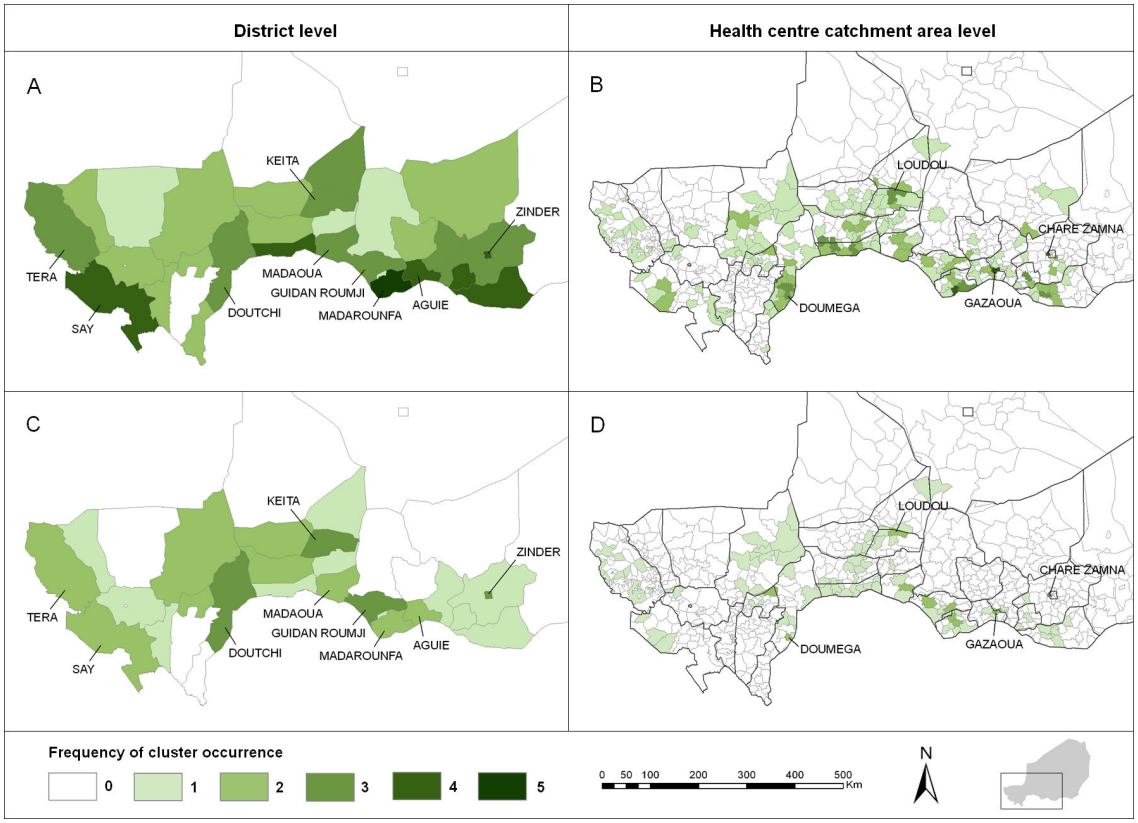


Figure 8. Frequency of cluster occurrence in Niger from 2003 to 2009.

A, B: Frequencies of occurrence of spatial clusters detected by one of the two methods (Anselin's Local Moran's *I* test or Kulldorff's spatial scan statistic). C, D: Frequencies of occurrence of spatial clusters detected by both methods.

- **Detection of spatio-temporal clusters**

No systematic spatio-temporal pattern for cluster emergence and epidemic spread was observed within the seven years of the study period. Figure 9 shows the 66 significant spatio-temporal clusters detected with the SaTScan space-time scan (except a 2009 northeast cluster in Dirkou, Bilma district, which is outside the displayed zone) and the incidence rate observed for each HCCA of a spatio-temporal cluster during the time period associated to that cluster. They essentially occurred between February and April, with an additional few at the beginning (November-January) and the end (May) of the epidemics. In 2003, the epidemic could be summarized in two western and eastern poles, with the western pole occurring before the eastern one. In 2004, the first cluster was detected in the west; then all clusters appeared in the east, ending with the northernmost one in Tanout district. In 2005, clusters were detected only in the eastern part. In 2006, two spatio-temporal poles were clearly distinguished, first in the east and then in the west. In 2007, the first three clusters were detected in the west, followed by one in the east, still another one in the west and a final northernmost one in Keita district. In 2008, between the eastern clusters at the beginning and the end of the epidemic season, other clusters essentially appeared in the centre (Tahoua region) and the west (Tillabery and Dosso regions) without a clear order, concluding again the northernmost cluster in Keita district. In 2009, from the first cluster in the east to the final one in the west, clusters appeared in all regions in between, but followed no clear geographical direction.

- **Correlation with population density and roads**

No significant correlation was found between MM incidence at the HCCA level and human density ($r = 0.02$) or distance to primary roads ($r = -0.07$).

- **Timeliness of epidemic detection**

Between 2003 and 2009, 88 districts crossed the alert threshold. For 42 (47.7%) of them, the alert threshold was crossed earlier (4 weeks early in median) in at least one HCCA of these districts.

Between 2003 and 2009, 46 districts crossed the epidemic threshold. For 15 (32.6%) of them, the epidemic threshold was crossed earlier (3 weeks early in median) in at least one HCCA of these districts.

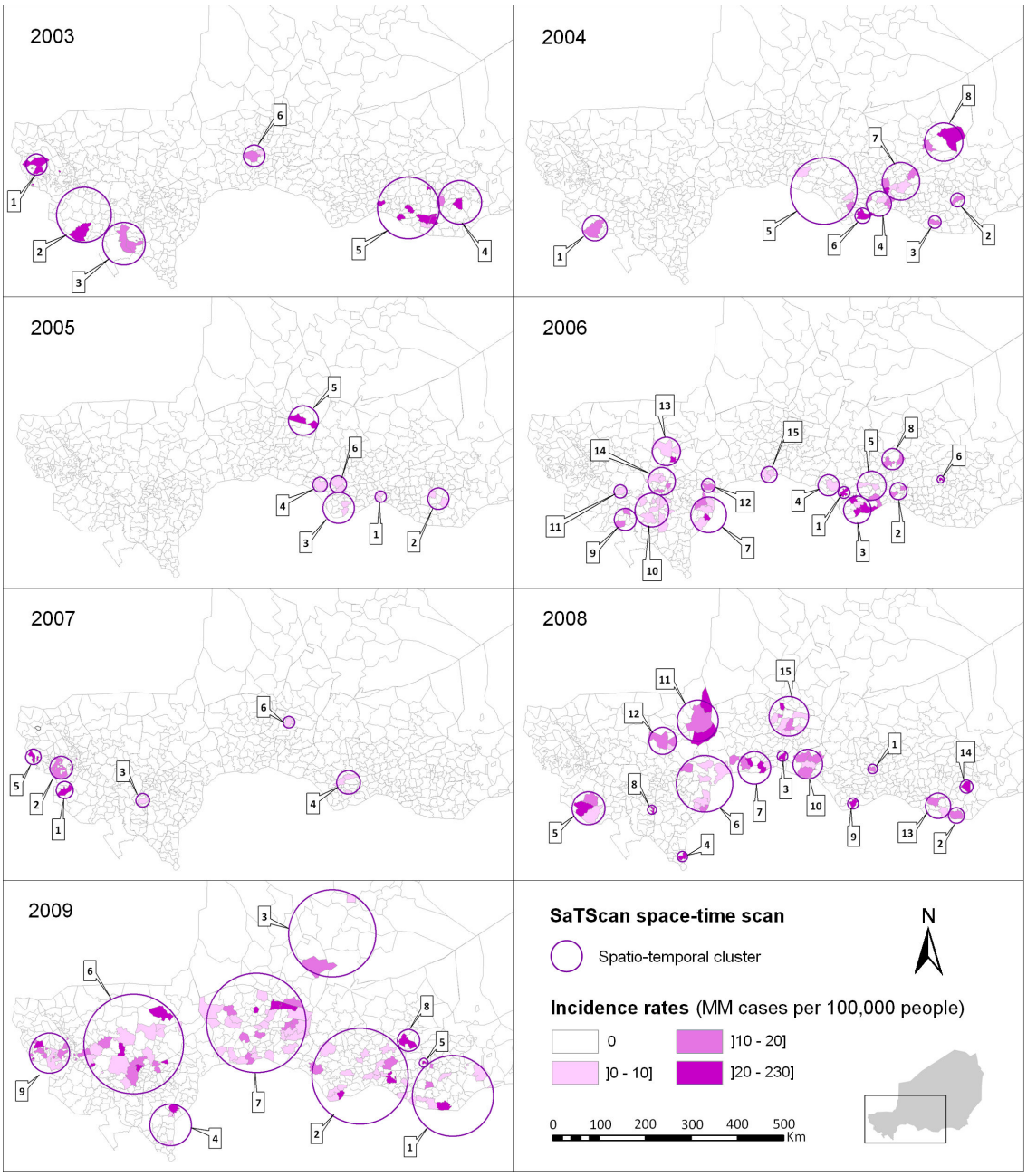


Figure 9. Spatio-temporal clusters of meningococcal meningitis cases identified in Niger from 2003 to 2009. Each panel shows the results of the Kulldorff's space-time scan statistic for a single epidemiological year and the incidence rate observed for each HCCA of a spatio-temporal cluster during the time period associated to that cluster (maximum one week). Spatio-temporal clusters are numbered in chronological order of occurrence.

3.2.5 Discussion

To our knowledge, this is the first study using health centre catchment areas as spatial units for the spatio-temporal analysis of MM over a whole sub-Saharan country. The study's first finding was the more frequent detection of spatial clusters within nine southern districts, mainly on the southern border with Nigeria. Second, clusters most often encompassed only a few HCCAs within a district, without expanding to the entire district. In addition, no consistent annual spatio-temporal pattern for cluster emergence and epidemic spread could be observed, thus precluding the capacity to predict where the next epidemic would break out, and what geographical direction it would follow. These findings rely on laboratory-based data and have important public health implications as discussed hereafter.

The first asset of this study was the quality of the microbiological data. We used laboratory-confirmed *N. meningitidis* cases data, coming from a surveillance system managed by CERMES and DSSRE throughout the country. Most other spatio-temporal studies on meningitis epidemics in sub-Saharan Africa (Broutin et al., 2007; Cuevas et al., 2007; Jackou-Boulama et al., 2005; Molesworth et al., 2003; Philippon et al., 2009; Sultan et al., 2005; Thomson et al., 2006; Yaka et al., 2008) are based instead on suspected cases reported in the framework of the national surveillance systems. In our dataset, none of the three typical bacterial aetiologies (*N. meningitidis, S. pneumoniae and H. influenzae*) could be identified in almost 60% of the CSF analysed by CERMES over the study period (see Table 2). Relying only on suspected cases would therefore introduce a large number of misclassified cases. However, our system may suffer from underreporting from areas where performing a lumbar puncture and shipping the samples to CERMES may represent logistical difficulties. Further analyses (not shown here) have documented that indeed the districts the most remote from CERMES (in Maradi and Zinder regions) were sending less CSF specimens than the closer ones, for a similar number of suspected cases notified to DSSRE. However, the proportion of negative cases among the received CSF specimens was fairly similar among the healthcare centres (outside the capital Niamey). This suggested that the decision to take or not a CSF sample from a patient based on clinical criteria had no significant spatial variability. Moreover, our cluster analyses enabled us to detect the importance of remote regions in the epidemic dynamics according to the recurrent clusters identified there. Like in many other settings, the surveillance system may not cover the entire population of Niger affected by meningitis. However, we can reasonably assume that

most meningitis cases, because of their severity, end up reaching the healthcare centres, with or without prior self-treatment or consultation of a tradi-practitioner. Moreover, free healthcare offered to all people suffering from meningitis in Niger probably reduces social and spatial disparities in care-seeking behaviours. Thus, for all the reasons above, we are confident that the surveillance system is representative enough and that underreporting did not substantially affect the validity of our results, which are more likely to reflect the dynamism peculiar to meningitis than the spatial disparities in the surveillance system efficiency. Incidence estimates were based on the 2001 census and constant population growth rates were applied. We could not take into account possible variations of population growth rate over time and space, due to the difficulty in quantifying population migrations.

The second asset of this study was the use of HCCAs as spatial units for the spatio-temporal analysis of MM. They represent a more accurate spatial unit of analysis than the district level on which reactive vaccination strategies and spatio-temporal studies are usually based (Cuevas et al., 2007; Molesworth et al., 2003; Thomson et al., 2006; World Health Organization, 2000). Analysing data at the HCCA level has greater relevance for understanding the epidemic dynamics, for making decisions in response to starting epidemics and for assessing control strategies.

Indeed, this study has shown that clusters most often included only a few HCCAs within a district. This finding, previously suggested by (Mueller and Gessner, 2010), is important for understanding meningitis epidemics and should encourage surveillance at the health centre level. Clusters occurred in different HCCAs within the same districts in consecutive years, demonstrating strong intra-district heterogeneity and year-to-year variability of the affected HCCAs. This could result from outbreaks limited to HCCAs without exceeding the threshold at the district level: the district is not vaccinated and may be affected by a large outbreak the following year. Besides, waiting for the threshold to be reached at the district level to initiate reactive vaccination may incur unnecessary delays: we showed that a decision based on threshold estimated at the health centre level might lead to earlier detection of outbreaks, so more reactive and possibly more cost-effective vaccination strategies. Thus, adding HCCA-level surveillance to the current district-level surveillance would improve the timeliness of epidemic detection.

With the introduction of a new meningococcal A conjugate vaccine (MenAfriVac^{TM}) in the meningitis belt over the next few years, the use of the health centre catchment areas as spatial units can also help to monitor more accurately the vaccine

supply at a finer spatial scale, saving doses that could be given inadequately, and to evaluate its impact and protective efficacy in the population (herd immunity) at the same level. Although this vaccine brings new hope to the control of meningitis epidemics, reactive vaccination with polysaccharide vaccines and research to improve control strategies will still be needed in the coming years, since it will take several years to immunize against the A the vulnerable population across the belt and since other serogroups like W135 may replace meningitis A as the dominant serogroup (The Lancet Infectious Diseases, 2011). New decision criteria will have to be found for reactive vaccination. With the additional use of a finer spatial scale like the HCCAs, an interesting strategy would be real-time cluster detection, with prospective space-time scan statistic (Kulldorff, 2001) or other existing methods (Watkins et al., 2006).

In the context of a resource-limited country, this study can also assist public health authorities in their decision-making regarding resource allocation. The spatial clusters detected in our study were located in different HCCAs from year to year, but nine of the 42 districts were more recurrently affected by clustering of MM cases. Thus, these findings provide approaches to better adjust allocation of resources, including a ready supply of antibiotics and rapid diagnostic tests (S. Chanteau et al., 2006; Hamidou et al., 2008), as well as additional health care personnel. In order to reduce the reaction time of the vaccination, one may consider allocating vaccines to these districts' hospitals prior to the meningitis season, provided the cold chain can be maintained. Given cost and organizational constraints, further cost-effectiveness and feasibility analyses are needed to evaluate this strategy, before any policy recommendation.

Clusters were more often found in nine districts, including five bordering Nigeria within a 500 km distance between Doutchi and Aguie, most likely because of intense mobility of border populations (Mainassara et al., 2010). However, no consistent annual spatio-temporal pattern could be found over the study period; hence, no spread in a systematic geographical direction from a fixed source could be identified. This is contrary to a study carried out in Mali, which highlighted a potential south-north spread, with Bamako and Mopti as probable sources (Philippon et al., 2009). Instead, our results suggest the emergence of scattered sources, likely from a pool of carriers when conditions are favorable to the occurrence of the invasive disease. Favorable conditions may include climatic conditions occurring during the dry season (low absolute humidity and dust-laden Harmattan wind), which would damage the nasopharyngeal mucous membrane and increase the risk of bloodstream invasion by a colonizing meningococcus (Greenwood,

1999). In this study, we observed that the latest spatio-temporal clusters during the epidemic season were often the northernmost ones, which could be correlated with the northward advance of the Intertropical Front preceding the arrival of rains from the south, thus raising relative humidity. However, climatic factors do not entirely explain these spatio-temporal epidemic patterns. As suggested by Mueller's hypothetical explanatory model (Mueller and Gessner, 2010), their role may be limited to the hyperendemic increase during the dry season, while transition from a hyperendemic state to highly localized epidemics may be due to increased transmission, possibly caused by viral respiratory co-infections. Moreover, in equivalent climatic conditions, an area in which the proportion of susceptible individuals is higher due to waning immunity (acquired by infection or vaccination) would be more prone to outbreaks (Pascual and Dobson, 2005). Recently, Irving et al (Irving et al., 2012a) suggested that population immunity may be a key factor in causing the unusual epidemiology of meningitis in the Belt. Although density and distance to primary roads were not individually correlated with MM incidence at the HCCA level, other socio-demographic factors (poverty, overcrowded housing, migrations, markets…) may also have an influence on local transmission of the bacteria and carriage and contribute to the risk of micro-epidemics of co-infections (Mueller and Gessner, 2010). Of note, one spatio-temporal cluster of four adult cases was detected in February 2009 in Bilma district (see Figure 6), in the oasis town of Dirkou, located on an important south-north route of trans-Saharan trade and transit migration. Meningococcal strain variations most likely play a role in the occurrence of epidemic waves (Leimkugel et al., 2007; Mueller and Gessner, 2010; Taha et al., 2002). In this study, the spatio-temporal distribution of all *N. meningitidis* cases was analysed irrespective of the serogroups. A subsequent analysis will differentiate serogroups of meningococci as their spatio-temporal patterns may significantly vary (Boisier et al., 2007, 2005). Further etiologic studies are needed to explore causality of the spatio-temporal patterns highlighted in this paper.

Finally, our findings provide an evidence-based approach to reflect on public health policies and indicate a promising strategy to improve prevention and control of meningitis in sub-Saharan Africa. They can serve as an example for other meningitis belt countries, illustrating what finer scale surveillance and spatial analyses can offer for prevention and control of meningitis. Research efforts should now focus on investigating the role of dust, socio-demographic factors, co-infections and vaccination strategies on cluster occurrence at the HCCA level, and on developing an operational decision support tool to respond better to meningitis outbreaks with the introduction of the new conjugate vaccine.

3.2.6 Acknowledgments

Authors are indebted to all the doctors and health staff who have sent CSF specimens and epidemiological forms to CERMES, and also to DSSRE staff. We thank the CERMES technical staff who analysed the CSF, Noémie Phulpin for health map creation and database management and Oumarou Alto for his contribution to the health map. We also thank Arnaud Fontanet for helpful comments and suggestions on the manuscript and Tamara Giles-Vernick for English editing.

3.2.7 Supporting information

- **Text S1. Supporting information on Global Moran's *I*, Anselin's Local Moran's *I* and Kulldorff's spatial scan statistics**

Global Moran's I statistic. Spatial autocorrelation is the correlation of a variable with itself across geographic space. Positive spatial autocorrelation indicates that similar values are spatially clustered while negative spatial autocorrelation indicates that nearby places tend to have more dissimilar values than expected by chance, suggesting a spatial pattern similar to a checkerboard. Global autocorrelation statistics provide a single measure of spatial autocorrelation for an attribute in a region as a whole.

The Global Moran's *I* statistic for MM annual incidence in Niger was given by:

$$I(\delta) = \frac{N\sum_i \sum_j W_{ij}(X_i - \overline{X})(X_j - \overline{X})}{(\sum_i \sum_j W_{ij})\sum_i (X_i - \overline{X})^2}$$

with N the total number of health centre catchment areas (HCCAs) in Niger, X_i the annual incidence of meningococcal meningitis (MM) cases in the HCCA i, X_j the annual incidence of MM cases in the HCCA j, $\overline{X}$ the mean annual incidence for Niger and W_{ij} a spatial weight measuring the closeness of areas i and j. W_{ij} was an inverse function of the distance d_{ij} between the centroids of two HCCAs i and j:

$$W_{ij} = \frac{1}{d_{ij}}$$

A threshold distance δ was defined such as when $d_{ij} > \delta$, then $W_{ij} = 0$. Thus, it was considered that two HCCAs would have an influence on each other (and their couple would contribute to the calculation of the Global Moran's *I*) only if the distance between

their centroids was inferior to this defined threshold distance and that this influence decreased with the distance.

To measure the distance where spatial effects were maximized, Global Moran tests were carried out for each year using different threshold distances δ with the Spatial Autocorrelation (Moran's I) tool in ArcGIS Spatial Statistics toolbox (version 9.2, ESRI Inc. Redlands, CA). A range of threshold distances was investigated from 20 km (the mean distance between the centroids of two neighbouring HCCAs) to 200 km. Correlograms $I = f(\delta)$ were plotted in R (version 2.9.1, R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and the 95 % confidence interval of the null hypothesis around the expected value was computed at each distance, to identify the distance at which autocorrelation was the most significant for each year. This optimal distance for cluster detection was used to define the distance parameter of both cluster detection methods described below.

Anselin's Local Moran's I statistic. The Anselin's Local Moran statistics (Local Indicators of Spatial Association or LISA) (Anselin, 1995; Sugumaran et al., 2009) allowed for the decomposition of the Global Moran's *I* into the contribution of each individual observation. It provided a measure of the spatial autocorrelation for a given HCCA with its neighbours. The null hypothesis was that there was no association between MM incidence rates in nearby HCCAs (no spatial autocorrelation). The alternative hypothesis was that spatial clustering existed (nearby HCCAs did have similar MM incidence rates).

The Local Moran's *I* in a HCCA *i* was given by:

$$I_i(\delta) = \frac{X_i - \overline{X}}{\sum_i (Xi - \overline{X})^2} \sum_j W_{ij}(X_j - \overline{X})$$

with X_i the annual incidence of MM cases in the HCCA *i*, X_j the annual incidence of MM cases in the HCCA *j*, $\overline{X}$ the mean annual incidence of MM cases for Niger and W_{ij} the spatial weight matrix previously defined as the inverse function of the distance d_{ij} between the centroids of two HCCAs *i* and *j* when d_{ij} is less than the threshold distance δ, null otherwise.

The Cluster and Outlier Analysis tool in ArcGIS Spatial Statistics toolbox was used to generate Anselin's Local Moran statistics. For each year, the threshold distance was set at the optimal scale previously found with the correlograms of Global Moran's *I*. The statistical significance was assessed by Z Scores with an alpha level of 5 %. A statistically

significant positive value of the Local Moran's *I* for a HCCA indicated that the surrounding HCCAs had similar incidence rates (IR). It could be either a HCCA with a high IR in a neighbourhood that had high IR too (area described as *high-high*) or a HCCA with a low IR in a neighbourhood that had low IR too (area described as *low-low*). A statistically significant negative value of the Local Moran's *I* for a HCCA indicated that this HCCA had a different IR from its neighbours. It could be either a HCCA with a high IR in a neighbourhood that had low IR (*high-low* area) or a HCCA with a low IR in a neighbourhood that had high IR (*low-high* area). As the point was to identify high-risk areas, only *high-high* and *high-low* HCCAs were mapped.

Kulldorff's spatial scan statistic. The Kulldorff's spatial scan statistic was used in the SaTScan software (version 8.0, Kulldorff and Information Management Services, Inc.) to test whether MM cases were distributed randomly over space during each year, and if not, to statistically identify significant clusters of cases (Kulldorff, 1997; Sugumaran et al., 2009). This method used a circular window which moved throughout the study area. This window was centred on the centroid of each spatial unit and its radius varies from 0 to a user-defined upper limit (the maximum spatial cluster size). For each location and size of the scanning window, the software calculated a likelihood ratio function to test for elevated risk within the window as compared to outside. The null hypothesis was that the risk was the same throughout the study area. The window with the maximum likelihood was defined as the "most likely" cluster (i.e. the cluster least likely to have occurred by chance). The programme also identified secondary clusters and ordered them according to their likelihood ratio test statistic. A cluster of disease cases could be constituted by either a high-risk single HCCA or a high-risk group of HCCAs.

The analyses were conducted for each year separately like in the first method. A data file containing MM cases and population data for the centroid (X and Y coordinates) of each healthcare centre area in Niger was imported into SaTScan assuming a Poisson probability disease model (case and at-risk population data). The maximum spatial cluster size was set at the optimum distance identified with the correlograms of Global Moran's *I*. Only non-overlapping high-risk clusters were reported. *P*-values for maximum likelihood ratios were based on 999 Monte Carlo replications of the data set. An alpha level of 5 % was used to assess statistical significance.

To introduce the temporal component and test whether MM cases were distributed randomly over space and time, a space-time scan (Kulldorff et al., 1998) was also

performed, by defining a cylindrical window with a circular geographic base and with height corresponding to time. The radius of the base was varying between zero and the same maximum spatial cluster size as in the purely spatial scan, while the height of the cylinder, reflecting the time period of the potential clusters, was varying between zero and one week. This maximum temporal cluster size of one week was chosen to be consistent with the epidemiological surveillance based on weekly counts of cases.

4 Modèle spatio-temporel explicatif

Dans ce chapitre, nous présentons tout d'abord un résumé de l'Article II, puis le reste du chapitre est constitué de l'article lui-même (en anglais). Seuls le format des références bibliographiques et la numérotation des figures ont été modifiés afin de s'intégrer de façon cohérente dans ce manuscrit de thèse. Les figures initialement en annexe ont été réintégrées au fil du texte pour faciliter la lecture. Le PDF de l'article tel qu'il a été publié en 2014 dans la revue PLoS Neglected Tropical Diseases (Paireau et al., 2014) est disponible en annexe selon les préférences de lecture.

4.1 Résumé de l'Article II

Après avoir mis en évidence le caractère localisé des agrégats de méningite à méningocoque et la grande variabilité intra-district et inter-annuelle dans la distribution de l'incidence à l'échelle des aires de santé, notre deuxième objectif était d'identifier les facteurs de risque, encore mal connus, pouvant expliquer ces augmentations locales d'incidence dans une aire de santé et une année données. Pour ce travail de modélisation statistique, nous nous sommes concentrés sur le principal agent étiologique identifié sur la période d'étude, à savoir le méningocoque de sérogroupe A.

Ce travail a dans un premier temps nécessité d'importants efforts de collecte de données qui ont pu être réalisés avec l'aide du CERMES et de ses partenaires locaux, et en tirant profit de bases de données environnementales accessibles en ligne sous différents formats. Les facteurs étudiés incluent notamment des facteurs environnementaux (humidité, vent, poussières atmosphériques, couverture végétale…), épidémiologiques (vaccination, épidémies dans les aires voisines, historique des épidémies des années précédentes, interactions avec les autres sérogroupes…) et socio-démographiques (densité de population, réseau routier, populations frontalières…). Il s'agit de la première étude combinant à la fois des facteurs climatiques et non climatiques, réalisée à une échelle spatiale aussi fine, et sur des cas confirmés de *Nm* A.

La stratégie de modélisation choisie est un modèle de régression hiérarchique bayésien au niveau de l'aire-année, qui nous a permis de prendre en compte la sur-dispersion et les corrélations spatiales et temporelles rencontrées dans les données d'incidence et de contrôler pour les facteurs de confusion inconnus ou non mesurés. Ce modèle a été développé sur deux zones géographiques : une zone de 669 aires de santé dans la partie peuplée au sud du Niger, pour lesquelles les données de vaccination étaient

inutilisables car incomplètes, puis une zone de 59 aires de santé dans la région de Tahoua pour lesquelles les données de vaccination étaient complètes.

Les deux modèles ont donné des résultats similaires et ont montré que des facteurs à la fois climatiques et non-climatiques sont importants pour expliquer les variations spatio-temporelles d'incidence : l'humidité relative moyenne entre novembre et juin sur toute la zone d'étude et l'arrivée précoce des pluies en mars dans une aire de santé (uniquement dans le premier modèle) sont des facteurs protecteurs ; un risque plus élevé est associé avec le pourcentage d'aires de santé voisines ayant au moins un cas pendant la même année, la présence d'une route traversant l'aire de santé et la détection de cas précoces avant fin décembre dans une aire de santé. En parallèle, nous avons également montré, sur les sept années d'étude, que l'incidence annuelle à l'échelle du pays augmente avec le nombre d'épidémies localisées, le nombre d'aires ayant des cas précoces et, dans une moindre mesure, avec l'intensité de ces épidémies localisées.

Ces résultats offrent un nouvel éclairage sur la dynamique spatio-temporelle des épidémies de méningite en Afrique subsaharienne et permettent de mieux en comprendre les facteurs de risque. Nous suggérons ainsi que la variabilité spatio-temporelle de l'incidence de *Nm* A entre les années et les aires de santé résulte de variations dans l'intensité et la durée des effets climatiques de la saison sèche sur le risque de maladie, et est de plus impactée par des facteurs de contacts spatiaux représentant une transmission du pathogène favorisée. Il reste cependant des facteurs à élucider, qui permettraient d'expliquer les variations spatio-temporelles résiduelles observées dans le modèle statistique.

Nous nous attacherons dans le chapitre suivant à développer une application concrète en termes de santé publique, via l'élaboration d'un système d'alerte précoce pour prédire la survenue d'épidémies localisées. Un tel modèle prédictif semble en effet réalisable au vu des enseignements fournis par le modèle explicatif (importance des cas précoces dans l'aire comme dans le pays, des interactions de voisinage et des conditions climatiques dès le mois de novembre).

4.2 Article II : Spatio-Temporal Factors Associated with Meningococcal Meningitis Annual Incidence at the Health Centre Level in Niger, 2004-2010.

Juliette Paireau[1], Halima B Maïnassara[2☯], Jean-François Jusot[2☯], Jean-Marc Collard[3], Issa Idi[2], Jean-Paul Moulia-Pelat[2], Judith E Mueller[1,4] and Arnaud Fontanet[1,5], **2014**. Spatio-Temporal Factors Associated with Meningococcal Meningitis Annual Incidence at the Health Centre Level in Niger, 2004-2010. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8(5):e2899. doi:10.1371/journal.pntd.0002899

[1] Unité d'Épidémiologie des Maladies Émergentes, Institut Pasteur, Paris, France

[2] Unité d'Épidémiologie/Santé-Environnement-Climat, Centre de Recherche Médicale et Sanitaire (CERMES)/Réseau International des Instituts Pasteur, Niamey, Niger

[3] Unité de Biologie, Centre de Recherche Médicale et Sanitaire (CERMES)/Réseau International des Instituts Pasteur, Niamey, Niger

[4] EHESP French School of Public Health, Sorbonne Paris Cité, Rennes, France

[5] Conservatoire National des Arts et Métiers, Chaire Santé et Développement, Paris, France

☯ These authors contributed equally to this work.

4.2.1 Abstract

Background: Epidemics of meningococcal meningitis (MM) recurrently strike the African Meningitis Belt. This study aimed at investigating factors, still poorly understood, that influence annual incidence of MM serogroup A, the main etiologic agent over 2004-2010, at a fine spatial scale in Niger.

Methodology/Principal Findings: To take into account data dependencies over space and time and control for unobserved confounding factors, we developed an explanatory Bayesian hierarchical model over 2004-2010 at the health centre catchment area (HCCA) level. The multivariate model revealed that both climatic and non-climatic factors were important for explaining spatio-temporal variations in incidence: mean relative humidity during November–June over the study region (posterior mean Incidence Rate Ratio (IRR) = 0.656, 95% Credible Interval (CI) 0.405–0.949) and occurrence of early rains in March in a HCCA (IRR = 0.353, 95% CI 0.239–0.502) were protective factors; a higher risk was associated with the percentage of neighbouring HCCAs having at least one MM A case

during the same year (IRR = 2.365, 95% CI 2.078–2.695), the presence of a road crossing the HCCA (IRR = 1.743, 95% CI 1.173–2.474) and the occurrence of cases before 31 December in a HCCA (IRR = 6.801, 95% CI 4.004–10.910). At the study region level, higher annual incidence correlated with greater geographic spread and, to a lesser extent, with higher intensity of localized outbreaks.

Conclusions: Based on these findings, we hypothesize that spatio-temporal variability of MM A incidence between years and HCCAs result from variations in the intensity or duration of the dry season climatic effects on disease risk, and is further impacted by factors of spatial contacts, representing facilitated pathogen transmission. Additional unexplained factors may contribute to the observed incidence patterns and should be further investigated.

4.2.2 Introduction

Meningococcal meningitis (MM) is caused by *Neisseria meningitidis* (*Nm*), a commensal bacterium of the human nasopharynx transmitted by direct contact with respiratory droplets from carriers and causing meningitis after crossing the nasopharyngeal mucosa. Epidemics of meningococcal meningitis recurrently strike countries of the African Meningitis Belt (Lapeyssonnie, 1963). In this sub-Saharan area, MM dynamics is characterized by seasonality and spatio-temporal heterogeneity: the disease is endemic all year round but every dry season, a hyper-endemic or epidemic increase in incidence is observed, the magnitude of which varies between years and regions (Greenwood, 1999; Mueller and Gessner, 2010). Within a country, localized outbreaks are reported at sub-district scales (Paireau et al., 2012; Mainassara et al., 2010; Tall et al., 2012). Most epidemics have been caused by meningococci of serogroup A but C, W or X outbreaks have also been reported (Boisier et al., 2007; Broome et al., 1983; Decosas and Koama, 2002). Niger, a landlocked country of the Belt, reported between 1000 and 13500 suspected meningitis cases annually during 2004-2010, with case-fatality rates of 4–12% (WHO, 2013a). Over the study period (2004-2010), the surveillance-based control strategy applied in Niger was to launch reactive vaccination campaigns with A/C or A/C/W polysaccharide vaccines once an outbreak has exceeded a threshold defined at the district level by the World Health Organization (WHO) (World Health Organization, 2000).

More than 100 years after the first major epidemic reported in the Belt, the reasons for the peculiar epidemiology of MM in Africa are still poorly understood (Greenwood,

2006). A combination of concomitant factors is probably necessary to trigger an epidemic in a particular place at a particular time, involving the organism (e.g. strain virulence and transmissibility (Taha et al., 2002)), the host (e.g. immune status and susceptibility (Tzeng and Stephens, 2000; Moore, 1992)) and the environment (e.g. dry climate and dusty winds (Palmgren, 2009)).

Previous statistical ecologic studies aiming at explaining the spatio-temporal dynamics of MM epidemics in the Belt were mainly focused on climatic risk factors. These studies sought for drivers of either the seasonality of epidemics (i.e. when the onset/peak/end of the meningitis season occur) or their intensity (i.e. magnitude of incidence over a chosen time period) at different spatial scales. According to most authors, the temporal dynamics of sub-Saharan climate is the major driver of MM seasonality in the Belt (Greenwood, 1999; Mueller and Gessner, 2010; Agier et al., 2013; Sultan et al., 2005; Martiny and Chiapello, 2013). The suspected contribution of climatic factors to the intensity of epidemics is still under debate. At the country level, Yaka et al partly related annual incidence in Niger to the northern component of wind during November to December (Yaka et al., 2008). At the district level, annual incidence in four African countries was correlated to rainfall amount and dust load in the pre-, post- and epidemic season (Thomson et al., 2006) and monthly incidence in one district of Ghana was modelled by a combination of various climatic and non-climatic variables (Dukic et al., 2012).

However, to our best knowledge, none of the published statistical models tried to explain intensity of meningitis outbreaks at a finer spatial scale than the district, whereas recent studies in Niger and Burkina Faso demonstrated that outbreaks occur at sub-district scales in highly localized clusters (Mainassara et al., 2010; Paireau et al., 2012; Tall et al., 2012). Besides, whereas two neighbouring areas (sharing similar climatic conditions) can have different epidemic behaviours (Paireau et al., 2012; Tall et al., 2012), few models combined climatic factors with other types of risk factors suspected to interact, such as previous epidemics, vaccination campaigns, population density or proximity to infected regions.

The objective of our paper was therefore to study the influence of climatic and non-climatic factors on the spatio-temporal variations of annual incidence of MM serogroup A, the main etiologic agent over the study period, at the health centre catchment area (HCCA) scale in Niger, using a database of laboratory-confirmed cases and developing an explanatory Bayesian hierarchical model from 2004 to 2010 at the HCCA-year level.

4.2.3 Methods

- **Ethics statement**

This study was approved by the Clinical Research Committee of Institut Pasteur and authorized by the National Consultative Ethics Committee of Niger and the two French data protection competent authorities: CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) and CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). The data collected involving patients were anonymized.

- **Cartographic data**

Spatial analyses were based on the National Health Map of Niger, created by the Centre de Recherche Médicale et Sanitaire (CERMES) in 2008, at the level of the HCCAs, areas which include all villages served by the same integrated health centre. We used the 2010 updated version of this National Health Map of 732 HCCAs, in the WGS84 geodetic system with UTM 32N projection. On average, a HCCA covers a 40 × 40 km² area.

- **Study region**

The study region comprised the 669 HCCAs of the southern most populated part of Niger, located roughly to the south of the 16th parallel (Figure 10). It represents 96% of the national population of 11 060 291 inhabitants (2001 national census). The semi-arid tropical climate of this Sahelian region is characterized by a long dry season from October to May and a rainy season from June to September. In the North lies the Sahara desert, with less than one inhabitant per km².

- **Meningitis data**

The CERMES is the national reference laboratory in charge of the microbiological surveillance of bacterial meningitis in Niger. Basically, cerebrospinal fluid (CSF) samples taken from suspected cases of meningitis by health care workers are routinely collected throughout Niger and the etiological diagnosis is carried out by Polymerase Chain Reaction (PCR) for all CSF. This enhanced surveillance system is active in the whole country since 2002, and has been described in detail elsewhere (Paireau et al., 2012). We used the CERMES database for a retrospective study on confirmed MM A cases between 1 July 2003 and 30 June 2010. We aggregated MM A cases by HCCA and epidemiological year,

defined as running from 1 July of the year *n–1* to 30 June of the year *n*, in order to cover an entire meningitis season.

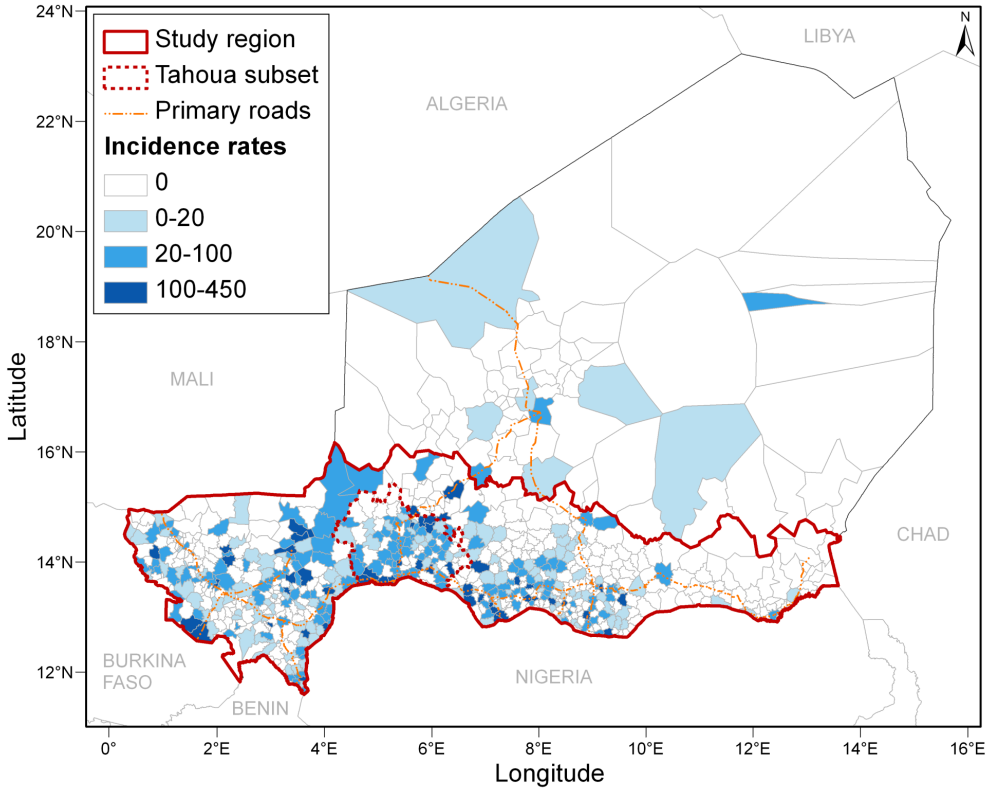


Figure 10. Spatial distribution of meningococcal meningitis A in Niger from July 2003 to June 2010. Cumulative incidence rates in each health centre catchment area (cases per 100000 inhabitants).

- **Vaccination data**

Health districts were contacted to obtain data on polysaccharide vaccines (number of delivered vaccine doses and/or vaccine coverage) at the HCCA level over the study period and the previous two years. Full vaccination records could be collected only for Tahoua region over 2002-2010. Missing data in records from other regions did not enable us to use them in our analyses. We thus studied the effect of previous vaccination campaigns conducted in Tahoua region during the years *n-1* and *n-2* on MM incidence of year *n*. We considered different forms for the vaccination covariate: either the coverage rate (as a continuous or categorized variable), the vaccination status (vaccinated: yes/no), or the exceedance of several coverage thresholds (above threshold: yes/no). The cumulative effect of successive vaccination campaigns could not be studied as only one HCCA was vaccinated two years in a row.

- **Demographic data**

The Institut National de la Statistique (INS) provided the number of inhabitants per village according to the 2001 national census. We aggregated the villages' populations at the HCCA level and applied a mean annual population growth rate of 3.3% (provided by the INS). We computed the population density covariate as the number of inhabitants per HCCA divided by the HCCA surface area calculated in ArcGIS software (version 10.0, ESRI Inc. Redlands, CA).

- **Road network**

We retrieved a shapefile of primary roads from the HealthMapper application of the WHO. This shapefile was superimposed to the National Health Map in ArcGIS. For each HCCA, we computed its minimum distance to the closest primary road and expressed it as a binary covariate (road *versus* no road) or a categorical covariate (classes of distance).

- **Landcover data**

The landcover classification for Niger was obtained at a 1 km² resolution, from the Land Cover Map of Africa from the Global Land Cover 2000 Project (Mayaux et al., 2003). The main vegetation types represented in our geographical subset were different classes of shrublands, grasslands and croplands.

- **Climate and aerosol data**

Gridded climate data from 2003 to 2010 were extracted from ERA-Interim reanalysis, produced by the European Centre for Medium-Range Weather Forecasts (ECMWF) (Dee et al., 2011). We retrieved relative humidity, temperature, total precipitation, U (west-east) and V (south-north) wind components at a 0.75° spatial resolution at a daily time-step. To characterize the wind-blown mineral dust emission from the Sahara, we used the Absorbing Aerosol Index (AAI), a dimensionless quantity which indicates the presence of ultraviolet-absorbing aerosols in the Earth's atmosphere (Torres et al., 1998). The AAI used in this study is derived from the reflectances measured by SCIAMACHY (Scanning Imaging Absorption Spectrometer for Atmospheric Chartography) satellite instrument in the ultraviolet wavelength range (Tilstra et al., 2012). We retrieved monthly gridded data (1.00° × 1.25° latitude-longitude grid) from 2003 to 2010 (www.temis.nl/airpollution/absaai/). As we were interested in how the climate of a given year or season can influence the annual epidemic magnitude, we calculated multi-

monthly means of each climatic variable, averaged over periods relevant to the meningitis season or the seasonal cycles of each climatic variable, both for each HCCA and for the whole study region (see Figure 11 and Text S1 for further details).

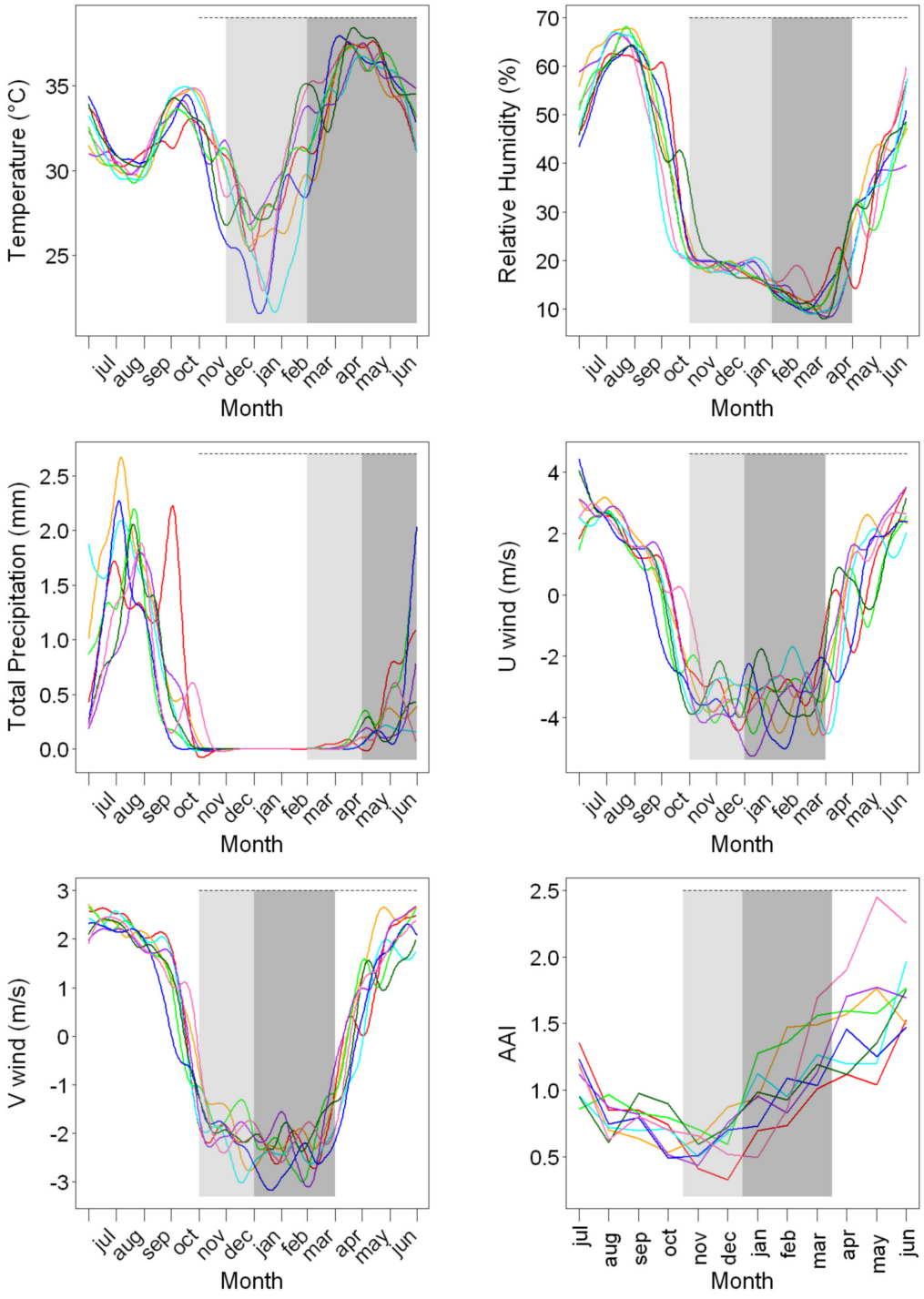


Figure 11. Seasonality of climate and aerosols. Annual cycles of daily meteorological variables (temperature, relative humidity, precipitation, U wind and V wind) and monthly Absorbing Aerosol Index (AAI) averaged over the study region between 2004 and 2010.

- **Altitude data**

Shuttle Radar Topography Mission (SRTM) elevation data were obtained from the processed CGIAR-CSI (Consortium for Spatial Information) SRTM 90m Digital Elevation Dataset version 4.1 (Jarvis et al., 2008), available as 5° × 5° tiles at a 3 arc second resolution (approximately 90m). Six tiles were downloaded and combined in ArcGIS to cover the whole study region.

- **Database preparation**

Finally, we collated these multi-source and multi-format spatio-temporal datasets and reconciled data at the HCCA level (i.e. cartographic, epidemiological, vaccination and demographic data) and gridded data (i.e. landcover, climate, AAI and altitude data) by averaging the gridded values over each HCCA using the statistical computing software R (version 2.15.3, R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Then, in addition to the covariates described above, we created supplementary variables to include in the statistical analyses. To take into account potential interactions with bordering countries, we calculated in ArcGIS the minimum distance of each HCCA to the closest border and expressed it as a binary variable (border *versus* no border) or a categorical variable (classes of distance and classes of bordering countries). The five bordering countries of our geographical subset are shown in Figure 10. To account for potential geographic disparities in accessibility to health centres, we computed for each HCCA the mean distance (weighted by the villages' population) from villages to their health centre. To represent the tendency of meningitis to occur in spatio-temporal clusters of neighbouring infected HCCAs, we computed "neighbourhood" variables, using various definitions for this spatio-temporal interaction (presence/total number of MM A cases in neighbours, mean/maximum incidence and number/percentage of neighbours with MM A cases, over an epidemiological year). Neighbours were defined as adjacent HCCAs (first order neighbours), since a previous analysis showed that the median size of spatial clusters was of two neighbouring HCCAs (Paireau et al., 2012). We also computed « historical » variables describing what happened the previous year in terms of presence/number of MM A cases and incidence, in each HCCA, in its neighbours and in its district (upper administrative level) as potential proxies for natural immunity. We computed similar variables for other *Nm* serogroups at the HCCA level in order to explore potential interactions between serogroups. Finally, we included in the analyses the presence of early cases in each HCCA,

defined as cases occurring before 31 December following (Yaka et al., 2008), as an early start of the hyper-endemic increase could indicate a higher epidemic risk.

- **Statistical Analysis**

First, for descriptive purposes, we explored whether the annual epidemic magnitude in the study region could be related to the annual and early geographical distribution of MM A cases and localized outbreaks, using Pearson correlation coefficient. We defined localized outbreaks as HCCAs exceeding an annual incidence threshold of 20/100000, corresponding to the 95th percentile of incidence, following the primary reference used in (Tall et al., 2012).

Then, to investigate the spatio-temporal association of MM A annual incidence at the HCCA level with climatic and non-climatic factors, we developed a retrospective hierarchical model in Niger for 2004-2010, over two geographical subsets: (i) over the whole study region of 669 HCCAs and (ii) over a subset of 95 HCCAs (located in Tahoua region) for which vaccination data were fully available.

The modelling approach we adopted was a Bayesian negative binomial generalized linear mixed model (GLMM). We assumed that the number of observed MM A cases in each HCCA i and year t followed a negative binomial distribution with an unknown scale parameter κ and mean μ_{it}. We modelled $log(\mu_{it})$ as a function of covariates as described above and appropriate random effects. Basically, we included spatial random effects at the HCCA level, separated into a spatially unstructured component to capture the influence of unknown factors that are independent across areas and a spatially structured component to capture the influence of spatially correlated effects. The temporal structure was modelled by yearly random intercepts. We included the expected number of cases in each HCCA i and year t as an offset in the model to estimate the incidence rate ratios (IRRs) associated with a unit increase in exposure, by exponentiating the regression coefficients.

A preliminary forward stepwise covariate selection was performed in R software, estimating parameters by maximum likelihood. The Bayesian multivariate model was subsequently developed in WinBUGS (Lunn et al., 2000), using Markov chain Monte Carlo (MCMC) simulation methods. Further details on the modelling approach are given in Text S2.

4.2.4 Results

- **Description of the data**

In Niger, from 1 July 2003 to 30 June 2010, 5512 cases of *Nm* were biologically confirmed. Other aetiologies included *Streptococcus pneumoniae* (N=850) and *Haemophilus influenzae* (N=277). Serogroup A accounted for 72.4% (N=3988) of *Nm* cases and was largely predominant every year, except during 2006 and 2010 when serogroups X and W represented 48.9% and 71.6% of *Nm* cases, respectively. The median age of *Nm* A cases was 8.3 years (interquartile range (IQR) 5–13). Among all *Nm* A cases, 97.0% originated from our study region and 28.0% from our Tahoua subset (Figure 10). *Nm* A cases essentially occurred over a six-month period: 98.1% of them were observed between December and May, with a peak during February-April (80.4%). MM A temporal evolution during July 2003-June 2010 (Figure 12) was characterized by considerable between-year variations (17-fold increase between the lowest annual incidence of 0.7 per 100000 in 2005 and the highest annual incidence of 11.3 per 100000 in 2009).

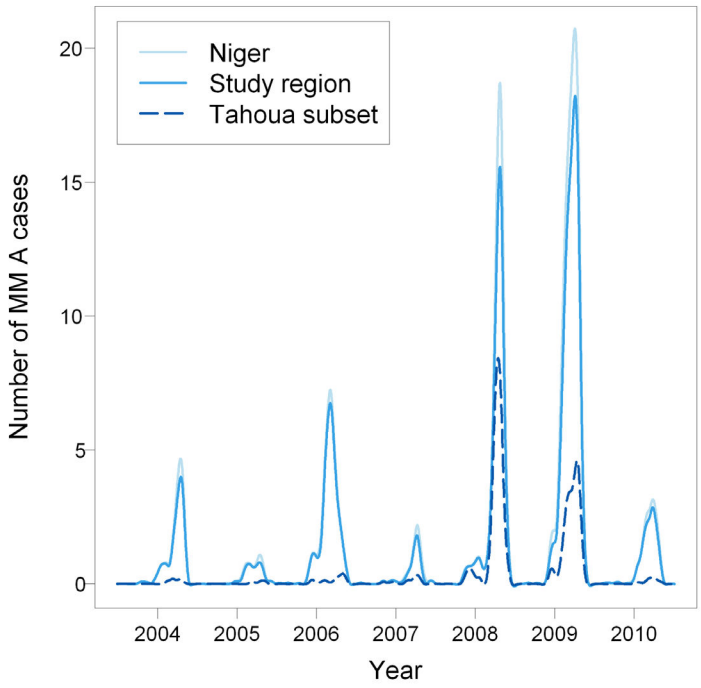


Figure 12. Temporal distribution of meningococcal meningitis (MM) A in Niger from July 2003 to June 2010. Time series of daily cases smoothed by cubic spline.

Among the seven years of the study period, the annual MM A incidence across the whole study region was correlated to the number of HCCAs having at least one MM A

case ($r = 0.95$, $p < 0.01$), to the number of localized outbreaks ($r = 0.99$, $p < 0.01$), to the maximum annual incidence of the localized outbreaks ($r = 0.80$, $p = 0.03$), to the number of HCCAs with at least one early case ($r = 0.96$, $p < 0.01$) and to the early incidence across the study region ($r = 0.93$, $p < 0.01$). The corresponding graphs are displayed in Figure 13. The median duration of the localized outbreaks (time between first and last cases) was 45 days (IQR 24-75).

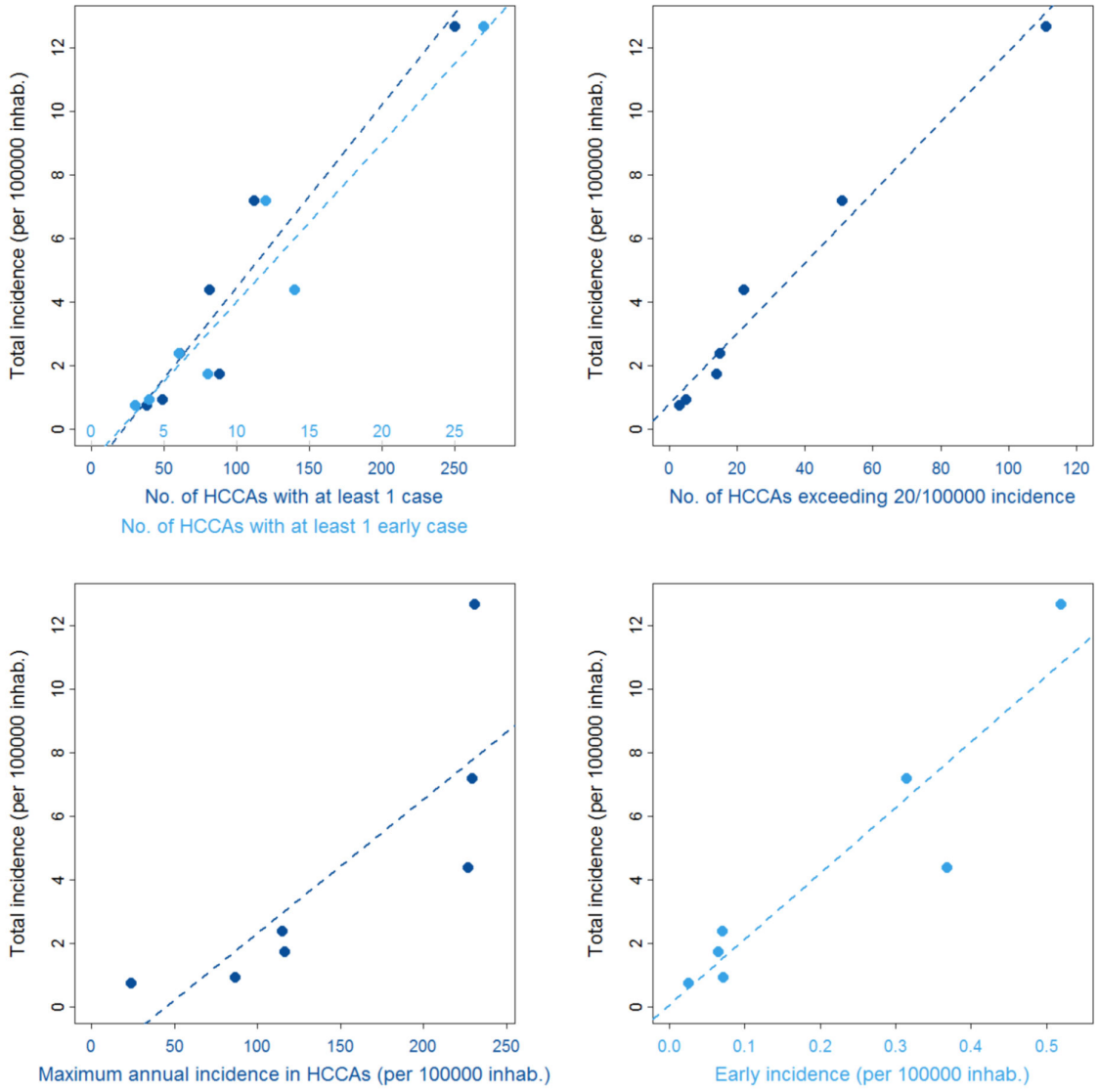


Figure 13. Epidemiological characteristics related to annual incidence. Correlation between the annual meningococcal meningitis (MM) serogroup A incidence in the study region and epidemiological features of the MM A cases distribution (annual in dark blue and early in light blue) in health centre catchment areas (HCCAs) over the seven years of the study period.

- **Bayesian multivariate model over the study region**

In the Bayesian multivariate model over the whole study region, the overdispersion parameter of the negative binomial (κ^{-1}) had a posterior mean value of 2.586 (95% CI = 2.223–2.998) (Table 3). This was significantly different from zero, which confirmed that the negative binomial formulation was necessary to account for extra-Poisson variation in the dataset.

Regarding fixed effects, five covariates were significantly associated with MM A incidence (the 95% CI of their associated IRR did not contain 1). A reduced risk was associated with higher average relative humidity during the meningitis season (November-June) over the study region (posterior mean IRR = 0.656, 95% CI 0.405–0.949). Early rains in March in an HCCA represented a protective spatio-temporal factor (IRR = 0.353, 95% CI 0.239–0.502). The analyses identified three non-climatic factors; a positive association was found between disease incidence and percentage of neighbouring HCCAs having at least one MM A case during the same epidemiological year (IRR = 2.365, 95% CI 2.078–2.695), as well as presence of a road crossing the HCCA (IRR = 1.743, 95% CI 1.173–2.474) and occurrence of early cases before 31 December in a HCCA (IRR = 6.801, 95% CI 4.004–10.910).

Table 3. Results from the Bayesian hierarchical model of meningococcal meningitis (MM) A annual incidence at the health centre catchment area (HCCA) level over the study region, Niger 2004-2010. Posterior mean parameter estimates and their 95% credible intervals (CIs) for the "null" model (no covariates included) and the multivariate model.

	Null Model		**Multivariate model**	
Parameters	**Posterior mean**	**95% CI***	**Posterior mean**	**95% CI***
Fixed effects (IRR†)				
Early cases (yes *vs.* no)			6.801	(4.004,10.910)
Neighbouring HCCAs with MM A cases‡ (%)			2.365	(2.078,2.695)
Road (yes *vs.* no)			1.743	(1.173,2.474)
Early rains (yes *vs.* no)			0.353	(0.239,0.502)
Mean seasonal humidity‡ (%)			0.656	(0.405,0.949)
Random effects				
Spatial structured hyperparameter (σ_u^2)	1.470	(0.799,2.295)	0.174	(0.010,0.488)
Spatial unstructured hyperparameter (σ_v^2)	1.965	(1.278,2.761)	2.579	(1.974,3.294)
Temporal hyperparameter (σ_φ^2)	1.755	(0.539,5.154)	0.303	(0.073,0.978)
Overdispersion parameter (κ^{-1})	4.009	(3.485,4.601)	2.586	(2.223,2.998)

* CI: Bayesian credible interval

† IRR: Incidence rate ratio

‡ Standardized variables

The variances of the spatially structured and unstructured random effects were respectively 0.174 (95% CI 0.010–0.488) and 2.579 (95% CI 1.974–3.294) (Table 3). The posterior mean estimate of the spatial fraction was 0.062 (95% CI 0.004–0.166), meaning that most of the residual area-specific variability was spatially unstructured. Spatial correlation was almost totally captured by the multivariate model. The year-specific random effects also significantly contributed to the model (Table 3) and the inclusion of covariates helped to decrease the temporal random effects variance compared to the null model.

A scatter plot of the 4683 fitted posterior mean MM A cases versus the observed MM A cases shows the overall goodness of fit of the model (Figure 14.A). The inter-annual variations of incidence at the study region level were correctly captured by the model (Figure 14.B).

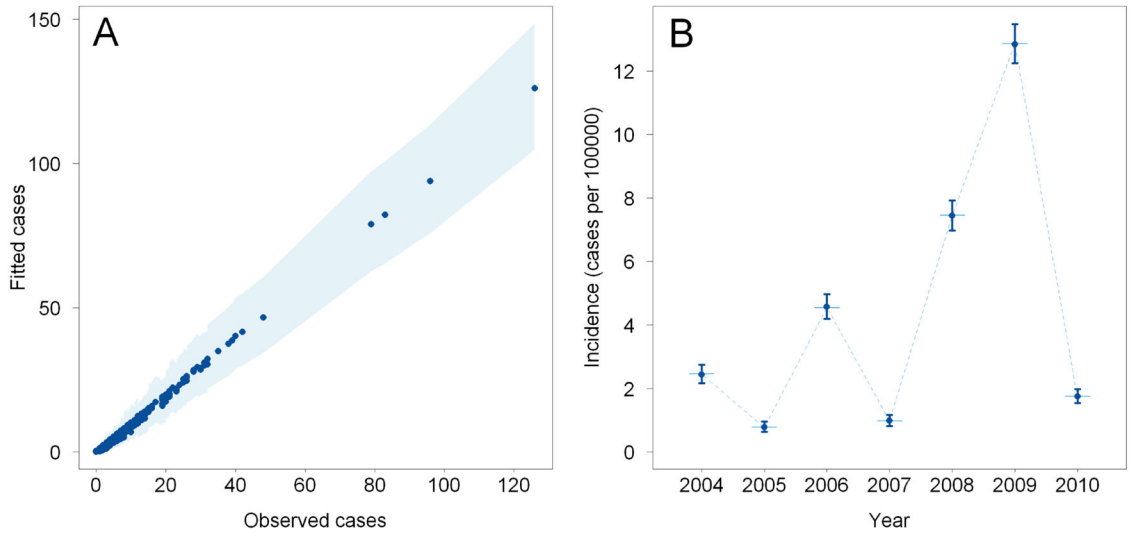


Figure 14. Multivariate model goodness of fit. (A) Scatter plot of the fitted posterior mean numbers of meningococcal meningitis A cases per year and health centre catchment area and their 95% credible intervals (CIs) (light-blue shaded region) versus the observed numbers. (B) Observed incidence rates (horizontal blue lines) per year over the study region and their corresponding fitted posterior mean annual incidence rates (filled dark-blue circles) and their 95%CIs (vertical dark-blue lines).

- **Bayesian multivariate model over Tahoua subset**

In Tahoua subset during 2002-2010, mass campaigns of A/C or A/C/W polysaccharide vaccination have been conducted in 53 HCCAs-years out of 665; the median reported vaccination coverage was 80.0% (IQR 53.5-89.2%).

The final multivariate model over Tahoua subset yielded similar results as the model over the whole study region (Table 4). The same covariates were independently associated to disease incidence, except that early rains were no longer significant over this smaller geographical subset. No vaccination covariates were significant.

Table 4. Tahoua model results. Results from the Bayesian hierarchical model of meningococcal meningitis (MM) A annual incidence at the health centre catchment area (HCCA) level over Tahoua subset, Niger 2004-2010. Posterior mean parameter estimates and their 95% credible intervals (CIs) for the "null" model (no covariates included) and the multivariate model.

	Tahoua null model		**Tahoua multivariate model**	
Parameters	**Posterior mean**	**95% CI***	**Posterior mean**	**95% CI***
Fixed effects (IRR†)				
Early cases (yes *vs.* no)			6.087	(2.113,14.920)
Neighbouring HCCAs with MM A cases‡ (%)			2.834	(1.845,4.319)
Road (yes *vs.* no)			2.471	(1.067,5.000)
Mean seasonal humidity‡ (%)			0.530	(0.276,0.845)
Random effects				
Spatial structured hyperparameter (σ_u^2)	0.110	(0.001,0.905)	0.022	(0.001,0.142)
Spatial unstructured hyperparameter (σ_v^2)	1.539	(0.504,2.886)	1.842	(0.833,3.292)
Temporal hyperparameter (σ_φ^2)	3.327	(1.016,9.495)	0.324	(0.001,1.317)
Overdispersion parameter (κ^{-1})	2.285	(1.623,3.133)	1.830	(1.257,2.562)

* CI : Bayesian credible interval
† IRR : Incidence rate ratio
‡ Standardized variables

4.2.5 Discussion

To our knowledge, this study is the first spatio-temporal statistical model in the African Meningitis Belt developed at a spatial scale as fine as the health centre catchment areas and using laboratory confirmed cases of meningococcal meningitis. Relying on advanced statistical methods, we demonstrated that both climatic and non-climatic factors (occurrence of early rains, mean relative humidity, occurrence of early cases, presence of roads and spatial neighbourhood interactions) are important for explaining spatio-temporal variations in MM A annual incidence at the HCCA level.

Appropriate statistical methods are necessary to investigate the underlying drivers of observed patterns of count data in small areas with spatio-temporal correlations. Hierarchical regression models of the Bayesian family have proven useful to analyse the spatio-temporal dynamics of infectious diseases in different settings, such as dengue in

Brazil (Lowe et al., 2013), soil-transmitted helminth infections in Kenya (Pullan et al., 2011) or schistosomiasis in China (Wang et al., 2008). The Bayesian formulation allows to acknowledge the uncertainty associated with all model (hyper)parameters (fixed and random), to include a spatial correlation structure within a prior distribution (Lawson, 2006) and leads to more robust estimates in particular when the geographical level is small and the disease rare (Elliott et al., 2000b). Such models are still rarely applied to MM in Africa. The modelling approach we adopted was a negative binomial GLMM using Bayesian estimation, to control for unobserved confounding factors and take into account the dependencies over space and time encountered in our dataset, incorporating year-specific and area-specific random effects (Fong et al., 2010; Lawson, 2006). Ignoring these multiple correlations could lead to overestimate the significance of the covariates (Wang et al., 2008). This model also accounted for extra-Poisson variation (overdispersion) in the count data via the negative binomial formulation, allowing the variance to be larger than the mean.

Another noteworthy feature of our analysis lies in its spatio-temporal resolution, uncommon for a country of the Belt. Since outbreaks have been shown to occur in spatially localized clusters at a sub-district level (Mainassara et al., 2010; Paireau et al., 2012; Tall et al., 2012), we considered primordial to analyse MM A dynamics at a finer spatial scale than the more usual country or district levels (Agier et al., 2013; Sultan et al., 2005; Martiny and Chiapello, 2013; Yaka et al., 2008; Thomson et al., 2006; Molesworth et al., 2003; Bharti et al., 2012). From a public health perspective, the health centre catchment area used in this study is also a judicious choice. Indeed, the Nigerien health care system is based on these integrated health centres, which constitute the lowest health level (sub-district) and whose locations are chosen according to accessibility for populations. Regarding the time scale, to comply with our objective of explaining the overall annual burden of MM A in an area during each meningitis season, we chose to conduct analyses at the year level. We did not seek in this paper to model the seasonality of meningitis, which would have implied working at least at month (like in (Dukic et al., 2012)) or week (like in (Agier et al., 2013; Sultan et al., 2005)) level. Our approach did not allow explaining intra-seasonal temporal dynamics and diffusion patterns – which were partly described in a previous paper (Paireau et al., 2012). This would constitute a distinct research question that the one tackled in this paper and should be further investigated.

The results of this study bring new insights into the epidemiology of MM in the Belt and the risk factors that play a role in the spatio-temporal variations of incidence. First,

we observed that, at the study region level, higher annual incidence correlated with larger number of HCCAs having at least one MM A case, with larger number of localized outbreaks and, to a lesser extent, with higher intensity of these localized outbreaks. This brings support to Mueller and Gessner hypothesis that the magnitude of incidence during meningitis seasons in a region or country can increase if the geographical expansion and/or the intensity of localized epidemics increase (Mueller and Gessner, 2010). The epidemiology thus changes from a regular year with a small number of localized epidemics in the region to an epidemic wave with many localized epidemics. We then sought to evaluate factors that could be associated with the occurrence of these localized incidence increases in a particular area during a particular year. Based on the factors that emerged from our model and that we discuss below, we hypothesize that spatio-temporal variations in MM A incidence between years and HCCAs result from variations in the intensity or duration of the dry season climatic effects on disease risk, and is further impacted by factors of spatial contacts, representing facilitated pathogen transmission.

First, the presence of primary roads and neighbourhood effects in the multivariate model indicates that human contacts and movements are important contributing factors that we assume to likely play a role in the transmission of the meningococcus, and/or an epidemic co-factor (e.g. respiratory virus (Mueller and Gessner, 2010)). HCCAs crossed by a road would be statistically more prone to re-infections from distant areas than isolated HCCAs outside the primary road network, and would experience higher transmission levels due to higher intensity of human movements and contacts. Yet, we cannot exclude that differences in accessibility to health centres contributed to bring out primary roads as a risk factor. One could also argue that health centres served by a road sent more CSF samples due to easier logistics. However, another study conducted in Niger and based on reported suspected cases (not affected by a potential logistic bias) also showed fewer absences and higher reappearance rates of meningitis cases in districts along primary roads (Bharti et al., 2012). The percentage of neighbours with cases, representing local spatio-temporal interactions, is not a surprising risk factor. Indeed, a previous study (Paireau et al., 2012) showed that cases usually tended to be clustered in space and that these clusters most often encompassed a small number of HCCAs. Areas with more infected neighbours would be more likely to be infected by local spatial transmission.

Then, the presence of climatic parameters in the multivariate model indicates that, beyond an influence on MM seasonality agreed by several authors (Greenwood, 1999; Mueller and Gessner, 2010; Agier et al., 2013; Sultan et al., 2005; Martiny and Chiapello,

2013), climate can have a quantitative impact on inter-annual variations of incidence. The main physiopathological hypothesis for the role of climate is that dryness and dusty winds would damage the nasopharyngeal mucosa and increase the risk of bloodstream invasion by a colonizing meningococcus, and thus the case-to-carrier ratio (Greenwood, 1999). Here, we found that annual incidence was negatively correlated to mean seasonal humidity over the study region. This factor was purely temporal (equal IRR for all spatial units within the same year), suggesting that humidity did not have spatial, but only temporal effect. At the study region level, the seasons of highest MM A incidence were also the seasons of lowest mean humidity. The between-year variations in humidity were not large but the results suggest that even a small decrease in humidity, resulting in a small increase in the case-to-carrier ratio according to the physiopathological hypothesis, can have a significant impact on the global MM A risk in all HCCAs, as these dryer conditions start in October and persist over several months (cumulative effect) and over a large geographical region. Similarly, Yaka et al detected a quantitative effect of climate on inter-annual variations of meningitis at the country level but November and December northerly winds were their best predictors (Yaka et al., 2008). This difference might be explained by the fact that they only considered the climatic conditions over the early dry season and not over the whole meningitis season. Interestingly, a second climatic factor, the occurrence of early rains in March, has a significant effect at the HCCA level. It has been noticed that the meningitis season seemed to stop at the onset of the rainy season, again explained by a decrease in invasiveness possibly due to less irritating conditions for the pharyngeal mucosa (Greenwood, 1999). Our results are in agreement with this observation and, more precisely, show that the local occurrence of first rains in March, i.e. before the real beginning of the rainy season in the country, is a protective factor. The rains would thus stop the harmful effect of dryness and prevent local outbreaks to further develop.

The last and particularly strong factor that emerged from our model is the presence of early cases in a HCCA (before 31 December). It can be interpreted as a risk factor in itself (an outbreak would have more time to develop if it starts earlier), as an indicator of longer exposure to irritating climatic conditions of the dry season, or as a proxy of other factors responsible for the presence of the bacteria and higher levels of carriage and/or invasion. In any case, this parameter remains a strong determinant of high incidence in a HCCA. At the study region level, we also showed that the annual MM A incidence was correlated to the number of HCCAs with at least one early case and to the overall early incidence. Two other studies stressed the importance of early cases in the final size of the

epidemic: an early onset was a good predictor of an epidemic at the district level in (L. Agier et al., 2013) and the number of cases during the peak months increased with the number of early cases occurring between October and December at the country level (Niger) in (Yaka et al., 2008). WHO also considers early cases in the season as a warning sign of large epidemic (World Health Organization, 2000).

Surprisingly, vaccination the previous or the two previous year(s) was not found to be a protective factor in Tahoua subset. However, we cannot rule out the possibility that the low number of vaccinated HCCAs-years in our subset (8%) may have induced a lack of power to show a true protective effect of vaccination. This result could also be partially due to the decline of polysaccharide vaccine efficacy to 87% and 70% at one and two years after vaccination, respectively (Reingold, 1985). It is also possible that the provided data lack representativeness and over-estimate the real coverage. Of note, we decided not to study the impact of year *n* vaccination on year *n* incidence within this model formulation, as reactive vaccination would be associated with larger outbreaks (those which required vaccination) and, considering delays in implementing vaccination campaigns, would artificially appear in the model as a risk factor (Cuevas et al., 2007; Woods et al., 2000).

Residual spatio-temporal variations that remained unexplained by the covariates included in our model suggest that other unknown or unmeasured factors contributed to the observed incidence. First, because our study concerned an ecologic investigation, suspected factors at the individual level (e.g. age, immuno-depression, smoking…) could not be accounted for. Then, the temporal variations at the country level could be suspected to be influenced by higher susceptibility due to waning pre-existing immunity (Moore, 1992) or emergence of a new variant that can escape herd immunity (Leimkugel et al., 2007; Taha et al., 2002). However, the length of the study period did not enable us to study these effects: molecular characterization of *Nm* A isolates showed that the same sequence type (ST-7) was predominantly circulating in Niger during 2004-2010 (Collard et al., 2013a; Caugant et al., 2012). At the spatial level, the residual purely spatial variation observed in our model was mainly unstructured. The covariates better explained the spatial correlation, which both reflects shared environmental conditions and true epidemic diffusion, than the unstructured spatial variations. This suggests that other factors specific to each HCCA, such as quality of local health services or local behavioural practices, could contribute to explain the between-area heterogeneity in MM A incidence. The difficulty to measure such factors made the inclusion of area-level random effects necessary. Finally, other unexplained factors, such as respiratory viral co-infections, might contribute to the residual

spatio-temporal heterogeneity, via an effect on transmission, colonization and/or invasion (Mueller and Gessner, 2010). Although difficult to collect retrospectively, these factors should be further investigated at the health centre level and at least properly accounted for in any modelling attempt. Mathematical models, still little developed on this topic (Irving et al., 2012a), could also help us to better understand the role of carriage and immunity in the epidemic dynamics.

This study relied on a unique dataset which provided a very precise picture of MM A spatio-temporal dynamics in Niger over seven years, and has already been used in published spatio-temporal analyses (Mainassara et al., 2010; Paireau et al., 2012). The cases were all biologically confirmed by CERMES laboratory, which allowed us to exclude misclassified infectious agents that give similar clinical signs of meningitis. Databases commonly used by most statistical studies on MM in the Belt (e.g. (Agier et al., 2013; Martiny and Chiapello, 2013; Sultan et al., 2005; Thomson et al., 2006; Yaka et al., 2008)) gather clinically-suspected cases of meningitis, and thus include a mixture of different *Nm* serogroups and other bacteria such as *S. pneumoniae* and *H. influenzae*. In Niger, over our study period, 40% of positive CSFs were infected by another agent that *Nm* A. Relying only on suspected cases would therefore introduce a large number of misclassified cases. If etiological confirmation by conventional PCR may have led to under-estimation of positive cases (Collard et al., 2013b), this should have affected the data in a spatially and temporally consistent way, as biological testing was performed with the same PCR assay by the same laboratory all along the study period. Our system may also suffer from underreporting from areas where performing a lumbar puncture and shipping the samples may represent logistical difficulties. We therefore excluded from the analyses the remote northern regions where population is very sparse and mainly nomadic. We can also consider that the potential variability in reporting rates has been taken into account through the explicit inclusion of overdispersion and spatial heterogeneity in our model. Besides, this surveillance system was extended to the whole country in 2002 (it was only effective in the capital city before) and might have been unsteady during the first months following its implementation. To reduce this potential temporal bias, we started our analyses in 2004, being confident that the system had thus reached a stable state. Finally, like in many other settings, the population affected by meningitis may not be entirely covered by the surveillance system. However, we can reasonably assume that most meningitis cases, because of their severity, end up reaching the health centres, with or without prior self-treatment or consultation of a tradi-practitioner (Hayden et al., 2013). Moreover, social and

spatial disparities in care-seeking behaviours are probably reduced by free healthcare offered to all people suffering from meningitis in Niger. For all the reasons above, we are thus confident that the surveillance system is representative enough and that underreporting did not substantially affect the validity of our results, which are more likely to reflect the true underlying risk factors than the spatial disparities in the surveillance system efficiency.

To conclude, this study brings new insights into the epidemiology of meningitis in the Belt and allowed us to disentangle the climatic and non-climatic risk factors that play a role in the spatio-temporal variations of annual incidence at the health centre level. Besides, in the light of our results, a potential predictive model could rely on factors such as early cases in an area and its neighbours and early climatic conditions, provided their predictive value is evaluated. This could aid the development of an early warning system at the beginning of the meningitis season, following other recent attempts (Agier et al., 2012). Despite new hope brought by the introduction of a meningococcal A conjugate vaccine (Caini et al., 2013), the ways in which the meningococcus will adapt to this changing situation are unknown and other serogroups such as W and X might replace A as the dominant serogroup. Such modelling could thus be tested on these serogroups, which would likely be influenced by most of the identified risk factors due to similar ways of transmission and invasion, and applied in other sub-Saharan countries sharing these peculiar epidemiological and climatic features.

4.2.6 Acknowkledgments

We thank all the doctors and health staff who took part in the surveillance system, the Nigerien Ministry of Health, the DSRE, the General Directors of CERMES, and all the CERMES staff from the Biology and Epidemiology Units, with many thanks to Noémie Phulpin, Oumarou Alto and Florian Girond for health map and database development. We also thank the MERIT community and in particular the MAMEMA group for helpful discussions.

4.2.7 Supporting information

- **Text S1. Explanations on the computation of climate and aerosol covariates based on the seasonal cycles shown in Figure 11**

The study region has a semi-arid tropical climate, characterized by two main seasons: a rainy season from June to September and a long dry season that can be subdivided into a hot season (October to mid-November), a cooler season (end of November to February) and a very hot season (March to May). The seasons are caused by the annual north-south movement of the intertropical convergence zone: during the wet season, rains are brought by the monsoon winds blowing from the southwest whereas the dry and dust-laden Harmattan winds blow from the Sahara during the dry season. As we were interested in how the climate of a given year or season can influence the annual epidemic magnitude, we calculated multi-monthly means of each climatic variable to include in the model, averaged over periods relevant to the meningitis season or the seasonal cycles of each climatic variable, both for each health centre catchment area and for the whole study region. First, each climatic variable was averaged over the broad meningitis season (November to June) represented on Figure 11 by a horizontal dotted line at the top of each panel. In addition, sub-periods within the meningitis season were chosen according to the seasonal cycles of each climatic variable. These periods are represented by grey shading on Figure 11 and were chosen as follows. For temperature, two key periods were identified: December-February (cooler season) and March-June (very hot season). For relative humidity, two key periods were identified: November-January (first half of the very dry season) and February-April (second half of the very dry season). For precipitation, two key periods were identified: March or March-April (early rainfalls), and May-June (very beginning of the rainy season). For the last three variables, zonal wind component (U), meridional wind component (V) and AAI, two key periods were identified: November-December (first half of the Harmattan season) and January-March (second half of the Harmattan season). After March, the aerosols rise into the atmosphere and the AAI is no longer representative of the dust at the surface (Agier et al., 2013).The months of April/May represent a transition period between the Harmattan and the monsoon regimes.

- **Text S2. Model description**

Basic modelling framework. The modelling approach we adopted was a negative binomial generalized linear mixed model (GLMM). GLMMs combine the properties of two statistical frameworks, linear mixed models (which incorporate random effects on the linear predictor scale) and generalized linear models (which handle non-normal data by using link functions and exponential family) (Bolker et al., 2009). Let Yit denote the number of observed MM A cases in HCCA i (i = 1,…,669) and year t (t = 1,…,7). We assumed that the counts Y_{it} followed a negative binomial distribution with an unknown scale parameter κ and mean $\mu_{it}=\lambda_{it}E_{it}$, where E_{it} was the expected number of cases in HCCA i and year t (calculated as the population of HCCA i and year t multiplied by the overall MM A incidence rate for the whole dataset) and λ_{it} was the unknown relative risk for HCCA i and year t. We specified a log-linear model for the relative risks as a function of covariates and appropriate spatio-temporal random effects.

We included random effects at the HCCA-level (spatial random effects) and the year level (temporal random effects) to account for unknown or unmeasured risk factors by introducing an extra source of variability into the model. The HCCA-level random effects V_i captured the influence of factors that were specific to each area and that made observations from the same HCCA more likely to be alike (e.g. quality of local health services or local behavioural practices). Similarly, we included yearly random intercepts φ_t to adjust on factors that influenced the overall annual epidemic risk (e.g. arrival of a new strain or waning herd immunity) and made observations from the same year more likely to be alike. We also tested a spatio-temporal interaction term θ_{it} (observation-level random effects). Alternative sub-models were tested in R software within the frequentist framework, estimating parameters by maximum likelihood, and compared using Akaike Information Criterion (AIC) to determine the hierarchical structure that led to the best balance between goodness of fit and complexity. The resulting AICs are given in Table 5 below. The model with the lowest AIC included the spatial and temporal random effects.

Afterwards, we used exploratory univariate analyses to identify covariates X_k significantly associated with MM A incidence at 5% level by likelihood ratio test. We then performed a forward stepwise selection procedure based on AIC, manually incorporating the selected covariates, until no additional covariate improved the model's AIC. We checked interactions and collinearity between covariates.

Table 5. AICs and components of submodels(α is the overall intercept).

Submodel	AIC	Model for log(λ_{it})
1	6859.1	α
2	6760.5	$\alpha + V_i$
3	6594.4	$\alpha + \varphi_t$
4	6350.2	$\alpha + V_i + \varphi_t$
5	6350.0	$\alpha + V_i + \varphi_t + \theta_{it}$
6	5949.1	$\alpha + V_i + \varphi_t + \sum \beta_k X_{k\,it}$

Bayesian formulation and implementation. Finally, the best model was estimated in a Bayesian framework, which leads to more robust estimates when the geographical level is small and the disease rare (Elliott et al., 2000b) and allowed us to further include spatial and temporal correlation structures within prior distributions (Lawson, 2006). Within this framework, we thus decomposed the HCCA-level random effect into two components, following the model proposed by Besag et al (1991), known as the convolution BYM (Besag, York and Mollié) model. To the previous unstructured spatial random part V_i, we added a second component, which captured the influence of spatially correlated effects U_i that made observations which occurred closer together in space more likely to be alike (e.g. other environmental effects). Similarly, we also tested structured temporal random effects θ_t (as random walk of order 1). These structured temporal effects did not improve the model's Deviance Information Criterion (DIC), but the BYM formulation lowered the DIC of 17 units compared to the model with a single unstructured spatial component. The final formulation of our Bayesian GLMM was then:

$$Y_{it} \sim NegBin(\mu_{it} = \lambda_{it} E_{it}, \kappa) \quad i = 1,...669, t = 1,...,7$$

$$\log(\mu_{it}) = \log(E_{it}) + \log(\lambda_{it}) = \log(E_{it}) + \alpha + \sum_k \beta_k X_{k\,it} + U_i + V_i + \varphi_t$$

$$\alpha \sim U(-\infty, +\infty)$$

$$\beta_k \sim N(0, 10^5)$$

$$U_i \sim CAR(W, \sigma_u^2)$$

$$V_i \sim N(0, \sigma_v^2)$$

$$\varphi_t \sim N(0, \sigma_\varphi^2)$$

$$\tau_u = \frac{1}{\sigma_u^2},\ \tau_v = \frac{1}{\sigma_v^2},\ \tau_\varphi = \frac{1}{\sigma_\varphi^2} \sim Ga(0.5, 0.0005)$$

$$\log(\kappa) \sim N(0, 10^4)$$

The term α was the overall intercept. The X_k represented the spatio-temporal covariates and the β_k the associated regression coefficients. The spatially and temporally unstructured random effects were assigned normal priors. The spatially structured random effects were assigned a conditional autoregressive (CAR) model prior, as follows:

$$U_i \left| U_{j,j\neq i} \sim N(u_i, \sigma_i^2) \right., \; u_i = \frac{\sum_j w_{ij} U_j}{\sum_j w_{ij}}, \; \sigma_i^2 = \frac{\sigma_u^2}{\sum_j w_{ij}}$$

where the weights w_{ij} reflected the spatial proximity of HCCA *i* and *j*. We considered an adjacency neighbourhood structure where $w_{ij} = 1$ if HCCAs *i* and *j* shared a common boundary and $w_{ij} = 0$ otherwise. Only first order neighbours were considered since a previous analysis showed that the median size of spatial clusters was of two neighbouring HCCAs (Paireau et al., 2012). This CAR model implied that each U_i conditional on the neighbouring U_j followed a normal distribution with mean equal to the average of neighbouring U_j and variance inversely proportional to the number of neighbours $n_i = \Sigma_j w_{ij}$. As the CAR model formulated above was improper, a uniform flat prior for the intercept α was specified and a sum-to-zero constraint was imposed on the U_i (Best et al., 1999). The relative contribution of spatial *vs* unstructured heterogeneity was given by the spatial fraction, defined as the marginal variance of the spatial effects divided by the sum of this variance with the marginal variance of the unstructured random effects. Because we wanted the observations, not the priors, to drive the conclusions, we chose vague priors. We chose diffuse Normal priors with mean 0 and precision $1x10^{-5}$ for the regression coefficients β_k. Gamma hyperprior distributions with shape parameters 0.5 and inverse scale parameters 0.0005 were specified for the inverse variances (precisions) of the spatial and temporal random effects, following (Kelsall and Wakefield, 1999). We used a Normal prior with mean 0 and precision $1x10^{-4}$ for the log scale parameter of the negative binomial distribution.

The model was fitted in the Bayesian framework using Markov Chain Monte Carlo (MCMC) simulation methods implemented in WinBUGS software. Because models must be completely specified by the user, WinBUGS may not be viewed by some as being as user-friendly as other statistical software packages, but having to specify a model in WinBUGS insures a basic understanding of underlying processes that may not accompany use of many common statistical software packages. Model code is available from the corresponding author. We standardized the relevant covariates to zero mean and unit variance, to aid MCMC convergence. Two parallel MCMC chains were run starting from

different initial values. Convergence was assessed by visual examination of time-series plots and calculation of Gelman&Rubin diagnostic test (Gelman and Rubin, 1992). On this basis, each chain was run for 200000 iterations, discarding the first 25000 samples of each simulation as burn-in, with a thinning of 5 (to reduce autocorrelation). Posterior estimates were based on pooling the 2x35000 samples, giving Monte Carlo standard errors of less than 5% of the posterior standard deviation for all parameters, as usually recommended (Roberts, 1996). For epidemiological interpretation, we exponentiated the regression coefficients ($exp(\beta_k)$) to represent the incidence rate ratios (IRRs) associated with a unit increase in exposure (i.e. the incidence rate for a given value (respectively category) of a continuous (resp. categorical) exposure variable, divided by the incidence rate for that exposure value (resp. category) minus one unit (resp. level)), and calculated their 95% credible intervals (CIs). We used a similar model formulation for the second model over Tahoua subset and followed the exact same procedure as described above. The only difference was the inclusion of vaccination data (described in the main Methods section) in the covariates selection process.

5 Modèle spatio-temporel prédictif

Dans ce chapitre, nous présentons les développements en cours concernant l'élaboration d'un modèle prédictif des épidémies de méningite au Niger. Encouragés par les résultats du modèle spatio-temporel explicatif, notre objectif est ici de développer un système d'alerte précoce pour aider en temps réel les autorités sanitaires à la prise de décision pour le contrôle des épidémies. Les résultats sont préliminaires, certaines analyses devant encore être approfondies, comme cela est discuté dans la dernière partie du chapitre.

5.1 Introduction

- **Contexte**

Suite à l'introduction récente d'un vaccin conjugué contre le méningocoque A, l'épidémiologie du méningocoque à travers l'Afrique subsaharienne est indéniablement appelée à évoluer, avec le recul du principal sérogroupe responsable des épidémies (OMS, 2013). Cependant, cela ne signifie pas que cette région du monde sera totalement libérée de la méningite à méningocoque, puisque d'autres sérogroupes tels que le W et le X, non ciblés par l'actuel vaccin conjugué monovalent, ont aussi un potentiel à causer des épidémies (Boisier et al., 2007; Decosas and Koama, 2002). De plus, il n'est pas exclu que le sérogroupe A réapparaisse, selon la durée de protection du vaccin conjugué et l'efficacité des stratégies de vaccination qui seront adoptées après les campagnes de masse pour maintenir un niveau de protection suffisant dans la population. Par conséquent, il reste nécessaire d'améliorer les stratégies de vaccination réactive recommandées par l'OMS, qui étaient en œuvre avant l'introduction du vaccin conjugué et qui continuent à être appliquées dans les pays de la ceinture lorsqu'une épidémie est détectée.

Rappelons brièvement les principes de cette stratégie réactive (OMS, 2000). La surveillance des cas suspects de méningite (définis sur la base d'un diagnostic clinique, cf. 2.1.4) est réalisée à l'échelle des districts, par semaine. Les épidémies (définies par une incidence annuelle > 100 cas/100 000 habitants) sont détectées en utilisant des seuils d'incidence hebdomadaire. Deux seuils ont été définis, un seuil d'alerte et un seuil épidémique, qui appellent des actions différentes (Figure 2). Le seuil d'alerte (> 5 cas/100 000 habitants dans les districts > 30 000 habitants) permet au pays de commencer à se préparer en cas d'épidémie. Une fois seulement que le seuil épidémique a été franchi (> 10 ou 15 cas/100 000 habitants selon les situations, dans les districts > 30 000 habitants), le pays peut mettre en œuvre la vaccination de masse dans le district, distribuer

les traitements adaptés et informer la population. Pour des districts de moins de 30 000 habitants, ces seuils sont définis non plus en termes d'incidence, mais en nombre de cas bruts, afin d'éviter les fluctuations importantes de l'incidence dues à la petite taille de population (OMS, 2000). Un Groupe International de Coordination pour l'approvisionnement en vaccin méningococcique (GIC) a été créé pour gérer, au niveau de l'ensemble des pays subsahariens, le stock de vaccins polyosidiques disponibles. Chaque pays peut commander des vaccins au GIC une fois que l'épidémie est détectée (dépassement du seuil épidémique) et l'étiologie confirmée en laboratoire. Or, le temps de prendre la décision de vacciner, recevoir les vaccins et organiser la campagne, la vaccination arrive souvent après le pic naturel de l'épidémie et ne permet de prévenir qu'une trop faible proportion des cas théoriquement évitables (Cuevas et al., 2007; Kaninda et al., 2000; Woods et al., 2000). L'OMS, conscient des limites de cette stratégie, est donc demandeur auprès des scientifiques de nouveaux modèles statistiques qui permettraient de donner l'alerte de façon plus précoce et ainsi de lancer des campagnes de vaccination suffisamment tôt pour être efficaces (Health and Climate Foundation, 2010). La stratégie actuelle, qui ne s'appuie que sur les données de surveillance de la méningite, pourrait éventuellement tirer parti de l'inclusion dans les modèles statistiques de données sur les facteurs de risque potentiels.

- **Études précédentes**

Quelques articles récents ont tenté de développer de tels modèles statistiques prédictifs. Stanton et al. (2013) comparent ainsi les performances de quatre modèles différents développés sur les données de notification du Niger entre 1986 et 2007. Ces modèles sont basés sur des incidences hebdomadaires à l'échelle des districts, pour se conformer à l'échelle de surveillance actuellement utilisée. La modélisation n'inclut aucun facteur de risque « extérieur » et s'appuie essentiellement sur la saisonnalité des cas, leur dépendance spatiale (interaction avec les districts voisins) et leur dépendance temporelle (incidence des semaines précédentes). Les modèles s'intéressent à la prédiction du dépassement du seuil épidémique hebdomadaire défini par l'OMS, une ou plusieurs semaines à l'avance. Concernant la prédiction que le seuil épidémique sera dépassé dans 3 semaines exactement, le meilleur modèle, par ailleurs publié seul (Agier et al., 2012), a une sensibilité de 62,4 %, une spécificité de 98,8 %, une valeur prédictive positive (VPP) de 62,1 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 98,8 %. Concernant la prédiction que le seuil épidémique sera dépassé dans l'année, le meilleur modèle a une sensibilité de

70,6 %, une spécificité de 79,3 %, une VPP de 57,9 % et une VPN de 87,0 %, avec un délai médian de 2 semaines entre la prédiction et le dépassement du seuil. Une autre publication récente (Pérez García-Pando et al., 2014) a développé un modèle qui s'intéresse à l'estimation, en début de saison sèche, du risque de survenue d'une épidémie. Le modèle utilise également les données de notification du Niger sur la période 1986-2006, à l'échelle des districts et du pays. La prédiction concerne le dépassement d'un seuil d'incidence cumulée (> 100/100 000) sur les mois de janvier à mai. La modélisation s'appuie sur l'incidence précoce (en décembre), la densité de population et les conditions climatiques précoces (vent, humidité, température et aérosols de septembre à décembre). Les résultats pour le meilleur modèle à l'échelle des districts (respectivement du pays) indiquent une sensibilité de 56,7 % (80,0 %), une spécificité de 85,8 % (87,0 %), une VPP de 47,8 % et une VPN de 89,7 %. Il faut signaler enfin une publication de Yaka et al. (2008) qui ont étudié la performance d'un modèle prédictif de l'incidence annuelle à l'échelle d'un pays (Niger et Burkina Faso) de 1968 à 2005, en s'appuyant sur les conditions climatiques précoces en novembre et décembre. Les prédictions pour le Niger (respectivement le Burkina Faso) ont une sensibilité de 83 % (74 %) et une VPP de 53 % (50 %). Aucun des modèles cités précédemment n'a évalué l'impact sanitaire qu'aurait une intervention vaccinale basée sur leurs prédictions.

Dans le chapitre précédent (Article II), nous avons montré qu'à l'échelle des aires de santé, la présence de cas précoces avant fin décembre, l'effet du climat (humidité) dès le mois de novembre et la présence de cas dans les aires voisines étaient des facteurs importants pour expliquer l'incidence annuelle de la méningite A dans les aires de santé. De plus, nous avons montré dans l'Article I que l'utilisation de l'échelle des aires de santé pourrait éventuellement permettre une détection des épidémies plus précoce que l'échelle des districts. Au vu de ses résultats, il semble donc qu'un modèle prédictif pourrait être développé à l'échelle des aires de santé, basé sur les caractéristiques précoces des épidémies (dans l'aire de santé, dans ses voisines et dans le pays) et sur les conditions climatiques précoces. Ce modèle pourrait permettre de détecter plus précisément (hétérogénéité des zones touchées au sein d'un district) et plus précocement les épidémies et de mettre en œuvre une vaccination plus ciblée, donc potentiellement plus coût-efficace.

- **Objectifs**

Dans ce contexte, notre objectif est de développer un modèle pouvant estimer, à partir du moment où une aire dépasse un certain seuil d'alerte, le risque de survenue d'une

épidémie dans cette aire pendant la saison en cours, en fonction de facteurs de risque épidémiologiques et environnementaux. Le système d'alerte serait donc constitué de deux étapes : (i) détecter le dépassement du seuil d'alerte dans les aires de santé puis (ii) modéliser, pour les aires ayant dépassé ce seuil, la probabilité qu'elles progressent vers une épidémie (Figure 15). La finalité de ce travail est que les prédictions du modèle permettent de lancer, à bon escient et suffisamment tôt, une campagne de vaccination réactive, de façon à avoir un impact significatif sur le nombre de cas évités.

Pour constituer un système d'alerte précoce opérationnel, ce modèle doit non seulement fournir une prédiction précise et suffisamment à l'avance, mais également être adapté aux conditions locales et facilement utilisable en temps réel par les décideurs locaux eux-mêmes (Myers et al., 2000; OMS, 1998). Ce dernier critère a des conséquences sur le choix des données épidémiologiques à utiliser et du type de modèle statistique à développer.

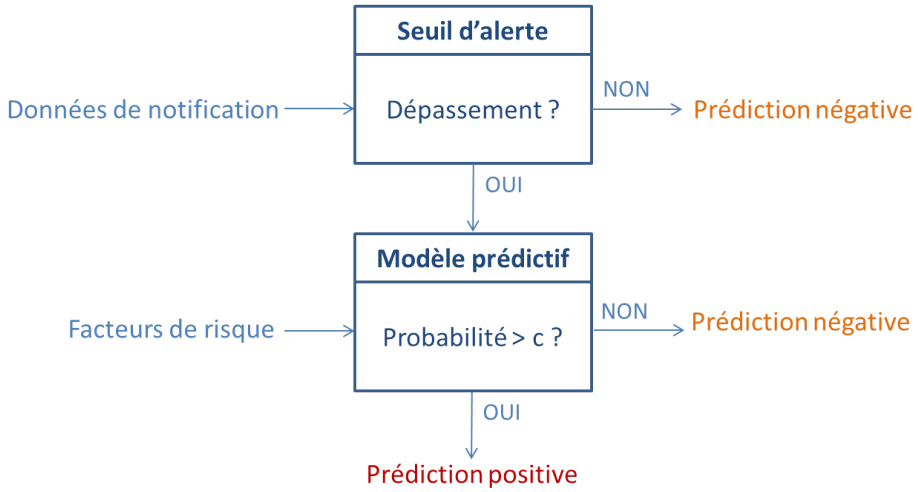


Figure 15. Schématisation du système d'alerte précoce.

5.2 Données

- **Cas suspects de méningite**

Pour développer ce modèle, nous avons choisi d'utiliser les données de cas suspects notifiés (définition de cas indiquée au 2.1.4), plutôt que les données de cas confirmés biologiquement que nous avions utilisées jusqu'ici. La raison est simple : la confirmation des cas requiert plusieurs semaines, le temps que le LCR soit acheminé au CERMES et que

les analyses de laboratoire y soient réalisées. Cette base de données n'est donc pas idéale pour un système d'alerte précoce. Les données de cas notifiés sont, elles, transmises chaque semaine au niveau central et permettent donc une surveillance quasiment en temps réel. De plus, ces données sont celles utilisées en routine par le MSP et l'OMS dans tous les pays de la ceinture pour détecter les alertes et les épidémies sur la base des seuils d'incidence hebdomadaires précédemment décrits. Malgré la valeur incontestée du système de surveillance microbiologique développé au Niger et la faible spécificité de la définition des cas suspects, nous faisons ici un choix pragmatique et pérenne en privilégiant les cas suspects. Nous nous inscrivons dans le système de surveillance actuellement mis en place dans les pays de la ceinture, adapté aux capacités locales limitées en termes d'analyses microbiologiques de routine. La confirmation biologique des cas en début d'épidémie reste indispensable pour décider du type de vaccin à utiliser.

Au Niger, ces données de cas suspects sont collectées par un réseau national coordonné par la Direction de la Surveillance et la Riposte aux Épidémies (DSRE) rattachée au MSP (Figure 5). Le recueil se fait suivant une remontée de l'information du niveau local au niveau national : les cas suspects sont notifiés chaque semaine par les centres de santé aux districts sanitaires, qui compilent les données et les transmettent sous forme agrégée aux Directions Régionales de Santé Publique, qui elles-mêmes les transmettent à la DSRE. Pour ces travaux de thèse, nous souhaitions réaliser l'analyse à une échelle spatiale plus fine que les districts, celles des aires de santé. Dans le cadre de ce projet, les équipes du CERMES ont donc collecté rétrospectivement sur le terrain, auprès de chaque district, les notifications originales par centre de santé, avant qu'elles n'aient été agrégées. Des analyses préliminaires nous ont conduits à sélectionner trois régions du Niger (Tahoua, Dosso et Tillabéry) pour la complétude de leurs registres (cf. Figure 6 pour situer ces régions). La période de l'étude couvre les années 2004 à 2011.

- **Facteurs de risque**

Plusieurs types de facteurs de risque sont inclus dans les analyses. Tout d'abord, comme dans le modèle explicatif, des variables purement spatiales, caractéristiques de chaque aire de santé d'un point de vue démographique, géographique ou environnemental, sont étudiées : densité de population, présence d'une route, distance à la route la plus proche, présence d'une frontière, pays frontalier, distance à la frontière la plus proche, altitude, couverture végétale et distance moyenne au centre de santé. Les sources de chacune de ces données ont été indiquées au 4.2.3 et ne sont donc pas détaillées ici.

Différents effets de voisinage sont ensuite inclus : nombre de cas total ou maximal dans les aires de santé voisines, incidence totale ou maximale dans les aires voisines, nombre et pourcentage d'aires voisines ayant notifié au moins un cas suspect. Ces interactions spatio-temporelles sont calculées sur la semaine où chaque aire de santé est en alerte, sur les deux semaines précédant l'alerte et sur la période courant du début de la saison (novembre) à la semaine de l'alerte.

Des covariables représentant l'histoire épidémiologique récente de chaque aire de santé (nombre de cas, incidence, dépassement du seuil d'alerte et épidémie localisée l'année précédente) sont également prises en compte.

L'impact des conditions climatiques dans l'aire de santé (température, humidité relative, hauteur de pluies, force et direction du vent, indice d'aérosol) est étudié la semaine de l'alerte et sur les deux semaines précédant l'alerte. Les sources de ces données ont été indiquées dans le chapitre précédent au 4.2.3. En outre, le dernier jour de pluie de la saison des pluies précédente est calculé, pour tester si le risque épidémique augmente avec un démarrage plus précoce de la saison sèche. Ces variables climatiques sont calculées à l'échelle des aires de santé et à l'échelle de la zone d'étude.

Enfin, des variables purement temporelles, représentant le niveau de risque global annuel à l'échelle de toute la zone d'étude, sont incluses dans l'analyse, en s'appuyant sur les résultats de l'Article II qui montrent que l'incidence annuelle à l'échelle du pays augmente avec l'incidence précoce et le nombre d'aires ayant des cas précoces (Figure 13). Ces variables précoces sont calculées sur les mois de novembre et décembre (début de la saison sèche) : nombre de cas précoces, incidence précoce et nombre d'aires ayant au moins un cas précoce.

5.3 Méthodes

Le modèle développé est un modèle de régression logistique, qui estime la probabilité de survenue d'une épidémie localisée parmi les aires ayant dépassé le seuil d'alerte, en fonction de facteurs de risque épidémiologiques et environnementaux. Une aire entre donc dans le modèle si elle dépasse un certain seuil d'alerte à définir.

- **Définition des épidémies localisées**

Il est nécessaire dans un premier temps de définir ce qui constitue une épidémie localisée, l'événement qui est prédit par le modèle. De façon générale, une épidémie peut se définir comme la survenue d'un nombre de cas plus élevé que le nombre attendu dans une région donnée sur une période de temps donnée (CDC, 2013). Il faut donc définir l'échelle spatiale, l'échelle temporelle et ce qui est considéré comme « un nombre de cas plus élevé que le nombre attendu ». Dans cette étude, l'échelle spatiale à laquelle est définie une épidémie localisée est l'aire de santé, zone qui regroupe les villages rattachés à un même centre de santé. L'échelle temporelle d'intérêt doit représenter la « saison de la méningite » au Niger. En effet, d'un point de vue de santé publique, l'important pour le pays est le poids saisonnier de la méningite, c'est-à-dire le nombre de cas cumulés causés par cette maladie au cours de la saison et qui pourraient potentiellement être évités par la vaccination. La Figure 16 montre les séries temporelles des cas notifiés au cours de chaque année épidémiologique (juillet à juin). Sur cette base, l'échelle temporelle sur laquelle est définie une épidémie localisée est la période novembre-juin, de façon à englober tous les cas d'une même saison épidémiologique.

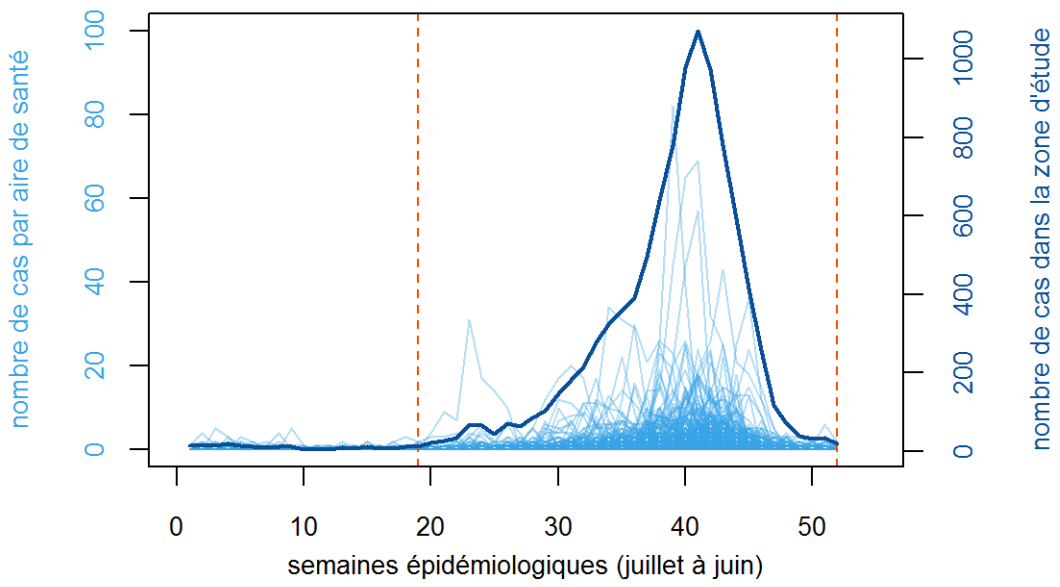


Figure 16. Séries temporelles des cas hebdomadaires par aire de santé (bleu clair) et dans la zone d'étude (bleu foncé). Les pointillés orange délimitent la période allant de début novembre à fin juin.

Enfin, ce qui constitue « un nombre de cas plus élevé que le nombre attendu » a été défini comme une incidence supérieure au 90ème percentile (≥ 60 cas/100 000 habitants) des

incidences sur la période d'étude, afin de sélectionner les événements exceptionnels d'incidence. En raison de populations très faibles dans certaines aires de santé, de telles incidences peuvent être atteintes pour un très petit nombre de cas. Or, l'ambition du modèle prédictif est de lancer une intervention qui aura un impact sur le nombre de cas évités. Un critère supplémentaire a donc été ajouté sur le nombre de cas : une épidémie localisée doit être constituée d'un nombre de cas supérieur au 90ème percentile (≥ 12 cas) des cas sur la période d'étude. Les épidémies localisées constituent ainsi les événements exceptionnels en termes à la fois d'incidence et de nombre de cas. Au final, une épidémie localisée est définie comme une aire de santé qui dépasse une incidence cumulée supérieure à 60/100 000 et un nombre de cas cumulé supérieur à 12 pendant les mois de novembre à juin.

- **Définition du seuil d'alerte**

Dans un deuxième temps, il est nécessaire de définir le seuil d'alerte à partir duquel une aire-année entrera dans le modèle prédictif. Le choix d'un seuil d'alerte précoce résulte toujours d'un compromis entre la spécificité des prédictions et le délai que ces prédictions peuvent fournir. Parmi les critères établis, le seuil d'alerte de notre système doit :

- avoir une grande sensibilité vis-à-vis de la détection d'épidémies localisées pour ne pas en « laisser passer » dès la première étape du système d'alerte (inclusion dans le modèle)
- être détecté suffisamment tôt dans la courbe épidémique, sachant qu'au moins 3 semaines sont nécessaires pour l'obtention des vaccins, la campagne de vaccination et le développement de l'immunité (Kaninda et al., 2000)
- avoir une bonne spécificité pour limiter le nombre de fausses alertes.

Plusieurs définitions du seuil d'alerte ont été testées, basées sur le nombre de cas hebdomadaires, l'incidence hebdomadaire, le nombre de cas cumulés ou l'incidence cumulée depuis le début de la saison (novembre). D'autres méthodes pourraient être testées pour détecter une alerte (Hay et al., 2002; Watkins et al., 2006) mais nous avons privilégié la simplicité. Parmi les seuils d'alerte détectés suffisamment tôt, pour lesquels au moins 50 % des cas surviennent trois semaines après leur détection (Table 6), celui qui a la meilleure spécificité (0,72) est le seuil de 2 cas cumulés depuis le début de la saison. Sa sensibilité est égale à 1 puisque les épidémies localisées sont constituées d'au moins 12 cas et en cumulent *a fortiori* 2 à un moment de la saison. Ainsi, il est spécifié qu'une aire-année entre dans le

modèle prédictif dès qu'elle dépasse un seuil d'alerte de 2 cas notifiés depuis le mois de novembre.

Table 6. Performance d'une sélection de seuils d'alerte à l'échelle des aires de santé.

Seuils	Cas après 3 semaines (%)	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Nombre de cas cumulés					
1	65,80	1	0,5909	0,1772	1
2	**53,91**	**1**	**0,7205**	**0,2397**	**1**
Incidence hebdomadaire					
1/100000	65,51	1	0,5909	0,1772	1
2/100000	63,95	1	0,5954	0,1788	1
3/100000	60,79	1	0,6128	0,1854	1
4/100000	52,73	1	0,6487	0,2005	1
Incidence cumulée					
2/100000	64,76	1	0,5915	0,1774	1
3/100000	63,35	1	0,5988	0,18	1
4/100000	59,81	1	0,6167	0,1869	1
5/100000	57,51	1	0,6319	0,1931	1
6/100000	55,06	1	0,6577	0,2047	1
7/100000	53,05	1	0,6785	0,2151	1
8/100000	51,15	1	0,6987	0,2262	1

- **Modèle statistique**

Là encore, le choix du modèle s'est fait sur des critères pragmatiques. Le modèle statistique doit être simple et rapide à estimer, pour que les acteurs locaux, et notamment les épidémiologistes du CERMES, puissent se l'approprier et l'utiliser. Nous nous sommes donc éloignés du modèle hiérarchique bayésien précédemment développé, les prédictions en temps réel n'étant pas réalisables en raison des méthodes MCMC coûteuses en temps de calcul et la spécification du modèle dans WinBUGS étant relativement compliquée pour des non spécialistes. Nous nous sommes tournés vers un modèle de régression logistique, de type modèle additif généralisé, estimé dans le cadre fréquentiste et implémenté dans le logiciel R. Le modèle sera jugé sur ses performances en termes de prédiction.

L'unité spatio-temporelle de base du modèle est l'aire-année. La variable Y à prédire vaut 1 si une aire-année fait une épidémie localisée, 0 sinon. Notons p_i la probabilité qu'une aire-année i fasse une épidémie ($Y_i = 1$). L'équation du prédicteur s'écrit :

$$\text{logit}(p_i) = \ln(\frac{p_i}{1-p_i}) = \alpha + \sum_k \beta_k X_{ki} + \gamma \cos(2\pi S_i / 52) + \delta \sin(2\pi S_i / 52)$$

où X_k représentent les covariables et α, β_k, γ et δ les paramètres à estimer. Suite aux résultats du modèle explicatif et d'une étude conduite à l'échelle des districts (Agier et al., 2013), nous supposons que le risque épidémique est différent selon que le seuil d'alerte est dépassé tôt ou tard dans la saison. La semaine S_i où le seuil d'alerte est dépassé est donc incluse dans le modèle, sous la forme de fonctions trigonométriques de période égale à 52 semaines pour prendre en compte la saisonnalité des méningites. Les covariables ayant une valeur *p* inférieure à 5 % (test du rapport de vraisemblance) dans l'analyse univariée sont incluses dans l'analyse multivariée. Une sélection pas-à-pas ascendante basée sur l'AIC est effectuée, en incluant manuellement les covariables sélectionnées jusqu'à ce qu'aucune covariable supplémentaire n'améliore le modèle.

- **Prédictions**

Pour évaluer les performances prédictives du modèle multivarié final, une validation croisée par blocs est réalisée. Le jeu de données est séparé aléatoirement en 10 échantillons de taille égale. Pour chaque échantillon *k* (ensemble de validation), les paramètres du modèle multivarié sont ré-estimés en utilisant les 9 autres échantillons (ensemble d'apprentissage) puis utilisés pour prédire la probabilité de survenue d'une épidémie localisée dans les aires de l'échantillon *k*. En pratique, les valeurs des coefficients du modèle seraient mises à jour après chaque année, et utilisées pour prédire les probabilités l'année suivante.

Pour convertir ces probabilités prédites en termes opérationnels, une valeur critique *c* est définie telle que, si la probabilité prédite est supérieure ou égale à *c*, la prédiction est considérée comme positive (survenue d'une épidémie localisée), négative sinon. Ensuite, pour une valeur de *c* donnée, sont comptabilisés les nombres de vrais positifs (VP), de faux positifs (FP), de vrais négatifs (VN) et de faux négatifs (FN) définis comme suit :

- **Vrai positifs :** aires qui font une épidémie (et qui ont *a fortiori* dépassé le seuil d'alerte) et pour lesquelles le modèle a bien fait une prédiction positive (probabilité ≥ *c*)
- **Faux positifs :** aires qui ne font pas d'épidémie alors qu'elles ont dépassé le seuil d'alerte et que le modèle a fait une prédiction positive (probabilité ≥ *c*)
- **Faux négatifs :** aires qui font une épidémie (et qui ont *a fortiori* dépassé le seuil d'alerte) alors que le modèle a fait une prédiction négative (probabilité < *c*)

- **Vrais négatifs :** aires qui ne font pas d'épidémie et qui, soit n'ont pas dépassé le seuil d'alerte, soit ont dépassé le seuil d'alerte mais pour lesquelles le modèle a fait une prédiction négative (probabilité < c).

C'est donc la performance globale du système d'alerte précoce représenté en Figure 15 qui est ainsi évaluée (combinaison du seuil d'alerte et du modèle prédictif d'épidémie pour les aires en alerte) puisque les vrais négatifs englobent également les aires qui n'ont pas fait d'alerte et ne sont donc pas entrées dans le modèle. Avec ces définitions, quatre mesures de la performance du système sont ensuite calculées pour différentes valeurs de c : la sensibilité (VP/(VP + FN)), la spécificité (VN/(VN + FP)), la valeur prédictive positive (VPP = VP/(VP + FP)) et la valeur prédictive négative (VPN = VN/(VN + FN)).

5.4 Résultats préliminaires

- **Description des données**

Dans la zone d'étude (régions de Dosso, Tahoua et Tillabéry) et sur la période 2004-2011, le nombre total de cas notifiés s'élève à 9 705, dont 9 546 (98,4 %) pendant les mois de novembre à juin. Sur les 1 939 aires-années ayant notifié des cas suspects, 655 (33,8 %) ont dépassé le seuil d'alerte et 157 (8,1 %) ont fait une épidémie localisée. Ces épidémies localisées représentent 70,2 % des cas notifiés.

- **Modèle multivarié**

Les résultats indiqués sont préliminaires, les analyses devant encore être approfondies. Le modèle multivarié qui ressort des analyses comprend quatre facteurs indépendamment associés au risque d'épidémie localisée, en plus de la semaine de l'alerte : la présence de cas dans les aires voisines la semaine de l'alerte ou la semaine précédente, le nombre d'aires ayant au moins un cas entre novembre et décembre sur la zone d'étude (facteur purement temporel), l'humidité dans l'aire de santé pendant la semaine de l'alerte, et la quantité de pluies tombées sur toute la zone d'étude entre octobre et décembre, après la saison des pluies (facteur purement temporel). Les odds ratio (OR) correspondants et leur intervalle de confiance (IC) sont présentés dans la Table 7.

Table 7. Résultats préliminaires du modèle logistique multivarié.

Variables	OR*	95 % IC†
Cas dans les aires voisines entre *S* et *S-1* (oui *vs* non)‡	1,86	(1,13–3,09)
Nombre d'aires ayant au moins un cas en novembre-décembre	1,25	(1,15–1,37)
Humidité relative dans l'aire en *S* (%)‡	0,93	(0,89–0,97)
Pluies dans la zone d'étude en octobre-décembre (mm)	0,82	(0,78–0,87)

* OR : odds ratio
† IC : intervalle de confiance
‡ *S* : semaine de l'alerte

- **Prédictions**

Les performances du système d'alerte vis-à-vis de la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN des prédictions, pour différentes valeurs de la probabilité critique c, sont présentées dans la Table 8.

Table 8. Performances du système d'alerte précoce pour différentes valeurs de *c*.

c	VP	FP	FN	VN	sensibilité	spécificité	VPP	VPN
0,1	146	245	11	1537	0,930	0,863	0,373	0,993
0,2	130	157	27	1625	0,828	0,912	0,453	0,984
0,3	111	115	46	1667	0,707	0,935	0,491	0,973
0,4	91	71	66	1711	0,580	0,960	0,562	0,963
0,5	65	47	92	1735	0,414	0,974	0,580	0,950
0,6	49	24	108	1758	0,312	0,987	0,671	0,942
0,7	22	8	135	1774	0,140	0,996	0,733	0,929

Par exemple, pour une probabilité critique $c = 0{,}4$, la proportion d'épidémies correctement prédites est de 58,0 % (sensibilité), la proportion de non-épidémies correctement prédites est de 96,0 % (spécificité) ; sur toutes les prédictions positives, 56,2 % font bien une épidémie (VPP) et sur toutes les prédictions négatives, 96,3 % ne font pas d'épidémie (VPN). L'importance relative de ces quatre mesures de performance, et par conséquent le choix de c, dépendra du contexte et des priorités de santé publique, comme cela est discuté ci-dessous.

5.5 Discussion

Dans ce chapitre, nous avons présenté les travaux visant à élaborer un système d'alerte précoce qui permettrait, dès qu'une aire dépasse un certain seuil d'alerte, d'estimer

sa probabilité de progresser vers une épidémie localisée pendant la saison en cours, en fonction de divers facteurs de risque. Les résultats préliminaires indiquent que la progression vers une épidémie localisée peut être modélisée en fonction de la semaine de l'alerte, du climat (humidité et pluies), des effets de voisinage et de l'expansion géographique précoce des cas.

La performance du système d'alerte est évaluée vis-à-vis de sa sensibilité, sa spécificité, sa VPP et sa VPN, en fonction d'une probabilité critique *c* au-delà de laquelle est définie une prédiction positive. L'augmentation de la sensibilité entraînant une baisse de la spécificité et inversement, le choix de *c* requiert un compromis. L'importance relative de ces quatre mesures de performance dépend du contexte et des priorités de santé publique. Ainsi, on peut vouloir privilégier la sensibilité et la VPN, pour s'assurer que toutes les épidémies seront bien détectées et que la proportion de faux négatifs sera faible, ou bien la spécificité et la VPP, pour éviter de gaspiller des ressources limitées et de délivrer des vaccins dans des aires « faux positifs » qui n'en avaient pas réellement besoin. Ce choix relève des autorités de santé publique plus que des scientifiques, c'est pourquoi nous avons choisi de rapporter ici toutes les possibilités.

À première vue, ce modèle à l'échelle des aires de santé se situe au même niveau de performance que les modèles publiés à l'échelle des districts, en matière de sensibilité, spécificité, VPP et VPN (Agier et al., 2012; Pérez García-Pando et al., 2014; Stanton et al., 2013). Bien qu'il faille rester prudent sur la comparaison car ces modèles ne s'intéressent pas aux mêmes résultats ou aux mêmes conditions, cela montre qu'on peut espérer obtenir des résultats au moins aussi bons, à une échelle spatiale plus fine, avec par conséquent une réponse potentiellement plus adaptée, plus ciblée, et donc plus efficace.

Le temps gagné dans la réponse grâce à ce seuil d'alerte très bas et défini à l'échelle des aires de santé, à comparer au seuil d'incidence hebdomadaire défini à l'échelle des districts, pourrait également faire une vraie différence dans l'impact d'une campagne de vaccination sur le nombre de cas évités. En effet, dans une stratégie de vaccination réactive, l'un des paramètres clés est le délai entre la détection du seuil et le pic épidémique, pour laisser suffisamment de temps à la mise en place de la campagne de vaccination. Deux études au Ghana et au Togo ont montré que chaque semaine de retard dans la vaccination résulte en une diminution de 3 à 8 % du nombre de cas évitables (Kaninda et al., 2000; Woods et al., 2000). C'est un argument important pour donner la priorité à un système qui augmente le temps disponible pour mettre en place la réponse à l'épidémie. Le seuil d'alerte choisi ici est donc volontairement très sensible de façon à être détecté le plus tôt possible

dans la courbe épidémique d'une épidémie localisée. Le modèle de régression logistique intervient ensuite pour améliorer la spécificité du système, puisqu'un grand nombre de faux positifs, dus à un système trop peu spécifique, gaspillerait des ressources déjà limitées.

La finalité du système d'alerte précoce est de lancer, à bon escient et suffisamment tôt, une campagne de vaccination réactive, de façon à avoir un impact significatif sur le nombre de cas évités. Pour compléter l'évaluation de la performance de ce modèle et communiquer sur des résultats concrets en termes de santé publique, il nous faudra donc ensuite mesurer l'impact sanitaire et économique qu'aurait une intervention basée sur ses prédictions. Ainsi, il sera intéressant de calculer notamment : (i) le nombre de cas évitables si les autorités lançaient une intervention suite aux prédictions du modèle, en prenant en compte le délai pour que la vaccination soit effective, la couverture vaccinale et l'efficacité du vaccin, (ii) le nombre total de doses de vaccin distribuées et le nombre de doses distribuées « à tort » (i.e. alors qu'il n'y a finalement pas d'épidémie localisée). Puisque le risque épidémique dans une aire dépend aussi de la situation des aires voisines, ces calculs pourront être faits en considérant plusieurs stratégies vaccinales différentes, telles que la vaccination de l'aire en alerte uniquement, la vaccination de l'aire en alerte et de ses aires voisines ou la vaccination de tout le district où se situe l'aire en alerte. Il serait également intéressant de faire le même exercice de modélisation mais en se situant cette fois à l'échelle des districts, de façon à comparer les performances et l'impact de ce modèle « district » avec le modèle « aire de santé » d'une part, et avec les modèles déjà publiés à l'échelle des districts d'autre part.

Même s'il est trop tôt à ce stade pour formuler des recommandations opérationnelles aux autorités sanitaires sur la base de ce modèle, il nous semble d'ores et déjà raisonnable d'encourager une surveillance à l'échelle des aires de santé, ce qui nécessiterait un effort minimal (non agrégation par les districts des données transmises par les centres de santé) pour des résultats prometteurs comme le montrent ces résultats préliminaires. Une étude descriptive menée au Burkina Faso a également montré l'importance d'utiliser l'échelle des centres de santé pour identifier précisément les populations concernées par une épidémie (Tall et al., 2012).

Nous avons insisté plus haut sur l'importance de la disponibilité des données en temps réel dans le choix des données de surveillance pour un système opérationnel. Cela est valable aussi pour les données sur les facteurs de risque inclus dans le modèle, et notamment les données climatiques. Au Niger, plusieurs stations météorologiques, réparties sur le territoire, donnent en temps réel les informations sur l'humidité, la

température, les pluies, etc. Pour transformer ces données à l'échelle des aires de santé, il est nécessaire d'appliquer des modèles d'interpolation spatiale adaptés. Nous n'avons pas pu obtenir de telles données interpolées et avons donc utilisé à la place des données issues de réanalyses climatiques (cf. 4.2.3) qui ne sont pas disponibles en temps réel. Pour parfaire le modèle, il faudra donc travailler avec les météorologues locaux pour se baser sur leurs données et modèles d'interpolation. On pourra aussi éventuellement comparer les performances prédictives du modèle global avec celles d'un modèle qui n'inclurait pas de facteurs climatiques.

Enfin, signalons que si les autorités sanitaires souhaitent redéfinir une épidémie localisée en fonction de leurs propres critères, notamment si les niveaux d'incidence sont amenés à évoluer avec l'éventuel remplacement du méningocoque A par d'autres sérogroupe suite à l'introduction du vaccin conjugué, ce système d'alerte précoce est facilement adaptable à toute redéfinition. Par ailleurs, ce type de modélisation pourrait être appliqué et réajusté à d'autres pays de la ceinture pour évaluer si les résultats sont reproductibles sur d'autres données et dans d'autres contextes épidémiques (validation externe).

En conclusion, ce travail propose une base solide pour faire avancer la recherche sur la prédiction des épidémies et une piste de travail intéressante pour le développement d'un système d'alerte précoce en Afrique subsaharienne. La transition d'un travail de recherche vers un outil de décision opérationnel peut s'avérer délicate (Cox and Abeku, 2007) mais ce type de modèle peut permettre, dans un premier temps, de développer et d'évaluer des stratégies de santé publique alternatives.

6 Conclusions

Dans ce dernier chapitre, nous concluons la thèse en synthétisant les principaux résultats obtenus, en formulant des recommandations de santé publique sur la base de ses résultats, puis en proposant des perspectives de recherche pour continuer à améliorer la compréhension et la prévention des épidémies de méningite à méningocoque en Afrique subsaharienne.

6.1 Synthèse des travaux

- **Travaux sur l'analyse des agrégats spatio-temporels**

Pour répondre au premier objectif de la thèse, le chapitre 3 (Article I) s'est intéressé à l'analyse de la distribution spatio-temporelle des cas confirmés de méningite à méningocoque au Niger de 2003 à 2009, à l'échelle spatiale des aires de santé. Sur chaque année de la période d'étude, deux méthodes de détection d'agrégats spatiaux ont été appliquées conjointement, basées respectivement sur un test local d'autocorrélation spatiale et un algorithme de scan spatial. Cette dernière méthode a également permis de détecter les agrégats spatio-temporels (définis sur une semaine au maximum) au cours de chaque année épidémiologique. Enfin, les délais de détection des seuils épidémiques à l'échelle des districts ont été comparés avec une détection faite à l'échelle des aires de santé. Quatre enseignements principaux peuvent être tirés de ces analyses :

1. L'échelle d'organisation des structures spatiales détectées dans la distribution des cas est relativement faible : les agrégats concernent en médiane 2 aires de santé voisines, soit environ 10 % de la superficie d'un district. Cela démontre une forte hétérogénéité intra-district dans la répartition des cas, et par conséquent l'existence de facteurs de risque localisés.
2. La distribution des cas est caractérisée par une forte variabilité inter-annuelle dans les aires de santé touchées par un agrégat spatial. Neuf districts ont été plus fréquemment touchés sur la période d'étude, mais peu d'agrégats spatiaux ont été détectés dans une même aire de santé.
3. Au sein de chaque année épidémique, les agrégats spatio-temporels hebdomadaires se succèdent dans le pays sans partir d'une source fixe ni suivre une direction géographique systématique. Cela explique en partie pourquoi les lieux d'émergence et les sens de propagation des épidémies restent encore si difficiles à prédire.
4. L'utilisation de seuils d'incidence calculés à l'échelle des aires de santé permet dans 33 % des cas de détecter les épidémies plus précocement que les seuils à l'échelle

des districts utilisés actuellement, et suggère ainsi une voie potentielle pour apporter une réponse plus efficace et plus ciblée aux épidémies.

- **Travaux sur le développement d'un modèle spatio-temporel explicatif**

Pour répondre au deuxième objectif de la thèse, le chapitre 4 (Article II) s'est consacré à l'identification des facteurs de risque environnementaux, épidémiologiques et socio-démographiques qui pourraient expliquer les augmentations locales d'incidence annuelle mises en évidence à l'échelle des aires de santé, pour le méningocoque A sur la période d'étude 2004-2010. Un modèle de régression hiérarchique bayésien a été développé à l'échelle de l'aire de santé-année, prenant en compte la sur-dispersion et les corrélations spatiales et temporelles rencontrées dans les données d'incidence. Les résultats de ce travail de modélisation apportent plusieurs éléments nouveaux dans la compréhension des épidémies :

1. Les facteurs climatiques ont une influence sur les variations inter-annuelles d'incidence, à l'échelle du pays (humidité moyenne de novembre à juin protectrice) et à l'échelle des aires de santé (pluies précoces protectrices).
2. La proportion d'aires voisines ayant des cas augmente le risque dans une aire de santé.
3. La précocité des épidémies joue un rôle important dans leur incidence cumulée finale : dans le modèle hiérarchique, la présence de cas avant janvier est un facteur de risque important à l'échelle des aires de santé ; à l'échelle du pays, l'incidence annuelle est hautement corrélée à l'incidence précoce et au nombre d'aires ayant des cas précoces.
4. La vaccination par vaccins polyosidiques n'a pu être étudiée que dans une zone géographique restreinte et aucun effet significatif n'a pu être mis en évidence.
5. Le modèle fait ressortir une combinaison de facteurs qui semblent jouer à la fois sur le risque d'invasion et sur le risque de transmission du méningocoque : la variabilité spatio-temporelle de l'incidence entre les années et les aires de santé semble en effet résulter de variations dans l'intensité et la durée des effets de la saison sèche sur le risque de maladie, et est de plus impactée par des facteurs de contacts spatiaux représentant une transmission du pathogène favorisée.

6. La taille finale de l'épidémie à l'échelle du pays est significativement corrélée au nombre d'épidémies localisées pendant la saison et, dans une moindre mesure, à l'intensité de ces épidémies localisées.

- **Travaux sur le développement d'un modèle prédictif**

Pour répondre au troisième objectif de la thèse, le chapitre 5 s'est attaché à l'élaboration d'un système d'alerte précoce à l'échelle des aires de santé, sur les données de surveillance épidémiologique des cas suspects. Le système ainsi construit repose sur deux composantes : la détection d'un seuil d'alerte puis l'estimation, par un modèle prédictif, de la probabilité de progression vers une épidémie localisée dans l'aire en alerte au cours de la saison sèche. Le modèle prédictif développé est un modèle de régression logistique, plus simple que le modèle de l'Article II afin de répondre aux objectifs opérationnels. Les analyses demandent encore à être approfondies, mais les résultats préliminaires soulèvent plusieurs points :

1. La probabilité de progression vers une épidémie localisée semble notamment pouvoir être modélisée en fonction de la semaine de l'alerte, des conditions climatiques (humidité et pluies), des interactions de voisinage et de l'expansion géographique précoce des cas.
2. Un modèle prédictif à l'échelle des aires de santé semble être en mesure de donner d'aussi bons résultats en termes de performances prédictives que les modèles développés à l'échelle des districts.

Un tel modèle aurait donc le potentiel d'améliorer l'efficacité des stratégies vaccinales, grâce à une prise de décision plus précoce et une sélection des zones à vacciner mieux ciblée, permettant d'avoir un impact significatif sur le nombre de cas évités par la vaccination.

6.2 Recommandations opérationnelles

Comment ces résultats peuvent-ils se traduire en recommandations de santé publique ? La formulation de recommandations doit tenir compte non seulement des connaissances scientifiques – et une seule étude n'est en général pas suffisante pour prouver l'intérêt d'une stratégie de prévention –, mais aussi de la faisabilité dans le contexte local. L'originalité de ce travail de thèse était notamment l'échelle spatiale d'étude. Les réflexions qui en découlent se rapportent donc principalement à cette problématique :

quelle échelle spatiale recommander pour la surveillance ? Quelle échelle spatiale recommander pour l'action en santé publique ? Dans le contrôle des maladies, la surveillance et l'action sont deux faces d'une même pièce : une bonne stratégie d'intervention associée à une mauvaise surveillance est vouée à l'échec, et inversement. Outre la dimension spatiale, la notion de temps a également son importance.

- **La surveillance**

Tout d'abord, en matière de surveillance, le message principal que nous pouvons formuler aux autorités sanitaires est de privilégier une surveillance à l'échelle des centres de santé. Cela ne nécessiterait pas une refonte totale du système actuel puisque les fondements sont déjà là : la notification des cas suspects est faite à la base du système par les centres de santé et le Niger dispose d'un recensement de tous les centres de santé du pays et d'une carte sanitaire à l'échelle des aires de santé. L'effort nécessaire pour mettre en place une telle surveillance à l'échelle des centres de santé serait donc modeste : il faudrait que les districts, qui reçoivent les notifications des centres de santé, envoient aux directions régionales un fichier récapitulatif des données brutes par centre de santé, au lieu des données agrégées. Au niveau régional et central, cela impliquerait seulement un changement de format des fichiers de surveillance.

L'intérêt de l'échelle des centres de santé pour la surveillance des méningites a été établi parallèlement dans l'Article I et dans un article de Tall et al. (2012). Ces deux études concernent deux pays différents (Niger et Burkina Faso) et par conséquent deux bases de données distinctes. Elles mettent également en œuvre deux méthodes différentes de description des épidémies, la première faisant appel à des méthodes de détection d'agrégats spatiaux et la deuxième étant basée sur la définition de seuils d'incidence. Les analyses convergent en revanche dans leurs conclusions en mettant en évidence une forte hétérogénéité spatiale à l'intérieur des districts (coexistence d'incidences très élevées et d'incidence très basses parmi les aires de santé au sein d'un même district) et la présence d'épidémies géographiquement très localisées : les agrégats détectés dans la première étude concernaient en médiane 10 % des aires de santé d'un district et les épidémies localisées concernaient en médiane 6 % de la population d'un district dans la deuxième étude. Il apparaît ainsi indispensable d'utiliser l'échelle des centres de santé pour identifier le plus précisément possible les populations et régions concernées par une épidémie. Ce point a également été soulevé lors de la conférence d'experts sur les priorités de la recherche sur le

méningocoque en Afrique (Greenwood, 2013). Cette échelle ne doit pas nécessairement remplacer l'échelle actuelle des districts. On peut en effet imaginer aisément une surveillance « multi-échelle » qui combinerait à la fois les centres de santé et les districts. Un tel système, plus souple, serait alors en mesure deux capter deux types de signaux, des augmentations d'incidence très localisées, à l'échelle d'un centre de santé, ou plus étendues, à l'échelle d'un district.

Le deuxième avantage à utiliser une surveillance à l'échelle des centres de santé pourrait être une détection plus précoce des épidémies comparée à l'échelle des districts. Au vu des résultats des deux études réalisées à l'échelle des aires de santé, cet argument demande encore à être confirmé. Dans l'Article I, respectivement dans l'article de Tall et al., l'application de seuils épidémiques à l'échelle des aires de santé permettait dans 33 % des cas, respectivement 27 %, de détecter les épidémies au moins une semaine avant les seuils à l'échelle des districts. La combinaison d'un seuil d'alerte et d'un modèle prédictif au sein d'un système d'alerte précoce tel que celui développé dans le chapitre 5, pourrait permettre de gagner quelques semaines précieuses dans la détection des épidémies. Les analyses doivent encore être approfondies et ne nous permettent pas de tirer de conclusion définitive à ce stade.

- **L'action**

En matière d'intervention de santé publique, le contrôle des épidémies de méningite à méningocoque en Afrique subsaharienne repose sur deux composantes centrales : la réduction de la létalité par une bonne prise en charge des malades (via le diagnostic, le traitement, le suivi…) et la réduction de la morbidité par la vaccination réactive (Bertherat, 2007). L'utilisation de l'échelle des aires de santé peut opérer sur ces deux composantes.

Allocation des ressources. En premier lieu, pour réduire la létalité, la prise en charge des malades peut être améliorée par une meilleure allocation des ressources dans les zones en ayant le plus besoin. Les « ressources » évoquées ici concernent aussi bien les ressources matérielles pour le diagnostic (tests de diagnostic rapides (S. Chanteau et al., 2006; Hamidou et al., 2008)) et le traitement (antibiotiques) que les ressources humaines (personnel médical). L'un des objectifs de notre travail était d'identifier les zones à risque, zones les plus fréquemment touchées. L'analyse des agrégats spatiaux a surtout montré que d'une année sur l'autre, les aires de santé touchées sont très variables. La fréquence de

détection d'agrégats dans une même aire de santé est trop faible sur les sept années d'étude pour formuler ici des recommandations d'allocation des ressources dans des aires de santé spécifiques. Il paraît plus judicieux de cibler le renforcement des moyens dans les neuf districts identifiés comme les plus fréquemment touchés.

Vaccination réactive. En second lieu, pour réduire la morbidité, les stratégies de vaccination réactive doivent être améliorées. L'un des paramètres clés dans le contrôle des épidémies par la vaccination réactive est le temps. Deux études au Ghana et au Togo ont montré que chaque semaine de retard dans la vaccination réactive résultait en une diminution de 3 à 8 % du nombre de cas évitables (Kaninda et al., 2000; Woods et al., 2000). Pour réduire le temps de réaction, la première possibilité est de jouer sur le curseur de la détection : plus la détection intervient précocement dans la progression de l'épidémie, plus les autorités disposent de temps pour organiser la réponse. Cette question de la détection précoce a été évoquée au point précédent. La deuxième possibilité est de jouer sur le délai entre détection et vaccination effective. Ce délai comprend la commande des vaccins, leur acheminement dans les régions en épidémie, la campagne de vaccination et le développement de l'immunité. Les deux derniers éléments sont incompressibles. En revanche, une ou plusieurs semaines pourraient être gagnées sur les étapes de commande et de déploiement des vaccins, d'une part en anticipant dès le début de la saison de la méningite les quantités de doses de vaccin nécessaires, et d'autre part en pré-positionnant ces vaccins dans des lieux stratégiques.

Comme nous l'avons montré dans l'Article II, la précocité des épidémies joue un rôle important dans leur incidence cumulée finale : à l'échelle du pays, l'incidence annuelle est hautement corrélée à l'incidence précoce et au nombre d'aires ayant des cas précoces. Ainsi, dès le mois de décembre, l'ampleur qu'aura l'épidémie dans le pays peut être estimée assez précisément. Il serait donc envisageable de constituer dès janvier un stock de vaccins proportionnel à la taille estimée de l'épidémie nationale, à la fois en vérifiant les stocks éventuellement disponibles dans le pays et en commandant les doses manquantes auprès du GIC pour les stocker dans la capitale. Ainsi, même si la localisation géographique précise des épidémies est encore inconnue, le pays pourrait être prêt à y faire face avec une réponse vaccinale proportionnée. Cette anticipation ferait gagner du temps par rapport à une commande qui n'interviendrait qu'après la détection d'une épidémie localisée, et ainsi améliorerait le nombre de cas évités par la vaccination.

Concernant le pré-positionnement dans des lieux stratégiques, les modèles développés jusqu'ici, dans cette thèse ou par d'autres auteurs, ne permettent pas en l'état de recommander le pré-positionnement des vaccins avant le démarrage de la saison à une échelle administrative plus basse, au niveau de certains districts ou aires de santé. La présence de cas précoce dans une aire de santé est un risque (Article II) mais ne suffit pas à prédire l'ampleur de l'incidence saisonnière. Les incertitudes des modèles doivent encore être réduites pour limiter au maximum les erreurs de pré-positionnement. Par ailleurs, une telle stratégie nécessiterait que la chaîne de froid puisse être maintenue localement.

En plus de la réduction des délais de détection et de vaccination, l'amélioration des stratégies de vaccination réactive repose aussi sur le choix des zones à vacciner. Après le paramètre « temps », il est en effet possible de jouer sur le paramètre « espace ». Les recommandations actuelles prennent déjà en compte la dimension spatiale et les interactions entre districts voisins. Ainsi, lorsqu'un district dépasse le seuil épidémique, le seuil d'alerte devient le seuil épidémique pour tous ses voisins (OMS, 2000). Autrement dit, un district dont un voisin a dépassé le seuil épidémique, doit théoriquement être vacciné dès le dépassement du seuil d'alerte, sans attendre le seuil épidémique. Si l'échelle de détection évolue vers les aires de santé, doit-on alors vacciner seulement l'aire ? ses voisines également ? ou tout le district ? La problématique reste la même : utiliser au mieux des quantités de vaccins limitées en ciblant les zones qui en ont le plus besoin. Ces questions ne sont pas encore résolues ici mais méritent d'être rigoureusement évaluées du point de vue de leur coût et de leur impact, avant toute recommandation. Nous avons montré à chacune des étapes de ce travail que la corrélation spatiale entre aires de santé voisines était un facteur important pour décrire, expliquer et prédire les épidémies localisées. Il apparaît donc essentiel de prendre en compte cette caractéristique pour l'élaboration des futures stratégies vaccinales. L'approfondissement des analyses du chapitre 5, ainsi que d'autres études en cours (Maïnassara et al., manuscrit en préparation), devraient apporter des éléments de réponse.

6.3 Perspectives de recherche

Les analyses statistiques réalisées dans cette thèse ont apporté de nombreux éclairages sur la dynamique spatio-temporelle et les facteurs de risque de la méningite à méningocoque au Niger. Mais ces résultats soulèvent de nouvelles questions, car le

processus épidémique reste encore mal expliqué. Notre compréhension est entravée notamment par une connaissance limitée des mécanismes immunitaires et par le fait qu'une partie entière de l'iceberg de la méningite, à savoir les porteurs, échappe aux systèmes de surveillance classiques basés sur les cas symptomatiques. Nos résultats mettent en évidence l'impact des facteurs climatiques sur les variations inter-annuelles d'incidence dans les aires de santé, mais leurs mécanismes d'action restent également à déterminer. Nous suggérons ici des perspectives de recherche qui pourraient contribuer à éclaircir quelques zones d'ombre de ces processus épidémiologiques.

- **Comprendre la dynamique du portage et les mécanismes de l'immunité**

La dynamique du portage du méningocoque est encore peu comprise et seules quelques études de prévalence ont été rapportées dans la ceinture de la méningite. La plupart des études montrent que la prévalence du portage augmente pendant une épidémie localisée (e.g. Mueller et al., 2011, 2008; Raghunathan et al., 2006; Sié et al., 2008). En revanche, la question de la saisonnalité est encore débattue. En 2007, une revue systématique portant sur les quelques études longitudinales conduites dans la ceinture n'a pas trouvé d'association entre la saison et la prévalence globale du portage (Trotter and Greenwood, 2007), contrairement à une étude longitudinale ultérieure, ayant une plus grande taille d'échantillon, qui a mis en évidence une prévalence du portage plus élevée pendant la saison sèche comparée à la saison des pluies (Kristiansen et al., 2011). De plus, la durée des épisodes de portage a été très peu étudiée dans le contexte africain alors qu'elle peut avoir une influence sur la dynamique des épidémies. Par conséquent, de nouvelles études de portage longitudinales sont nécessaires afin de suivre l'évolution temporelle des taux de portage à intervalles courts, au cours d'une année entière, voire à plus long terme pour étudier les variations inter-annuelles, dans des contextes épidémiques variés (endémicité, hyper-endémicité et épidémie). Ces études devraient idéalement être couplées à des études de séroprévalence (Mueller et al., 2006) afin de mieux définir les corrélats de protection contre le portage et la maladie (Trotter et al., 2013) et les réponses immunitaires, notamment mucosales, à l'infection et à la vaccination (Greenwood, 2013). Les études de portage sont difficiles à mettre en place car elles demandent un effort financier conséquent pour rassembler un nombre suffisant de sujets apportant la puissance nécessaire pour détecter de faibles niveaux de portage. De plus, il n'existe pas de méthode de référence établie pour le prélèvement nasopharyngé (Basta et al., 2013). Les résultats des différentes études menées par le consortium MenAfriCar, établi en 2009 pour étudier le portage dans

la ceinture de la méningite avant et après l'introduction du vaccin conjugué, devraient apporter des informations supplémentaires (MenAfriCar Consortium, 2013). L'exploration de l'influence du microbiote oropharyngé sur le portage du méningocoque et des changements saisonniers de ce microbiote pourrait également contribuer à une meilleure compréhension des épidémies (Greenwood, 2013). Enfin, l'idéal serait de mesurer les conditions climatiques dans les mêmes populations et au même moment qu'une étude de portage, puisque les deux types de facteurs (dynamique du portage et facteurs climatiques) ne sont que trop rarement étudiés au sein d'une même étude, rendant difficile leur mise en relation (Mueller et al., 2008).

- **Élucider le rôle du climat**

Les modèles statistiques développés dans cette thèse mettent en évidence des associations significatives entre variations climatiques et variations d'incidence entre les populations des aires de santé. L'étude de ces associations à un niveau écologique et non individuel trouve en partie sa justification dans le fait que les interventions de santé publique se font elles-mêmes à l'échelle de groupes de population. Cependant, de telles associations écologiques ne permettent pas de conclure avec certitude à une relation de causalité entre les facteurs identifiés et la maladie, en raison du biais écologique évoqué au 2.2.5 (Greenland, 1992). De plus, les mécanismes sous-jacents impliquant le climat dans le processus épidémiologique au niveau individuel ne sont pas explicités par de tels modèles statistiques. Il nous est donc difficile de trancher entre les différents scénarios selon lesquels le climat jouerait plutôt un rôle direct sur la transmission, un rôle direct sur l'invasion, ou un rôle indirect sur la transmission via les comportements humains, voire interviendrait simultanément à plusieurs de ces niveaux. L'hypothèse la plus largement invoquée stipule que l'humidité très faible et les vents d'Harmattan secs et chargés en poussières désertiques fragilisent la muqueuse nasopharyngée et augmentent ainsi le risque d'invasion chez un individu colonisé par le méningocoque (Moore, 1992), mais les autres possibilités ne peuvent pas être totalement exclues. Afin de démêler ces différents éléments, plusieurs études pourraient être mises en place. D'abord, des études biologiques en laboratoire, en utilisant des modèles animaux ou de cultures cellulaires pourraient examiner l'effet de conditions climatiques particulières sur le portage et l'invasion (Greenwood, 2013). Ensuite, des études à l'échelle individuelle, plutôt qu'écologique, pourraient également apporter de nouvelles informations. En effet, les paramètres climatiques utilisés pour les études écologiques sont majoritairement tirés d'images satellites

et ne donnent pas d'information précise sur les conditions climatiques réellement ressenties par un individu, qui peuvent varier en fonction de ses activités dans la journée (en intérieur ou en extérieur) et des lieux fréquentés. Il serait donc intéressant de suivre une cohorte de sujets équipés de capteurs individuels, comme cela a pu être réalisé dans des études sur la pollution atmosphérique dans les pays du Nord (Nieuwenhuijsen, 2000). Cependant, cette méthode présente des contraintes financières, techniques et logistiques qui peuvent rendre son utilisation difficile (Guzzo, 1997). Par ailleurs, les paramètres écologiques issus de la télédétection ne représentent pas toujours le climat au sol. Par exemple, l'indice d'aérosol mesure la quantité de poussières sur toute la colonne atmosphérique. Des auteurs ont montré que cette mesure était bien corrélée à la quantité de poussières au sol pendant la saison sèche, mais qu'à partir d'avril, les aérosols s'élevant dans l'atmosphère, l'indice n'était plus représentatif de la poussière à basse altitude (Agier et al., 2013). Des modèles climatiques se développent pour tenter de modéliser la dynamique des poussières à la surface (Pérez et al., 2011; Schmechtig et al., 2011). Afin de se rapprocher le plus possible de l'échelle individuelle avec une mesure écologique au sol et à une échelle fine, il pourrait être envisagé de mettre en place des stations météorologiques à l'échelle des aires de santé pour coïncider avec la surveillance épidémiologique, ou à l'échelle des villages si le projet de recherche prévoit également un suivi épidémiologique à cette échelle, dans une zone géographique définie (un district par exemple) et sur une période de quelques années pendant lesquelles le financement et le suivi technique et scientifique seraient assurés. Si une telle étude confirme l'intérêt de suivre le climat à cette échelle, il serait alors bénéfique de mettre en place une surveillance météorologique à l'échelle des aires de santé sur tout le territoire, pour s'affranchir des données satellites moins adaptées à la prédiction en temps réel et des modèles d'interpolation spatiale qui peuvent comporter des incertitudes lorsqu'ils sont appliqués entre des stations éloignées (Briggs, 2000).

- **Modèles statistiques *versus* modèles mathématiques**

La modélisation des maladies infectieuses peut être basée sur l'établissement de relations statistiques entre des incidences observées et des facteurs de risque (l'approche statistique) ou sur un jeu d'équations mathématiques qui tentent de capturer les processus biologiques sous-jacents (l'approche mathématique). La modélisation statistique requiert des données sur les cas de la maladie d'intérêt et sur les facteurs de risque étudiés (environnementaux, démographiques, etc.) tandis que la modélisation mathématique requiert des informations précises sur les paramètres biologiques et les variables

considérées comme importantes dans les processus de transmission. Chaque type de modèle a ses avantages et ses inconvénients, et répond à différents objectifs.

Nous l'avons vu au cours de ces travaux, la survenue et l'ampleur des épidémies résultent vraisemblablement de la combinaison de différents facteurs, certains intrinsèques à la maladie et à l'hôte, d'autres extrinsèques. Les modèles mathématiques sont bien adaptés pour la description des facteurs intrinsèques, qui incluent notamment la susceptibilité de la population, le portage et l'immunité, qui évoluent dans le temps et l'espace à travers les processus normaux de transmission d'une maladie infectieuse. Les modèles statistiques, eux, exploitent mieux les relations entre l'incidence et les facteurs extrinsèques, ou environnementaux, qui sont dus notamment au climat, et peuvent affecter les variations spatiales, inter-annuelles et saisonnières des risques de transmission et/ou d'invasion (Myers et al., 2000).

En l'absence de connaissances précises sur les paramètres de transmission, et disposant en revanche d'une importante base de données de surveillance sur laquelle nous appuyer, nous avons choisi dans cette thèse la voie statistique qui nous paraissait la plus adaptée, même si cette approche ne donne qu'une vision simplifiée de la maladie. Pour pallier les imperfections de cette approche, nous avons introduit des termes de corrélation spatiale et temporelle pour capturer la nature infectieuse de la maladie et représenter le fait que les cas présents en un lieu dépendent des cas passés et des cas voisins. Nous avons également tenté de construire un proxy de l'immunité naturelle en incluant dans le modèle l'incidence de l'année précédente dans chaque aire de santé, avec l'idée que l'incidence passée peut refléter le niveau d'immunité développée par la population suite à la circulation de la bactérie. Cependant, cette variable n'est pas ressortie dans l'analyse. De même, la vaccination l'année précédente, qui était attendue comme un facteur protecteur, n'était pas significative dans le modèle explicatif. Nous avons été confrontés à un grand nombre de données manquantes dans les rapports de vaccination. Des rapports plus complets à l'échelle des centres de santé seraient nécessaires pour étudier plus rigoureusement l'impact de la vaccination sur les épidémies. En revanche, il se peut que le niveau d'immunité et de susceptibilité de la population soit en partie capté par la présence de cas précoces en début d'épidémie. Ce facteur significatif dans le modèle explicatif pourrait indiquer, entre autres, un faible niveau d'immunité de la population (Pérez García-Pando et al., 2014). De meilleures estimations de l'immunité naturelle et acquise par la vaccination aideraient à mieux comprendre le rôle de l'immunité dans la dynamique de la maladie et l'impact des autres facteurs de risque.

Les modèles mathématiques pourraient nous permettre de mieux étudier les questions de portage et d'immunité (augmentation de l'immunité suite à des épisodes répétés de portage, durée de l'immunité, immunité croisée,…) et l'importance relative de la transmission et de l'invasion dans la genèse des épidémies localisées. Peu de modèles mathématiques ont été publiés jusqu'à présent sur la méningite à méningocoque en Afrique, en raison notamment de connaissances encore insuffisantes sur les processus biologiques, environnementaux et sociaux impliqués. Les deux premières tentatives sont récentes (Irving et al., 2012a; Tartof et al., 2013). Les auteurs de ces articles reconnaissent des difficultés à paramétrer leurs modèles. En effet, certains paramètres ne sont pas documentés dans la littérature et de grandes plages de valeurs ont donc dû être considérées. Comme évoqué plus haut, des études de terrain sur le portage et l'immunité pourraient aider à améliorer l'estimation des paramètres des futurs modèles et mieux comprendre les mécanismes en jeu. Le modèle de Tartof et al. a été développé principalement pour explorer l'impact de différentes stratégies vaccinales préventives. L'étude d'Irving et al. explore comment un modèle en compartiments relativement simple peut reproduire la dynamique irrégulière et complexe des épidémies et montre qu'elle pourrait être causée par l'interaction entre l'immunité temporaire conférée par le portage et les variations saisonnières dans le taux de transmission. Cependant, ce modèle ne prend pas en compte l'impact potentiel des facteurs climatiques sur la variabilité inter-annuelle de l'incidence alors que nos résultats semblent indiquer le contraire. De plus, le modèle n'essaie pas de travailler avec des données réelles et de reproduire les incidences observées. Enfin, ce modèle, comme celui de Tartof et al., ne considère que la dynamique temporelle et ne prend pas en compte la dimension spatiale des épidémies. Ces considérations indiquent plusieurs voies d'amélioration des modèles à compartiments existants, en s'inspirant de ce qui a été développé pour d'autres maladies.

En particulier, la transmission spatiale des maladies infectieuses peut être incorporée dans les modèles de différentes manières (Riley, 2007). Des modèles de réseaux peuvent être utilisés, où des nœuds représentent les individus et les liens entre les nœuds représentent les contacts entre individus (Riley and Ferguson, 2006). La diffusion spatiale de certaines maladies comme la fièvre aphteuse a été modélisée en considérant que la probabilité de transmission de l'infection entre deux exploitations agricoles dépend de leur localisation exacte et de la distance les séparant (Ferguson et al., 2001; Keeling et al., 2001). Une troisième approche, qui semblerait plus appropriée dans le cas de la méningite à méningocoque, regroupe les modèles spatiaux de métapopulation, ou modèles de « *patch* »,

qui utilisent un ensemble de populations discrètes couplées (l'état de l'une dépend de l'état des autres) et ayant chacune sa dynamique interne. La probabilité d'infection d'une personne dépend de l'incidence de la maladie dans sa propre population et dans les populations voisines. Les modèles de métapopulation sont très utilisés pour l'étude de la dynamique spatio-temporelle des maladies infectieuses, comme par exemple la rougeole au Royaume-Uni (Bolker and Grenfell, 1995; Grenfell et al., 2001) et au Niger (Ferrari et al., 2008), ou encore la grippe aux États-Unis (Viboud et al., 2006). Concernant la méningite à méningocoque en Afrique, un tel modèle permettrait d'examiner l'effet de l'hétérogénéité spatiale et de mieux représenter les caractéristiques spatio-temporelles de l'épidémiologie de la ceinture (Irving et al., 2012b), à savoir : forte saisonnalité, existence d'épidémies localisées sporadiques à l'échelle des aires de santé, y compris en dehors des années « non-épidémiques », et formation de vagues épidémiques à l'échelle du pays, à intervalles irréguliers. Cela permettrait également de valider, ou d'invalider, notre interprétation des résultats de l'Article II (influence de la sécheresse sur les variations inter-annuelles du risque d'invasion, rôle des aires voisines dans le risque de transmission du pathogène, vagues épidémiques constituées par l'expansion géographique d'épidémies localisées…). Enfin, un tel modèle pourrait être renforcé par l'inclusion d'effets stochastiques, qui devraient permettre de modéliser la persistance, les extinctions locales et les réintroductions du pathogène à l'échelle des aires de santé.

Au final, il nous semble que les deux approches, statistique et mathématique, doivent s'enrichir l'une de l'autre et que des progrès pourront être réalisés si l'on combine le meilleur des deux démarches : une meilleure prise en compte des processus sous-jacents de la maladie et l'incorporation de données réelles de surveillance et de facteurs de risque pour mieux refléter la réalité et améliorer les prédictions.

- **Évolutions à venir**

Les questions soulevées ici – élucider le rôle du portage, de l'immunité, du climat, des interactions spatiales, etc. – prennent toute leur importance dans le contexte actuel où des changements épidémiologiques vont être induits par l'introduction du nouveau vaccin conjugué. Il sera nécessaire d'y répondre si l'on veut comprendre, modéliser et prévoir ces évolutions, à court et à long terme. Parmi les changements potentiels et redoutés, la disparition du sérogroupe A grâce à la vaccination conjuguée laisserait une niche écologique vide que d'autres sérogroupes pourraient occuper (Martcheva et al., 2008). La modélisation pourrait aider à anticiper ce risque de remplacement des sérogroupes, comme cela a été fait

au Canada par exemple (Vickers et al., 2013), et à adapter les stratégies vaccinales en conséquence. D'autre part, les modèles existants ont été développés principalement sur des données de cas suspects, dont la majorité était alors constituée de cas de méningocoque A, le sérogroupe prédominant lors des épidémies. Il sera donc intéressant de suivre la dynamique future des autres sérogroupes, d'examiner s'ils sont influencés par les mêmes facteurs de risque, et s'ils manifestent les mêmes schémas spatio-temporels. En attendant d'avoir plus de recul et donc plus de données post-vaccination conjuguée, la base de données de cas confirmés du CERMES, qui permet de distinguer les différents sérogroupes présents au Niger, dont le A, le W et le X, pourrait être mise à profit pour étudier la redéfinition éventuelle des seuils d'alerte et d'épidémie et pour développer un modèle prédictif spécifiquement sur les sérogroupes non-A afin d'apprécier la robustesse des résultats obtenus.

6.4 Conclusion générale

Dans cette thèse, nous avons étudié la dynamique spatio-temporelle de la méningite à méningocoque au Niger, au moyen de différentes méthodes statistiques d'épidémiologie spatiale. D'une part, nos travaux ont contribué à améliorer les connaissances scientifiques, notamment grâce à l'originalité de leur approche géographique et de l'échelle spatiale utilisée : mise en évidence des caractéristiques de la distribution spatio-temporelle des cas, des facteurs climatiques et non-climatiques associés aux variations inter-annuelles de l'incidence dans les aires de santé, et des facteurs prédictifs des épidémies localisées. D'autre part, nous avons montré comment ces connaissances scientifiques peuvent contribuer à rendre plus efficaces les stratégies de santé publique : apports de l'échelle des aires de santé pour la surveillance, la détection et le contrôle des épidémies en Afrique subsaharienne, et pistes prometteuses pour l'élaboration d'un système d'alerte précoce.

Ces résultats ont été obtenus sur la base de données du Niger mais peuvent servir d'exemple pour les autres pays de la ceinture de la méningite, en illustrant ce que la surveillance à l'échelle des aires de santé et les analyses spatiales apportent à la prévention et au contrôle des épidémies. Il serait intéressant de reproduire ces analyses dans les pays partageant les mêmes caractéristiques épidémiologiques et climatiques.

Malgré les espoirs apportés par l'introduction d'un nouveau vaccin conjugué contre le sérogroupe A, la manière dont le méningocoque va s'adapter aux évolutions en cours est

inconnue. Dans ce contexte, il reste nécessaire de continuer le développement de modèles explicatifs et prédictifs des épidémies, pour réévaluer et adapter les stratégies de contrôle à cette nouvelle situation. Il sera également primordial de maintenir une surveillance performante des méningites dans la ceinture, pour suivre soigneusement l'évolution de la situation épidémiologique.

Plus généralement, ces travaux ont montré l'importance des questions d'échelle spatiale, en particulier dans l'étude des maladies infectieuses, et l'intérêt d'appliquer plus largement de telles méthodes spatio-temporelles au sein d'un travail épidémiologique, pour améliorer la surveillance, la compréhension des épidémies et les stratégies de santé publique.

7 Bibliographie

Agier, Deroubaix, A., Martiny, N., Yaka, P., Djibo, H., Broutin, H., 2013. Seasonality of meningitis in Africa and climate forcing: aerosols stand out. J. R. Soc. Interface 10. doi:10.1098/rsif.2012.0814

Agier, L., Broutin, H., Bertherat, E., Djingarey, M.H., Lingani, C., Perea, W., Hugonnet, S., 2013. Timely detection of bacterial meningitis epidemics at district level: a study in three countries of the African Meningitis Belt. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 107, 30–36. doi:10.1093/trstmh/trs010

Agier, L., Stanton, M., Soga, G., Diggle, P.J., 2012. A multi-state spatio-temporal Markov model for categorized incidence of meningitis in sub-Saharan Africa. Epidemiol. Infect. 1, 1–8.

Alexander, F.E., 1992. Space-time clustering of childhood acute lymphoblastic leukaemia: indirect evidence for a transmissible agent. Br. J. Cancer 65, 589–592.

Alonso, J.-M., Taha, M.-K., 2003. [Respiratory virosis and invasive bacterial superinfections. The case for influenza and meningococcal diseases]. Arch. Pédiatrie Organe Off. Sociéte Fr. Pédiatrie 10, 1013–1015.

Anselin, L., 1995. Local indicators of spatial association. Geogr. Anal. 27, 93–115.

Anselin, L., 2004. Review of cluster analysis software, in: Report in Fulfilment of Consultant Agreement #2003-04-01 with the North American Association of Central Cancer Registries, Inc.

Assunção, R., Costa, M., Tavares, A., Ferreira, S., 2006. Fast detection of arbitrarily shaped disease clusters. Stat. Med. 25, 723–742. doi:10.1002/sim.2411

AvRuskin, G.A., Jacquez, G.M., Meliker, J.R., Slotnick, M.J., Kaufmann, A.M., Nriagu, J.O., 2004. Visualization and exploratory analysis of epidemiologic data using a novel space time information system. Int. J. Health Geogr. 3, 26. doi:10.1186/1476-072X-3-26

Ball, W., LeFevre, S., Jarup, L., Beale, L., 2008. Comparison of Different Methods for Spatial Analysis of Cancer Data in Utah. Environ. Health Perspect. 116, 1120–1124. doi:10.1289/ehp.10815

Banos, A., 2001. A propos de l'analyse spatiale exploratoire des données. Cybergeo Eur. J. Geogr., Systèmes, Modélisation, Géostatistiques. doi:10.4000/cybergeo.4056

Basta, N.E., Stuart, J.M., Nascimento, M.C., Manigart, O., Trotter, C., Hassan-King, M., Chandramohan, D., Sow, S.O., Berthe, A., Bedru, A., Tekletsion, Y.K., Collard, J.-M., Jusot, J.-F., Diallo, A., Basséne, H., Daugla, D.M., Gamougam, K., Hodgson, A., Forgor, A.A., Omotara, B.A., Gadzama, G.B., Watkins, E.R., Rebbetts, L.S., Diallo, K., Weiss, N.S., Halloran, M.E., Maiden, M.C.J., Greenwood, B., 2013. Methods for identifying Neisseria meningitidis carriers: a multi-center study in the African meningitis belt. PloS One 8, e78336. doi:10.1371/journal.pone.0078336

Beale, L., Abellan, J.J., Hodgson, S., Jarup, L., 2008. Methodologic Issues and Approaches to Spatial Epidemiology. Environ. Health Perspect. 116, 1105–1110. doi:10.1289/ehp.10816

Beasley, R.P., 1988. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer 61, 1942–1956.

Beck, L.R., Lobitz, B.M., Wood, B.L., 2000. Remote sensing and human health: new sensors and new opportunities. Emerg. Infect. Dis. 6, 217–227.

Bertherat, E., 2007. Meningococcal Meningitis in Africa: Overview, Response strategies and Current challenges.

Besag, J., Newell, J., 1991. The Detection of Clusters in Rare Diseases. J. R. Stat. Soc. A 154, 143–155.

Besag, J., York, J., Mollié, A., 1991. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. Ann. Inst. Stat. Math. 43, 1–20. doi:10.1007/BF00116466

Best, N.G., Arnold, R., Thomas, A., Waller, L., Conlon, E., 1999. Bayesian models for spatially correlated disease and exposure data, in: Bayesian Statistics 6: Proceedings of the Sixth Valencia International Meeting, June 6-10, 1998. pp. 131–156.

Bharti, N., Broutin, H., Grais, R.F., Ferrari, M.J., Djibo, A., Tatem, A.J., Grenfell, B.T., 2012. Spatial dynamics of meningococcal meningitis in Niger: observed patterns in comparison with measles. Epidemiol. Infect. 140, 1356–1365. doi:10.1017/S0950268811002032

Bingen, E., 2001. Méningites bactériennes communautaires, Guides médi-bio, ISSN 1631-3623. Elsevier, Paris, France.

Bithell, J., 1998. Geographical analysis. Encycl. Biostat.

Blakebrough, I.S., Greenwood, B.M., Whittle, H.C., Bradley, A.K., Gilles, H.M., 1982. The epidemiology of infections due to Neisseria meningitidis and Neisseria lactamica in a northern Nigerian community. J. Infect. Dis. 146, 626–637.

Boisier, P., Djibo, S., Sidikou, F., Mindadou, H., Kairo, K.K., Djibo, A., Goumbi, K., Chanteau, S., 2005. Epidemiological patterns of meningococcal meningitis in Niger in 2003 and 2004: under the threat of N. meningitidis serogroup W135. Trop. Med. Int. Health TM IH 10, 435–443.

Boisier, P., Nicolas, P., Djibo, S., Taha, M., Jeanne, I., Mainassara, H.B., Tenebray, B., Kairo, K.K., Giorgini, D., Chanteau, S., 2007. Meningococcal Meningitis: Unprecedented Incidence of Serogroup X–Related Cases in 2006 in Niger. Clin. Infect. Dis. 44, 657–663.

Bolker, B., Grenfell, B., 1995. Space, persistence and dynamics of measles epidemics. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 348, 309–320. doi:10.1098/rstb.1995.0070

Bolker, B.M., Brooks, M.E., Clark, C.J., Geange, S.W., Poulsen, J.R., Stevens, M.H.H., White, J.-S.S., 2009. Generalized linear mixed models: a practical guide for ecology and evolution. Trends Ecol. Evol. 24, 127–135. doi:10.1016/j.tree.2008.10.008

Brandtzaeg, P., 2006. Pathogenesis and pathophysiology of invasive meningococcal disease, in: Frosch, M., Maiden, M.C.J. (Eds.), Handbook of Meningococcal Disease: Infection Biology, Vaccination, Clinical Management. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, pp. 427–480.

Brandtzaeg, P., van Deuren, M., 2012. Classification and pathogenesis of meningococcal infections. Methods Mol. Biol. Clifton NJ 799, 21–35. doi:10.1007/978-1-61779-346-2_2

Briggs, D., 2000. Exposure assessment, in: Spatial Epidemiology: Methods and Applications. Oxford University Press, New-York, pp. 335–359.

Broome, C.V., Rugh, M.A., Yada, A.A., Giat, L., Giat, H., Zeltner, J.M., Sanborn, W.R., Fraser, D.W., 1983. Epidemic group C meningococcal meningitis in Upper Volta, 1979. Bull. World Health Organ. 61, 325–330.

Broutin, H., Philippon, S., Constantin de Magny, G., Courel, M.-F., Sultan, B., Guégan, J.-F., 2007. Comparative study of meningitis dynamics across nine African countries: a global perspective. Int. J. Health Geogr. 6, 29.

Caini, S., Beck, N.S., Yacouba, H., Maiga, I., Chaibou, I., Hinsa, I., Adakal, A., Issoufou, A., Kim, S.H., Pezzoli, L., 2013. From Agadez to Zinder: estimating coverage of the MenAfriVac™ conjugate vaccine against meningococcal serogroup A in Niger, September 2010 – January 2012. Vaccine 31, 1597–1603. doi:10.1016/j.vaccine.2013.01.015

Campagne, G., Schuchat, A., Djibo, S., Ousséini, A., Cissé, L., Chippaux, J.P., 1999. Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Niger, 1981-96. Bull. World Health Organ. 77, 499–508.

Cartwright, K., 1995a. Meningococcal carriage and disease, in: Cartwright, K. (Ed.), Meningococcal Disease. Wiley & Sons, Chichester, UK, pp. 113–146.

Cartwright, K., 1995b. Meningococcal disease. Wiley & Sons, Chichester, UK.
Cartwright, K.A., Jones, D.M., Smith, A.J., Stuart, J.M., Kaczmarski, E.B., Palmer, S.R., 1991. Influenza A and meningococcal disease. Lancet 338, 554–557.
Caugant, D.A., 2002. L'épidémiologie moléculaire des méningocoques. Bull Soc Pathol Exot 95, 319–322.
Caugant, D.A., Kristiansen, B.E., Frøholm, L.O., Bøvre, K., Selander, R.K., 1988. Clonal diversity of Neisseria meningitidis from a population of asymptomatic carriers. Infect. Immun. 56, 2060–2068.
Caugant, D.A., Kristiansen, P.A., Wang, X., Mayer, L.W., Taha, M.-K., Ouédraogo, R., Kandolo, D., Bougoudogo, F., Sow, S., Bonte, L., 2012. Molecular characterization of invasive meningococcal isolates from countries in the African meningitis belt before introduction of a serogroup A conjugate vaccine. PloS One 7, e46019. doi:10.1371/journal.pone.0046019
CDC, 2013. Vaccines and Immunizations : Glossary [WWW Document]. Cent. Dis. Control Prev. URL http://www.cdc.gov/vaccines/about/terms/glossary.htm#e (accessed 5.15.14).
CDC, 2014. Meningococcal Disease - Chapter 3 - 2014 Yellow Book [WWW Document]. URL http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/meningococcal-disease (accessed 4.28.14).
Chanteau, S., Dartevelle, S., Mahamane, A.E., Djibo, S., Boisier, P., Nato, F., 2006. New rapid diagnostic tests for Neisseria meningitidis serogroups A, W135, C, and Y. PLoS Med 3, e337.
Chanteau, S., Sidikou, F., Djibo, S., Moussa, A., Mindadou, H., Boisier, P., 2006. Scaling up of PCR-based surveillance of bacterial meningitis in the African meningitis belt: indisputable benefits of multiplex PCR assay in Niger. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 100, 677–680.
Chen, J., Roth, R.E., Naito, A.T., Lengerich, E.J., Maceachren, A.M., 2008. Geovisual analytics to enhance spatial scan statistic interpretation: an analysis of U.S. cervical cancer mortality. Int. J. Health Geogr. 7, 57. doi:10.1186/1476-072X-7-57
Clayton, D., Bernardinelli, L., 1992. Bayesian methods for mapping disease risk, in: Geographical and Environmental Epidemiology. Oxford University Press, pp. 205–220.
Clayton, D., Kaldor, J., 1987. Empirical Bayes Estimates of Age-standardized Relative Risks for Use in Disease Mapping. Biometrics 43, 671–681.
Cliff, A.D., Haggett, P., 1989. Atlas of Disease Distributions: Analytic Approaches to Epidemiological Data. Blackwell Pub, Oxford, UK ; New York, NY, USA.
Cliff, A.D., Ord, J.K., 1973. Spatial autocorrelation. Pion.
Cline, B.L., 1970. New eyes for epidemiologists: aerial photography and other remote sensing techniques. Am. J. Epidemiol. 92, 85–89.
Collard, J.-M., Issaka, B., Zaneidou, M., Hugonnet, S., Nicolas, P., Taha, M.-K., Greenwood, B., Jusot, J.-F., 2013a. Epidemiological changes in meningococcal meningitis in Niger from 2008 to 2011 and the impact of vaccination. BMC Infect. Dis. 13, 576. doi:10.1186/1471-2334-13-576
Collard, J.M., Maman, Z., Abani, A., Mainasara, H.B., Djibo, S., Yacouba, H., Maitournam, R., Sidikou, F., Nicolas, P., Rocourt, J., Jusot, J.F., 2011. Microbiological and epidemiological investigation of the Neisseria meningitidis serogroup A epidemic in Niger in 2009: last wave before the introduction of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine? Epidemiol. Infect. 139, 1656–1660. doi:10.1017/S0950268810003092
Collard, J.-M., Wang, X., Mahamane, A.E., Idi, I., Issaka, B., Ousseni, M., Mayer, L.W., Nato, F., Moulia-Pelat, J.-P., 2013b. A five-year field assessment of rapid diagnostic

tests for meningococcal meningitis in Niger by using the combination of conventional and real-time PCR assays as a gold standard. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. trt104. doi:10.1093/trstmh/trt104

Cox, J., Abeku, T.A., 2007. Early warning systems for malaria in Africa: from blueprint to practice. Trends Parasitol. 23, 243–246. doi:10.1016/j.pt.2007.03.008

Cressie, N.A.C., 1993. Statistics for spatial data. J. Wiley.

Cuevas, L.E., Savory, E.C., Hart, C.A., Thomson, M.C., Yassin, M.A., 2007. Effect of reactive vaccination on meningitis epidemics in Southern Ethiopia. J. Infect. 55, 425–430.

Cuzick, J., Edwards, R., 1990. Spatial clustering for inhomogeneous populations. J. R. Stat. Soc. Ser. B 52, 73–104.

Cuzick, J., Elliott, P., 1994. Small-area studies: purpose and methods, in: Geographical and Environmental Epidemiology : Methods for Small-Area Studies. Oxford University Press, New York, pp. 14–21.

Daugla, D., Gami, J., Gamougam, K., Naibei, N., Mbainadji, L., Narbé, M., Toralta, J., Kodbesse, B., Ngadoua, C., Coldiron, M., Fermon, F., Page, A.-L., Djingarey, M., Hugonnet, S., Harrison, O., Rebbetts, L., Tekletsion, Y., Watkins, E., Hill, D., Caugant, D., Chandramohan, D., Hassan-King, M., Manigart, O., Nascimento, M., Woukeu, A., Trotter, C., Stuart, J., Maiden, M., Greenwood, B., 2014. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA–TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. The Lancet 383, 40–47. doi:10.1016/S0140-6736(13)61612-8

De La Rocque, S., Michel, J.F., Cuisance, D., 2001. Les différentes potentialités d'un système d'information géographique pour les études en épidémiologie : L'exemple des trypanosomoses animales en zone soudanienne. Médecine Trop. 61, 365–371.

Decosas, J., Koama, J.-B.T., 2002. Chronicle of an outbreak foretold: meningococcal meningitis W135 in Burkina Faso. Lancet Infect. Dis. 2, 763–765.

Dee, D.P., Uppala, S.M., Simmons, A.J., Berrisford, P., Poli, P., Kobayashi, S., Andrae, U., Balmaseda, M.A., Balsamo, G., Bauer, P., Bechtold, P., Beljaars, A.C.M., van de Berg, L., Bidlot, J., Bormann, N., Delsol, C., Dragani, R., Fuentes, M., Geer, A.J., Haimberger, L., Healy, S.B., Hersbach, H., Hólm, E.V., Isaksen, L., Kållberg, P., Köhler, M., Matricardi, M., McNally, A.P., Monge-Sanz, B.M., Morcrette, J.-J., Park, B.-K., Peubey, C., de Rosnay, P., Tavolato, C., Thépaut, J.-N., Vitart, F., 2011. The ERA-Interim reanalysis: configuration and performance of the data assimilation system. Q. J. R. Meteorol. Soc. 137, 553–597. doi:10.1002/qj.828

Deghmane, A.-E., Taha, M.-K., 2010. Physiopathologie des infections invasives à méningocoque. Médecine Thérapeutique Pédiatrie 13, 117–122.

Denis, F., Rey, J.L., Amadou, A., Saliou, P., Prince-David, M., M'Boup, S., Cadox, M., Mar, I.D., Etienne, J., 1982. Emergence of meningococcal meningitis caused by W 135 subgroup in Africa. Lancet 2, 1335–1336.

Diggle, P., Moyeed, R., Rowlingson, B., Thomson, M., 2002. Childhood malaria in the Gambia: a case-study in model-based geostatistics. J. R. Stat. Soc. Ser. C Appl. Stat. 51, 493–506. doi:10.1111/1467-9876.00283

Dister, S.W., Fish, D., Bros, S.M., Frank, D.H., Wood, B.L., 1997. Landscape characterization of peridomestic risk for Lyme disease using satellite imagery. Am. J. Trop. Med. Hyg. 57, 687–692.

Djibo, S., Nicolas, P., Alonso, J.-M., Djibo, A., Couret, D., Riou, J.-Y., Chippaux, J.-P., 2003. Outbreaks of serogroup X meningococcal meningitis in Niger 1995-2000. Trop. Med. Int. Health TM IH 8, 1118–1123.

Dukic, V., Hayden, M., Forgor, A.A., Hopson, T., Akweongo, P., Hodgson, A., Monaghan, A., Wiedinmyer, C., Yoksas, T., Thomson, M.C., Trzaska, S., Pandya, R., 2012. The

Role of Weather in Meningitis Outbreaks in Navrongo, Ghana: A Generalized Additive Modeling Approach. J. Agric. Biol. Environ. Stat. 17, 442–460. doi:10.1007/s13253-012-0095-9

Edmond, K., Clark, A., Korczak, V.S., Sanderson, C., Griffiths, U.K., Rudan, I., 2010. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect. Dis. 10, 317–328. doi:10.1016/S1473-3099(10)70048-7

Elliott, P., Wakefield, J., Best, N., Briggs, D.J., 2000a. Spatial epidemiology: methods and applications. Oxford University Press, New-York.

Elliott, P., Wakefield, J.C., Best, N.G., Briggs, D.J., 2000b. Spatial epidemiology: methods and applications, in: Spatial Epidemiology: Methods and Applications. Oxford University Press, New-York, pp. 3–14.

Elliott, P., Wartenberg, D., 2004. Spatial epidemiology: current approaches and future challenges. Environ. Health Perspect. 112, 998–1006.

Ferguson, N.M., Donnelly, C.A., Anderson, R.M., 2001. The Foot-and-Mouth Epidemic in Great Britain: Pattern of Spread and Impact of Interventions. Science 292, 1155–1160. doi:10.1126/science.1061020

Ferrari, M.J., Grais, R.F., Bharti, N., Conlan, A.J.K., Bjørnstad, O.N., Wolfson, L.J., Guerin, P.J., Djibo, A., Grenfell, B.T., 2008. The dynamics of measles in sub-Saharan Africa. Nature 451, 679–684. doi:10.1038/nature06509

Fong, Y., Rue, H., Wakefield, J., 2010. Bayesian inference for generalized linear mixed models. Biostat. Oxf. Engl. 11, 397–412. doi:10.1093/biostatistics/kxp053

Frasch, C.E., Zollinger, W.D., Poolman, J.T., 1985. Serotype antigens of Neisseria meningitidis and a proposed scheme for designation of serotypes. Rev. Infect. Dis. 7, 504–510.

Gattrell, A., Loytonen, M., 1998. GIS and Health. Houghton Mifflin Harcourt.

Gazibo, M., Gazibo, S., Grégoire, E., Universalis, n.d. NIGER [WWW Document]. Encycl. Universalis. URL http://www.universalis-edu.com/encyclopedie/niger/ (accessed 4.29.14).

Geary, R.C., 1954. The Contiguity Ratio and Statistical Mapping. Inc. Stat. 5, 115. doi:10.2307/2986645

Gelman, A., Rubin, D.B., 1992. Inference from Iterative Simulation Using Multiple Sequences. Stat. Sci. 7, 457–472. doi:10.1214/ss/1177011136

Ghipponi, P., Darrigol, J., Skalova, R., Cvjetanovic, B., 1971. Study of bacterial air pollution in an arid region of Africa affected by cerebrospinal meningitis. Bull. World Health Organ. 45, 95–101.

Gold, R., Lepow, M.L., Goldschneider, I., Draper, T.L., Gotschlich, E.C., 1975. Clinical evaluation of group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines in infants. J. Clin. Invest. 56, 1536–1547. doi:10.1172/JCI108235

Goldschneider, I., Gotschlich, E.C., Artenstein, M.S., 1969a. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. J. Exp. Med. 129, 1327–1348.

Goldschneider, I., Gotschlich, E.C., Artenstein, M.S., 1969b. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. J. Exp. Med. 129, 1307–1326.

Goovaerts, P., 2006. Geostatistical analysis of disease data: accounting for spatial support and population density in the isopleth mapping of cancer mortality risk using area-to-point Poisson kriging. Int. J. Health Geogr. 5, 52. doi:10.1186/1476-072X-5-52

Gotschlich, E.C., Goldschneider, I., Artenstein, M.S., 1969. Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. J. Exp. Med. 129, 1367–1384.

Gouvernement du Niger, 2013. Le Niger [WWW Document]. Portail Off. Gouv. Niger. URL http://www.gouv.ne/index.php/le-niger/presentation (accessed 4.28.14).
Greenland, S., 1992. Divergent biases in ecologic and individual-level studies. Stat. Med. 11, 1209–1223.
Greenwood, B., 1999. Manson Lecture. Meningococcal meningitis in Africa. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 93, 341–353.
Greenwood, B., 2006. Editorial: 100 years of epidemic meningitis in West Africa - has anything changed? Trop. Med. Int. Health TM IH 11, 773–780. doi:10.1111/j.1365-3156.2006.01639.x
Greenwood, B., 2013. Priorities for research on meningococcal disease and the impact of serogroup A vaccination in the African meningitis belt. Vaccine 31, 1453–1457. doi:10.1016/j.vaccine.2012.12.035
Grenfell, B.T., Bjørnstad, O.N., Kappey, J., 2001. Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. Nature 414, 716–723. doi:10.1038/414716a
Guégan, J.F., Choisy, M., 2009. Introduction à l'épidémiologie intégrative des maladies infectieuses et parasitaires, LMD.Licence Maîtrise Doctorat.Cours Biologie. De Boeck, Bruxelles.
Guihenneuc-Jouyaux, C., 2002. Modélisation statistique des variations géographiques : enjeu d'importance en épidémiologie et en statistique. Rev. Dépidémiologie Santé Publique 50, 409–412.
Guyon, X., 2007. Statistique spatiale. Presented at the Conférence SADA(Statistique Appliquée pour le Développement en Afrique), Cotonou, Bénin, p. 96.
Guzzo, J.-C., 1997. Etude des effets à court terme sur la santé d'une source locale de pollution atmosphérique. Institut de Veille Sanitaire.
Hamidou, A.A., Djibo, S., Mamane, A.E., Moussa, A., Chanteau, S., 2008. Serogrouping of non-interpretable Neisseria meningitidis carriage strains, using rapid diagnostic tests. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 102, 99–100.
Haneberg, B., Tønjum, T., Rodahl, K., Gedde-Dahl, T.W., 1983. Factors preceding the onset of meningococcal disease, with special emphasis on passive smoking, symptoms of ill health. NIPH Ann. 6, 169–173.
Harrison, L.H., Armstrong, C.W., Jenkins, S.R., Harmon, M.W., Ajello, G.W., Miller, G.B., Jr, Broome, C.V., 1991. A cluster of meningococcal disease on a school bus following epidemic influenza. Arch. Intern. Med. 151, 1005–1009.
Hassan-King, M.K.A., Wall, R.A., Greenwood, B.M., 1988. Meningococcal carriage, meningococcal disease and vaccination. J. Infect. 16, 55–59. doi:10.1016/S0163-4453(88)96117-8
Hay, S.I., 2000. An overview of remote sensing and geodesy for epidemiology and public health application. Adv. Parasitol. 47, 1–35.
Hay, S.I., Simba, M., Busolo, M., Noor, A.M., Guyatt, H.L., Ochola, S.A., Snow, R.W., 2002. Defining and detecting malaria epidemics in the highlands of western Kenya. Emerg. Infect. Dis. 8, 555–562.
Hay, S.I., Snow, R.W., Rogers, D.J., 1998. Predicting malaria seasons in Kenya using multitemporal meteorological satellite sensor data. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 92, 12–20.
Hayden, M.H., Dalaba, M., Awine, T., Akweongo, P., Nyaaba, G., Anaseba, D., Pelzman, J., Hodgson, A., Pandya, R., 2013. Knowledge, Attitudes, and Practices Related to Meningitis in Northern Ghana. Am. J. Trop. Med. Hyg. 89, 265–270. doi:10.4269/ajtmh.12-0515
Health and Climate Foundation, 2010. 4th MERIT Technical Meeting : Synthesis report. Geneva, Switzerland.

Hodgson, A., Smith, T., Gagneux, S., Adjuik, M., Pluschke, G., Mensah, N.K., Binka, F., Genton, B., 2001. Risk factors for meningococcal meningitis in northern Ghana. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 95, 477–480. doi:10.1016/S0035-9203(01)90007-0

Howe, G.M., 1963. National Atlas of Disease Mortality in the United Kingdom. T. Nelson.

Hubert, B., Watier, L., Garnerin, P., Richardson, S., 1992. Meningococcal disease and influenza-like syndrome: a new approach to an old question. J. Infect. Dis. 166, 542–545.

Hugh-Jones, M., 1989. Applications of remote sensing to the identification of the habitats of parasites and disease vectors. Parasitol. Today 5, 244–251.

INS, 2012. Le Niger en chiffres 2012. Institut National de la Statistique (INS), Niamey, Niger.

INS, 2013. Enquête Démographique et de Santé et à Indicateurs Multiples du Niger 2012. Institut National de la Statistique (INS) et ICF International, Calverton, Maryland, USA.

Irving, T.J., Blyuss, K.B., Colijn, C., Trotter, C.L., 2012a. Modelling meningococcal meningitis in the African meningitis belt. Epidemiol. Infect. 140, 897–905. doi:10.1017/S0950268811001385

Irving, T.J., Colijn, C., Trotter, C., 2012b. A metapopulation model of meningococcal carriage and disease in Burkina Faso. Presented at the 6th International MERIT Technical Meeting, Accra, Ghana.

Jackou-Boulama, M., Michel, R., Ollivier, L., Meynard, J.B., Nicolas, P., Boutin, J.P., 2005. [Correlation between rainfall and meningococcal meningitis in Niger]. Med. Trop. Rev. Corps Sante Colon. 65, 329–33.

Jacquez, G.M., Greiling, D.A., 2003. Local clustering in breast, lung and colorectal cancer in Long Island, New York. Int. J. Health Geogr. 2, 3.

Jarvis, A., Reuter, H.I., Nelson, A., Guevara, E., 2008. Hole-filled seamless SRTM data V4. International Centre for Tropical Agriculture (CIAT).

Jusot, J.-F., Tohon, Z., Yazi, A.A., Collard, J.-M., 2013. Significant sequelae after bacterial meningitis in Niger: a cohort study. BMC Infect. Dis. 13, 228. doi:10.1186/1471-2334-13-228

Kaninda, A.V., Belanger, F., Lewis, R., Batchassi, E., Aplogan, A., Yakoua, Y., Paquet, C., 2000. Effectiveness of incidence thresholds for detection and control of meningococcal meningitis epidemics in northern Togo. Int. J. Epidemiol. 29, 933–940.

Keeling, M.J., Woolhouse, M.E.J., Shaw, D.J., Matthews, L., Chase-Topping, M., Haydon, D.T., Cornell, S.J., Kappey, J., Wilesmith, J., Grenfell, B.T., 2001. Dynamics of the 2001 UK Foot and Mouth Epidemic: Stochastic Dispersal in a Heterogeneous Landscape. Science 294, 813–817. doi:10.1126/science.1065973

Kelsall, J.E., Wakefield, J.C., 1999. Discussion of "Bayesian models for spatially correlated disease and exposure data" by Best N, Arnold R, Thomas A, Waller L, in: Bayesian Statistics 6: Proceedings of the Sixth Valencia International Meeting, June 6-10, 1998. pp. 131–156.

Knorr-Held, L., 2000. Bayesian modelling of inseparable space-time variation in disease risk. Stat. Med. 19, 2555–2567.

Knorr-Held, L., Besag, J., 1998. Modelling risk from a disease in time and space. Stat. Med. 17, 2045–2060.

Knox, E.G., 1989. Detection of clusters, in: Elliott, P. (Ed.), Methodology of Enquiries into Disease Clustering. Small Area Health Statistics Unit, London, pp. 17–20.

Knox, E.G., Bartlett, M.S., 1964. The Detection of Space-Time Interactions. Appl. Stat. 13, 25. doi:10.2307/2985220

Kristiansen, P.A., Diomandé, F., Ba, A.K., Sanou, I., Ouédraogo, A.-S., Ouédraogo, R., Sangaré, L., Kandolo, D., Aké, F., Saga, I.M., Clark, T.A., Misegades, L., Martin, S.W., Thomas, J.D., Tiendrebeogo, S.R., Hassan-King, M., Djingarey, M.H., Messonnier, N.E., Préziosi, M.-P., Laforce, F.M., Caugant, D.A., 2013. Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 56, 354–363. doi:10.1093/cid/cis892

Kristiansen, P.A., Diomandé, F., Wei, S.C., Ouédraogo, R., Sangaré, L., Sanou, I., Kandolo, D., Kaboré, P., Clark, T.A., Ouédraogo, A.-S., Absatou, K.B., Ouédraogo, C.D., Hassan-King, M., Thomas, J.D., Hatcher, C., Djingarey, M., Messonnier, N., Préziosi, M.-P., LaForce, M., Caugant, D.A., 2011. Baseline meningococcal carriage in Burkina Faso before the introduction of a meningococcal serogroup A conjugate vaccine. Clin. Vaccine Immunol. CVI 18, 435–443. doi:10.1128/CVI.00479-10

Kulldorff, M., 1997. A spatial scan statistic. Commun Stat. – Theory Meth 26, 1481–1496.

Kulldorff, M., 2001. Prospective time periodic geographical disease surveillance using a scan statistic. J. R. Stat. Soc. Ser. A Stat. Soc. 164, 61–72. doi:10.1111/1467-985X.00186

Kulldorff, M., 2006. Tests of Spatial Randomness Adjusted for an Inhomogeneity. J. Am. Stat. Assoc. 101, 1289–1305. doi:10.1198/016214506000000618

Kulldorff, M., Athas, W.F., Feurer, E.J., Miller, B.A., Key, C.R., 1998. Evaluating cluster alarms: a space-time scan statistic and brain cancer in Los Alamos, New Mexico. Am. J. Public Health 88, 1377–1380.

Kulldorff, M., Nagarwalla, N., 1995. Spatial disease clusters: Detection and inference. Stat. Med. 14, 799–810. doi:10.1002/sim.4780140809

LaForce, F.M., Ravenscroft, N., Djingarey, M., Viviani, S., 2009. Epidemic meningitis due to group A Neisseria meningitidis in the African meningitis belt: a persistent problem with an imminent solution. Vaccine 27, B13–B19.

Langford, I., Day, R., 2001. Poisson regression, in: Leyland, A.H., Goldstein, H. (Eds.), Multilevel Modelling of Health Statistics. John Wiley & Sons, Chichester, pp. 45–57.

Lapeyssonnie, L., 1963. La méningite cérébrospinale en Afrique. Bull. World Health Organ. 28 Suppl, 1–114.

Lapeyssonnie, L., 1974. Stratégie d'emploi des vaccins antiméningococciques. Presented at the Séminaire international sur les vaccinations en Afrique, Fondation Mérieux, Bamako, pp. 183–189.

Last, J.M., 1988. A Dictionary of epidemiology. Oxford University Press.

Lawson, A.B., 2006. Statistical Methods in Spatial Epidemiology, Second edition. ed, Wiley series in probability and statistics. John Wiley & Sons.

Leimkugel, J., Hodgson, A., Forgor, A.A., Pflüger, V., Dangy, J.-P., Smith, T., Achtman, M., Gagneux, S., Pluschke, G., 2007. Clonal waves of Neisseria colonisation and disease in the African meningitis belt: eight- year longitudinal study in northern Ghana. PLoS Med. 4, e101.

Leimkugel, J., Racloz, L., Da Silva J, Pluschke, G., 2009. Global review of meningococcal disease : a shifting etiology. J. Bacteriol. Res. Vol. 1, H. 1.

Lobitz, B., Beck, L., Huq, A., Wood, B., Fuchs, G., Faruque, A.S., Colwell, R., 2000. Climate and infectious disease: use of remote sensing for detection of Vibrio cholerae by indirect measurement. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 97, 1438–1443.

Lowe, R., Bailey, T.C., Stephenson, D.B., Jupp, T.E., Graham, R.J., Barcellos, C., Carvalho, M.S., 2013. The development of an early warning system for climate-sensitive disease risk with a focus on dengue epidemics in Southeast Brazil. Stat. Med. 32, 864–883. doi:10.1002/sim.5549

Lunn, D.J., Thomas, A., Best, N., Spiegelhalter, D., 2000. WinBUGS - A Bayesian modelling framework: Concepts, structure, and extensibility. Stat. Comput. 10, 325–337. doi:10.1023/A:1008929526011

Maiden, M.C., Bygraves, J.A., Feil, E., Morelli, G., Russell, J.E., Urwin, R., Zhang, Q., Zhou, J., Zurth, K., Caugant, D.A., Feavers, I.M., Achtman, M., Spratt, B.G., 1998. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 95, 3140–3145.

Maiden, M.C.J., Caugant, D.A., 2006. The Population Biology of Neisseria meningitidis: Implications for Meningococcal Disease, Epidemiology and Control, in: Frosch, M., Maiden, M.C.J. (Eds.), Handbook of Meningococcal Disease. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, pp. 17–35.

Mainassara, H.B., Molinari, N., Demattei, C., Fabbro-Peray, P., 2010. The relative risk of spatial cluster occurrence and spatio-temporal evolution of meningococcal disease in Niger, 2002-2008. Geospatial Health 5, 93–101.

Mainassara, H.B., Sidikou, F., Djibo, S., Soussou, A.M., Issaka, B.B., Sidiki, A., Rocourt, J., 2014. Epidemiological Patterns of Bacterial Meningitis in Niger from 2002 to 2010. Sci. J. Public Health 2, 58–63.

Malone, J.B., Huh, O.K., Fehler, D.P., Wilson, P.A., Wilensky, D.E., Holmes, R.A., Elmagdoub, A.I., 1994. Temperature data from satellite imagery and the distribution of schistosomiasis in Egypt. Am. J. Trop. Med. Hyg. 50, 714–722.

Mantel, N., 1967. The Detection of Disease Clustering and a Generalized Regression Approach. Cancer Res. 27, 209–220.

Martcheva, M., Bolker, B.M., Holt, R.D., 2008. Vaccine-induced pathogen strain replacement: what are the mechanisms? J. R. Soc. Interface R. Soc. 5, 3–13. doi:10.1098/rsif.2007.0236

Martiny, N., Chiapello, I., 2013. Assessments for the impact of mineral dust on the meningitis incidence in West Africa. Atmos. Environ. 70, 245–253. doi:10.1016/j.atmosenv.2013.01.016

Matheron, G., 1963. Principles of geostatistics. Econ. Geol. 58, 1246–1266. doi:10.2113/gsecongeo.58.8.1246

Mayaux, P., Bartholomé, E., Cabral, A., Cherlet, M., Defourny, P., Di Gregorio, A., Diallo, O., Massart, M., Nonguierma, A., Pekel, J.-F., Pretorius, C., Vancutsem, C., Vasconcelos, M., 2003. The Land Cover Map for Africa in the Year 2000, Global Land Cover 2000 database. European Commision Joint Research Centre.

Mc Leod Griffiss, J., 1995. Mechanisms of host immunity, in: Cartwright, K. (Ed.), Meningococcal Disease. Wiley & Sons, Chichester, UK, pp. 35–70.

McGahey, K., 1905. Report on an outbreak of epidemic cerebro-spinal meningitis in Zungeru during February and March 1905. J. Trop. Med. 8, 210–216.

MenAfriCar Consortium, 2013. Meningococcal carriage in the African meningitis belt. Trop. Med. Int. Health TM IH 18, 968–978. doi:10.1111/tmi.12125

Molesworth, A.M., Cuevas, L.E., Connor, S.J., Morse, A.P., Thomson, M.C., 2003. Environmental risk and meningitis epidemics in Africa. Emerg. Infect. Dis. 9, 1287–1293.

Molesworth, A.M., Thomson, M.C., Connor, S.J., Cresswell, M.P., Morse, A.P., Shears, P., Hart, C.A., Cuevas, L.E., 2002. Where is the meningitis belt? Defining an area at risk of epidemic meningitis in Africa. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 96, 242–249.

Moore, D.A., Carpenter, T.E., 1999. Spatial analytical methods and geographic information systems: use in health research and epidemiology. Epidemiol. Rev. 21, 143–161.

Moore, P., Schwartz, B., Reeves, M., Gellin, B., Broome, C., 1989. Intercontinental spread of an epidemic group A Neisseria meningitidis strain. The Lancet 334, 260–263. doi:10.1016/S0140-6736(89)90439-X

Moore, P.S., 1992. Meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa: a model for the epidemic process. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 14, 515–525.

Moore, P.S., Hierholzer, J., DeWitt, W., Gouan, K., Djoré, D., Lippeveld, T., Plikaytis, B., Broome, C.V., 1990. Respiratory viruses and mycoplasma as cofactors for epidemic group A meningococcal meningitis. JAMA J. Am. Med. Assoc. 264, 1271–1275.

Moran, P.A.P., 1950. Notes on continuous stochastic phenomena. Biometrika 37, 17–23.

Morgenstern, H., 2008. Ecologic studies, in: Modern Epidemiology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 511–531.

Morris, S.E., Wakefield, J.C., 2000. Assessment of disease risk in relation to a pre-specified source, in: Spatial Epidemiology: Methods and Applications. Oxford University Press, New-York, pp. 153–184.

MSF, 2008. Prise en charge d'une épidémie de méningite à méningocoque, Quatrième édition. ed.

Mueller, J.E., Gessner, B.D., 2010. A hypothetical explanatory model for meningococcal meningitis in the African meningitis belt. Int. J. Infect. Dis. 14, e553–e559.

Mueller, J.E., Yaro, S., Madec, Y., Somda, P.K., Idohou, R.S., Njanpop Lafourcade, B.-M., Drabo, A., Tarnagda, Z., Sangare, L., Traore, Y., Fontanet, A., Gessner, B.D., 2008. Association of respiratory tract infection symptoms and air humidity with meningococcal carriage in Burkina Faso. Trop. Med. Int. Health 13, 1543–1552. doi:10.1111/j.1365-3156.2008.02165.x

Mueller, J.E., Yaro, S., Njanpop-Lafourcade, B.-M., Drabo, A., Idohou, R.S., Kroman, S.S., Sanou, O., Diagbouga, S., Traoré, Y., Sangaré, L., Borrow, R., Gessner, B.D., 2011. Study of a localized meningococcal meningitis epidemic in Burkina Faso: incidence, carriage, and immunity. J. Infect. Dis. 204, 1787–1795. doi:10.1093/infdis/jir623

Mueller, J.E., Yaro, S., Traore, Y., Sangare, L., Tarnagda, Z., Njanpop-Lafourcade, B.-M., Borrow, R., Gessner, B.D., 2006. Neisseria meningitidis serogroups A and W-135: carriage and immunity in Burkina Faso, 2003. J. Infect. Dis. 193, 812–820. doi:10.1086/500511

Mutonga, D.M., Pimentel, G., Muindi, J., Nzioka, C., Mutiso, J., Klena, J.D., Morcos, M., Ogaro, T., Materu, S., Tetteh, C., Messonnier, N.E., Breiman, R.F., Feikin, D.R., 2009. Epidemiology and Risk Factors for Serogroup X Meningococcal Meningitis during an Outbreak in Western Kenya, 2005-2006. Am. J. Trop. Med. Hyg. 80, 619–624.

Myers, M.F., Rogers, D.J., Cox, J., Flahault, A., Hay, S.I., 2000. Forecasting disease risk for increased epidemic preparedness in public health. Adv. Parasitol. 47, 309–330.

Nieuwenhuijsen, M., 2000. Personal exposure monitoring in environmental epidemiology, in: Spatial Epidemiology: Methods and Applications. Oxford University Press, New-York, pp. 360–374.

Nuttall, I., O'Neill, K., Meert, J.P., 1998. [Systems of geographic information and the campaign against tropical diseases]. Médecine Trop. Rev. Corps Santé Colon. 58, 221–227.

Olivier de Sardan, J., 2011. Au Niger, le cycle des crises alimentaires [WWW Document]. Blogs Diplo. URL http://blog.mondediplo.net/2011-01-07-Au-Niger-le-cycle-des-crises-alimentaires (accessed 4.28.14).

Olyhoek, T., Crowe, B.A., Achtman, M., 1987. Clonal population structure of Neisseria meningitidis serogroup A isolated from epidemics and pandemics between 1915 and 1983. Rev. Infect. Dis. 9, 665–692.

OMS, 1998. Lutte contre les épidémies de méningite à méningocoque : Guide pratique OMS. Organisation mondiale de la Santé. WHO/EMC/BAC/98.3, Geneva.

OMS, 2000. Détecter une épidémie de méningite à méningocoque dans les pays à forte endémicité en Afrique. Relevé Épidémiologique Hebd. 75, 306–309.

OMS, 2009. Procédures Opérationnelles Standard pour la Surveillance Renforcée de la Méningite en Afrique. Organisation Mondiale de la Santé, Bureau Régional de l'Afrique.

OMS, 2013. Infections à méningocoques : saison épidémique 2013 dans la ceinture africaine de la méningite [WWW Document]. OMS Alerte Action Au Niv. Mond. Flambées Épidémiques. URL http://www.who.int/csr/don/2013_06_06_menin/fr/ (accessed 5.19.14).

Openshaw, S., Charlton, M., Wymer, C., Craft, A., 1987. A Mark 1 Geographical Analysis Machine for the automated analysis of point data sets. Int. J. Geogr. Inf. Syst. 1, 335–358. doi:10.1080/02693798708927821

Ostfeld, R.S., Glass, G.E., Keesing, F., 2005. Spatial epidemiology: an emerging (or re-emerging) discipline. Trends Ecol. Evol. 20, 328–336. doi:10.1016/j.tree.2005.03.009

Paireau, J., Girond, F., Collard, J.-M., Maïnassara, H.B., Jusot, J.-F., 2012. Analysing spatio-temporal clustering of meningococcal meningitis outbreaks in Niger reveals opportunities for improved disease control. PLoS Negl. Trop. Dis. 6, e1577. doi:10.1371/journal.pntd.0001577

Paireau, J., Maïnassara, H.B., Jusot, J.-F., Collard, J.-M., Idi, I., Moulia-Pelat, J.-P., Mueller, J.E., Fontanet, A., 2014. Spatio-temporal factors associated with meningococcal meningitis annual incidence at the health centre level in Niger, 2004-2010. PLoS Negl. Trop. Dis. 8, e2899. doi:10.1371/journal.pntd.0002899

Palmgren, H., 2009. Meningococcal disease and climate. Glob. Health Action 2.

Parent du Châtelet, I., Alonso, J.M., Taha, M.K., 2002. [Clonal expansion of Neisseria meningitidis W135. Epidemiological implications for the African meningitis belt]. Bull. Société Pathol. Exot. 95, 323–325.

Pascual, M., Dobson, A., 2005. Seasonal patterns of infectious diseases. PLoS Med. 2.

Peltola, H., Kataja, J.M., Mäkelä, P.H., 1982. Shift in the age-distribution of meningococcal disease as predictor of an epidemic? Lancet 2, 595–597.

Pérez, C., Haustein, K., Janjic, Z., Jorba, O., Huneeus, N., Baldasano, J.M., Black, T., Basart, S., Nickovic, S., Miller, R.L., Perlwitz, J.P., Schulz, M., Thomson, M., 2011. Atmospheric dust modeling from meso to global scales with the online NMMB/BSC-Dust model – Part 1: Model description, annual simulations and evaluation. Atmospheric Chem. Phys. 11, 13001–13027. doi:10.5194/acp-11-13001-2011

Pérez García-Pando, C., Stanton, M.C., Diggle, P.J., Trzaska, S., Miller, R.L., Perlwitz, J.P., Baldasano, J.M., Cuevas, E., Ceccato, P., Yaka, P., Thomson, M.C., 2014. Soil Dust Aerosols and Wind as Predictors of Seasonal Meningitis Incidence in Niger. Environ. Health Perspect. doi:10.1289/ehp.1306640

Petermann, A.H., 1852. Cholera Map of the British Isles, Showing the Districts Attacked in 1831, 1832 and 1833, and "Statistical Notes." John Betts, London.

Philippon, S., Broutin, H., de Magny, G.C., Toure, K., Diakite, C.H., Fourquet, N., Courel, M.-F., Sultan, B., Guegan, J.-F., 2009. Meningococcal meningitis in Mali: a long-term study of persistence and spread. Int. J. Infect. Dis. 13, 103–109. doi:10.1016/j.ijid.2008.05.1223

Pickle, L.W., Mungiole, M., Jones, G.K., White, A.A., 1999. Exploring spatial patterns of mortality: the new atlas of United States mortality. Stat. Med. 18, 3211–3220.

Pollard, A.J., Frasch, C., 2001. Development of natural immunity to Neisseria meningitidis. Vaccine 19, 1327–1346.

Pollard, A.J., Nadel, S., 2006. Course of Disease and Clinical Management, in: Frosch, M., Maiden, M.C.J. (Eds.), Handbook of Meningococcal Disease: Infection Biology, Vaccination, Clinical Management. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, pp. 481–517.

Potthoff, R.F., Whittinghill, M., 1966. Testing for homogeneity: I. The binomial and multinomial distributions. Biometrika 53, 167–182. doi:10.1093/biomet/53.1-2.167

Pullan, R.L., Gething, P.W., Smith, J.L., Mwandawiro, C.S., Sturrock, H.J.W., Gitonga, C.W., Hay, S.I., Brooker, S., 2011. Spatial modelling of soil-transmitted helminth infections in Kenya: a disease control planning tool. PLoS Negl. Trop. Dis. 5, e958. doi:10.1371/journal.pntd.0000958

Pumain, D., Saint-Julien, T., 2004. L'analyse spatiale. 1. Les localisations dans l'espace. Colin, Paris.

Raghunathan, P.L., Jones, J.D., Tiendrebeogo, S.R.M., Sanou, I., Sangare, L., Kouanda, S., Dabal, M., Lingani, C., Elie, C.M., Johnson, S., Ari, M., Martinez, J., Chatt, J., Sidibe, K., Schmink, S., Mayer, L.W., Konde, M.K., Djingarey, M.H., Popovic, T., Plikaytis, B.D., Carlone, G.M., Rosenstein, N., Soriano-Gabarro, M., 2006. Predictors of immunity after a major serogroup W-135 meningococcal disease epidemic, Burkina Faso, 2002. J. Infect. Dis. 193, 607–616. doi:10.1086/499822

Rainey, J.J., Omenah, D., Sumba, P.O., Moormann, A.M., Rochford, R., Wilson, M.L., 2007. Spatial clustering of endemic Burkitt's lymphoma in high-risk regions of Kenya. Int. J. Cancer J. Int. Cancer 120, 121–127.

Ramakrishnan, M., Ulland, A.J., Steinhardt, L.C., Moïsi, J.C., Were, F., Levine, O.S., 2009. Sequelae due to bacterial meningitis among African children: a systematic literature review. BMC Med. 7, 47. doi:10.1186/1741-7015-7-47

Reingold, A., 1985. Age-specific differences in duration of clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide A vaccine. The Lancet 326, 114–118. doi:10.1016/S0140-6736(85)90224-7

Reller, L.B., MacGregor, R.R., Beaty, H.N., 1973. Bactericidal Antibody after Colonization with Neisseria meningitidis. J. Infect. Dis. 127, 56–62. doi:10.1093/infdis/127.1.56

Rezaeian, M., Dunn, G., Leger, S.S., Appleby, L., 2007. Geographical epidemiology, spatial analysis and geographical information systems: a multidisciplinary glossary. J. Epidemiol. Community Health 61, 98–102. doi:10.1136/jech.2005.043117

Richardson, S., Monfort, C., 2000. Ecological correlation studies, in: Spatial Epidemiology: Methods and Applications. Oxford University Press, New-York, pp. 205–220.

Riley, S., 2007. Large-scale spatial-transmission models of infectious disease. Science 316, 1298–1301. doi:10.1126/science.1134695

Riley, S., Ferguson, N.M., 2006. Smallpox transmission and control: Spatial dynamics in Great Britain. Proc. Natl. Acad. Sci. 103, 12637–12642. doi:10.1073/pnas.0510873103

Roberts, G., 1996. Markov Chain Concepts Related to Sampling Algorithms, in: Gilks, W., Spiegelhalter, D., Richardson, S. (Eds.), Markov Chain Monte Carlo in Practice. Chapman and Hall, London.

Robinson, T.P., 2000. Spatial statistics and geographical information systems in epidemiology and public health. Adv. Parasitol. 47, 81–128.

Rogers, D.J., 2000. Satellites, space, time and the African trypanosomiases. Adv. Parasitol. 47, 129–171.

Saliou, P., Stoeckel, P., Lafaye, A., Rey, J., Renaudet, J., 1978. Essais contrôlés du vaccin antiméningococcique polysaccharidique A en Afrique de l'Ouest sahélienne (Haute Volta et Mali). Dev. Biol Stand. 41, 97–108.

Santaniello-Newton, A., Hunter, P.R., 2000. Management of an outbreak of meningococcal meningitis in a Sudanese refugee camp in Northern Uganda. Epidemiol. Infect. 124, 75–81.

Schmechtig, C., Marticorena, B., Chatenet, B., Bergametti, G., Rajot, J.L., Coman, A., 2011. Simulation of the mineral dust content over Western Africa from the event to the annual scale with the CHIMERE-DUST model. Atmos Chem Phys 11, 7185–7207. doi:10.5194/acp-11-7185-2011

Schwartz, B., Moore, P.S., Broome, C.V., 1989. Global epidemiology of meningococcal disease. Clin. Microbiol. Rev. 2, S118.

Selvin, H.C., 1958. Durkheim's Suicide and Problems of Empirical Research. Am. J. Sociol. 63. doi:10.1086/222356

Sidikou, F., Djibo, S., Taha, M.K., Alonso, J.M., Djibo, A., Kairo, K.K., Chanteau, S., Boisier, P., 2003. Polymerase chain reaction assay and bacterial meningitis surveillance in remote areas, Niger. Emerg. Infect. Dis. 9, 1486–1488.

Sié, A., Pflüger, V., Coulibaly, B., Dangy, J.P., Kapaun, A., Junghanss, T., Pluschke, G., Leimkugel, J., 2008. ST2859 serogroup A meningococcal meningitis outbreak in Nouna Health District, Burkina Faso: a prospective study. Trop. Med. Int. Health TM IH 13, 861–868. doi:10.1111/j.1365-3156.2008.02056.x

Snow, J., 1855. On the Mode of Communication of Cholera. John Churchill.

Sow, S.O., Okoko, B.J., Diallo, A., Viviani, S., Borrow, R., Carlone, G., Tapia, M., Akinsola, A.K., Arduin, P., Findlow, H., Elie, C., Haidara, F.C., Adegbola, R.A., Diop, D., Parulekar, V., Chaumont, J., Martellet, L., Diallo, F., Idoko, O.T., Tang, Y., Plikaytis, B.D., Kulkarni, P.S., Marchetti, E., LaForce, F.M., Preziosi, M.-P., 2011. Immunogenicity and Safety of a Meningococcal A Conjugate Vaccine in Africans. N. Engl. J. Med. 364, 2293–2304. doi:10.1056/NEJMoa1003812

Stanton, M.C., Agier, and L., Taylor, B.M., Diggle, P.J., 2013. Towards realtime spatiotemporal prediction of district level meningitis incidence in sub-Saharan Africa. J. R. Stat. Soc. Ser. A Stat. Soc. n/a–n/a. doi:10.1111/rssa.12033

Stephens, D.S., 2007. Conquering the meningococcus. FEMS Microbiol. Rev. 31, 3–14. doi:10.1111/j.1574-6976.2006.00051.x

Stephens, D.S., Greenwood, B., Brandtzaeg, P., 2007. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. Lancet 369, 2196–2210.

Steven, N., Wood, M., 1995. The clinical spectrum of meningococcal disease, in: Cartwright, K. (Ed.), Meningococcal Disease. Wiley & Sons, Chichester, UK, pp. 177–205.

Stevenson, L.G., 1965. Putting disease on the map: the early use of spot maps in the study of yellow fever. J. Hist. Med. Allied Sci. 20, 226–261.

Stuart, J.M., Cartwright, K.A., Robinson, P.M., Noah, N.D., 1989. Effect of smoking on meningococcal carriage. Lancet 2, 723–725.

Sugumaran, R., Larson, S.R., DeGroote, J.P., 2009. Spatio-temporal cluster analysis of county-based human West Nile virus incidence in the continental United States. Int. J. Health Geogr. 8.

Sultan, B., Labadi, K., Guégan, J.-F., Janicot, S., 2005. Climate drives the meningitis epidemics onset in west Africa. PLoS Med. 2, e6.

SWAC, OECD, 2009. Regional Atlas on West Africa, West African Studies. OECD Publishing.

Taha, M.-K., 2001. Diagnostic et typage moléculaires des bactéries responsables de méningite bactérienne, in: Bingen, E. (Ed.), Méningites bactériennes communautaires, Guides médi-bio. Elsevier, Paris, France.

Taha, M.-K., Deghmane, A.-E., Antignac, A., Zarantonelli, M.L., Larribe, M., Alonso, J.-M., 2002. The duality of virulence and transmissibility in Neisseria meningitidis. Trends Microbiol. 10, 376–382.

Tall, H., Hugonnet, S., Donnen, P., Dramaix-Wilmet, M., Kambou, L., Drabo, F., Mueller, J.E., 2012. Definition and characterization of localised meningitis epidemics in Burkina Faso: a longitudinal retrospective study. Bmc Infect. Dis. 12. doi:10.1186/1471-2334-12-2

Tango, T., 1995. A class of tests for detecting "general" and "focused" clustering of rare diseases. Stat. Med. 14, 2323–2334.

Tango, T., Takahashi, K., 2005. A flexibly shaped spatial scan statistic for detecting clusters. Int. J. Health Geogr. 4, 11. doi:10.1186/1476-072X-4-11

Tartof, S., Cohn, A., Tarbangdo, F., Djingarey, M.H., Messonnier, N., Clark, T.A., Kambou, J.L., Novak, R., Diomandé, F.V.K., Medah, I., Jackson, M.L., 2013. Identifying optimal vaccination strategies for serogroup A Neisseria meningitidis conjugate vaccine in the African meningitis belt. PloS One 8, e63605. doi:10.1371/journal.pone.0063605

The Lancet Infectious Diseases, 2011. A vaccine against meningitis in Africa. Lancet Infect. Dis. 11, 1.

Thomson, M.C., Molesworth, A.M., Djingarey, M.H., Yameogo, K.R., Belanger, F., Cuevas, L.E., 2006. Potential of environmental models to predict meningitis epidemics in Africa. Trop. Med. Int. Health 11, 781–788. doi:10.1111/j.1365-3156.2006.01630.x

Tilstra, L., de Graaf, M., Aben, I., Stammes, P., 2012. In-flight degradation correction of SCIAMACHY UV reflectances and Absorbing Aerosol Index. J Geophys Res 117. doi:doi:10.1029/2011JD016957

Tobler, W., 1970. A Computer Movie Simulating Urban Growth in the Detroit Region W. Tobler. Economic Geography 46(2):234--240 (1970). Econ. Geogr. 46, 234–340.

Torres, O., Bhartia, P.K., Herman, J.R., Ahmad, Z., Gleason, J., 1998. Derivation of aerosol properties from satellite measurements of backscattered ultraviolet radiation: Theoretical basis. J. Geophys. Res. Atmospheres 103, 17099–17110. doi:10.1029/98JD00900

Trotter, C.L., Greenwood, B.M., 2007. Meningococcal carriage in the African meningitis belt. Lancet Infect. Dis. 7, 797–803. doi:10.1016/S1473-3099(07)70288-8

Trotter, C.L., Yaro, S., Njanpop-Lafourcade, B.-M., Drabo, A., Kroman, S.S., Idohou, R.S., Sanou, O., Bowen, L., Findlow, H., Diagbouga, S., Gessner, B.D., Borrow, R., Mueller, J.E., 2013. Seroprevalence of Bactericidal, Specific IgG Antibodies and Incidence of Meningitis Due to Group A Neisseria meningitidis by Age in Burkina Faso 2008. PLoS ONE 8, e55486. doi:10.1371/journal.pone.0055486

Turnbull, B.W., Iwano, E.J., Burnett, W.S., Howe, H.L., Clark, L.C., 1990. Monitoring for clusters of disease: application to leukemia incidence in upstate New York. Am. J. Epidemiol. 132, S136–143.

Tzeng, Y.L., Stephens, D.S., 2000. Epidemiology and pathogenesis of Neisseria meningitidis. Microbes Infect. 2, 687–700.

UN CDP, 2013. Least Developed Country Information [WWW Document]. U. N. DESA Dev. Policy Anal. Div. Com. Dev. Policy. URL http://www.un.org/en/development/desa/policy/cdp/ldc_info.shtml (accessed 4.28.14).

UNDP, 2012. Table 1: Human Development Index and its components [WWW Document]. U. N. Dev. Programme Open Data. URL https://data.undp.org/dataset/Table-1-Human-Development-Index-and-its-components/wxub-qc5k (accessed 4.28.14).

Viboud, C., Bjørnstad, O.N., Smith, D.L., Simonsen, L., Miller, M.A., Grenfell, B.T., 2006. Synchrony, waves, and spatial hierarchies in the spread of influenza. Science 312, 447–451. doi:10.1126/science.1125237

Vickers, D.M., Anonychuk, A.M., De Wals, P., Demarteau, N., Bauch, C.T., 2013. Evaluation of serogroup C and ACWY meningococcal vaccine programs: Projected impact on disease burden according to a stochastic two-strain dynamic model. Vaccine. doi:10.1016/j.vaccine.2013.09.034

Vieusseux, M., 1805. [Mémoire sur la maladie qui a régné à Genève au printemps de 1805]. J Med Chir Pharmacol.

Waddy, B.B., 1952. Climate and respiratory infections. Lancet 2, 674–677.

Wakefield, J.C., Kelsall, J.E., Morris, S.E., 2000. Clustering, cluster detection, and spatial variation in risk, in: Spatial Epidemiology: Methods and Applications. Oxford University Press, New York, pp. 128–152.

Walter, S., 2000. Disease mapping: a historical perspective, in: Spatial Epidemiology: Methods and Applications. Oxford University Press, New-York, pp. 223–239.

Wang, X.-H., Zhou, X.-N., Vounatsou, P., Chen, Z., Utzinger, J., Yang, K., Steinmann, P., Wu, X.-H., 2008. Bayesian spatio-temporal modeling of Schistosoma japonicum prevalence data in the absence of a diagnostic "gold" standard. PLoS Negl. Trop. Dis. 2, e250. doi:10.1371/journal.pntd.0000250

Washino, R.K., Wood, B.L., 1994. Application of remote sensing to arthropod vector surveillance and control. Am. J. Trop. Med. Hyg. 50, 134–144.

Watkins, R., Eagleson, S., Hall, R., Dailey, L., Plant, A., 2006. Approaches to the evaluation of outbreak detection methods. BMC Public Health 6, 263.

Weichselbaum, A., 1887. Über die aetiologie der akuten meningitis cerebro-spinalis. Fortschr Med 5, 573–583.

Whittemore, A.S., Friend, N., Brown, B.W., Holly, E.A., 1987. A Test to Detect Clusters of Disease. Biometrika 74, 631. doi:10.2307/2336703

WHO, 1999. Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, and Haemophilus influenzae. World Health Organization. WHO/CDS/CSR/EDC/99.7, Geneva.

WHO, 2013a. Global Health Observatory Data Repository [WWW Document]. World Health Organ. URL http://apps.who.int/gho/data (accessed 10.18.13).

WHO, 2013b. Niger: health profile [WWW Document]. World Health Organ. URL http://www.who.int/gho/countries/ner.pdf (accessed 4.28.14).

WHO, 2014. Countries | Niger [WWW Document]. World Health Organ. URL http://www.who.int/countries/ner/en/ (accessed 4.28.14).

Wilder-Smith, A., Goh, K.T., Barkham, T., Paton, N.I., 2003. Hajj-associated outbreak strain of Neisseria meningitidis serogroup W135: estimates of the attack rate in a defined population and the risk of invasive disease developing in carriers. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 36, 679–683. doi:10.1086/367858

Woods, C.W., Armstrong, G., Sackey, S.O., Tetteh, C., Bugri, S., Perkins, B.A., Rosenstein, N.E., 2000. Emergency vaccination against epidemic meningitis in Ghana: implications for the control of meningococcal disease in West Africa. Lancet 355, 30–33. doi:10.1016/S0140-6736(99)03366-8

World Health Organization, 1998. Control of epidemic meningococcal disease. WHO Practical Guidelines, 2nd ed. World Health Organization. WHO/EMC/BAC/98.3, Geneva.

World Health Organization, 2000. Detecting meningococcal meningitis epidemics in highly-endemic African countries. Wkly. Epidemiol. Rec. 75, 306–309.

Yaka, P., Sultan, B., Broutin, H., Janicot, S., Philippon, S., Fourquet, N., 2008. Relationships between climate and year-to-year variability in meningitis outbreaks: a case study in Burkina Faso and Niger. Int. J. Health Geogr. 7, 34.

Yazdankhah, S.P., Caugant, D.A., 2004. Neisseria meningitidis: an overview of the carriage state. J. Med. Microbiol. 53, 821.

Young, L.S., LaForce, F.M., Head, J.J., Feeley, J.C., Bennett, J.V., 1972. A simultaneous outbreak of meningococcal and influenza infections. N. Engl. J. Med. 287, 5–9. doi:10.1056/NEJM197207062870102

Zaninetti, J.-M., 2005. Statistique spatiale, méthodes et applications géomatiques. Hermes Science Publishing Lavoisier, Paris-Londres.

8 Annexes

8.1 Article I : Paireau J et al. Analysing Spatio-Temporal Clustering of Meningococcal Meningitis Outbreaks in Niger Reveals Opportunities for Improved Disease Control. PLoS Neglected Tropical Diseases 2012

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS NEGLECTED TROPICAL DISEASES

Analysing Spatio-Temporal Clustering of Meningococcal Meningitis Outbreaks in Niger Reveals Opportunities for Improved Disease Control

Juliette Paireau[1]*, Florian Girond[2], Jean-Marc Collard[3], Halima B. Maïnassara[2], Jean-François Jusot[2]

1 Unité d'Epidémiologie des Maladies Emergentes, Institut Pasteur, Paris, France, **2** Unité Epidémiologie/Santé-Environnement-Climat, Centre de Recherche Médicale et Sanitaire (CERMES)/Réseau International des Instituts Pasteur, Niamey, Niger, **3** Unité de Biologie, Centre de Recherche Médicale et Sanitaire (CERMES)/Réseau International des Instituts Pasteur, Niamey, Niger

Abstract

Background: Meningococcal meningitis is a major health problem in the "African Meningitis Belt" where recurrent epidemics occur during the hot, dry season. In Niger, a central country belonging to the Meningitis Belt, reported meningitis cases varied between 1,000 and 13,000 from 2003 to 2009, with a case-fatality rate of 5–15%.

Methodology/Principal Findings: In order to gain insight in the epidemiology of meningococcal meningitis in Niger and to improve control strategies, the emergence of the epidemics and their diffusion patterns at a fine spatial scale have been investigated. A statistical analysis of the spatio-temporal distribution of confirmed meningococcal meningitis cases was performed between 2002 and 2009, based on health centre catchment areas (HCCAs) as spatial units. Anselin's local Moran's *I* test for spatial autocorrelation and Kulldorff's spatial scan statistic were used to identify spatial and spatio-temporal clusters of cases. Spatial clusters were detected every year and most frequently occurred within nine southern districts. Clusters most often encompassed few HCCAs within a district, without expanding to the entire district. Besides, strong intra-district heterogeneity and inter-annual variability in the spatio-temporal epidemic patterns were observed. To further investigate the benefit of using a finer spatial scale for surveillance and disease control, we compared timeliness of epidemic detection at the HCCA level versus district level and showed that a decision based on threshold estimated at the HCCA level may lead to earlier detection of outbreaks.

Conclusions/Significance: Our findings provide an evidence-based approach to improve control of meningitis in sub-Saharan Africa. First, they can assist public health authorities in Niger to better adjust allocation of resources (antibiotics, rapid diagnostic tests and medical staff). Then, this spatio-temporal analysis showed that surveillance at a finer spatial scale (HCCA) would be more efficient for public health response: outbreaks would be detected earlier and reactive vaccination would be better targeted.

Citation: Paireau J, Girond F, Collard J-M, Maïnassara HB, Jusot J-F (2012) Analysing Spatio-Temporal Clustering of Meningococcal Meningitis Outbreaks in Niger Reveals Opportunities for Improved Disease Control. PLoS Negl Trop Dis 6(3): e1577. doi:10.1371/journal.pntd.0001577

Editor: Joseph M. Vinetz, University of California San Diego School of Medicine, United States of America

Received July 1, 2011; **Accepted** February 9, 2012; **Published** March 20, 2012

Copyright: © 2012 Paireau et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was financially supported by French Ministry of Foreign Affairs (FSP 2005-174), Sanofi Pasteur (contract Men07), the Belgian Technical Cooperation and the Office of International Cooperation of the Principality of Monaco. The internship of JP in CERMES was financially supported by the Fondation Pierre-Ledoux Jeunesse Internationale. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: juliette.paireau@gmail.com

Introduction

Background

Meningococcal meningitis (MM), caused by the bacterium *Neisseria meningitidis* (Nm), is a major health problem in sub-Saharan Africa. The highest incidences of the disease are observed in the so-called "African Meningitis Belt" where annual recurrent epidemics occur during the very hot, dry season [1]. In Niger, reported meningitis cases varied between 1,000 and 13,000 from 2003 to 2009, with case-fatality rates of 5–15%. The factors involved in the spatio-temporal occurrence of meningococcal epidemics are only suspected and still poorly understood.

Surveillance and reactive vaccination are the predominant strategies for managing meningococcal meningitis outbreaks in the Belt, recently completed with a conjugate vaccine to prevent the carriage of Nm serogroup A. In Niger like in most sub-Saharan countries, surveillance is performed at the district level. Quantitative morbidity and mortality data on meningitis are collected within a reporting network managed by the Direction for Statistics, Surveillance and Response to Epidemics (DSSRE) from the Ministry of Public Health. Data from all health care facilities covering the entire Niger population are collected on a weekly basis by the district health authorities, which aggregate and forward their data to the regions and subsequently to the DSSRE. These reported data include all suspected and probable cases, according to the standard clinical definition of meningococcal meningitis [2]: A suspected case is any person with sudden onset of fever (>38.5°C rectal or 38.0°C axillary) and one or more of the following signs: stiff neck, altered consciousness or other meningeal sign; in patients under one year of age, a suspected case occurs

Author Summary

Meningococcal meningitis (MM) is an infection of the meninges caused by a bacterium, *Neisseria meningitidis*, transmitted through respiratory and throat secretions. It can cause brain damage and results in death in 5–15% of cases. Large epidemics of MM occur almost every year in sub-Saharan Africa during the hot, dry season. Understanding how epidemics emerge and spread in time and space would help public health authorities to develop more efficient strategies for the prevention and the control of meningitis. We studied the spatio-temporal distribution of MM cases in Niger from 2002 to 2009 at the scale of the health centre catchment areas (HCCAs). We found that spatial clusters of cases most frequently occurred within nine districts out of 42, which can assist public health authorities to better adjust allocation of resources such as antibiotics or rapid diagnostic tests. We also showed that the epidemics break out in different HCCAs from year to year and did not follow a systematic geographical direction. Finally, this analysis showed that surveillance at a finer spatial scale (health centre catchment area rather than district) would be more efficient for public health response: outbreaks would be detected earlier and reactive vaccination would be better targeted.

when fever is accompanied by a bulging fontanelle. A probable case is defined as a suspected case with turbid CSF or Gram stain showing Gram-negative diplococcus or petechial/purpural rash or ongoing epidemic. Laboratory confirmation of meningitis is not required to report a case. In parallel to this epidemiologic surveillance and in close collaboration with DSSRE, the Centre de Recherche Médicale et Sanitaire (CERMES) is in charge of the national microbiological surveillance of meningitis. The CERMES collects the cerebrospinal fluid (CSF) samples taken from suspected cases of meningitis by health care workers or physicians and carries out the etiological diagnosis (see Methods).

Based on this national surveillance system, the strategy applied in Niger to respond to meningitis outbreaks with limited amounts of available vaccines, is to initiate reactive vaccination in a district once weekly incidence exceeds the epidemic threshold defined by WHO (see [3] and Methods for definitions). Thus, early detection of epidemics is essential for an effective operational response.

Spatio-temporal analysis

Analysing spatio-temporal patterns of epidemics at a fine geographic scale could lead to a better understanding of the underlying causes of the disease and potential future prediction of outbreaks [4]. One of the techniques to uncover spatial patterns of disease is cluster detection. In epidemiology, a cluster is a number of health events situated close together in space and/or time [5]. Identifying spatial and spatio-temporal clusters of cases could help: (i) to generate new information for further etiologic studies; (ii) to identify risk areas where to focus the surveillance and allocate the resources (antibiotics, rapid diagnostic tests…); (iii) to develop cost-efficient vaccination strategies.

In sub-Saharan Africa, data from national disease notification have already been used at country, regional or district levels to study the geographical and temporal dynamics of epidemics and their correlation with environmental factors [6–12]. However, little is known about MM emergence and distribution at a sub-district level. Using a finer spatial scale such as health centre catchment areas (HCCAs) would have several advantages: (i) it would capture heterogeneity in MM incidence at sub-district level; (ii) epidemic thresholds would be studied at a more accurate scale, allowing for a more rapid and targeted public health response; (iii) monitoring of the impact of the intervention would be performed at the same level as the intervention itself.

Therefore, we aimed to investigate the spatio-temporal distribution of MM epidemics in Niger at the health centre catchment area level, to identify the most frequently affected HCCAs requiring a particular attention from public health authorities. The national microbiological surveillance database was used to perform two cluster detection methods in order to uncover spatial and spatio-temporal clustering of MM incidence from July 2002 to June 2009. Then, as a preliminary analysis to a more thorough etiologic study, we searched for ecologic correlation of MM incidence with human density and roads at the HCCA level. Finally, to further investigate the benefit of using a finer spatial scale for surveillance and disease control, we compared timeliness of epidemic detection at the HCCA level versus district level. This paper provides new insights into the spatio-temporal dynamics of MM epidemics and discusses the potential implications of our findings for meningitis control in sub-Saharan Africa.

Methods

Data collection and laboratory analyses

The CERMES is the national laboratory in charge of the microbiological surveillance of meningitis in Niger. This surveillance has been reinforced since 2002 [13,14] by its extension to the whole country (it was only effective in the capital city before 2002) and by the inclusion of a Polymerase Chain Reaction (PCR) assay for etiological diagnosis of meningitis to the DSSRE routine surveillance. CSF samples were collected by health care workers or physicians from suspected cases of acute meningitis. Each CSF was documented with an epidemiological form that included date of sample collection, clinical information and general characteristics about the patient (age, sex, geographic origin such as region, district, HCCA and village). The samples were kept either refrigerated or frozen in health facilities, or inoculated into a trans-Isolate (TI) medium. The more remote health centres sent CSF samples (frozen in a cool box) on a voluntary basis to CERMES by mandated transport companies. Additionally, CERMES carried out active collection of samples twice a day in Niamey, so that the samples remained suitable for culture, and every month within a radius of about 300 kilometres around Niamey, in the regions of Tillabery and Dosso. Etiological diagnosis of MM was carried out by PCR for all CSF as described in [13] and [14] and by culture [15] for suitable CSF received promptly at CERMES (fresh CSF and CSF inoculated into TI medium). Questionnaire data and microbiological results were entered in a database managed by CERMES. The data were used for a retrospective study on meningococcal meningitis cases between July 1, 2002 and June 30, 2009.

Ethics statement

All data were collected through the national routine surveillance system. Therefore, written consent was not asked and approval from the national ethics committee was not needed. However, patients were informed of the reason why their cerebrospinal fluid was sampled and confidentiality on patients' identity was guaranteed.

Geographic and demographic data

In 2008, in order to create a digitized National Health Map of Niger, CERMES mapped the country's HCCAs, each of which

included all villages served by the same health centre. As projected data were required for the spatial statistics, all analyses were carried out with a projected version of the National Health Map, using the WGS84 – UTM32N projection. The number of inhabitants per village was extracted from the 2001 census database of the Institut National de la Statistique (INS) and an annual population growth rate of 3% was applied. A shapefile of primary roads was retrieved from the HealthMapper application of the World Health Organization (WHO).

Statistical analyses

Detection of spatial clusters and frequency of occurrence. To identify high risk areas on which to concentrate therapeutic and preventive efforts, we searched for annual spatial clusters, defined as groups of MM cases occurring during the same epidemiological year and situated closer together in space than would be expected from the variation in population density and chance fluctuations. Two cluster detection methods were used to uncover spatial clustering of MM incidence at the HCCA level in Niger for each epidemiological year between 2003 and 2009. An epidemiological year *n* was defined as running from July 1 of the year $n-1$ to June 30 of the year *n*. The first method was the Anselin's Local Moran's *I* test [4,16], implemented in the ArcGIS software (version 9.3, ESRI Inc. Redlands, CA), which provided a measure of the spatial autocorrelation for a given HCCA with its neighbours. Spatial clusters of MM cases were identified by mapping the significant *high-high* HCCAs (i.e. high incidence rate HCCA surrounded by high incidence rate HCCAs) and *high-low* HCCAs (i.e. high incidence rate HCCA surrounded by low incidence rate HCCAs). The second method was the Kulldorff's spatial scan statistic [4,17] implemented in the SaTScan software (version 8.0, Kulldorff and Information Management Services, Inc.), which used a circular moving window to identify single HCCAs or groups of HCCAs of significantly high risk. To determine beforehand the optimal scale for cluster detection by both methods, i.e. the distance where spatial effects were maximized [5], the Global Moran's *I* test was used in ArcGIS and correlograms of *I* against different threshold distances were plotted in R (version 2.9.1, R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). More details regarding the cluster detection methods can be found in Supporting information (Text S1).

The frequency of spatial cluster occurrence was calculated for each HCCA and each health district, respectively defined as the number of years during which the HCCA contributed to a cluster, and as the number of years during which the district contained at least one HCCA contributing to a cluster. The frequencies were calculated taking into account either (i) clusters detected by one of the two methods (weaker evidence of clustering) or (ii) clusters detected by both methods (stronger evidence of clustering).

Detection of spatio-temporal clusters. To analyse the emergence and diffusion patterns of MM cases within each epidemic season, we then searched for spatio-temporal clusters, groups of MM cases situated close together in space and time. The Kulldorff's space-time scan [18] implemented in SaTScan was performed to identify spatio-temporal clusters of maximum one-week duration. More details regarding the method can be found in Supporting information (Text S1).

Ecological correlation. To investigate if the highlighted spatio-temporal patterns could be related to host density and movement, correlations of MM incidence at the HCCA level with human density and distance to primary road were explored using Pearson correlation coefficient.

Timeliness of epidemic detection. Finally, to evaluate the potential gain in timeliness of epidemic detection at the HCCA level compared to the district-level surveillance, we applied to our HCCA-level data the two thresholds currently used for detection of outbreaks [3]. The alert threshold was defined as 5 cases per 100,000 inhabitants per week for population >30,000 inhabitants or 2 cases in one week for population <30,000 inhabitants. The epidemic threshold was defined as 10 cases per 100,000 inhabitants for population >30,000 inhabitants (under appropriate conditions [3], otherwise 15 per 100,000) or 5 cases in one week for population <30,000 inhabitants. If there was an epidemic in a neighbouring area, the alert threshold became the epidemic threshold.

Results

Description of the data

From July 1, 2002 to June 30, 2009, a total of 15 801 CSF specimens from meningitis suspected cases were analysed at the CERMES laboratory (table 1). 112 CSF (0.7%) could not be tested (depleted, broken tubes…) and 79 (0.5%) did not give conclusive results because of contamination. Overall, biological specimens originated from 416 (61%) of the 682 HCCAs mapped in 2009. Among these CSF, 6556 (41.5%) were confirmed as bacterial meningitis cases, 82.2% of which were positive for *Neisseria meningitidis*. Serogroup A was the predominant serogroup every year, except in 2006. The mean (SD) age of the MM cases was 9.6 (7.5) years and 58.8% were male. Over the study period, MM cases were detected in 349 HCCAs (51.2%) in all regions of Niger (figure 1), with contrasting incidence rates within districts. The highest incidence rates were found in HCCAs of Niamey, Tillabery, Dosso, Tahoua, Maradi and Zinder regions. As for the temporal distribution, 82.5% of the MM cases occurred from February to April.

Detection of spatial clusters and frequency of occurrence

Figure 2 depicts for each year the Kulldorff's spatial scan statistic results overlain on the Anselin's Local Moran's *I* results. Over the seven years, the Local Moran's *I* method identified 140 high-risk HCCAs (130 *high-high* and 10 *high-low*), with an annual number ranging from 11 (in 2003 and 2007) to 31 (in 2008 and 2009). The spatial scan method identified 58 significant spatial clusters altogether, with an annual number ranging from 3 (in 2003) to 16 (in 2009). The median number of HCCAs per cluster was 2 (IQ range = 1–5) and the median annual incidence rate of the clusters was 34.9 (IQ range = 20.5–72.3) cases per 100,000. Almost 80% of the high-risk HCCAs identified with the Local Moran's *I* were included in clusters detected by SaTScan and 62% of the SaTScan clusters encompassed *high-high* or *high-low* HCCAs.

Spatial clusters generally occurred in different HCCAs from year to year over the study period, as shown by the low frequencies observed at the HCCA level (figure 3). Among the HCCAs contributing to a cluster at least once over the study period, the median frequency was 1 (range = 1–4) for clusters detected by at least one method, and 1 (range = 1–3) for clusters detected by both methods. Only four HCCAs were detected three or more times by at least one method and two or more times by both methods. They were: Chare Zamna (in Zinder urban community), Gazaoua, Doumega and Loudou.

Spatial clusters most frequently occurred within nine districts out of 42, containing three or more times a cluster detected by at least one method, and two or more times a cluster detected by both methods. These districts were: Tera and Say (bordering Burkina Faso), Keita, Zinder and five districts bordering Nigeria,

Table 1. Results of microbiological analyses of cerebrospinal fluid (CSF) samples by epidemiological year.

Year	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Collected CSF	2073	1324	1273	3135	1150	2819	4027	15801
Meningitis positive CSF in number of cases (% of the collected CSF)								
Positive CSF	945 (45.6)	487(36.8)	370 (29.1)	1336 (42.6)	329 (28.6)	1218 (43.2)	1872 (46.5)	6557 (41.5)
Bacteria in number of cases (% of the positive results)								
N.meningitidis	793 (83.9)	333 (68.4)	166 (44.9)	1143 (85.6)	137 (41.6)	1060 (87.0)	1756 (93.8)	5388 (82.2)
S.pneumoniae	103 (10.9)	123 (25.2)	165 (44.6)	131 (9.8)	128 (38.9)	116 (9.5)	96 (5.1)	862 (13.1)
H.influenzae	49 (5.2)	31 (6.4)	39 (10.5)	62 (4.6)	64 (19.5)	42 (3.5)	18 (1.0)	305 (4.7)
Others	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (<0.1)
Serogroups of *N. _eningitides* in number of cases (% of the meningococci)								
A	715 (90.1)	280 (84.1)	92 (55.4)	539 (47.2)	119 (86.9)	993 (93.7)	1705 (97.1)	4443 (82.5)
X	3 (0.4)	12 (3.6)	41 (24.7)	559 (48.9)	11 (8.0)	5 (0.5)	10 (0.6)	641 (11.9)
W135	64 (8.1)	31 (9.3)	19 (11.5)	24 (2.1)	5 (3.6)	0 (0.0)	10 (0.6)	153 (2.8)
C	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Y	4 (0.5)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	8 (0.1)
Undetermined	7 (0.9)	7 (2.1)	14 (8.4)	20 (1.7)	2 (1.5)	62 (5.8)	30 (1.7)	142 (2.6)

doi:10.1371/journal.pntd.0001577.t001

Doutchi, Madaoua, Guidan Roumji, Madarounfa and Aguie. The median time interval between two clusters occurring in the same district was one year. When a district contained a cluster detected by at least one method, only 13.3% (median) of its HCCAs contributed to that cluster, and 9.7% when a district contained a cluster detected by both methods.

Detection of spatio-temporal clusters

No systematic spatio-temporal pattern for cluster emergence and epidemic spread was observed within the seven years of the study period. Figure 4 shows the 66 significant spatio-temporal clusters detected with the SaTScan space-time scan (except a 2009 northeast cluster in Dirkou, Bilma district, which is outside the displayed zone) and the incidence rate observed for each HCCA of a spatio-temporal cluster during the time period associated to that cluster. They essentially occurred between February and April, with an additional few at the beginning (November–January) and the end (May) of the epidemics. In 2003, the epidemic could be summarized in two western and eastern poles, with the western pole occurring before the eastern one. In 2004, the first cluster was detected in the west; then all clusters appeared in the east, ending with the northernmost one in Tanout district. In 2005, clusters were detected only in the eastern part. In 2006, two spatio-temporal poles were clearly distinguished, first in the east and then in the west. In 2007, the first three clusters were detected in the west, followed by one in the east, still another one in the west and a final northernmost one in Keita district. In 2008, between the eastern clusters at the beginning and the end of the epidemic season, other clusters essentially appeared in the centre (Tahoua region) and the west (Tillabery and Dosso regions) without a clear order, concluding again the northernmost cluster in Keita district. In 2009, from the first cluster in the east to the final one in the west, clusters appeared in all regions in between, but followed no clear geographical direction.

Correlation with population density and roads

No significant correlation was found between MM incidence at the HCCA level and human density ($r = 0.02$) or distance to primary roads ($r = -0.07$).

Timeliness of epidemic detection

Between 2003 and 2009, 88 districts crossed the alert threshold. For 42 (47.7%) of them, the alert threshold was crossed earlier (4 weeks early in median) in at least one HCCA of these districts.

Between 2003 and 2009, 46 districts crossed the epidemic threshold. For 15 (32.6%) of them, the epidemic threshold was crossed earlier (3 weeks early in median) in at least one HCCA of these districts.

Discussion

To our knowledge, this is the first study using health centre catchment areas as spatial units for the spatio-temporal analysis of MM over a whole sub-Saharan country. The study's first finding was the more frequent detection of spatial clusters within nine southern districts, mainly on the southern border with Nigeria. Second, clusters most often encompassed only a few HCCAs within a district, without expanding to the entire district. In addition, no consistent annual spatio-temporal pattern for cluster emergence and epidemic spread could be observed, thus precluding the capacity to predict where the next epidemic would break out, and what geographical direction it would follow. These findings rely on laboratory-based data and have important public health implications as discussed hereafter.

The first asset of this study was the quality of the microbiological data. We used laboratory-confirmed *N. meningitidis* cases data, coming from a surveillance system managed by CERMES and DSSRE throughout the country. Most other spatio-temporal studies on meningitis epidemics in sub-Saharan Africa [6–12,19] are based instead on suspected cases reported in the framework of the national surveillance systems. In our dataset, none of the three typical bacterial aetiologies (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae* and *H. influenzae*) could be identified in almost 60% of the CSF analysed by CERMES over the study period (see Table 1). Relying only on suspected cases would therefore introduce a large number of misclassified cases. However, our system may suffer from underreporting from areas where performing a lumbar puncture and shipping the samples to CERMES may represent logistical difficulties. Further analyses (not shown here) have documented that indeed the districts the most remote from CERMES (in Maradi

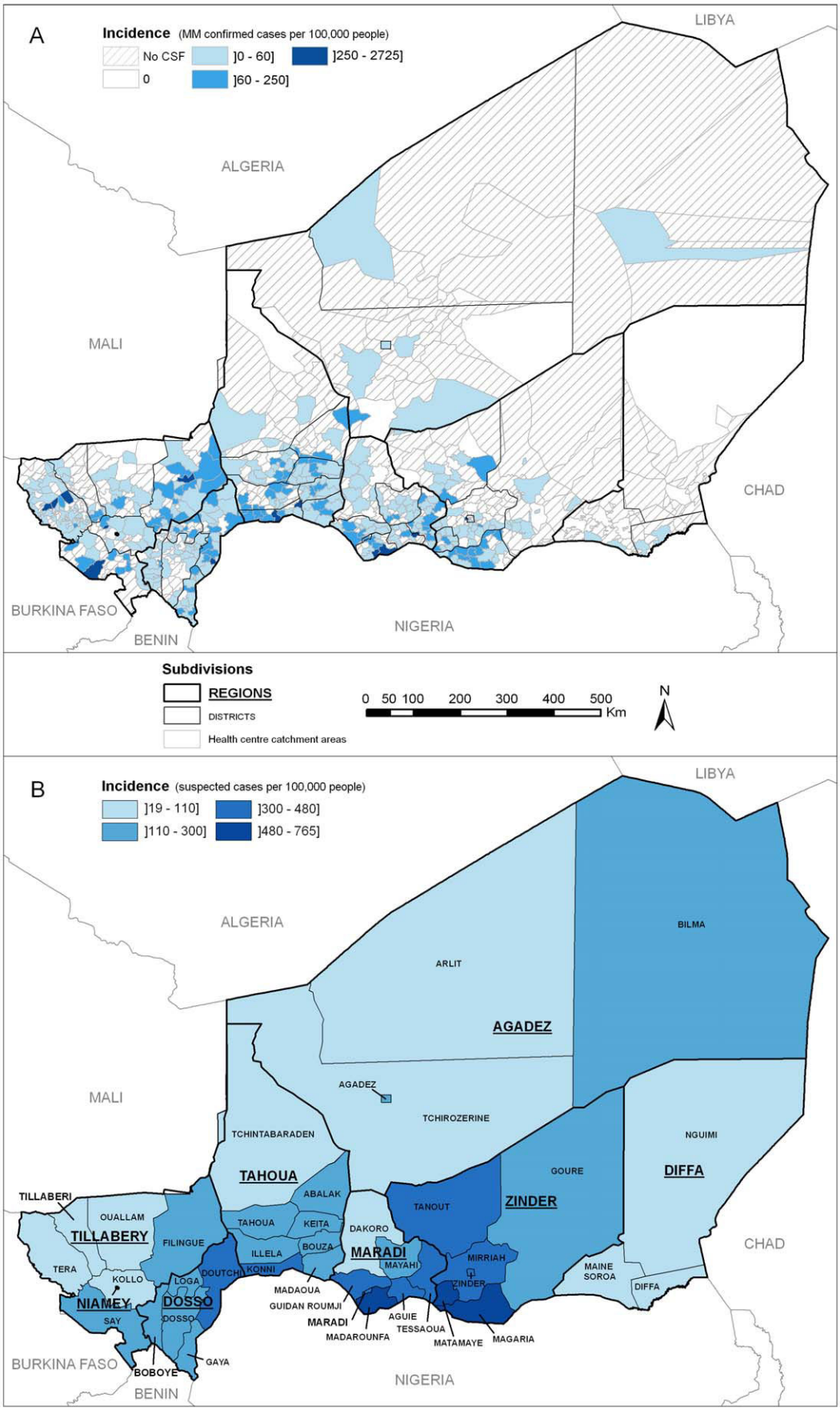

A
Incidence (MM confirmed cases per 100,000 people)
No CSF
0
]0 - 60]
]60 - 250]
]250 - 2725]
LIBYA
ALGERIA
MALI
CHAD
BURKINA FASO
BENIN
NIGERIA
Subdivisions
REGIONS
DISTRICTS
Health centre catchment areas
0 50 100 200 300 400 500 Km
N
B
Incidence (suspected cases per 100,000 people)
]19 - 110]
]110 - 300]
]300 - 480]
]480 - 765]
LIBYA
ALGERIA
MALI
CHAD
BURKINA FASO
BENIN
NIGERIA
ARLIT
BILMA
AGADEZ
AGADEZ
TCHIROZERINE
TCHINTABARADEN
NGUIMI
DIFFA
GOURE
TAHOUA
ABALAK
TILLABERI
TANOUT
ZINDER
OUALLAM
TILLABERY
TAHOUA
KEITA
DAKORO
FILINGUE
ILLELA
BOUZA
MARADI
MAYAHI
MIRRIAH
TERA
KOLLO
DOUTCHI
KONNI
LOGA
ZINDER
MAINE SOROA
DIFFA
MADAOUA
NIAMEY
DOSSO
GUIDAN ROUMJI
SAY
DOSSO
AGUIE
MARADI
TESSAOUA
MADAROUNFA
MATAMAYE
MAGARIA
GAYA
BOBOYE

Figure 1. Cumulative incidence rates of meningitis in Niger from July 2002 to June 2009. A: Incidence of laboratory-confirmed cases of meningococcal meningitis (MM) at the health centre catchment area level. **B**: Incidence of suspected cases of meningitis reported to the DSSRE at the district level.
doi:10.1371/journal.pntd.0001577.g001

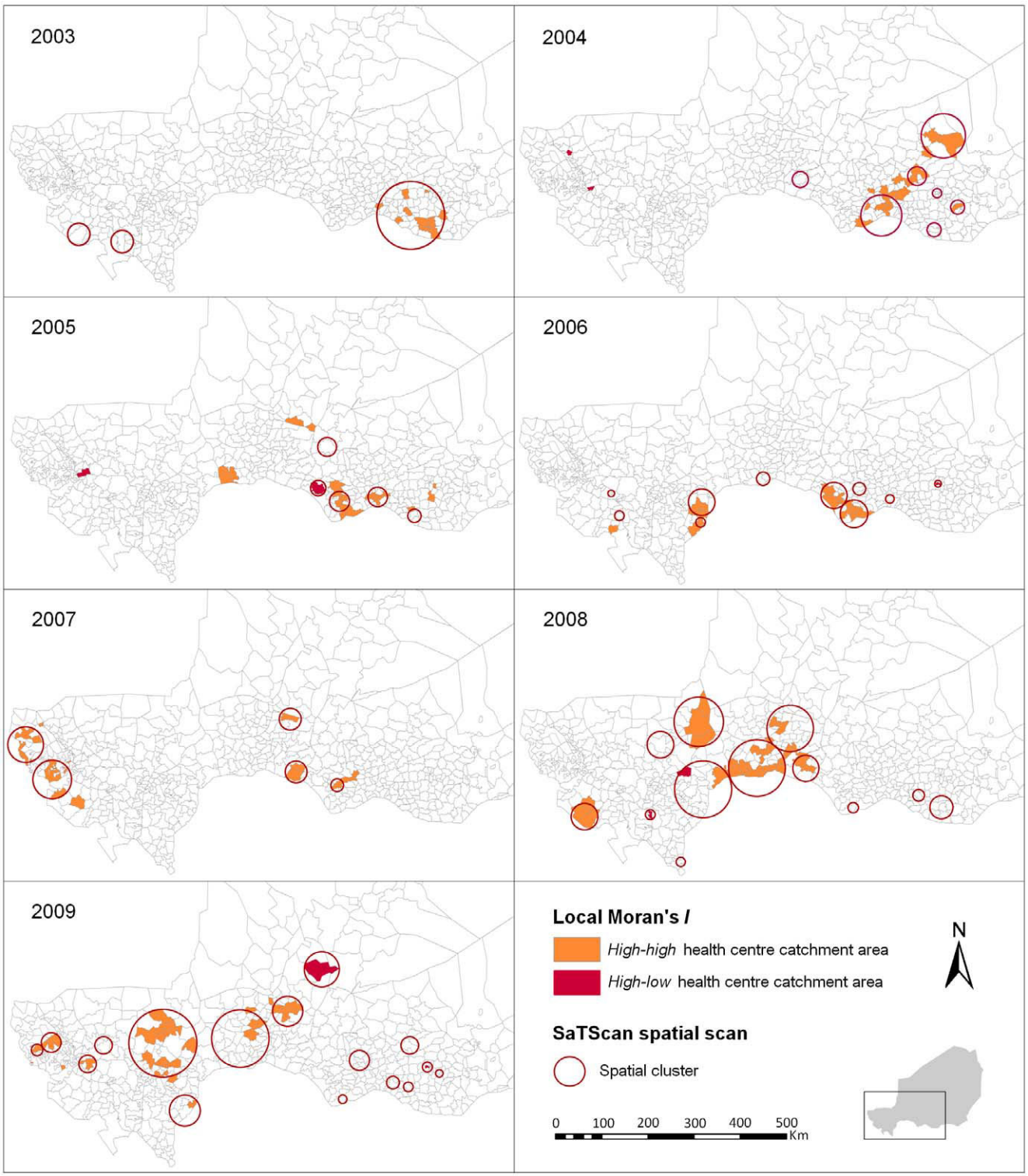


Figure 2. Annual spatial clusters of meningococcal meningitis cases identified in Niger from 2003 to 2009. Each panel shows the results of both methods, the Anselin's Local Moran's *I* test and the Kulldorff's spatial scan statistic, for a single epidemiological year.
doi:10.1371/journal.pntd.0001577.g002

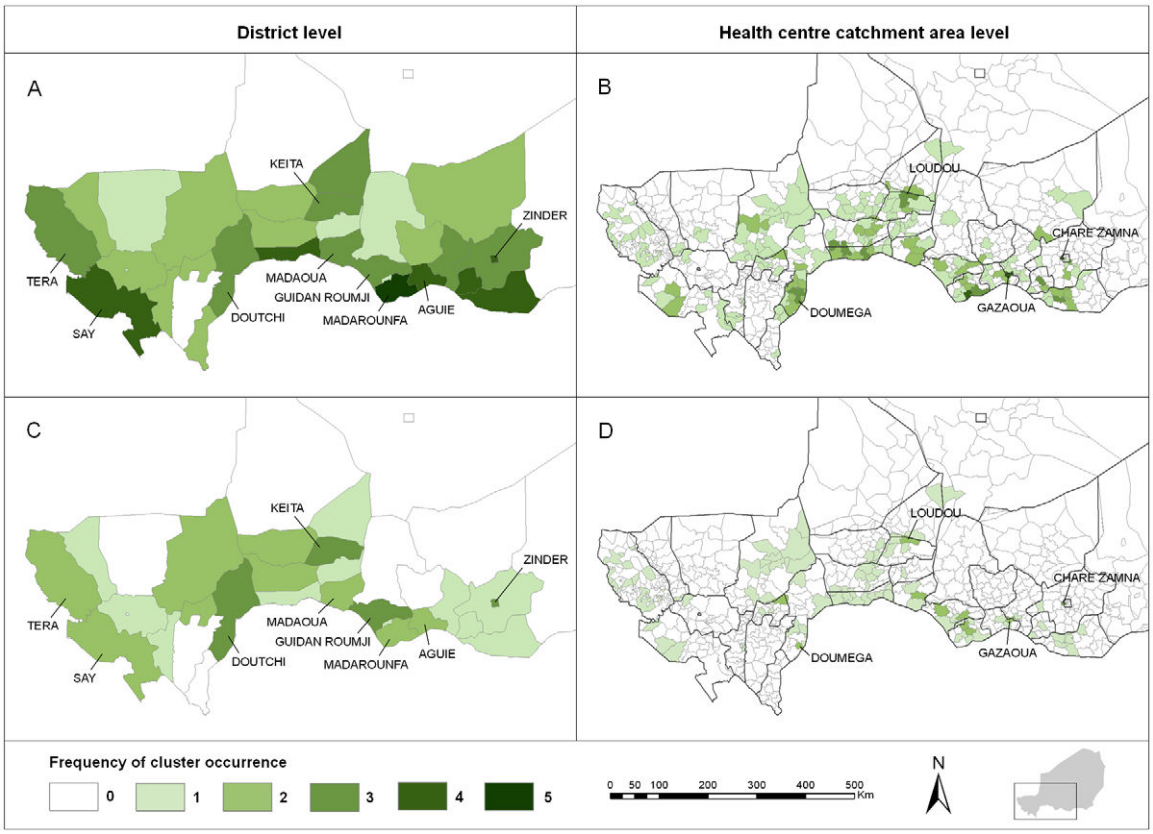


Figure 3. Frequency of cluster occurrence in Niger from 2003 to 2009. A, B: Frequencies of occurrence of spatial clusters detected by one of the two methods (Anselin's Local Moran's *I* test or Kulldorff's spatial scan statistic). **C, D:** Frequencies of occurrence of spatial clusters detected by both methods.
doi:10.1371/journal.pntd.0001577.g003

and Zinder regions) were sending less CSF specimens than the closer ones, for a similar number of suspected cases notified to DSSRE. However, the proportion of negative cases among the received CSF specimens was fairly similar among the healthcare centres (outside the capital Niamey). This suggested that the decision to take or not a CSF sample from a patient based on clinical criteria had no significant spatial variability. Moreover, our cluster analyses enabled us to detect the importance of remote regions in the epidemic dynamics according to the recurrent clusters identified there. Like in many other settings, the surveillance system may not cover the entire population of Niger affected by meningitis. However, we can reasonably assume that most meningitis cases, because of their severity, end up reaching the healthcare centres, with or without prior self-treatment or consultation of a tradi-practitioner. Moreover, free healthcare offered to all people suffering from meningitis in Niger probably reduces social and spatial disparities in care-seeking behaviours. Thus, for all the reasons above, we are confident that the surveillance system is representative enough and that underreporting did not substantially affect the validity of our results, which are more likely to reflect the dynamism peculiar to meningitis than the spatial disparities in the surveillance system efficiency. Incidence estimates were based on the 2001 census and constant population growth rates were applied. We could not take into account possible variations of population growth rate over time and space, due to the difficulty in quantifying population migrations.

The second asset of this study was the use of HCCAs as spatial units for the spatio-temporal analysis of MM. They represent a more accurate spatial unit of analysis than the district level on which reactive vaccination strategies and spatio-temporal studies are usually based [3,6,7,19]. Analysing data at the HCCA level has greater relevance for understanding the epidemic dynamics, for making decisions in response to starting epidemics and for assessing control strategies.

Indeed, this study has shown that clusters most often included only a few HCCAs within a district. This finding, previously suggested by [20], is important for understanding meningitis epidemics and should encourage surveillance at the health centre level. Clusters occurred in different HCCAs within the same districts in consecutive years, demonstrating strong intra-district heterogeneity and year-to-year variability of the affected HCCAs. This could result from outbreaks limited to HCCAs without exceeding the threshold at the district level: the district is not vaccinated and may be affected by a large outbreak the following year. Besides, waiting for the threshold to be reached at the district level to initiate reactive vaccination may incur unnecessary delays: we showed that a decision based on threshold estimated at the health centre level might lead to earlier detection of outbreaks, so more reactive and possibly more cost-effective vaccination strategies. Thus, adding HCCA-level surveillance to the current district-level surveillance would improve the timeliness of epidemic detection.

With the introduction of a new meningococcal A conjugate vaccine (MenAfriVac^{TM}) in the meningitis belt over the next few years, the use of the health centre catchment areas as spatial units can also help to monitor more accurately the vaccine supply at a finer spatial scale, saving doses that could be given inadequately, and to evaluate its impact and protective efficacy in the population

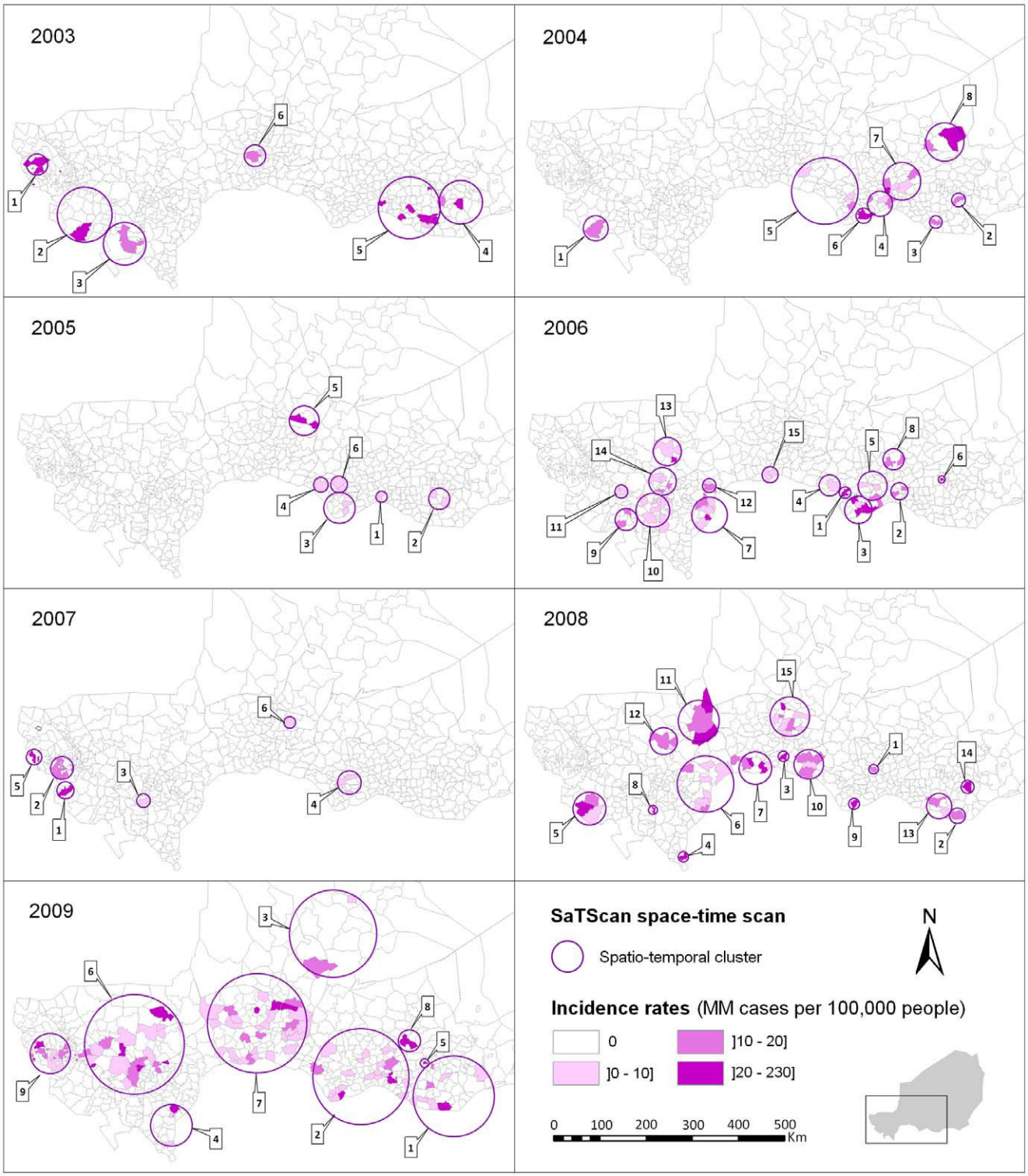


Figure 4. Spatio-temporal clusters of meningococcal meningitis cases identified in Niger from 2003 to 2009. Each panel shows the results of the Kulldorff's space-time scan statistic for a single epidemiological year and the incidence rate observed for each HCCA of a spatio-temporal cluster during the time period associated to that cluster (maximum one week). Spatio-temporal clusters are numbered in chronological order of occurrence.
doi:10.1371/journal.pntd.0001577.g004

(herd immunity) at the same level. Although this vaccine brings new hope to the control of meningitis epidemics, reactive vaccination with polysaccharide vaccines and research to improve control strategies will still be needed in the coming years, since it will take several years to immunize against the A the vulnerable population across the belt and since other serogroups like W135 may replace meningitis A as

the dominant serogroup [21]. New decision criteria will have to be found for reactive vaccination. With the additional use of a finer spatial scale like the HCCAs, an interesting strategy would be real-time cluster detection, with prospective space-time scan statistic [22] or other existing methods [23].

In the context of a resource-limited country, this study can also assist public health authorities in their decision-making regarding resource allocation. The spatial clusters detected in our study were located in different HCCAs from year to year, but nine of the 42 districts were more recurrently affected by clustering of MM cases. Thus, these findings provide approaches to better adjust allocation of resources, including a ready supply of antibiotics and rapid diagnostic tests [24,25], as well as additional health care personnel. In order to reduce the reaction time of the vaccination, one may consider allocating vaccines to these districts' hospitals prior to the meningitis season, provided the cold chain can be maintained. Given cost and organizational constraints, further cost-effectiveness and feasibility analyses are needed to evaluate this strategy, before any policy recommendation.

Clusters were more often found in nine districts, including five bordering Nigeria within a 500 km distance between Doutchi and Aguie, most likely because of intense mobility of border populations [26]. However, no consistent annual spatio-temporal pattern could be found over the study period; hence, no spread in a systematic geographical direction from a fixed source could be identified. This is contrary to a study carried out in Mali, which highlighted a potential south-north spread, with Bamako and Mopti as probable sources [12]. Instead, our results suggest the emergence of scattered sources, likely from a pool of carriers when conditions are favorable to the occurrence of the invasive disease. Favorable conditions may include climatic conditions occurring during the dry season (low absolute humidity and dust-laden Harmattan wind), which would damage the nasopharyngeal mucous membrane and increase the risk of bloodstream invasion by a colonizing meningococcus [27]. In this study, we observed that the latest spatio-temporal clusters during the epidemic season were often the northernmost ones, which could be correlated with the northward advance of the Intertropical Front preceding the arrival of rains from the south, thus raising relative humidity. However, climatic factors do not entirely explain these spatio-temporal epidemic patterns. As suggested by Mueller's hypothetical explanatory model [20], their role may be limited to the hyperendemic increase during the dry season, while transition from a hyperendemic state to highly localized epidemics may be due to increased transmission, possibly caused by viral respiratory co-infections. Moreover, in equivalent climatic conditions, an area in which the proportion of susceptible individuals is higher due to waning immunity (acquired by infection or vaccination) would be more prone to outbreaks [28]. Recently, Irving et al [29] suggested that population immunity may be a key factor in causing the unusual epidemiology of meningitis in the Belt. Although density and distance to primary roads were not individually correlated with MM incidence at the HCCA level, other socio-demographic factors (poverty, overcrowded housing, migrations, markets…) may also have an influence on local transmission of the bacteria and carriage and contribute to the risk of micro-epidemics of co-infections [20]. Of note, one spatio-temporal cluster of four adult cases was detected in February 2009 in Bilma district (see figure 1), in the oasis town of Dirkou, located on an important south-north route of trans-Saharan trade and transit migration. Meningococcal strain variations most likely play a role in the occurrence of epidemic waves [20,30,31]. In this study, the spatio-temporal distribution of all *N. meningitidis* cases was analysed irrespective of the serogroups. A subsequent analysis will differentiate serogroups of meningococci as their spatio-temporal patterns may significantly vary [32,33]. Further etiologic studies are needed to explore causality of the spatio-temporal patterns highlighted in this paper.

Finally, our findings provide an evidence-based approach to reflect on public health policies and indicate a promising strategy to improve prevention and control of meningitis in sub-Saharan Africa. They can serve as an example for other meningitis belt countries, illustrating what finer scale surveillance and spatial analyses can offer for prevention and control of meningitis. Research efforts should now focus on investigating the role of dust, socio-demographic factors, co-infections and vaccination strategies on cluster occurrence at the HCCA level, and on developing an operational decision support tool to respond better to meningitis outbreaks with the introduction of the new conjugate vaccine.

Supporting Information

Text S1 Supporting information on Global Moran's *I*, Anselin's Local Moran's *I* and Kulldorff's spatial scan statistics.
(DOC)

Checklist S1 STROBE checklist.
(DOC)

Acknowledgments

The authors are indebted to all the doctors and health staff who have sent CSF specimens and epidemiological forms to CERMES, and also to DSSRE staff. We thank the CERMES technical staff who analysed the CSF, Noémie Phulpin for health map creation and database management, and Oumarou Alto for his contribution to the health map. We also thank Arnaud Fontanet for helpful comments and suggestions on the manuscript and Tamara Giles-Vernick for English editing.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: JP J-MC J-FJ. Performed the experiments: JP FG J-MC HBM J-FJ. Analyzed the data: JP FG J-MC HBM J-FJ. Wrote the paper: JP J-MC J-FJ.

References

1. Lapeyssonnie L (1963) La méningite cérébrospinale en Afrique. Bull World Health Organ 28 Suppl: 1–114.
2. World Health Organization (1998) Control of epidemic meningococcal disease. WHO Practical Guidelines. 2nd ed. Geneva: World Health Organization. WHO/EMC/BAC/98.3.
3. World Health Organization (2000) Detecting meningococcal meningitis epidemics in highly-endemic African countries. Wkly Epidemiol Rec 75: 306–309.
4. Sugumaran R, Larson SR, DeGroote JP (2009) Spatio-temporal cluster analysis of county-based human West Nile virus incidence in the continental United States. Int J Health Geogr 8.
5. Moore DA, Carpenter TE (1999) Spatial analytical methods and geographic information systems: use in health research and epidemiology. Epidemiol Rev 21: 143–161.
6. Thomson MC, Molesworth AM, Djingarey MH, Yameogo KR, Belanger F, et al. (2006) Potential of environmental models to predict meningitis epidemics in Africa. Trop Med Int Health 11: 781–788.
7. Molesworth AM, Cuevas LE, Connor SJ, Morse AP, Thomson MC (2003) Environmental risk and meningitis epidemics in Africa. Emerging Infect Dis 9: 1287–1293.
8. Yaka P, Sultan B, Broutin H, Janicot S, Philippon S, et al. (2008) Relationships between climate and year-to-year variability in meningitis outbreaks: a case study in Burkina Faso and Niger. Int J Health Geogr 7: 34.
9. Broutin H, Philippon S, Constantin de Magny G, Courel M-F, Sultan B, et al. (2007) Comparative study of meningitis dynamics across nine African countries: a global perspective. Int J Health Geogr 6: 29.
10. Sultan B, Labadi K, Guégan J-F, Janicot S (2005) Climate drives the meningitis epidemics onset in west Africa. PLoS Med 2: e6.

11. Jackou-Boulama M, Michel R, Ollivier L, Meynard JB, Nicolas P, et al. (2005) Corrélation entre la pluviométrie et la méningite à méningocoque au Niger. Med Trop 65: 329–333.
12. Philippon S, Broutin H, Constantin de Magny G, Toure K, Diakite CH, et al. (2009) Meningococcal meningitis in Mali: a long-term study of persistence and spread. Int J Infect Dis 13: 103–109.
13. Sidikou F, Djibo S, Taha MK, Alonso JM, Djibo A, et al. (2003) Polymerase chain reaction assay and bacterial meningitis surveillance in remote areas, Niger. Emerg Infect Dis 9: 1486–1488.
14. Chanteau S, Sidikou F, Djibo S, Moussa A, Mindadou H, et al. (2006) Scaling up of PCR-based surveillance of bacterial meningitis in the African meningitis belt: indisputable benefits of multiplex PCR assay in Niger. Trans R Soc Trop Med Hyg 100: 677–680.
15. World Health Organization (1999) Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, and Haemophilus influenzae. Geneva: World Health Organization. WHO/CDS/CSR/EDC/99.7.
16. Anselin L (1995) Local indicators of spatial association. Geographical analysis 27: 93–115.
17. Kulldorff M (1997) A spatial scan statistic. Commun Statist – Theory Meth 26: 1481–1496.
18. Kulldorff M, Athas WF, Feurer EJ, Miller BA, Key CR (1998) Evaluating cluster alarms: a space-time scan statistic and brain cancer in Los Alamos, New Mexico. Am J Public Health 88: 1377–1380.
19. Cuevas LE, Savory EC, Hart CA, Thomson MC, Yassin MA (2007) Effect of reactive vaccination on meningitis epidemics in Southern Ethiopia. J Infect 55: 425–430.
20. Mueller JE, Gessner BD (2010) A hypothetical explanatory model for meningococcal meningitis in the African meningitis belt. Int J Infect Dis 14: e553–e559.
21. The Lancet Infectious Diseases (2011) A vaccine against meningitis in Africa. Lancet Infect Dis 11: 1.
22. Kulldorff M (2001) Prospective time periodic geographical disease surveillance using a scan statistic. J R Stat Soc Ser A Stat Soc 164: 61–72.
23. Watkins R, Eagleson S, Hall R, Dailey L, Plant A (2006) Approaches to the evaluation of outbreak detection methods. BMC Public Health 6: 263.
24. Chanteau S, Dartevelle S, Mahamane AE, Djibo S, Boisier P, et al. (2006) New rapid diagnostic tests for Neisseria meningitidis serogroups A, W135, C, and Y. PLoS Med 3: e337.
25. Hamidou AA, Djibo S, Mamane AE, Moussa A, Chanteau S (2008) Serogrouping of non-interpretable Neisseria meningitidis carriage strains, using rapid diagnostic tests. Trans R Soc Trop Med Hyg 102: 99–100.
26. Maïnassara HB, Molinari N, Dematteï C, Fabbro-Peray P (2010) The relative risk of spatial cluster occurrence and spatio-temporal evolution of meningococcal disease in Niger. Geospat Health 5: 93–101.
27. Greenwood B (1999) Manson Lecture. Meningococcal meningitis in Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg 93: 341–353.
28. Pascual M, Dobson A (2005) Seasonal patterns of infectious diseases. PLoS Med 2.
29. Irving TJ, Blyuss KB, Colijn C, Trotter CL (2011) Modelling meningococcal meningitis in the African meningitis belt. Epidemiol Infect. pp 1–9.
30. Taha M-K, Deghmane A-E, Antignac A, Zarantonelli ML, Larribe M, et al. (2002) The duality of virulence and transmissibility in Neisseria meningitidis. Trends Microbiol 10: 376–382.
31. Leimkugel J, Hodgson A, Forgor AA, Pflüger V, Dangy J-P, et al. (2007) Clonal waves of Neisseria colonisation and disease in the African meningitis belt: eight-year longitudinal study in northern Ghana. PLoS Med 4: e101.
32. Boisier P, Djibo S, Sidikou F, Mindadou H, Kairo KK, et al. (2005) Epidemiological patterns of meningococcal meningitis in Niger in 2003 and 2004: under the threat of N. meningitidis serogroup W135. Trop Med Int Health 10: 435–443.
33. Boisier P, Nicolas P, Djibo S, Taha M, Jeanne I, et al. (2007) Meningococcal Meningitis: Unprecedented Incidence of Serogroup X–Related Cases in 2006 in Niger. Clin Infect Dis 44: 657–663.

8.2 Article II : Paireau J et al. Spatio-Temporal Factors Associated with Meningococcal Meningitis Annual Incidence at the Health Centre Level in Niger, 2004-2010. PLoS Neglected Tropical Diseases 2014

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS | NEGLECTED TROPICAL DISEASES

Spatio-Temporal Factors Associated with Meningococcal Meningitis Annual Incidence at the Health Centre Level in Niger, 2004–2010

Juliette Paireau[1,2]*, Halima B. Maïnassara[3☯], Jean-François Jusot[3☯], Jean-Marc Collard[4], Issa Idi[3], Jean-Paul Moulia-Pelat[3], Judith E. Mueller[1,5], Arnaud Fontanet[1,6]

1 Unité d'Epidémiologie des Maladies Emergentes, Institut Pasteur, Paris, France, **2** Univ. Pierre et Marie Curie, Cellule Pasteur UPMC, Paris, France, **3** Unité d'Epidémiologie/Santé-Environnement-Climat, Centre de Recherche Médicale et Sanitaire (CERMES)/Réseau International des Instituts Pasteur, Niamey, Niger, **4** Unité de Biologie, Centre de Recherche Médicale et Sanitaire (CERMES)/Réseau International des Instituts Pasteur, Niamey, Niger, **5** EHESP French School of Public Health, Sorbonne Paris Cité, Rennes, France, **6** Conservatoire National des Arts et Métiers, Chaire Santé et Développement, Paris, France

Abstract

Background: Epidemics of meningococcal meningitis (MM) recurrently strike the African Meningitis Belt. This study aimed at investigating factors, still poorly understood, that influence annual incidence of MM serogroup A, the main etiologic agent over 2004–2010, at a fine spatial scale in Niger.

Methodology/Principal Findings: To take into account data dependencies over space and time and control for unobserved confounding factors, we developed an explanatory Bayesian hierarchical model over 2004–2010 at the health centre catchment area (HCCA) level. The multivariate model revealed that both climatic and non-climatic factors were important for explaining spatio-temporal variations in incidence: mean relative humidity during November–June over the study region (posterior mean Incidence Rate Ratio (IRR) = 0.656, 95% Credible Interval (CI) 0.405–0.949) and occurrence of early rains in March in a HCCA (IRR = 0.353, 95% CI 0.239–0.502) were protective factors; a higher risk was associated with the percentage of neighbouring HCCAs having at least one MM A case during the same year (IRR = 2.365, 95% CI 2.078–2.695), the presence of a road crossing the HCCA (IRR = 1.743, 95% CI 1.173–2.474) and the occurrence of cases before 31 December in a HCCA (IRR = 6.801, 95% CI 4.004–10.910). At the study region level, higher annual incidence correlated with greater geographic spread and, to a lesser extent, with higher intensity of localized outbreaks.

Conclusions: Based on these findings, we hypothesize that spatio-temporal variability of MM A incidence between years and HCCAs result from variations in the intensity or duration of the dry season climatic effects on disease risk, and is further impacted by factors of spatial contacts, representing facilitated pathogen transmission. Additional unexplained factors may contribute to the observed incidence patterns and should be further investigated.

Citation: Paireau J, Maïnassara HB, Jusot J-F, Collard J-M, Idi I, et al. (2014) Spatio-Temporal Factors Associated with Meningococcal Meningitis Annual Incidence at the Health Centre Level in Niger, 2004–2010. PLoS Negl Trop Dis 8(5): e2899. doi:10.1371/journal.pntd.0002899

Editor: Guilherme S. Ribeiro, Institute of Collective Health, Federal University of Bahia, Brazil

Received December 23, 2013; **Accepted** April 13, 2014; **Published** May 22, 2014

Copyright: © 2014 Paireau et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was financially supported by Université Pierre et Marie Curie (JP, PhD scholarship), Office of International Cooperation of the Principality of Monaco, French Ministry of Foreign Affairs, Sanofi Pasteur, World Health Organization, Institut Pasteur and Belgian Technical Cooperation. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: juliette.paireau@gmail.com

☯ These authors contributed equally to this work.

Introduction

Meningococcal meningitis (MM) is caused by *Neisseria meningitidis* (*Nm*), a commensal bacterium of the human nasopharynx transmitted by direct contact with respiratory droplets from carriers and causing meningitis after crossing the nasopharyngeal mucosa. Epidemics of meningococcal meningitis recurrently strike countries of the African Meningitis Belt [1]. In this sub-Saharan area, MM dynamics is characterized by seasonality and spatio-temporal heterogeneity: the disease is endemic all year round but every dry season, a hyper-endemic or epidemic increase in incidence is observed, the magnitude of which varies between years and regions [2,3]. Within a country, localized outbreaks are reported at sub-district scales [4–6]. Most epidemics have been caused by meningococci of serogroup A but C, W or X outbreaks have also been reported [7–9]. Niger, a landlocked country of the Belt, reported between 1000 and 13500 suspected meningitis cases annually during 2004–2010, with case-fatality rates of 4–12% [10]. Over the study period (2004–2010), the surveillance-based control strategy applied in Niger was to launch reactive vaccination campaigns with A/C or A/C/W polysaccharide vaccines once an outbreak has exceeded a threshold defined at the district level by the World Health Organization (WHO) [11].

More than 100 years after the first major epidemic reported in the Belt, the reasons for the peculiar epidemiology of MM in Africa are still poorly understood [12]. A combination of

Author Summary

Meningococcal meningitis (MM) is a severe infection of the meninges caused by a bacterium transmitted through respiratory droplets. During January–May, epidemics of MM recurrently strike sub-Saharan countries, including Niger. Understanding why epidemics occur in a particular place at a particular time would help public health authorities to develop more efficient prevention strategies. To date, factors that govern the occurrence of localized outbreaks are still poorly understood and epidemics remain unpredictable. In this retrospective study (2004–2010), we developed a statistical model in order to investigate the influence of various factors (climatic, demographic, epidemiologic, etc.) on the annual incidence of MM serogroup A at a fine spatial scale (the health centre catchment area) in Niger. We found that mean relative humidity and occurrence of early rains were protective climatic factors and that a higher risk was associated with the presence of a road, the percentage of neighbouring areas having cases and the occurrence of early cases before January. These findings contribute to improve our understanding of MM epidemics in Africa and the associated factors, and might be used in the future for the subsequent development of an early warning system.

concomitant factors is probably necessary to trigger an epidemic in a particular place at a particular time, involving the organism (e.g. strain virulence and transmissibility [13]), the host (e.g. immune status and susceptibility [14,15]) and the environment (e.g. dry climate and dusty winds [16]).

Previous statistical ecologic studies aiming at explaining the spatio-temporal dynamics of MM epidemics in the Belt were mainly focused on climatic risk factors. These studies sought for drivers of either the seasonality of epidemics (i.e. when the onset/peak/end of the meningitis season occur) or their intensity (i.e. magnitude of incidence over a chosen time period) at different spatial scales. According to most authors, the temporal dynamics of sub-Saharan climate is the major driver of MM seasonality in the Belt [2,3,17–19]. The suspected contribution of climatic factors to the intensity of epidemics is still under debate. At the country level, Yaka et al partly related annual incidence in Niger to the northern component of wind during November to December [20]. At the district level, annual incidence in four African countries was correlated to rainfall amount and dust load in the pre-, post- and epidemic season [21] and monthly incidence in one district of Ghana was modelled by a combination of various climatic and non-climatic variables [22].

However, to our best knowledge, none of the published statistical models tried to explain intensity of meningitis outbreaks at a finer spatial scale than the district, whereas recent studies in Niger and Burkina Faso demonstrated that outbreaks occur at sub-district scales in highly localized clusters [4–6]. Besides, whereas two neighbouring areas (sharing similar climatic conditions) can have different epidemic behaviours [4,6], few models combined climatic factors with other types of risk factors suspected to interact, such as previous epidemics, vaccination campaigns, population density or proximity to infected regions.

The objective of our paper was therefore to study the influence of climatic and non-climatic factors on the spatio-temporal variations of annual incidence of MM serogroup A, the main etiologic agent over the study period, at the health centre catchment area (HCCA) scale in Niger, using a database of laboratory-confirmed cases and developing an explanatory Bayesian hierarchical model from 2004 to 2010 at the HCCA-year level.

Methods

Ethics statement

This study was approved by the Clinical Research Committee of Institut Pasteur and authorized by the National Consultative Ethics Committee of Niger and the two French data protection competent authorities: CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) and CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). The data collected involving patients were anonymized.

Cartographic data

Spatial analyses were based on the National Health Map of Niger, created by the Centre de Recherche Médicale et Sanitaire (CERMES) in 2008, at the level of the HCCAs, areas which include all villages served by the same integrated health centre. We used the 2010 updated version of this National Health Map of 732 HCCAs, in the WGS84 geodetic system with UTM 32N projection. On average, a HCCA covers a 40×40 km^2 area.

Study region

The study region comprised the 669 HCCAs of the southern most populated part of Niger, located roughly to the south of the 16th parallel (Figure 1). It represents 96% of the national population of 17 138 707 inhabitants (2012 national census). The semi-arid tropical climate of this Sahelian region is characterized by a long dry season from October to May and a rainy season from June to September. In the North lies the Sahara desert, with less than one inhabitant per km^2.

Meningitis data

The CERMES is the national reference laboratory in charge of the microbiological surveillance of bacterial meningitis in Niger. Basically, cerebrospinal fluid (CSF) samples taken from suspected cases of meningitis by health care workers are routinely collected throughout Niger and the etiological diagnosis is carried out by

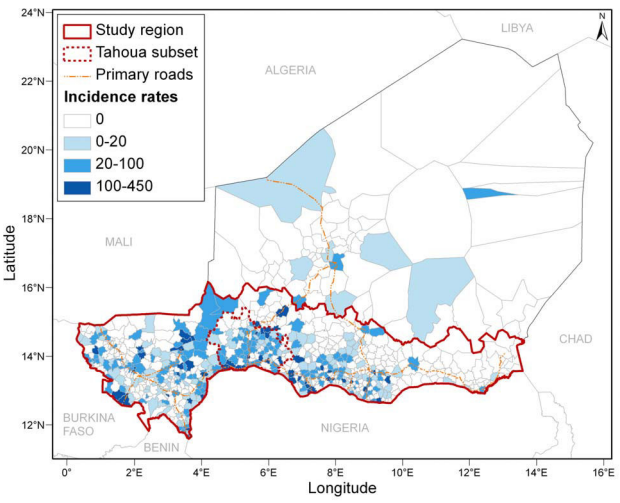


Figure 1. Spatial distribution of meningococcal meningitis A in Niger from July 2003 to June 2010. Cumulative incidence rates in each health centre catchment area (cases per 100000 inhabitants).
doi:10.1371/journal.pntd.0002899.g001

Polymerase Chain Reaction (PCR) for all CSF. This enhanced surveillance system is active in the whole country since 2002, and has been described in detail elsewhere [4]. We used the CERMES database for a retrospective study on confirmed MM A cases between 1 July 2003 and 30 June 2010. We aggregated MM A cases by HCCA and epidemiological year, defined as running from 1 July of the year *n–1* to 30 June of the year *n*, in order to cover an entire meningitis season.

Vaccination data

Health districts were contacted to obtain data on polysaccharide vaccines (number of delivered vaccine doses and/or vaccine coverage) at the HCCA level over the study period and the previous two years. Full vaccination records could be collected only for Tahoua region over 2002–2010. Missing data in records from other regions did not enable us to use them in our analyses. We thus studied the effect of previous vaccination campaigns conducted in Tahoua region during the years *n-1* and *n-2* on MM incidence of year *n*. We considered different forms for the vaccination covariate: either the coverage rate (as a continuous or categorized variable), the vaccination status (vaccinated: yes/no), or the exceedance of several coverage thresholds (above threshold: yes/no). The cumulative effect of successive vaccination campaigns could not be studied as only one HCCA was vaccinated two years in a row.

Demographic data

The Institut National de la Statistique (INS) provided the number of inhabitants per village according to the 2001 national census. We aggregated the villages' populations at the HCCA level and applied a mean annual population growth rate of 3.3% (provided by the INS). We computed the population density covariate as the number of inhabitants per HCCA divided by the HCCA surface area calculated in ArcGIS software (version 10.0, ESRI Inc. Redlands, CA).

Road network

We retrieved a shapefile of primary roads from the HealthMapper application of the WHO. This shapefile was superimposed to the National Health Map in ArcGIS. For each HCCA, we computed its minimum distance to the closest primary road and expressed it as a binary covariate (road *versus* no road) or a categorical covariate (classes of distance).

Landcover data

The landcover classification for Niger was obtained at a 1 km^2 resolution, from the Land Cover Map of Africa from the Global Land Cover 2000 Project [23]. The main vegetation types represented in our geographical subset were different classes of shrublands, grasslands and croplands.

Climate and aerosol data

Gridded climate data from 2003 to 2010 were extracted from ERA-Interim reanalysis, produced by the European Centre for Medium-Range Weather Forecasts (ECMWF) [24]. We retrieved relative humidity, temperature, total precipitation, U (west-east) and V (south-north) wind components at a 0.75° spatial resolution at a daily time-step. To characterize the wind-blown mineral dust emission from the Sahara, we used the Absorbing Aerosol Index (AAI), a dimensionless quantity which indicates the presence of ultraviolet-absorbing aerosols in the Earth's atmosphere [25]. The AAI used in this study is derived from the reflectances measured by SCIAMACHY (Scanning Imaging Absorption Spectrometer for Atmospheric Chartography) satellite instrument in the ultraviolet wavelength range [26]. We retrieved monthly gridded data (1.00°×1.25° latitude-longitude grid) from 2003 to 2010 (www.temis.nl/airpollution/absaai/). As we were interested in how the climate of a given year or season can influence the annual epidemic magnitude, we calculated multi-monthly means of each climatic variable, averaged over periods relevant to the meningitis season or the seasonal cycles of each climatic variable, both for each HCCA and for the whole study region (see Figure S1 and Text S1 for further details).

Altitude data

Shuttle Radar Topography Mission (SRTM) elevation data were obtained from the processed CGIAR-CSI (Consortium for Spatial Information) SRTM 90 m Digital Elevation Dataset version 4.1 [27], available as 5°×5° tiles at a 3 arc second resolution (approximately 90 m). Six tiles were downloaded and combined in ArcGIS to cover the whole study region.

Database preparation

Finally, we collated these multi-source and multi-format spatio-temporal datasets and reconciled data at the HCCA level (i.e. cartographic, epidemiological, vaccination and demographic data) and gridded data (i.e. landcover, climate, AAI and altitude data) by averaging the gridded values over each HCCA using the statistical computing software R (version 2.15.3, R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Then, in addition to the covariates described above, we created supplementary variables to include in the statistical analyses. To take into account potential interactions with bordering countries, we calculated in ArcGIS the minimum distance of each HCCA to the closest border and expressed it as a binary variable (border *versus* no border) or a categorical variable (classes of distance and classes of bordering countries). The five bordering countries of our geographical subset are shown in Figure 1. To account for potential geographic disparities in accessibility to health centres, we computed for each HCCA the mean distance (weighted by the villages' population) from villages to their health centre. To represent the tendency of meningitis to occur in spatio-temporal clusters of neighbouring infected HCCAs, we computed "neighbourhood" variables, using various definitions for this spatio-temporal interaction (presence/total number of MM A cases in neighbours, mean/maximum incidence and number/percentage of neighbours with MM A cases, over an epidemiological year). Neighbours were defined as adjacent HCCAs (first order neighbours), since a previous analysis showed that the median size of spatial clusters was of two neighbouring HCCAs [4]. We also computed «historical» variables describing what happened the previous year in terms of presence/number of MM A cases and incidence, in each HCCA, in its neighbours and in its district (upper administrative level) as potential proxies for natural immunity. We computed similar variables for other *Nm* serogroups at the HCCA level in order to explore potential interactions between serogroups. Finally, we included in the analyses the presence of early cases in each HCCA, defined as cases occurring before 31 December following [20], as an early start of the hyper-endemic increase could indicate a higher epidemic risk.

Statistical analysis

First, for descriptive purposes, we explored whether the annual epidemic magnitude in the study region could be related to the annual and early geographical distribution of MM A cases and localized outbreaks, using Pearson correlation coefficient. We defined localized outbreaks as HCCAs exceeding an annual

incidence threshold of 20/100000, corresponding to the 95th percentile of incidence, following the primary reference used in [6].

Then, to investigate the spatio-temporal association of MM A annual incidence at the HCCA level with climatic and non-climatic factors, we developed a retrospective hierarchical model in Niger for 2004–2010, over two geographical subsets: (i) over the whole study region of 669 HCCAs and (ii) over a subset of 95 HCCAs (located in Tahoua region) for which vaccination data were fully available.

The modelling approach we adopted was a Bayesian negative binomial generalized linear mixed model (GLMM). We assumed that the number of observed MM A cases in each HCCA i and year t followed a negative binomial distribution with an unknown scale parameter κ and mean μ_{it}. We modelled $log(\mu_{it})$ as a function of covariates as described above and appropriate random effects. Basically, we included spatial random effects at the HCCA level, separated into a spatially unstructured component to capture the influence of unknown factors that are independent across areas and a spatially structured component to capture the influence of spatially correlated effects. The temporal structure was modelled by yearly random intercepts. We included the expected number of cases in each HCCA i and year t as an offset in the model to estimate the incidence rate ratios (IRRs) associated with a unit increase in exposure, by exponentiating the regression coefficients.

A preliminary forward stepwise covariate selection was performed in R software, estimating parameters by maximum likelihood. The Bayesian multivariate model was subsequently developed in WinBUGS [28], using Markov chain Monte Carlo (MCMC) simulation methods. Further details on the modelling approach are given in Text S2.

Results

Description of the data

In Niger, from 1 July 2003 to 30 June 2010, 5512 cases of *Nm* were biologically confirmed. Other aetiologies included *Streptococcus pneumoniae* (N = 850) and *Haemophilus influenzae* (N = 277). Serogroup A accounted for 72.4% (N = 3988) of *Nm* cases and was largely predominant every year, except during 2006 and 2010 when serogroups X and W represented 48.9% and 71.6% of *Nm* cases, respectively. The median age of *Nm* A cases was 8.3 years (interquartile range (IQR) 5–13). Among all *Nm* A cases, 97.0% originated from our study region and 28.0% from our Tahoua subset (Figure 1). *Nm* A cases essentially occurred over a six-month period: 98.1% of them were observed between December and May, with a peak during February–April (80.4%). MM A temporal evolution during July 2003–June 2010 (Figure 2) was characterized by considerable between-year variations (17-fold increase between the lowest annual incidence of 0.7 per 100000 in 2005 and the highest annual incidence of 11.3 per 100000 in 2009).

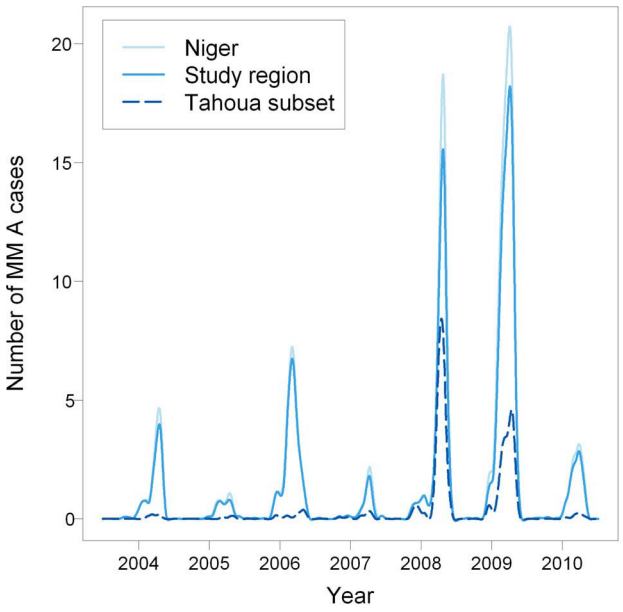


Figure 2. Temporal distribution of meningococcal meningitis (MM) A in Niger from July 2003 to June 2010. Time series of daily cases smoothed by cubic spline.
doi:10.1371/journal.pntd.0002899.g002

Among the seven years of the study period, the annual MM A incidence across the whole study region was correlated to the number of HCCAs having at least one MM A case ($r = 0.95$, $p < 0.01$), to the number of localized outbreaks ($r = 0.99$, $p < 0.01$), to the maximum annual incidence of the localized outbreaks ($r = 0.80$, $p = 0.03$), to the number of HCCAs with at least one early case ($r = 0.96$, $p < 0.01$) and to the early incidence across the study region ($r = 0.93$, $p < 0.01$). The corresponding graphs are displayed in Figure S2. The median duration of the localized outbreaks (time between first and last cases) was 45 days (IQR 24–75).

Bayesian multivariate model over the study region

In the Bayesian multivariate model over the whole study region, the overdispersion parameter of the negative binomial (κ^{-1}) had a posterior mean value of 2.586 (95% CI = 2.223–2.998) (Table 1). This was significantly different from zero, which confirmed that the negative binomial formulation was necessary to account for extra-Poisson variation in the dataset.

Regarding fixed effects, five covariates were significantly associated with MM A incidence (the 95% CI of their associated IRR did not contain 1). A reduced risk was associated with higher average relative humidity during the meningitis season (November–June) over the study region (posterior mean IRR = 0.656, 95% CI 0.405–0.949). Early rains in March in an HCCA represented a protective spatio-temporal factor (IRR = 0.353, 95% CI 0.239–0.502). The analyses identified three non-climatic factors; a positive association was found between disease incidence and percentage of neighbouring HCCAs having at least one MM A case during the same epidemiological year (IRR = 2.365, 95% CI 2.078–2.695), as well as presence of a road crossing the HCCA (IRR = 1.743, 95% CI 1.173–2.474) and occurrence of early cases before 31 December in a HCCA (IRR = 6.801, 95% CI 4.004–10.910).

The variances of the spatially structured and unstructured random effects were respectively 0.174 (95% CI 0.010–0.488) and 2.579 (95% CI 1.974–3.294) (Table 1). The posterior mean estimate of the spatial fraction was 0.062 (95% CI 0.004–0.166), meaning that most of the residual area-specific variability was spatially unstructured. Spatial correlation was almost totally captured by the multivariate model. The year-specific random effects also significantly contributed to the model (Table 1) and the inclusion of covariates helped to decrease the temporal random effects variance compared to the null model.

A scatter plot of the 4683 fitted posterior mean MM A cases versus the observed MM A cases shows the overall goodness of fit of the model (Figure 3.A). The inter-annual variations of incidence at the study region level were correctly captured by the model (Figure 3.B).

Table 1. Results from the Bayesian hierarchical model of meningococcal meningitis (MM) A annual incidence at the health centre catchment area (HCCA) level over the study region, Niger 2004–2010.

	Null Model		Multivariate model	
Parameters	**Posterior mean**	**95% CI***	**Posterior mean**	**95% CI***
Fixed effects (IRR†)				
Early cases (yes *vs.* no)			6.801	(4.004,10.910)
Neighbouring HCCAs with MM A cases‡ (%)			2.365	(2.078,2.695)
Road (yes *vs.* no)			1.743	(1.173,2.474)
Early rains (yes *vs.* no)			0.353	(0.239,0.502)
Mean seasonal humidity‡ (%)			0.656	(0.405,0.949)
Random effects				
Spatial structured hyperparameter (σ_u^2)	1.470	(0.799,2.295)	0.174	(0.010,0.488)
Spatial unstructured hyperparameter (σ_v^2)	1.965	(1.278,2.761)	2.579	(1.974,3.294)
Temporal hyperparameter (σ_φ^2)	1.755	(0.539,5.154)	0.303	(0.073,0.978)
Overdispersion parameter (κ^{-1})	4.009	(3.485,4.601)	2.586	(2.223,2.998)

Posterior mean parameter estimates and their 95% credible intervals (CIs) for the "null" model (no covariates included) and the multivariate model.
* CI: Bayesian credible interval.
†IRR: Incidence rate ratio.
‡Standardized variables.
doi:10.1371/journal.pntd.0002899.t001

Bayesian multivariate model over Tahoua subset

In Tahoua subset during 2002–2010, mass campaigns of A/C or A/C/W polysaccharide vaccination have been conducted in 53 HCCAs-years out of 665; the median reported vaccination coverage was 80.0% (IQR 53.5–89.2%).

The final multivariate model over Tahoua subset yielded similar results as the model over the whole study region (see Table S1). The same covariates were independently associated to disease incidence, except that early rains were no longer significant over this smaller geographical subset. No vaccination covariates were significant.

Discussion

To our knowledge, this study is the first spatio-temporal statistical model in the African Meningitis Belt developed at a spatial scale as fine as the health centre catchment areas and using laboratory confirmed cases of meningococcal meningitis. Relying

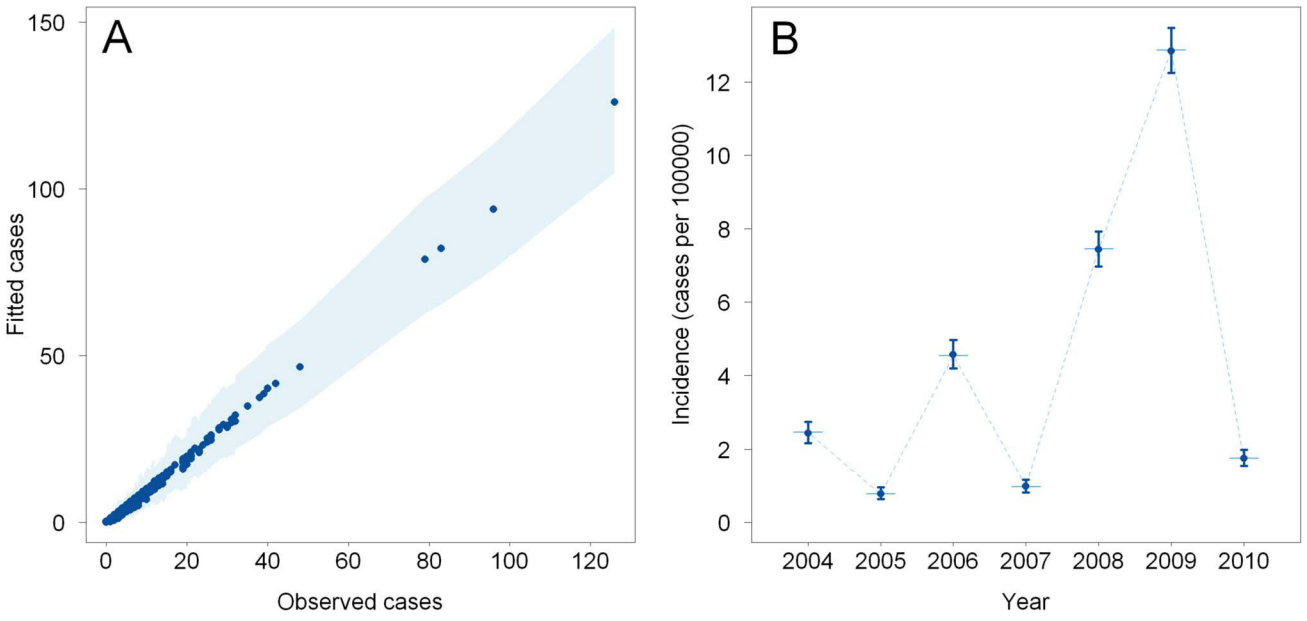


Figure 3. Multivariate model goodness of fit. (A) Scatter plot of the fitted posterior mean numbers of meningococcal meningitis A cases per year and health centre catchment area and their 95% credible intervals (CIs) (light-blue shaded region) versus the observed numbers. (B) Observed incidence rates (horizontal blue lines) per year over the study region and their corresponding fitted posterior mean annual incidence rates (filled dark-blue circles) and their 95%CIs (vertical dark-blue lines).
doi:10.1371/journal.pntd.0002899.g003

on advanced statistical methods, we demonstrated that both climatic and non-climatic factors (occurrence of early rains, mean relative humidity, occurrence of early cases, presence of roads and spatial neighbourhood interactions) are important for explaining spatio-temporal variations in MM A annual incidence at the HCCA level.

Appropriate statistical methods are necessary to investigate the underlying drivers of observed patterns of count data in small areas with spatio-temporal correlations. Hierarchical regression models of the Bayesian family have proven useful to analyse the spatio-temporal dynamics of infectious diseases in different settings, such as dengue in Brazil [29], soil-transmitted helminth infections in Kenya [30] or schistosomiasis in China [31]. The Bayesian formulation allows to acknowledge the uncertainty associated with all model (hyper)parameters (fixed and random), to include a spatial correlation structure within a prior distribution [32] and leads to more robust estimates in particular when the geographical level is small and the disease rare [33]. Such models are still rarely applied to MM in Africa. The modelling approach we adopted was a negative binomial GLMM using Bayesian estimation, to control for unobserved confounding factors and take into account the dependencies over space and time encountered in our dataset, incorporating year-specific and area-specific random effects [32,34]. Ignoring these multiple correlations could lead to overestimate the significance of the covariates [31]. This model also accounted for extra-Poisson variation (overdispersion) in the count data via the negative binomial formulation, allowing the variance to be larger than the mean.

Another noteworthy feature of our analysis lies in its spatio-temporal resolution, uncommon for a country of the Belt. Since outbreaks have been shown to occur in spatially localized clusters at a sub-district level [4–6], we considered primordial to analyse MM A dynamics at a finer spatial scale than the more usual country or district levels [17–21,35,36]. From a public health perspective, the health centre catchment area used in this study is also a judicious choice. Indeed, the Nigerien health care system is based on these integrated health centres, which constitute the lowest health level (sub-district) and whose locations are chosen according to accessibility for populations. Regarding the time scale, to comply with our objective of explaining the overall annual burden of MM A in an area during each meningitis season, we chose to conduct analyses at the year level. We did not seek in this paper to model the seasonality of meningitis, which would have implied working at least at month (like in [22]) or week (like in [17,18]) level. Our approach did not allow explaining intra-seasonal temporal dynamics and diffusion patterns – which were partly described in a previous paper [4]. This would constitute a distinct research question that the one tackled in this paper and should be further investigated.

The results of this study bring new insights into the epidemiology of MM in the Belt and the risk factors that play a role in the spatio-temporal variations of incidence. First, we observed that, at the study region level, higher annual incidence correlated with larger number of HCCAs having at least one MM A case, with larger number of localized outbreaks and, to a lesser extent, with higher intensity of these localized outbreaks. This brings support to Mueller and Gessner hypothesis that the magnitude of incidence during meningitis seasons in a region or country can increase if the geographical expansion and/or the intensity of localized epidemics increase [3]. The epidemiology thus changes from a regular year with a small number of localized epidemics in the region to an epidemic wave with many localized epidemics. We then sought to evaluate factors that could be associated with the occurrence of these localized incidence increases in a particular area during a particular year. Based on the factors that emerged from our model and that we discuss below, we hypothesize that spatio-temporal variations in MM A incidence between years and HCCAs result from variations in the intensity or duration of the dry season climatic effects on disease risk, and is further impacted by factors of spatial contacts, representing facilitated pathogen transmission.

First, the presence of primary roads and neighbourhood effects in the multivariate model indicates that human contacts and movements are important contributing factors that we assume to likely play a role in the transmission of the meningococcus, and/or an epidemic co-factor (e.g. respiratory virus [3]). HCCAs crossed by a road would be statistically more prone to re-infections from distant areas than isolated HCCAs outside the primary road network, and would experience higher transmission levels due to higher intensity of human movements and contacts. Yet, we cannot exclude that differences in accessibility to health centres contributed to bring out primary roads as a risk factor. One could also argue that health centres served by a road sent more CSF samples due to easier logistics. However, another study conducted in Niger and based on reported suspected cases (not affected by a potential logistic bias) also showed fewer absences and higher reappearance rates of meningitis cases in districts along primary roads [36]. The percentage of neighbours with cases, representing local spatio-temporal interactions, is not a surprising risk factor. Indeed, a previous study [4] showed that cases usually tended to be clustered in space and that these clusters most often encompassed a small number of HCCAs. Areas with more infected neighbours would be more likely to be infected by local spatial transmission.

Then, the presence of climatic parameters in the multivariate model indicates that, beyond an influence on MM seasonality agreed by several authors [2,3,17–19], climate can have a quantitative impact on inter-annual variations of incidence. The main physiopathological hypothesis for the role of climate is that dryness and dusty winds would damage the nasopharyngeal mucosa and increase the risk of bloodstream invasion by a colonizing meningococcus, and thus the case-to-carrier ratio [2]. Here, we found that annual incidence was negatively correlated to mean seasonal humidity over the study region. This factor was purely temporal (equal IRR for all spatial units within the same year), suggesting that humidity did not have spatial, but only temporal effect. At the study region level, the seasons of highest MM A incidence were also the seasons of lowest mean humidity. The between-year variations in humidity were not large but the results suggest that even a small decrease in humidity, resulting in a small increase in the case-to-carrier ratio according to the physiopathological hypothesis, can have a significant impact on the global MM A risk in all HCCAs, as these dryer conditions start in October and persist over several months (cumulative effect) and over a large geographical region. Similarly, Yaka et al detected a quantitative effect of climate on inter-annual variations of meningitis at the country level but November and December northerly winds were their best predictors [20]. This difference might be explained by the fact that they only considered the climatic conditions over the early dry season and not over the whole meningitis season. Interestingly, a second climatic factor, the occurrence of early rains in March, has a significant effect at the HCCA level. It has been noticed that the meningitis season seemed to stop at the onset of the rainy season, again explained by a decrease in invasiveness possibly due to less irritating conditions for the pharyngeal mucosa [2]. Our results are in agreement with this observation and, more precisely, show that the local occurrence of first rains in March, i.e. before the real beginning of the rainy season in the country, is a protective factor. The rains

would thus stop the harmful effect of dryness and prevent local outbreaks to further develop.

The last and particularly strong factor that emerged from our model is the presence of early cases in a HCCA (before 31 December). It can be interpreted as a risk factor in itself (an outbreak would have more time to develop if it starts earlier), as an indicator of longer exposure to irritating climatic conditions of the dry season, or as a proxy of other factors responsible for the presence of the bacteria and higher levels of carriage and/or invasion. In any case, this parameter remains a strong determinant of high incidence in a HCCA. At the study region level, we also showed that the annual MM A incidence was correlated to the number of HCCAs with at least one early case and to the overall early incidence. Two other studies stressed the importance of early cases in the final size of the epidemic: an early onset was a good predictor of an epidemic at the district level in [37] and the number of cases during the peak months increased with the number of early cases occurring between October and December at the country level (Niger) in [20]. WHO also considers early cases in the season as a warning sign of large epidemic [11].

Surprisingly, vaccination the previous or the two previous year(s) was not found to be a protective factor in Tahoua subset. However, we cannot rule out the possibility that the low number of vaccinated HCCAs-years in our subset (8%) may have induced a lack of power to show a true protective effect of vaccination. This result could also be partially due to the decline of polysaccharide vaccine efficacy to 87% and 70% at one and two years after vaccination, respectively [38]. It is also possible that the provided data lack representativeness and over-estimate the real coverage. Of note, we decided not to study the impact of year *n* vaccination on year *n* incidence within this model formulation, as reactive vaccination would be associated with larger outbreaks (those which required vaccination) and, considering delays in implementing vaccination campaigns, would artificially appear as a risk factor in the model [39,40].

Residual spatio-temporal variations that remained unexplained by the covariates included in our model suggest that other unknown or unmeasured factors contributed to the observed incidence. First, because our study concerned an ecologic investigation, suspected factors at the individual level (e.g. age, immuno-depression, smoking…) could not be accounted for. Then, the temporal variations at the country level could be suspected to be influenced by higher susceptibility due to waning pre-existing immunity [15] or emergence of a new variant that can escape herd immunity [13,41]. However, the length of the study period did not enable us to study these effects: molecular characterization of *Nm* A isolates showed that the same sequence type (ST-7) was predominantly circulating in Niger during 2004–2010 [42,43]. At the spatial level, the residual purely spatial variation observed in our model was mainly unstructured. The covariates better explained the spatial correlation, which both reflects shared environmental conditions and true epidemic diffusion, than the unstructured spatial variations. This suggests that other factors specific to each HCCA, such as quality of local health services or local behavioural practices, could contribute to explain the between-area heterogeneity in MM A incidence. The difficulty to measure such factors made the inclusion of area-level random effects necessary. Finally, other unexplained factors, such as respiratory viral co-infections, might contribute to the residual spatio-temporal heterogeneity, via an effect on transmission, colonization and/or invasion [3]. Although difficult to collect retrospectively, these factors should be further investigated at the health centre level and at least properly accounted for in any modelling attempt. Mathematical models, still little developed on this topic [44], could also help us to better understand the role of carriage and immunity in the epidemic dynamics.

This study relied on a unique dataset which provided a very precise picture of MM A spatio-temporal dynamics in Niger over seven years, and has already been used in published spatio-temporal analyses [4,5]. The cases were all biologically confirmed by CERMES laboratory, which allowed us to exclude misclassified infectious agents that give similar clinical signs of meningitis. Databases commonly used by most statistical studies on MM in the Belt (e.g. [17–21]) gather clinically-suspected cases of meningitis, and thus include a mixture of different *Nm* serogroups and other bacteria such as *S. pneumoniae* and *H. influenzae*. In Niger, over our study period, 40% of positive CSFs were infected by another agent that *Nm* A. Relying only on suspected cases would therefore introduce a large number of misclassified cases. If etiological confirmation by conventional PCR may have led to under-estimation of positive cases [45], this should have affected the data in a spatially and temporally consistent way, as biological testing was performed with the same PCR assay by the same laboratory all along the study period. Our system may also suffer from underreporting from areas where performing a lumbar puncture and shipping the samples may represent logistical difficulties. We therefore excluded from the analyses the remote northern regions where population is very sparse and mainly nomadic. We can also consider that the potential variability in reporting rates has been taken into account through the explicit inclusion of overdispersion and spatial heterogeneity in our model. Besides, this surveillance system was extended to the whole country in 2002 (it was only effective in the capital city before) and might have been unsteady during the first months following its implementation. To reduce this potential temporal bias, we started our analyses in 2004, being confident that the system had thus reached a stable state. Finally, like in many other settings, the population affected by meningitis may not be entirely covered by the surveillance system. However, we can reasonably assume that most meningitis cases, because of their severity, end up reaching the health centres, with or without prior self-treatment or consultation of a tradi-practitioner [46]. Moreover, social and spatial disparities in care-seeking behaviours are probably reduced by free healthcare offered to all people suffering from meningitis in Niger. For all the reasons above, we are thus confident that the surveillance system is representative enough and that underreporting did not substantially affect the validity of our results, which are more likely to reflect the true underlying risk factors than the spatial disparities in the surveillance system efficiency.

To conclude, this study brings new insights into the epidemiology of meningitis in the Belt and allowed us to disentangle the climatic and non-climatic risk factors that play a role in the spatio-temporal variations of annual incidence at the health centre level. Besides, in the light of our results, a potential predictive model could rely on factors such as early cases in an area and its neighbours and early climatic conditions, provided their predictive value is evaluated. This could aid the development of an early warning system at the beginning of the meningitis season, following other recent attempts [47]. Despite new hope brought by the introduction of a meningococcal A conjugate vaccine [48], the ways in which the meningococcus will adapt to this changing situation are unknown and other serogroups such as W and X might replace A as the dominant serogroup. Such modelling could thus be tested on these serogroups, which would likely be influenced by most of the identified risk factors due to similar ways of transmission and invasion, and applied in other sub-Saharan countries sharing these peculiar epidemiological and climatic features.

Supporting Information

Figure S1 Seasonality of climate and aerosols. Annual cycles of daily meteorological variables (temperature, relative humidity, precipitation, U wind and V wind) and monthly Absorbing Aerosol Index (AAI) averaged over the study region between 2004 and 2010.
(TIF)

Figure S2 Epidemiological characteristics related to annual incidence. Correlation between the annual meningococcal meningitis (MM) A incidence in the study region and epidemiological features of the MM A cases distribution (annual in dark blue and early in light blue) in health centre catchment areas (HCCAs) over the seven years of the study period.
(TIF)

Table S1 Tahoua model results. Results from the Bayesian hierarchical model of meningococcal meningitis (MM) A annual incidence at the health centre catchment area (HCCA) level over Tahoua subset, Niger 2004–2010: Posterior mean parameter estimates and their 95% credible intervals (CIs) for the "null" model (no covariates included) and the multivariate model.
(DOC)

Text S1 Explanations on the computation of climate and aerosol covariates based on the seasonal cycles shown in Figure S1.
(DOC)

Text S2 Model description.
(DOC)

Acknowledgments

We thank all the doctors and health staff who took part in the surveillance system, the Nigerien Ministry of Health, the Direction of Surveillance and Response to Epidemics (DSRE), the General Directors of CERMES, and all the CERMES staff from the Biology and Epidemiology Units, with many thanks to Noémie Phulpin, Oumarou Alto and Florian Girond for health map and database development. We also thank the MERIT community and in particular the MAMEMA group for helpful discussions.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: JP JFJ. Performed the experiments: JP HBM JFJ JMC II JPMP. Analyzed the data: JP JEM. Wrote the paper: JP JFJ JMC JEM AF.

References

1. Lapeyssonnie L (1963) La méningite cérébrospinale en Afrique. Bull World Health Organ 28 Suppl: 1–114.
2. Greenwood B (1999) Manson Lecture. Meningococcal meningitis in Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg 93: 341–353.
3. Mueller JE, Gessner BD (2010) A hypothetical explanatory model for meningococcal meningitis in the African meningitis belt. International Journal of Infectious Diseases 14: E553–E559. doi:10.1016/j.ijid.2009.08.013.
4. Paireau J, Girond F, Collard J-M, Maïnassara HB, Jusot J-F (2012) Analysing spatio-temporal clustering of meningococcal meningitis outbreaks in Niger reveals opportunities for improved disease control. PLoS Negl Trop Dis 6: e1577. doi:10.1371/journal.pntd.0001577.
5. Mainassara HB, Molinari N, Demattei C, Fabbro-Peray P (2010) The relative risk of spatial cluster occurrence and spatio-temporal evolution of meningococcal disease in Niger, 2002–2008. Geospatial Health 5: 93–101.
6. Tall H, Hugonnet S, Donnen P, Dramaix-Wilmet M, Kambou L, et al. (2012) Definition and characterization of localised meningitis epidemics in Burkina Faso: a longitudinal retrospective study. Bmc Infectious Diseases 12. doi:10.1186/1471-2334-12-2.
7. Broome CV, Rugh MA, Yada AA, Giat L, Giat H, et al. (1983) Epidemic group C meningococcal meningitis in Upper Volta, 1979. Bull World Health Organ 61: 325–330.
8. Decosas J, Koama J-BT (2002) Chronicle of an outbreak foretold: meningococcal meningitis W135 in Burkina Faso. Lancet Infect Dis 2: 763–765.
9. Boisier P, Nicolas P, Djibo S, Taha M, Jeanne I, et al. (2007) Meningococcal Meningitis: Unprecedented Incidence of Serogroup X–Related Cases in 2006 in Niger. Clin Infect Dis 44: 657–663.
10. World Health Organization (n.d.) Global Health Observatory Data Repository. Available: http://apps.who.int/gho/data. Accessed 18 October 2013.
11. World Health Organization (2000) Detecting meningococcal meningitis epidemics in highly-endemic African countries. Wkly Epidemiol Rec 75: 306–309.
12. Greenwood B (2006) Editorial: 100 years of epidemic meningitis in West Africa - has anything changed? Trop Med Int Health 11: 773–780. doi:10.1111/j.1365-3156.2006.01639.x.
13. Taha M-K, Deghmane A-E, Antignac A, Zarantonelli ML, Larribe M, et al. (2002) The duality of virulence and transmissibility in Neisseria meningitidis. Trends in Microbiology 10: 376–382.
14. Tzeng YL, Stephens DS (2000) Epidemiology and pathogenesis of Neisseria meningitidis. Microbes and infection 2: 687–700.
15. Moore P (1992) Meningococcal Meningitis in Sub-Saharan Africa - a Model for the Epidemic Process. Clinical Infectious Diseases 14: 515–525.
16. Palmgren H (2009) Meningococcal disease and climate. Global Health Action 2: 10.3402/gha.v2i0.2061.
17. Agier L, Deroubaix A, Martiny N, Yaka P, Djibo A, et al. (2013) Seasonality of meningitis in Africa and climate forcing: aerosols stand out. Journal of the Royal Society Interface 10. doi:10.1098/rsif.2012.0814.
18. Sultan B, Labadi K, Guégan J-F, Janicot S (2005) Climate drives the meningitis epidemics onset in west Africa. PLoS Med 2: e6.
19. Martiny N, Chiapello I (2013) Assessments for the impact of mineral dust on the meningitis incidence in West Africa. Atmospheric Environment 70: 245–253. doi:10.1016/j.atmosenv.2013.01.016.
20. Yaka P, Sultan B, Broutin H, Janicot S, Philippon S, et al. (2008) Relationships between climate and year-to-year variability in meningitis outbreaks: a case study in Burkina Faso and Niger. Int J Health Geogr 7: 34.
21. Thomson MC, Molesworth AM, Djingarey MH, Yameogo KR, Belanger F, et al. (2006) Potential of environmental models to predict meningitis epidemics in Africa. Tropical Medicine & International Health 11: 781–788. doi:10.1111/j.1365-3156.2006.01630.x.
22. Dukic V, Hayden M, Forgor AA, Hopson T, Akweongo P, et al. (2012) The Role of Weather in Meningitis Outbreaks in Navrongo, Ghana: A Generalized Additive Modeling Approach. Journal of Agricultural Biological and Environmental Statistics 17: 442–460. doi:10.1007/s13253-012-0095-9.
23. Mayaux P, Bartholomé E, Cabral A, Cherlet M, Defourny P, et al. (2003) The Land Cover Map for Africa in the Year 2000. European Commision Joint Research Centre. Available: http://bioval.jrc.ec.europa.eu/products/glc2000/glc2000.php.
24. Dee DP, Uppala SM, Simmons AJ, Berrisford P, Poli P, et al. (2011) The ERA-Interim reanalysis: configuration and performance of the data assimilation system. Q J Roy Meteorol Soc 137: 553–597. doi:10.1002/qj.828.
25. Torres O, Bhartia PK, Herman JR, Ahmad Z, Gleason J (1998) Derivation of aerosol properties from satellite measurements of backscattered ultraviolet radiation: Theoretical basis. Journal of Geophysical Research: Atmospheres 103: 17099–17110. doi:10.1029/98JD00900.
26. Tilstra L, de Graaf M, Aben I, Stammes P (2012) In-flight degradation correction of SCIAMACHY UV reflectances and Absorbing Aerosol Index. J Geophys Res 117. doi:doi:10.1029/2011JD016957.
27. Jarvis A, Reuter HI, Nelson A, Guevara E (2008) Hole-filled seamless SRTM data V4. International Centre for Tropical Agriculture (CIAT). Available: http://srtm.csi.cgiar.org.
28. Lunn DJ, Thomas A, Best N, Spiegelhalter D (2000) WinBUGS - A Bayesian modelling framework: Concepts, structure, and extensibility. Statistics and Computing 10: 325–337. doi:10.1023/A:1008929526011.
29. Lowe R, Bailey TC, Stephenson DB, Jupp TE, Graham RJ, et al. (2013) The development of an early warning system for climate-sensitive disease risk with a focus on dengue epidemics in Southeast Brazil. Stat Med 32: 864–883. doi:10.1002/sim.5549.
30. Pullan RL, Gething PW, Smith JL, Mwandawiro CS, Sturrock HJW, et al. (2011) Spatial modelling of soil-transmitted helminth infections in Kenya: a disease control planning tool. PLoS Negl Trop Dis 5: e958. doi:10.1371/journal.pntd.0000958.
31. Wang X-H, Zhou X-N, Vounatsou P, Chen Z, Utzinger J, et al. (2008) Bayesian spatio-temporal modeling of Schistosoma japonicum prevalence data in the absence of a diagnostic "gold" standard. PLoS Negl Trop Dis 2: e250. doi:10.1371/journal.pntd.0000250.
32. Lawson AB (2006) Statistical Methods in Spatial Epidemiology. Second edition. John Wiley & Sons.
33. Elliott P, Wakefield JC, Best NG, Briggs DJ (2000) Spatial epidemiology: methods and applications. Spatial epidemiology. New-York: Oxford University Press. pp. 3–14.
34. Fong Y, Rue H, Wakefield J (2010) Bayesian inference for generalized linear mixed models. Biostatistics 11: 397–412. doi:10.1093/biostatistics/kxp053.

35. Molesworth AM, Cuevas LE, Connor SJ, Morse AP, Thomson MC (2003) Environmental risk and meningitis epidemics in Africa. Emerging Infectious Diseases 9: 1287–1293.
36. Bharti N, Broutin H, Grais RF, Ferrari MJ, Djibo A, et al. (2012) Spatial dynamics of meningococcal meningitis in Niger: observed patterns in comparison with measles. Epidemiology and Infection 140: 1356–1365. doi:10.1017/S0950268811002032.
37. Agier L, Broutin H, Bertherat E, Djingarey MH, Lingani C, et al. (2013) Timely detection of bacterial meningitis epidemics at district level: a study in three countries of the African Meningitis Belt. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 107: 30–36.
38. Reingold A (1985) Age-specific differences in duration of clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide A vaccine. The Lancet 326: 114–118. doi:10.1016/S0140-6736(85)90224-7.
39. Woods CW, Armstrong G, Sackey SO, Tetteh C, Bugri S, et al. (2000) Emergency vaccination against epidemic meningitis in Ghana: implications for the control of meningococcal disease in West Africa. Lancet 355: 30–33. doi:10.1016/S0140-6736(99)03366-8.
40. Cuevas LE, Savory EC, Hart CA, Thomson MC, Yassin MA (2007) Effect of reactive vaccination on meningitis epidemics in Southern Ethiopia. Journal of Infection 55: 425–430.
41. Leimkugel J, Hodgson A, Forgor AA, Pflüger V, Dangy J-P, et al. (2007) Clonal waves of Neisseria colonisation and disease in the African meningitis belt: eight-year longitudinal study in northern Ghana. PLoS Med 4: e101.
42. Collard J-M, Issaka B, Zaneidou M, Hugonnet S, Nicolas P, et al. (2013) Epidemiological changes in meningococcal meningitis in Niger from 2008 to 2011 and the impact of vaccination. BMC Infectious Diseases 13: 576. doi:10.1186/1471-2334-13-576.
43. Caugant DA, Kristiansen PA, Wang X, Mayer LW, Taha M-K, et al. (2012) Molecular characterization of invasive meningococcal isolates from countries in the African meningitis belt before introduction of a serogroup A conjugate vaccine. PLoS ONE 7: e46019. doi:10.1371/journal.pone.0046019.
44. Irving TJ, Blyuss KB, Colijn C, Trotter CL (2012) Modelling meningococcal meningitis in the African meningitis belt. Epidemiology and Infection 140: 897–905. doi:10.1017/S0950268811001385.
45. Collard J-M, Wang X, Mahamane AE, Idi I, Issaka B, et al. (2013) A five-year field assessment of rapid diagnostic tests for meningococcal meningitis in Niger by using the combination of conventional and real-time PCR assays as a gold standard. Trans R Soc Trop Med Hyg 108: trt104. doi:10.1093/trstmh/trt104.
46. Hayden MH, Dalaba M, Awine T, Akweongo P, Nyaaba G, et al. (2013) Knowledge, Attitudes, and Practices Related to Meningitis in Northern Ghana. Am J Trop Med Hyg 89: 265–270. doi:10.4269/ajtmh.12-0515.
47. Agier L, Stanton M, Soga G, Diggle PJ (2012) A multi-state spatio-temporal Markov model for categorized incidence of meningitis in sub-Saharan Africa. Epidemiology and Infection 1: 1–8.
48. Caini S, Beck NS, Yacouba H, Maiga I, Chaibou I, et al. (2013) From Agadez to Zinder: estimating coverage of the MenAfriVac^{TM} conjugate vaccine against meningococcal serogroup A in Niger, September 2010–January 2012. Vaccine 31: 1597–1603. doi:10.1016/j.vaccine.2013.01.015.

8.3 Article hors sujet de thèse : Paireau J et al. Litchi-associated acute encephalitis in children, Northern Vietnam, 2004-2009. Emerging Infectious Diseases 2012

Cette dernière annexe présente un article réalisé pendant la thèse sur l'analyse spatio-temporelle d'épidémies d'encéphalites aiguës au Vietnam et l'influence des facteurs environnementaux. Il nous semblait intéressant de le faire figurer dans ce document.

Litchi–associated Acute Encephalitis in Children, Northern Vietnam, 2004–2009

Juliette Paireau, Nguyen Hai Tuan, Rémi Lefrançois, Matthew R. Buckwalter, Ngu Duy Nghia, Nguyen Tran Hien, Olivier Lortholary, Sylvain Poirée, Jean-Claude Manuguerra, Antoine Gessain, Matthew L. Albert, Paul T. Brey, Phan Thi Nga, and Arnaud Fontanet

Since the end of the 1990s, unexplained outbreaks of acute encephalitis in children coinciding with litchi harvesting (May–July) have been documented in the Bac Giang Province in northern Vietnam. A retrospective ecologic analysis of data for 2004–2009 involving environmental, agronomic, and climatic factors was conducted to investigate the suspected association between the outbreaks and litchi harvesting. The clinical, biological, and immunologic characteristics of the patients suggested a viral etiology. The ecologic study revealed an independent association between litchi plantation surface proportion and acute encephalitis incidence: Incidence rate ratios were 1.52 (95% CI 0.90–2.57), 2.94 (95% CI 1.88–4.60), and 2.76 (95% CI 1.76–4.32) for second, third, and fourth quartiles, respectively, compared with the lowest quartile. This ecologic study confirmed the suspected association between incidence of acute encephalitis and litchi plantations and should be followed by other studies to identify the causative agent for this syndrome.

Acute encephalitis syndrome (AES) is a major public health problem in Asia. The main etiologic agent is the Japanese encephalitis virus (JEV), a positive-sense single-stranded flavivirus transmitted by *Culex* spp. mosquitoes. It is responsible for ≈50,000 encephalitis cases every year in the region (*1*). Recently, the Nipah and Chandipura viruses were identified as responsible for acute encephalitis outbreaks in Malaysia and India (*2*,*3*). In addition, many other viral encephalitis cases of unknown etiology exist throughout Asia (*4*).

In Vietnam, according to the National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE), the annual incidence rate for AES in the general population was 2.24–2.90 cases per 100 000 inhabitants during 1998–2005. This rate corresponds with 1,800–2,300 cases per year, two thirds of which occurred in northern Vietnam. Since the inclusion in 1997 of the JEV vaccine into the Extended Program on Immunization by the World Health Organization (WHO), the relative proportion of non-JE cases has increased substantially among patients hospitalized with AES in Vietnam, from ≈40% in 1996 to ≈90% in 2009 (P.T. Nga, unpub. data).

In northern Vietnam, unexplained outbreaks of non-JE acute encephalitis have been documented since 1999. These outbreaks are unusual because of their specific location (Bac Giang Province), their strict seasonality (92% of unexplained AES occur during May–July), the restricted age group of persons at risk (88% are ≤15 years old), and the clinical features (abrupt febrile onset, rapid progression to coma, and higher case-fatality rate than for JE). Approximately 50–100 children are referred to the provincial hospital each epidemic season, but the actual number of cases could be underreported because some patients might have died at home.

The local population and public health practitioners have anecdotally attributed the emergence of AES to the recent intensification of litchi production in the province: production rose from 870 tons during 1985–1989 to

Author affiliations: Institut Pasteur, Paris, France (J. Paireau, R. Lefrançois, M.R. Buckwalter, J.-C. Manuguerra, A. Gessain, M.L. Albert, A. Fontanet); National Institute of Hygiene and Epidemiology, Hanoi, Vietnam (N.H. Tuan, N.D. Nghia, P.T. Nga, N.T. Hien); Université Paris X-Nanterre, Paris (R. Lefrançois); INSERM U818, Paris (M.R. Buckwalter, M.L. Albert); Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris (O. Lortholary, S. Poirée); Université Paris Descartes, Paris (O. Lortholary, M.L. Albert); CNRS URA 1930, Paris (A. Gessain); Institut Pasteur, Vientiane, Lao People's Democratic Republic (P.T. Brey); and Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris (A. Fontanet)

DOI: http://dx.doi.org/10.3201/eid1811.111761

400,000 tons during 2000–2005. Bac Giang Province has the highest litchi production in Vietnam, three fourths of which is consumed domestically and the rest is exported mainly to People's Republic of China (*5*,*6*). Vietnamese litchis are mostly of the Thieu variety, which has a short harvest period of ≈1 month during May–July (*7*), which coincides with the epidemic season of the outbreaks in Bac Giang.

Because of the distinct early clinical manifestations (*8*), the syndrome has been locally termed Ac Mong encephalitis (AME), after the Vietnamese word for nightmare. The typical clinical illness starts with headache and fever, followed by seizures (often during the night); approximately one third of cases progress to coma and death.

The causative agent of AME has remained unidentified and may be responsible for unexplained acute encephalitis elsewhere in the world, particularly in regions sharing similar ecology and environment. Litchi is widely distributed throughout subtropical and tropical regions. The 5 leading litchi-producing countries are China, India, Taiwan, Thailand, and Vietnam (*9*).

Our first objective was to describe the epidemiologic and clinical features of this severe encephalitis among children in northern Vietnam. Our second objective was to strengthen or weaken the hypothesis that litchi cultivation is associated with acute outbreaks of AES in Bac Giang Province. We investigated this suspected association using a retrospective ecologic analysis for 2004–2009 in Bac Giang Province that involved various environmental, agronomic, and climatic factors. Confirmation of this association would pave the way for further hypothesis-testing studies investigating the causal mechanisms behind this ecologic correlation.

Materials and Methods

Study Area

Bac Giang Province is located in northeastern Vietnam, 50 km from the capital, Hanoi (Figure 1). This mainly rural area covers 3,827 km^2 and has a population of ≈1.6 million inhabitants. About one third of the land area is devoted to agriculture and one fourth to forestry and timber production. The climate comprises 2 distinct seasons: the cold, dry season from October through March and the hot, rainy season from April through September. The province is divided into 10 districts and 230 communes. The only hospital is in Bac Giang City, which is the capital of the province.

Data Collection and Laboratory Analyses

Records from patients admitted to the provincial hospital with suspected AES from January 2004 through December 2009 were collected from Bac Giang Preventive Medicine Centre and NIHE. Among these patients, criteria for inclusion in the ecologic analyses were clinical diagnosis of suspected acute viral encephalitis, age <15 years, onset date during May 1–July 31, and negative serology for JEV IgM (IgM antibody-capture ELISA) or full immunization against JEV (receipt of 3 doses). Patients meeting these criteria are referred to as suspected AME case-patients.

Detailed clinical and biologic examinations, including blood analyses, cerebrospinal fluid (CSF) analyses, and cranial computed tomography scans, were available for 88 AME patients hospitalized during 2006–2009 that were included in a parallel case–control study (in progress). Alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels also were tested in 17 patients. The representativeness of this subgroup was evaluated by comparing it with the whole group on all common measured characteristics (age, sex, day of onset, and geographic coordinates) by χ^2 and *t* tests.

To determine the nature of the host response to AME, Multiple Analyte Profiling (Luminex Inc., Austin, TX, USA) was performed on the serum and CSF of a subset of AME patients collected in 2007. Samples were analyzed for 39 separate chemokines and cytokines by using the Luminex 100IS technology (Miliplex MAP kits; Milipore, Billerica, MA, USA). The analyzed group comprised samples from 5 patients who survived, 5 who died of the

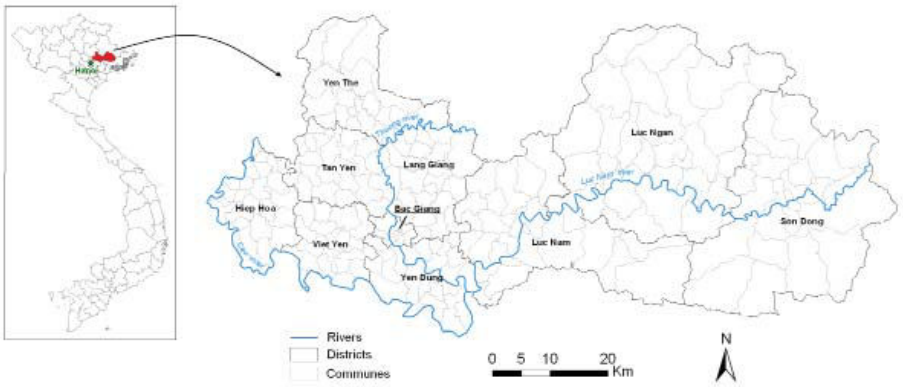


Figure 1. Location and map of Bac Giang province in Vietnam. A color version of this figure is available online (wwwnc.cdc.gov/EID/article/18/11/11-1761-F1.htm).

disease, and 4 serum samples from asymptomatic siblings. Data are presented as concentration (pg/mL). We used a Mann-Whitney U test to compare values between groups.

In virology, a collection of 9 supernatants from short-term cell cultures (including Vero and C6/36 cells) and their corresponding CSF and serum samples, taken from patients during 2006–2008 who had severe, including fatal, forms of disease, were all screened for known viruses by using PCR-based assays at Institut Pasteur (Paris, France). Searched viruses included JEV, dengue viruses 1–4, West Nile virus, chikungunya virus, herpes simplex viruses 1 and 2, varicella-zoster virus, Rift Valley fever virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, and most viruses of genera *Enterovirus* and *Alphavirus*. All assay results were negative.

Ecologic Data Collection and Mapping

Demographic and agronomic data were collected by the Bac Giang Preventive Medicine Centre from the district statistics offices for each year from 2004 through 2009 for the 230 communes. These data included population count; production of rice and litchi; surface area dedicated to rice cultivation, litchi cultivation, and forestry; and the number of pigs, water buffaloes, cattle, and poultry. Starting and ending months of the rice and litchi harvests were collected at the district level. Daily meteorologic data were collected at the provincial level from the National Centre for Hydro-Meteorological Forecasting, Ministry of Natural Resources and Environment (Hanoi, Vietnam). These data included mean temperature, mean relative humidity, and total rainfall during January 2004–December 2009.

A commune-level map of Bac Giang Province was retrieved from the Map Library of the WHO health mapping program. To improve the accuracy of the WHO map, a 1:50,000 topographic map of Bac Giang Province (Cartography Office of Vietnam National Institute of Geography) was digitized and geo-referenced (WGS84 coordinate system) with SavGIS software (www.savgis.org). From these 2 cartographic sources, a new, more precise, map of Bac Giang communes and rivers (WGS84-UTM48N projection) was created with ArcGIS software (version 10.1, ESRI Inc., Redlands, CA, USA). In addition, mean elevations of the communes were derived from satellite raster data (US Geological Survey, Shuttle Radar Topography Mission), collected from the FTP server of Global Land Cover Facility, University of Maryland (ftp://ftp.glcf.umiacs.umd.edu/glcf/).

Statistical Analyses

To investigate the spatiotemporal association between AME incidence and potential ecologic factors, including litchi cultivation, we conducted a commune-level retrospective ecologic regression analysis in Bac Giang Province for 2004–2009. A 2-level (year and commune) binomial negative regression model with fixed-effect coefficients and random-effect intercepts was conducted by using STATA software (version 11.0; StataCorp LP, College Station, TX, USA). The outcome was the number of AME cases per commune per year. The covariates included in the analysis are listed in Table 1 (Appendix, wwwnc.cdc.gov/EID/article/18/11/11-1761-T1.htm). Continuous variables were modeled as categorical variables (by quartiles for agronomical variables and by terciles for meteorologic variables). Population size was introduced as an offset in the model so that the measure comparing the risk across exposure categories was an incidence rate ratio (IRR). The multivariate analysis included covariates with a p value <0.25 in the univariate analyses, and a backward deletion of variables by Wald test was conducted until all variables in the final model had p values <0.05.

In addition, we investigated the temporal correlation between the epidemics and the litchi harvests to test whether AME cases occurred earlier in areas that harvested litchis earlier in the year. A Mann-Whitney U test was used to compare the distribution of the week numbers (1–52) of cases in the 5 districts that harvested litchis during May–June (group 1) to the distribution of the week numbers of cases in the 5 districts that harvested litchis during June–July (group 2). The test was performed in R (version 2.12.1; R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Ethical Considerations

This study was approved by the Clinical Research Committee of Institut Pasteur, and ethical clearance was obtained from the NIHE Institutional Review Board. Informed consent for participation in the study was obtained from each child's legal representative (parent, guardian, or other legally recognized person as defined by Vietnamese national laws).

Results

Spatial and Temporal Distribution of Cases

During the study period, 239 children met the inclusion criteria. Their median age was 5 years (interquartile range 2–7.5), and the male:female ratio was 1.21:1. Temporally, the number of AME cases in the study decreased from 57 in 2004 to 19 in 2006, then increased to 58 in 2008 and fell to 12 in 2009 (Figure 2, panel A). The annual litchi production in the province is plotted for comparison purposes (Figure 2, panel B). Spatially, we estimated the cumulative incidence of the disease at the commune level during the study period, which ranged from 0 to 205 cases per 100,000 inhabitants (Figure 3, panel A). The highest incidences were mainly found in communes in

Table 2. Clinical and laboratory features of Ac Mong encephalitis patients, Bac Giang Province, Vietnam, 2004–2009*

Feature	No. (%)	Median (IQR)
Sex, n = 88		
F	41 (47)	NA
M	47 (53)	NA
Age, y, n = 88		
<2	16 (18)	NA
2–4	27 (31)	NA
4–6	19 (22)	NA
6–15	26 (30)	NA
Symptoms/signs before and at admission		
Headache, n = 62	36 (58)	NA
Fever,† n = 85	76 (89)	NA
Temperature at admission, °C, n = 87	NA	38.2 (38.0–39.0)
Seizures, n = 87	71 (82)	NA
Altered mental status, n = 75	65 (87)	NA
Coma, n = 70	7 (10)	NA
Meningeal symptoms,‡ n = 67	57 (85)	NA
Limb paralysis, n = 75	4 (5)	NA
Cranial nerve palsy, n = 60	2 (3)	NA
Vomiting, n = 58	37 (64)	NA
Diarrhea, n = 52	4 (8)	NA
Days between onset and admission, n = 88	NA	1 (0–2)
Blood analysis	NA	NA
Leukocytes, $\times 10^9$ cells/L, n = 85	NA	17.5 (10.7–22.0)
Lymphocytes, %, n = 72	NA	19 (13–29)
Platelets, $\times 10^9$/L, n = 68	NA	254.5 (207.5–309.5)
Hemoglobin, g/L, n = 70	NA	114 (100–130)
Glucose, mmol/L, n = 72	NA	5.0 (3.2–6.1)
CSF sample		
Leukocytes, $\times 10^9$ cells/L, n = 16	NA	20 (12.5–85)
Lymphocytes, %, n = 18	NA	57 (40–75)
Protein level >0.5 g/L, n = 66	9 (14)	NA
Transparent appearance of CSF, n = 75	73 (97)	NA
Increased CSF pressure, i.e., >20 cm H_20, n = 70	35 (50)	NA
Cranial CT scan, n = 50		
Normal	29 (58)	NA
Diffuse edema	14 (28)	NA
Evidence of brain herniation	4 (8)	NA
Hemorrhagic stigma	3 (6)	NA
Intraparenchymal hypodensity	4 (8)	NA
Cortico-subcortical atrophy	8 (16)	NA
Liver enzymes, n = 17		
ALT, U/L	NA	42 (37–58)
AST, U/L	NA	58 (43–76)

*IQR, interquartile range; NA, not applicable; CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomographic; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.
†Observed by parents before admission or measured at admission (≥38°C).
‡Either meningitis signs, stiff neck, Kernig's sign, meningitis rash.

Luc Nam, Luc Ngan, and Son Dong districts, accounting for 56% of all cases. The annual number of cases per commune ranged from 0 to 6. For comparative analysis, we determined the mean proportion of the communes' surface devoted to litchi cultivation over the study period (Figure 3, panel B).

Clinical and Laboratory Results

Detailed clinical and biologic results were available for 88 patients (Table 2). This subgroup of patients did not significantly differ from the whole group for all common measured characteristics. Children were hospitalized within 1 day (median) after symptom onset; most had fever (89%), seizures (82%), and vomiting (64%). At admission, meningeal signs (85%), altered mental status (87%), or coma (10%) were commonly seen. During hospitalization, limb paralysis developed in 13% of children. Twenty-two (25%) of the 88 children died of the disease. Spinal tap was performed in 75 children; CSF was transparent for 73 (97%) children. Leukocyte count in CSF, available for 16 children, was slightly elevated (median 20 cells/mm^3 [reference <5 cells/mm^3]), and with lymphocyte predominance (median 57%). Cranial computed tomography scans were performed in 50 children; no change was detected in 58% of children; edema in 28%; and focal signs in 14%.

Results of Multiple Analyte Profiling are shown for selected analytes in the online Technical Appendix Figure (wwwnc.cdc.gov/EID/pdfs/11-1761-Techapp.pdf).

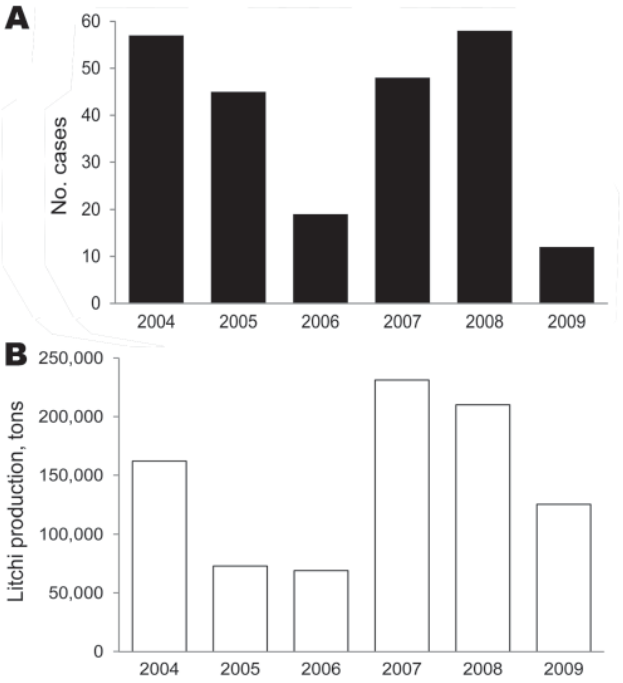


Figure 2. Temporal evolution of Ac Mong encephalitis (AME) and litchi cultivation, Bac Giang Province, Vietnam, 2004–2009. A) Annual number of AME cases; B) annual litchi production.

interferon-α_2 levels (mean ± SEM) were elevated in the serum of patients who survived AME (538.5 ± 196.6) compared with their sibling controls (56.15 ± 55.09) (p = 0.17). Interleukin-8 (IL-8) levels were elevated in the CSF of AME patients of both outcomes but were higher in those who died (930.3 ± 328.7) than in those who survived (237.6 ± 118.4) (p = 0.095). Serum IL-6 also was detected in patients of both outcomes, with higher levels in patients who died (132.2 ± 68.5) than in sibling controls (0.875 ± 0.425) (p = 0.029). IL-6 was elevated in the CSF of patients who died (430.1 ± 148.5) and in those who survived the disease (2151.8 ± 1934.6).

Ecologic Regression Results

The final multivariate model resulted in 3 factors independently associated with AME (Table 3). A positive association between disease incidence and litchi surface proportion was found: the IRRs were 1.52 (95% CI 0.90–2.57), 2.94 (95% CI 1.88–4.60), and 2.76 (95% CI 1.76–4.32) for second, third, and fourth quartiles, respectively, compared with the lowest quartile. A reduced risk was associated with density of poultry: the IRRs were 0.62 (95% CI 0.43–0.91), 0.61 (95% CI 0.42–0.89), and 0.25 (0.15–0.43) for second, third, and fourth quartiles, respectively, compared with the lowest quartile. Relative humidity was negatively associated with disease incidence: the IRRs were 0.84 (95% CI 0.61–1.16) and 0.35 (95% CI 0.23–0.54) for second and third terciles, respectively, compared with the lowest tercile.

Temporal Correlation between the Epidemics and the Litchi Harvests

Figure 4 displays the weekly distributions of AME cases and associated kernel densities for the districts that harvested litchis during May–June (group 1) and during June–July (group 2). The Mann-Whitney U test showed that the distributions of the week numbers differed significantly (p = 0.007) between the 2 groups, with a delay of 1 week for group 2 compared with group 1.

Discussion

We found evidence for a spatiotemporal association between the outbreaks of unknown encephalitis in Bac Giang Province and litchi cultivation. The ecologic regression analysis demonstrated that the annual risk for AME in a commune increased with the proportion of litchi-cultivated surface and that the epidemics occurred earlier in the districts that harvested litchis during May–June than in those that harvested litchis during June–July.

Similar to the clinical features of Chandipura encephalitis (*3*), i.e., acute encephalitis with rapid onset, those reported here suggest a viral etiology. Unfortunately, all viral investigations have thus far been uninformative. New techniques, such as high-throughput sequencing and resequencing micro-arrays, are currently performed on serum, CSF, culture supernatants, and brain homogenates from suckling mice inoculated intracerebrally with patients' CSF. Although electron microscopy of brain tissue is a standard method of identifying new viral pathogens in encephalitis syndromes, we were unable to obtain brain tissue specimens through autopsy because of cultural barriers.

The association between litchis and acute encephalitis remains unclear. As with other emerging viruses, we face a multifactorial problem that seems to have litchi fruit production and harvest as its focal point. One possible scenario is that fruit-bearing litchi trees can attract bats, which might be the reservoir for the putative pathogen. Mosquitoes could feed on the infected bats and transmit the virus to humans who have insufficient protection against mosquito bites. Several species of bats were identified in the province, such as the frugivorous bats *Rousettus leschenaultii*, which can feed on litchi. These bats' highly gregarious, cave dwelling, and migratory characteristics facilitate their role in virus carrying and circulation (*10*). The bat population density is high during April–September (which includes the time of litchi harvest) before migration during October–March.

In addition, several mosquito species were identified in Bac Giang Province: *Anopheles vagus*, *Armigeres*

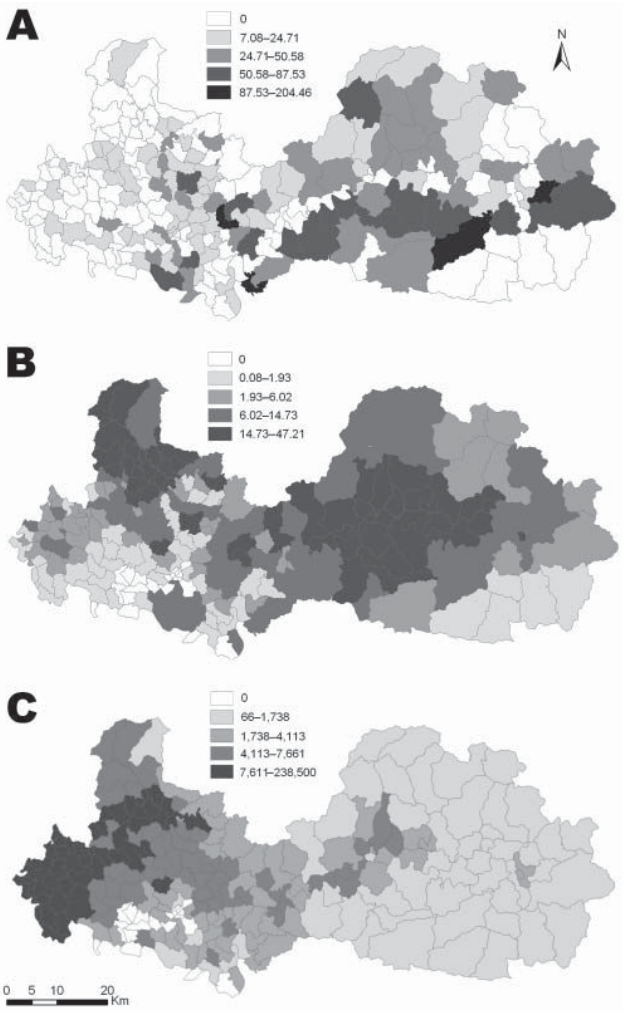


Figure 3. Commune-level maps of Bac Giang Province, Vietnam, 2004–2009. A) Cumulative incidence rate per 100,000 inhabitants of Ac Mong encephalitis. B) Mean percentage of commune surface area devoted to litchi cultivation. C) Mean poultry density (no. per km^2). A color version of this figure is available online (wwwnc.cdc.gov/EID/ article/18/11/11-1761-F3.htm).

subalbatus, *Culex tritaeniorhynchus*, *Cx. vishnui*, *Cx. gelidus*, *Cx. fuscocephalus*, *Cx. quinquefasciatus*, and *Cx. bitaeniorhynchus*. Although the peak incidence of May–July correlates with the rice paddy breeding and development of *Culex* spp. mosquitoes, the paddy fields area was negatively associated with the risk for disease in univariate analysis. No data were collected on vector densities in Bac Giang.

Other modes of transmission, e.g., direct contact with litchis contaminated by bat saliva, urine, or guano (*11*) or with other vectors, such as insects found in litchi trees or phlebotomine sand flies, as in the case of Chandipura virus (*12*), cannot be excluded. Deforestation in Bac Giang to develop the growing of litchi trees because of their high economic value also might have disrupted the ecologic equilibrium of the province, leading to the emergence of a new vector-borne disease (*13*). The putative virus also might be exclusively human; use of human feces as fertilizers to enhance litchi growth in these plantations might have contaminated the soil with enteroviruses, which are known to cause fatal encephalitis in deprived children (*14*).

Last, a toxic origin might be possible; in India, a toxic weed, *Cassia occidentalis*, caused an acute hepatomyoencephalopathy syndrome, which was first assumed to be viral encephalitis (*15*). However, in our study, the presence of fever and meningeal symptoms and the absence of high elevation of liver enzyme favor a viral etiology rather than a toxic origin. Additionally, we demonstrated that children with AME harbor elevated levels of type I interferon in serum and interferon-inducible cytokines, such as IL-6 and IL-8 in CSF, compatible with an infectious process (*16*,*17*); however, these cytokines are expected to be elevated in any inflammatory process.

The protective effects of poultry density and mean relative humidity during January–April (pre–epidemic period) are more difficult to interpret. With respect to the hypothesis of an arbovirus-mediated pathogenesis, a possibility is that poultry is a preferred host for the putative vector (*18*). Regarding negative correlation with humidity, above a certain limit, high relative humidity can be harmful to insects; insects or their eggs can drown or be infected more readily by pathogens (*19*). Litchi growing also depends on climate; ideal conditions include a brief dry, cool, and frost-free winter to lead to flowering, followed by warmer temperatures and moderate rainfall and humidity during fruit development and harvest (*20*). Still, climatic variations alone could not explain the spatial differences in disease risk between communes of the same province. Moreover, even if the association is not proved to be causal, the persistence of both variables (litchi surface and mean

Table 3. Multivariate analysis of Ac Mong encephalitis, Bac Giang Province, Vietnam, 2004–2009

Variable/category	IRR* (95% CI)	p value†
Litchi surface, % commune surface		
<1.49	1	<0.001
1.49–5.84	1.52 (0.90–2.57)	
5.84–12.92	2.94 (1.88–4.60)	
>12.92	2.76 (1.76–4.32)	
Poultry density, no./km^2		
<1,449.79	1	<0.001
1,449.79–3,715.18	0.62 (0.43–0.91)	
3,715.18–7,065.25	0.61 (0.42–0.89)	
>7,065.25	0.25 (0.15–0.43)	
Mean humidity, %, January–April		
<82.07	1	<0.001
82.07–83.55	0.84 (0.61–1.16)	
>83.55	0.35 (0.23–0.54)	

*IRR, incidence rate ratio.
†Indicates global p value.

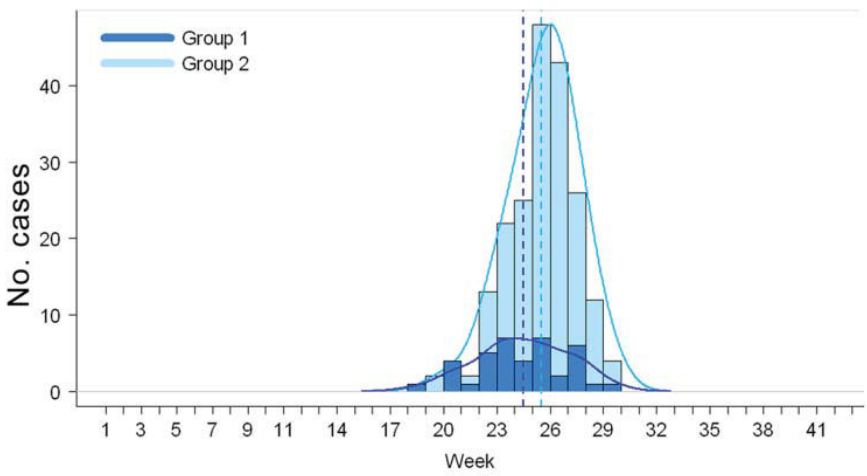


Figure 4. Distribution of weekly numbers of Ac Mong encephalitis cases, Bac Giang Province, Vietnam, 2004–2009, by 2 groups of districts: districts that harvested litchi during May–June (group 1) and districts that harvested litchi during June–July (group 2). Kernel densities are shown in solid lines and medians in dotted lines. A color version of this figure is available online (wwwnc.cdc.gov/EID/article/18/11/11-1761-F4.htm).

humidity) in the final model suggests that both factors are independently correlated with the spatiotemporal patterns of the disease. Definitive identification of the infectious agent will help clarify these factors associated with AME incidence.

Because our study concerns an ecologic investigation, the relationship between litchis and AME cannot be inferred at an individual level. Another caveat of the study concerns the nonspecific case definition based on clinical features and negative JEV serologic test results. False-negative results have been observed for JEV serologic tests performed soon after onset of symptoms (*21*); nevertheless, the widespread use of JE vaccination, introduced in 1997, has considerably reduced JE incidence in the region. In addition, after JE vaccine introduction in the WHO Expanded Program on Immunization, AES surveillance might have been intensified, and an apparent increased incidence of AES might be simply an artifact of more active surveillance.

Artifact is not likely to account for the cases described in this manuscript, however, because they were identified clinically among patients seeking care at the hospital with AES rather than through public health surveillance. Conversely, surveillance might have failed to capture some cases because of the rapid deaths of infected children (e.g., those who died before reaching the hospital).

Apart from these cases, given the severity of the disease, we can assume that all parents, including those who lived in remote villages, sought medical attention. Unfortunately, because of logistical difficulties, systematic data and sample collection and analysis could not be conducted for all case-patients in Bac Giang hospital. Nevertheless, we have no reason to believe that cases for which biologic data were available (Table 2) differed from other cases.

Our ecologic analysis of outbreaks of acute encephalitis of unknown origin during the litchi harvest period in Bac Giang Province strengthens the hypothesis that litchis might play a role in these outbreaks by showing that litchi cultivation was spatially and temporally associated with AME. This finding can be useful to guide future prospective studies. The suggested role of litchi trees needs to be more thoroughly investigated to explain disease ecology. Further research should include investigating the specific agricultural practices linked to litchi cultivation, distribution of tasks among adults and children, locations where these activities are conducted, and other activities undertaken around litchi fields before and during the epidemic period; conducting entomologic surveys around litchi plantations; and analyzing potential reservoirs and hosts. Last, research efforts should be continued to identify the causative agent.

Acknowledgments

We thank Ong The Vien, Dang Thanh Minh, Lam Van Tuan, and other medical staff in Bac Giang Province for supporting and joining the study; Do Phuong Loan for virologic analysis; Stéphanie Thomas for help with coordinating immunologic studies; Aude Deloumeau for literature review on bat and insect vector ecology; and Thomas Bénet, Hugues Cordel, and Stéphane Béchet for assistance in data cleaning and analysis.

This study was funded by a grant from the Agence Nationale de la Recherche (ANR-08-MIE-003); a grant from the Institut Pasteur, the Inter-Pasteurien Concerted Actions; a donation from BNP Paribas-Simplidons; a grant from the Institut de Médecine et d'Épidémiologie Appliquée; and the kind contribution of Geneviève Deyme to NIHE for aspects of this study.

Ms Paireau is a doctoral student at the Emerging Diseases Epidemiology Unit, Institut Pasteur, Paris. Her research focuses on the application of geospatial analysis to the epidemiology of infectious diseases.

References

1. Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. Lancet. 2008;371: 500–9. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60238-X
2. Mackenzie JS. Emerging zoonotic encephalitis viruses: lessons from Southeast Asia and Oceania. J Neurovirol. 2005;11:434–40. http://dx.doi.org/10.1080/13550280591002487
3. Rao BL, Basu A, Wairagkar NS, Gore MM, Arankalle VA, Thakare JP, et al. A large outbreak of acute encephalitis with high fatality rate in children in Andhra Pradesh, India, in 2003, associated with Chandipura virus. Lancet. 2004;364:869–74. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16982-1
4. Lee VT, Qui PT, Ha DQ, Hue NB, Bao LQ, Cam BV, et al. Viral etiology of encephalitis in children in southern Vietnam: results of a one-year prospective descriptive study. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4:e854. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000854
5. Department of Planning and Projection, Ministry of Agriculture and Rural Development, Vietnam. Food Market Monitor, Vietnam. 2003 (Jun);no.06/03. Hanoi (Vietnam): The Department; 2003.
6. Hai VM, Dung NV. Lychee production in Vietnam. In: Papademetriou NK, Dent FJ, editors. Lychee production in the Asia-Pacific region. Bangkok: Food and Agriculture Organization Regional Office for Asia and the Pacific; 2002. p. 114–119.
7. Cao-Van P, Bourdeaut J. Vietnamese litchi: exceptional development. Fruitrop. 1998;50:14–6 [cited 2012 Sep 4]. http://passionfruit.cirad.fr/index.php/download/%28id%29/1362/%28langue%29/eng/%28type%29/complet
8. Study on putative viral agent responsible for acute encephalitis syndrome in Bac Giang by *Aedes albopictus* C6/36 cell culture [in Vietnamese]. Hoan Kiem District (Vietnam): General Society of Medicine and Pharmacy of Vietnam. 2006;XVI(1).
9. Evans EA, Degner RL. Recent developments in world production and trade of lychee (*Litchi chinensis*): implications for Florida growers. Proc Fla State Hort Soc. 2005;118:247–9.
10. Cui J, Counor D, Shen D, Sun G, He H, Deubel V, et al. Detection of Japanese encephalitis virus antibodies in bats in southern China. Am J Trop Med Hyg. 2008;78:1007–11.
11. Wacharapluesadee S, Lumlertdacha B, Boongird K, Wanghongsa S, Chanhome L, Rollin P, et al. Bat Nipah virus, Thailand. Emerg Infect Dis. 2005;11:1949–51. http://dx.doi.org/10.3201/eid1112.050613
12. Geevarghese G, Arankalle VA, Jadi R, Kanojia PC, Joshi MV, Mishra AC. Detection of Chandipura virus from sand flies in the genus *Sergentomyia* (Diptera: Phlebotomidae) at Karimnagar district, Andhra Pradesh, India. J Med Entomol. 2005;42:495–6. http://dx.doi.org/10.1603/0022-2585(2005)042[0495:DOCVFS]2.0.CO;2
13. Walsh JF, Molyneux DH, Birley MH. Deforestation: effects on vector-borne disease. Parasitology. 1993;106(Suppl):S55–75. http://dx.doi.org/10.1017/S0031182000086121
14. Sapkal GN, Bondre VP, Fulmali PV, Patil P, Gopalkrishna V, Dadhania V, et al. Enteroviruses in patients with acute encephalitis, Uttar Pradesh, India. Emerg Infect Dis. 2009;15:295–8. http://dx.doi.org/10.3201/eid1502.080865
15. Vashishtha VM, Kumar A, John TJ, Nayak NC. *Cassia occidentalis* poisoning causes fatal coma in children in western Uttar Pradesh. Indian Pediatr. 2007;44:522–5.
16. Winter PM, Dung NM, Loan HT, Kneen R, Wills B, Thu LT, et al. Proinflammatory cytokines and chemokines in humans with Japanese encephalitis. J Infect Dis. 2004;190:1618–26. http://dx.doi.org/10.1086/423328
17. Kawabe S, Ito Y, Ohta R, Sofue A, Gotoh K, Morishima T, et al. Comparison of the levels of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA and cytokines in the cerebrospinal fluid and serum of children with HHV-6 encephalopathy. J Med Virol. 2010;82:1410–5. http://dx.doi.org/10.1002/jmv.21808
18. Speight MR, Hunter MD, Watt AD. Ecology of insects: concepts and applications. 2nd ed. Chichester (UK): Wiley-Blackwell; 2008.
19. Gullan PJ, Cranston PS. The insects: an outline of entomology. 4th ed. Chichester (UK): Wiley-Blackwell; 2010.
20. Diczbalis Y. Farm and forestry production and marketing profile for lychee (*Litchi chinensis*). In: Elevitch CR, editor. Specialty crops for Pacific Island. Holualoa (HI): Permanent Agriculture Resources; 2011.
21. Ravi V, Robinson JS, Russell BJ, Desai A, Ramamurty N, Featherstone D, et al. Evaluation of IgM antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay kits for detection of IgM against Japanese encephalitis virus in cerebrospinal fluid samples. Am J Trop Med Hyg. 2009;81:1144–50. http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2009.09-0144

Address for correspondence: Arnaud Fontanet, Unité d'Epidémiologie des Maladies Emergentes, Bâtiment Laveran 3ème étage, Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France; email: fontanet@pasteur.fr

The opinions expressed by authors contributing to this journal do not necessarily reflect the opinions of the Centers for Disease Control and Prevention or the institutions with which the authors are affiliated.

Scan this QR Code with your smartphone and enjoy listening to our podcasts about the latest emerging infectious diseases.

http://wwwnc.cdc.gov/eid/podcasts.htm

EID PODCAST