

Epidémiologie et contrôle des méningites bactériennes chez les enfants de moins d'un an à Niamey (Niger).

G. Campagne, J.-P. Chippaux, S. Djibo, O. Issa & A. Garba

Centre de recherche sur les méningites et les schistosomoses, CERMES/OCCGE, B. P. 10887, Niamey, Niger.

Correspondance : J.-P. Chippaux, CERMES, B. P. 10887, Niamey, Niger. chippaux@niamey.ird.ne

Manuscrit n° 1999. "Santé publique". Reçu le 29 septembre 1998. Accepté le 16 mars 1999.

Summary: Epidemiology and Prevention of Infants' Bacterial Meningitis in Niamey, Niger.

A bacteriological and epidemiological study of bacterial meningitis occurring in infants under one year of age was performed from September 1981 to June 1997 in Niamey, a city of 575,000 residents, located within the African meningitis belt. Cases of meningitis were defined either by culture of the cerebrospinal fluid (CSF), specific antigen agglutination, staining or cell counts of the CSF. Over the 16 years involving both epidemic and non epidemic periods, 1 481 infant's CSF were analysed, representing 20% out of the total CSF samples. The average of annual incidence rates was 511.4 cases per 100 000 infants under one year. Haemophilus influenzae b represented 35.1% of the cases, Streptococcus pneumoniae 26.3% and Neisseria meningitidis 17.6%. The other bacteria represented 5.5% and, for 15.5% out of the analysed CSF, the causative agent was not identified. The average annual mortality rate was 146.9 deaths for 100 000 infants under one year. The specific case fatality rates were 43% for H. influenzae b, 58.9% for S. pneumoniae and 17.8% for N. meningitidis. This study showed that in Niamey, as in the rest of the meningitis belt, S. pneumoniae and H. influenzae b were the main causes of bacterial meningitis occurring in infants under one year. However, the specific incidence of N. meningitidis was identical for every age group between 0 and 20 years, and varied from 45 per 100,000 during non epidemic year to 550 per 100,000 during epidemic year. Immunisation with conjugate vaccines, particularly anti-Haemophilus vaccine, appears to be the best preventive measure. The systematic use of ceftriaxone in infants, during meningococcal meningitis either epidemics or not, is highly recommended.

Résumé :

L'étude bactériologique et épidémiologique des méningites bactériennes chez l'enfant de moins d'un an a été menée de septembre 1981 à juin 1997 à Niamey, ville de 575000 habitants au cœur de la ceinture africaine de la méningite. Les cas de méningite ont été définis par culture du liquide céphalo-rachidien (LCR), agglutination d'antigènes spécifiques, coloration ou numération cytologique du LCR. En 16 ans, 1481 LCR d'enfants de moins d'un an ont été analysés, représentant 20 % du total des LCR reçus au CERMES, soit une incidence annuelle moyenne de 511,4 cas pour 100000 enfants de moins d'un an. Haemophilus influenzae b constituait 35,1 % des cas, Streptococcus pneumoniae 26,3 % et Neisseria meningitidis 17,6 %. Les autres bactéries représentaient 5,5 % et, pour 15,5 % des LCR, l'agent causal n'a pas été identifié. Le taux de mortalité était de 146,9 décès pour 100000 enfants de moins d'un an. La létalité de H. influenzae b était de 43 %, celle de S. pneumoniae de 58,9% et celle de N.meningitidis de 17,8 %. Cette étude montre qu'à Niamey, comme dans le reste de la ceinture de la méningite, S. pneumoniae et H. influenzae b constituent les principales étiologies des méningites bactériennes survenant chez les enfants de moins d'un an. Toutefois, l'incidence spécifique de N. meningitidis s'est révélée identique pour toutes les classes d'âge de 0 à 20 ans, variant approximativement de 45 pour 100000 sujets en période non épidémique à 550 pour 100000 au cours des épidémies. La vaccination préventive avec des vaccins conjugués, vaccin anti-Haemophilus notamment, constitue la meilleure prophylaxie. L'utilisation systématique de la ceftriaxone chez les nourrissons de moins d'un an, en période non épidémique aussi bien qu'au cours des épidémies de méningite à méningocoque, est vivement recommandée.

Key-words: Neisseria meningitidis - Streptococcus pneumoniae - Haemophilus influenzae b - Meningitis - Infant - Epidemiology - Niamey - Niger - West Africa

Mots-clés : Neisseria meningitidis - Streptococcus pneumoniae - Haemophilus influenzae b - Méningite - Nourrisson - Epidémiologie - Niamey - Niger - Afrique de l'Ouest

Introduction

Les épidémies de méningite à *Neisseria meningitidis* qui sévissent régulièrement en Afrique sahélienne occultent certains aspects de l'épidémiologie des méningites bactériennes du jeune enfant. Le méningocoque est certes responsable d'effroyables épidémies récurrentes dont la létalité, même avec un traitement adéquat, reste élevée. Toutefois, deux autres agents

bactériens, *Haemophilus influenzae b* et *Streptococcus pneumoniae*, présentent une forte incidence chez l'enfant de moins d'un an et entraînent une létalité très importante dans ce groupe d'âge. Fréquemment résistantes aux antibiotiques courants et peu coûteux - les plus utilisés en Afrique subsaharienne et, souvent, les seuls disponibles - ces bactéries ne sont pas prises en compte dans les programmes de lutte contre les méningites. Dans un contexte d'épidémie de méningite à

méningocoque, le traitement recommandé, l'administration unique de chloramphénicol en solution huileuse, s'avère insuffisant pour contrôler ces bactéries, ce qui conduit à des échecs thérapeutiques lourds de conséquences.

La fréquence des méningites à *H. influenzae* et à *S. pneumoniae* chez l'enfant de moins d'un an est bien connue en Afrique subsaharienne (12), y compris dans la ceinture de la méningite (13). Toutefois, l'épidémiologie et les conséquences thérapeutiques ont surtout été décrites en dehors de la ceinture de la méningite (1, 2, 9, 16, 21). Nous avons étudié les caractéristiques épidémiologiques des méningites bactériennes (MB) de l'enfant de moins d'un an à Niamey, au cœur de la ceinture de la méningite (14). Une étude rétrospective sur 16 années nous a permis de mesurer l'importance épidémiologique des MB tant en périodes épidémiques que non épidémiques. Il devient alors possible d'envisager des stratégies de lutte préventive basées sur la vaccination ou sur des mesures thérapeutiques standardisées, simples et peu coûteuses.

Matériel et méthodes

Niamey, capitale du Niger, compte environ 575000 habitants (1997) et est située en plein cœur de la ceinture de la méningite. La population annuelle et la distribution par âge ont été estimées à partir des recensements de 1977 et 1988 avec un taux de croissance de 4,5 % jusqu'en 1988 et de 4,9 % depuis.

Le laboratoire du Centre de recherche sur les méningites et les schistosomoses (CERMES) reçoit tous les liquides céphalo-rachidiens (LCR) de l'Hôpital national de Niamey où sont théoriquement hospitalisés tous les cas suspects de MB survenant à Niamey. Toutefois, environ 15 % des patients proviennent des environs de la capitale. Nous avons colligé les informations disponibles pour la période du 1er septembre 1981 au 30 juin 1997. Les LCR analysés pour le suivi thérapeutique n'ont pas été inclus dans l'analyse. Les données cliniques complémentaires, notamment l'évolution, n'ont pu être retrouvées à partir des registres hospitaliers que pour la période allant de 1989 à 1997. Les années ont été considérées du 1er juillet au 30 juin pour coïncider avec la période épidémique (décembre à mai), correspondant à la saison sèche (14).

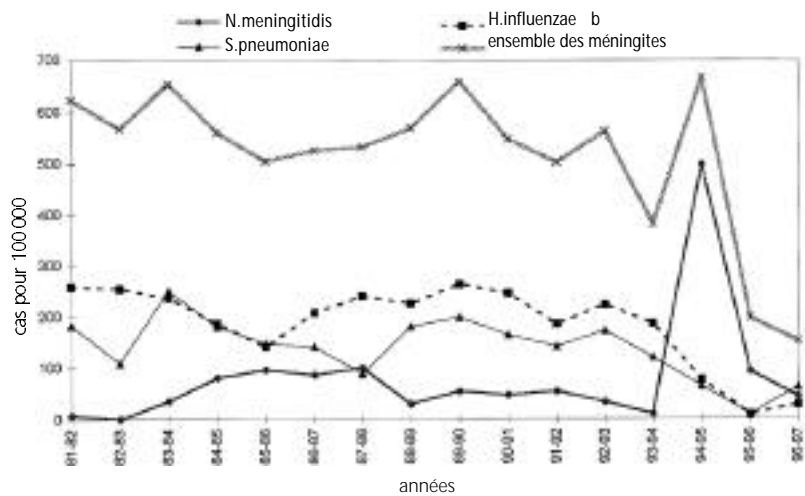
Un cas de MB a été défini par la présence d'au moins un des éléments suivants :

- culture positive du LCR avec isolement et identification de la bactérie (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* b, ou autre) ;
- présence dans le LCR d'antigènes polysidiques de l'un des agents classiques des MB identifiés par test d'agglutination sur particules de latex sensibilisées (Slidex Meningitis Kit-5® : BioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) ou par contre-immunoelectrophorèse (10) ;
- présence de bacilles ou de cocci Gram négatif ou de cocci Gram positif à l'examen direct du LCR ;
- présence de plus de 100 éléments leucocytaires par ml de LCR.

Sur les 16 années d'étude, 13 ont été considérées comme des années normales, sans épidémie ni recrudescence de cas. L'année 1994-95 est franchement épidémique (7). Deux autres (1984-85 et 1985-86) sont considérées par les autorités sanitaires comme années épidémiques parce que l'incidence a été

Figure 1.

Incidence annuelle des principaux agents responsables des méningites bactériennes chez les enfants de moins d'un an à Niamey entre 1981 et 1997.
Annual incidence of main agents inducing bacterial meningitis in infants in Niamey between 1981 and 1997.



supérieure à 140 cas pour 100 000 habitants. Toutefois, ces épidémies ont présenté des caractéristiques épidémiologiques particulières : augmentation progressive et étalement des cas dans le temps (3).

Résultats

Au cours de cette période de 16 ans, 7 419 MB ont été diagnostiquées ; parmi elles, 1 481 (20 %) sont survenues chez des enfants de moins d'un an. L'incidence annuelle moyenne des MB a été de 511,4 cas pour 100 000 enfants de moins d'un an (figure 1). Une réduction importante de l'incidence des MB a débuté en 1993. L'identification des espèces bactériennes responsables est donnée dans le tableau I. *H. influenzae* b, avec une incidence annuelle moyenne de 179,5/100 000, est majoritaire (35,1%), suivi par *S. pneumoniae* (134,7/100 000, soit 26,3 %) puis *N. meningitidis* (89,8/100 000, soit 17,6 %). Concernant cette dernière espèce, le sérotype A a toujours été prédominant (85,6 % des souches de *N. meningitidis* sérotypées, sauf au cours de la saison sèche 1991-92 où le sérotype C, habituellement sporadique, a été majoritaire (3). Les autres sérotypes, y compris les souches non groupables, représentent moins de 5 % de l'ensemble des méningocoques. Diverses entérobactéries (3,7 %), *Staphylococcus* sp. (0,7 %), *Streptococcus* sp., *Pseudomonas* sp. et *Acinetobacter* sp. ont également été isolés. L'agent causal n'a pas été identifié dans 15,5 % des cas.

L'incidence spécifique de *N. meningitidis* est équivalente pour toutes les tranches d'âge de 0 à 20 ans, aussi bien en période

Tableau I.

Etiologie et caractéristiques épidémiologiques des méningites bactériennes chez les enfants de moins d'un an à Niamey.
Etiology and epidemiological characteristics of bacterial meningitis in infants in Niamey.

période	1981- 97		1989- 97			
	nb cas (%)	incidence spécifique annuelle (/100000 enfants <1an)	nb cas	nb décès (%)	létaleté %	mortalité spécifique annuelle (/100000 enfants <1an)
H. influenzae b	520 (35,1%)	179,5	214	92 (34,6 %)	43,0	50,8
S. pneumoniae	390 (26,3%)	134,7	163	96 (36,1%)	58,9	53,0
N. meningitidis	260 (17,6%)	89,8	135	24 (9%)	17,8	13,3
autres	82 (5,5%)	28,3	41	27 (10,2%)	65,9	14,9
indéterminés	229 (15,5%)	79,1	77	27 (10,2%)	35,1	14,9
total	1481 (100 %)	511,4	630	266 (100%)	42,2	146,9

Figure 2.

Incidence spécifique de *N. meningitidis* en fonction de l'âge au cours des années non épidémiques et des années épidémiques à Niamey.
Specific incidence of *N. meningitidis* related to age during both non epidemic and epidemic years in Niamey.

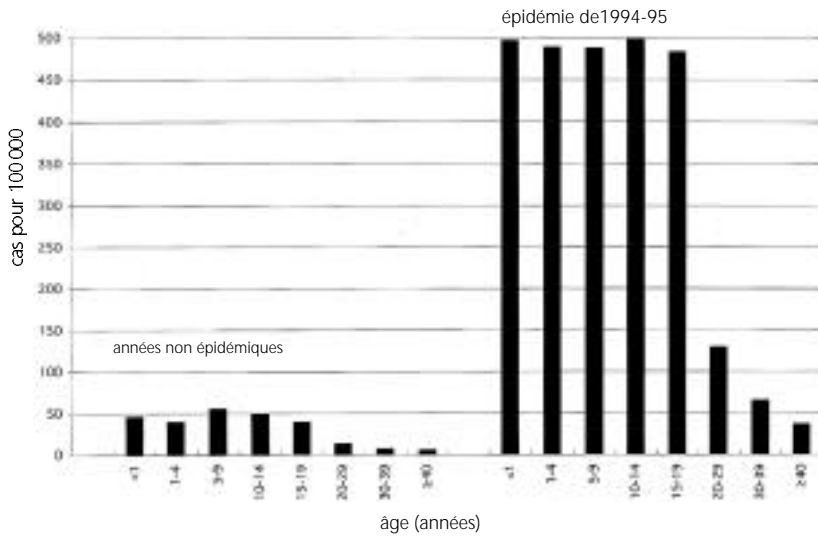


Tableau II.

Part représentée par les enfants de moins d'un an dans l'ensemble des méningites bactériennes à Niamey.
Proportion of cases affecting infants within total number of bacterial meningitis cases in Niamey.

période	1981-97		1989-97		
	nb cas	proportion de cas observés chez les moins de un an	nb cas	nb décès	proportion de décès observés chez les moins de un an
<i>H. influenzae b</i>	520	76,2	214	92	80,7
<i>S. pneumoniae</i>	390	39,8	163	96	48,0
<i>N. meningitidis</i>	260	6,0	135	24	9,3
autres	82	46,6	41	27	65,6
indéterminés	229	18,0	77	27	34,6
total	1481	20,0	630	266	38,4

épidémique qu'en dehors de ces périodes (figure 2). Après l'âge de 20 ans, l'incidence spécifique est réduite de plus de 80 %. Le tableau II montre que 6 % des cas de méningite à méningocoque surviennent chez les enfants de moins d'un an. En revanche, 76,2 % des méningites à *H. influenzae b* et 39,8 % des méningites à pneumocoque se manifestent avant l'âge d'un an.

L'incidence saisonnière est stable pour *H. influenzae b* et pour *S. pneumoniae*. *N. meningitidis* apparaît, comme il est décrit classiquement, en saison sèche et froide de décembre à avril (14). Le sex-ratio est de 1,25 (M/F) avec de discrètes différences selon l'agent bactérien : 1,54 pour *N. meningitidis*, 1,27 pour *H. influenzae b* et 1,03 pour *S. pneumoniae*.

Le taux annuel moyen de mortalité a été de 146,9 pour 100 000 enfants de moins d'un an. Dans cette tranche d'âge, *S. pneumoniae* est responsable de 36,1 % des décès, immédiatement suivi par *H. influenzae b* (34,6 %). *N. meningitidis* (9 %) et les autres bactéries (10,2 %) sont à l'origine d'un nombre de décès beaucoup plus faible. Le tableau I donne les taux de létalité et de mortalité spécifique chez les enfants de moins d'un an. Ils confirment globalement que, chez les enfants de moins d'un an, *S. pneumoniae* et *H. influenzae*, agents les plus fréquents, sont aussi les plus meurtriers.

L'impact des MB chez l'enfant de moins d'un an par rapport à l'ensemble de la population est résumé dans le tableau II.

La figure 3 montre la fréquence des cas en fonction de l'âge durant la première année de la vie pour les trois principaux agents bactériens. La distribution de *S. pneumoniae*, qui cause 33 % des méningites néonatales, et celle de *N. meningitidis* apparaissent relativement étalées. Le maximum de fréquence pour *H. influenzae b* se situe à 7 mois.

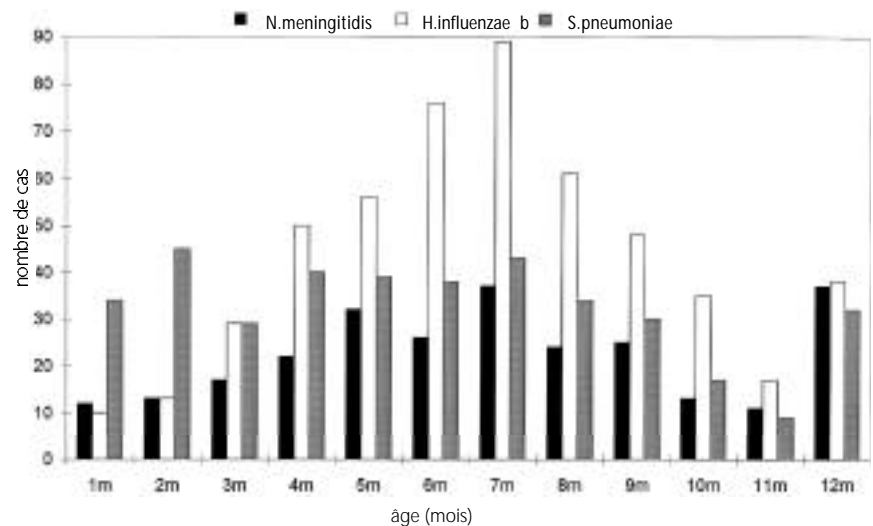
Discussion

La mesure de l'incidence est probablement discrètement surévaluée en raison de l'intégration à notre effectif des patients provenant de l'extérieur de la capitale. Ce recrutement est indépendant de l'étiologie spécifique et de la présence ou non d'une épidémie. Il est d'ailleurs possible que cet excès de sujets équilibre en partie le déficit causé par les méningites qui n'arrivent pas à l'hôpital. L'incidence des MB chez l'enfant de moins d'un an est remarquablement élevée et constante entre 1981

et 1995. Une réduction de l'incidence des MB de l'enfant de moins d'un an diagnostiquées au CERMES a été observée à partir de 1993-94. Elle semble d'ailleurs limitée aux seuls enfants de moins d'un an. En effet, le nombre total de LCR parvenus au CERMES n'a pas évolué au cours de cette période, en dehors de l'année épidémique 1995 (703 LCR reçus en 1993 contre 699 en 1997), alors que nous avons reçu 40 % de LCR d'enfants de 0 à 1 an en moins. Pourtant, aucune baisse du nombre des hospitalisations pour MB concernant cette tranche d'âge n'a été observée dans les services spécialisés. La multiplication des laboratoires privés à Niamey, pas plus que la dévaluation du F CFA (janvier 1994) qui a considérablement réduit le pouvoir d'achat des citoyens, ne semble en cause puisque les examens de LCR pratiqués au CERMES sont gratuits. En revanche, au cours de l'épidémie de 1994-95, les analyses de LCR n'ont pas été systématiquement pratiquées en raison du nombre élevé de cas (plusieurs centaines de prélèvements quotidiens au plus fort de l'épidémie). Les analyses

Figure 3.

Incidence des principaux agents bactériens responsables de méningite chez l'enfant de moins d'un an en fonction de l'âge.
Incidence of main bacterial agents inducing meningitis in infants related to age (in months).



bactériologiques ont été faites sur une sélection aléatoire de prélèvements pour confirmer l'identification et vérifier la sensibilité des souches aux antibiotiques. Cette procédure, justifiée par les circonstances, a pu contribuer à réduire la demande d'analyse bactériologique par le service clinique. Par ailleurs, sans justifier la baisse du recrutement de LCR au laboratoire, la diminution de l'incidence spécifique de *H. influenzae* b et *S. pneumoniae* peut avoir deux explications, du reste non exclusives : la modification des techniques de laboratoire depuis 1994 (arrêt des tests au latex et orientation diagnostique favorisant l'isolement de *N. meningitidis*) et l'augmentation de fréquence des méningites décapitées, liées au développement de l'automédication en Afrique, corollaire de la crise économique. Une conjonction de l'ensemble de ces raisons pourrait expliquer la forte différence entre l'incidence hospitalière et celle du laboratoire.

Même en tenant compte des années d'épidémies où l'incidence du méningocoque a été très élevée (7), les bactéries autres que le méningocoque restent globalement majoritaires dans l'étiologie des méningites bactériennes chez l'enfant de moins d'un an (12). En considérant l'ensemble des 16 dernières années, *S. pneumoniae* et *H. influenzae* b représentent au moins 70 % des isollements effectués au cours des méningites chez les enfants de moins d'un an. De plus, ces bactéries sont responsables d'une létalité élevée (79 % des décès par méningite avant un an sont dus à ces deux agents) à laquelle il faut ajouter les enfants conservant des séquelles.

Il est généralement admis que la proportion de *N. meningitidis* est faible avant l'âge de 5 ans (12, 14). De plus, dans les pays de la ceinture de la méningite, le méningocoque monopolise l'attention des autorités sanitaires. Ces deux facteurs font parfois oublier l'importance de *H. influenzae* b et *S. pneumoniae*, bactéries majoritaires chez l'enfant de moins d'un an et qui sont la cause de près de 40 % du total des décès par méningite enregistrés, tout âge et toute période confondus. Touchant une population particulièrement vulnérable, l'incidence des MB de l'enfant de moins d'un an est cinq fois supérieure à celle des MB dans l'ensemble de la population, et la mortalité y est six fois supérieure.

Toutefois, si la prédominance de *H. influenzae* b et *S. pneumoniae* chez les enfants de moins d'un an n'est pas discutable et doit être prise en compte dans l'élaboration des programmes de santé, l'importance de *N. meningitidis* chez ces mêmes enfants ne doit pas être sous-estimée. La présentation de nos résultats, sous forme d'incidence spécifique par groupe d'âge, apporte un nouvel éclairage. La proportion d'enfants atteints en fonction de l'âge ne prend, en effet, pas en compte l'effectif de chaque classe d'âge et conduit à une représentation incorrecte de l'affection pour certains groupes d'âge. Si l'on n'observe que 6 % du total des méningites à méningocoque chez les enfants de moins d'un an, l'incidence de cette bactérie est identique à tous les âges, de 0 à 20 ans (45 pour 100 000 en période non épidémique et 550 pour 100 000 au cours des épidémies, soit environ 90 cas pour 100 000 sujets en moyenne). Dès lors, il n'y a plus de cohérence à exclure les enfants de moins d'un an des programmes de lutte contre les épidémies de méningites.

Nos résultats devraient permettre de proposer une nouvelle approche stratégique tant préventive que thérapeutique.

La vaccination contre le méningocoque chez les enfants de moins d'un an est actuellement récusée, ce qui nous semble

devoir être reconsidéré. Nous avons réfuté l'argument d'une moindre prévalence de *N. meningitidis* chez les enfants de moins d'un an qui, pour certains, justifierait de retarder la vaccination. Par ailleurs, les polysaccharides sont incapables d'induire une immunité T-dépendante (18), ce qui se traduirait par une efficacité de courte durée chez le jeune enfant (19); on peut objecter qu'une protection partielle et de courte durée est toujours préférable à l'absence d'immunité. Enfin, une tolérance immunitaire au polysaccharide C a été suspectée (11); elle n'a jamais été confirmée depuis. En conséquence, certains auteurs recommandent de vacciner dès l'âge de 3 mois en cas d'épidémie (17), ce qui est théoriquement appliqué au Niger depuis 1995. L'utilisation d'un vaccin conjugué, en cours d'essai clinique au CERMES, aura certainement des implications stratégiques bien différentes (4). En revanche, le vaccin conjugué contre *H. influenzae* b trouve une indication évidente. Efficace dès l'âge de 3 mois (5, 6), ce vaccin peut être inclus dans le calendrier vaccinal de l'enfance et utilisé dans le cadre du programme élargi de vaccination (PEV) par exemple. Son coût élevé reste un handicap majeur, mais il peut être abaissé, d'une part, en proposant un conditionnement multidoses et, d'autre part, en réduisant le nombre d'injections. Contrairement à l'opinion de STIEB *et al* (20), qui préconisent d'augmenter le nombre de doses chez les enfants appartenant à une population à risque élevé, il a été démontré qu'en Afrique, deux doses administrées à 1 et 3 mois (6) ou 2 et 3 mois (5) sont suffisantes.

Pour compléter les vaccinations protégeant l'enfant de moins d'un an des principales causes de méningites, le développement d'un vaccin contre le pneumocoque devient une nécessité. Il est toutefois contrarié par la diversité des sérogroupes de *S. pneumoniae* et le manque d'études épidémiologiques et bactériologiques, notamment dans les pays tropicaux.

La chimiothérapie pose, en principe, peu de problèmes en milieu hospitalier. En effet, la prise en charge des MB est bien codifiée et le choix de l'antibiothérapie répond à des règles complexes et parfois contradictoires (sensibilité, disponibilité, coût), mais généralement efficaces, du moins lorsque le patient atteint l'hôpital dans des délais raisonnables (15), ce qui est rarement le cas en Afrique. En revanche, en dehors des services de pédiatrie correctement équipés, ce qui constitue une éventualité fréquente, le chloramphénicol en solution huileuse est administré en injection unique, parfois renouvelée 48 heures plus tard. Ce traitement est d'ailleurs systématique au cours des épidémies de méningite à méningocoque. Il est, toutefois, inadapté pour *H. influenzae* b et *S. pneumoniae* à cause d'une résistance croissante et de l'insuffisance de la posologie. Si, à Niamey, la résistance de *S. pneumoniae* à l'ampicilline (5 %) et au chloramphénicol (15 %) reste modérée, celle d'*H. influenzae* (respectivement 22 % et 25 %, avec près de 10 % de doubles résistances), devient préoccupante (3).

Le chloramphénicol reste donc le traitement recommandé en période épidémique, en raison de son coût et de son efficacité sur *N. meningitidis*. Toutefois, l'utilisation systématique d'une molécule plus efficace sur *H. influenzae* b et *S. pneumoniae* se justifierait chez les enfants de moins d'un an pour qui ces bactéries sont la cause principale de létalité, même pendant les épidémies de méningite à méningocoque. Lorsque la ceftriaxone sera disponible sous forme générique, elle remplacera avantagement le chloramphénicol comme traitement de première intention pendant et en dehors des épidémies chez les enfants de moins d'un an (8).

Conclusion

A Niamey, comme dans l'ensemble de la ceinture de la Méningite, *S. pneumoniae* et *H. influenzae b* sont responsables de la majorité des méningites bactériennes chez l'enfant de moins d'un an. La mortalité élevée qui en résulte nécessite de modifier l'approche stratégique aussi bien au cours des épidémies qu'en dehors de celles-ci. En attendant les vaccins conjugués contre les méningocoques et les pneumocoques, la vaccination contre *H. influenzae b*, à raison de deux doses incluses dans le calendrier du Programme élargi de vaccination de l'OMS (PEV), pourrait éviter un tiers des décès par méningites de l'enfant de 0 à 1 an. En période d'épidémie de méningite à méningocoque, rien ne contre-indique formellement l'utilisation du vaccin polysaccharidique antiméningococcique A + C. En période épidémique, le chloramphénicol en solution huileuse reste le traitement recommandé en première intention. Toutefois, la ceftriaxone devrait, dès que possible, le remplacer systématiquement chez l'enfant de moins d'un an.

Références bibliographiques

1. BERNARD-BONIN AC & EKOE T - Les méningites purulentes chez l'enfant à Yaoundé: aspects épidémiologiques et pronostiques. *Ann Soc Belge Méd Trop*, 1985, **65**, 59-68.
2. CADOZ M, DENIS F & DIOP MAR I - Etude épidémiologique des cas de méningites purulentes hospitalisés à Dakar pendant la décennie 1970-1979. *Bull OMS*, 1981, **59**, 575-584.
3. CAMPAGNE G, DJIBO S, SCHUCHAT S, OUSSEINI A, CISSE L & CHIPPAUX JP Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Niger, 1981-1996. *Bull OMS*, sous presse.
4. CAMPAGNE G, GARBA A, FABRE P, SCHUCHAT A, RYALL R *et al.* - Safety and immunogenicity of three doses of a *Neisseria meningitidis* A+C diphteria conjugate vaccine followed by polysaccharide challenge in infants from Niger. Soumis à *J Infect Dis*.
5. CAMPAGNE G, GARBA A, SCHUCHAT A, BOULANGER D, PLIKAYTIS BD *et al.* - Response to conjugate *Haemophilus influenzae b* vaccine among infants in Niamey, Niger. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, **59**, 837-842.
6. CAMPBELL H, BYASS P, AHONKHAI VI, VELLA PP & GREENWOOD BM - Serologic response to an *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-*Neisseria meningitidis* outer membrane protein conjugate vaccine in very young Gambian infants. *Pediatrics*, 1990, **86**, 102-107.
7. CHIPPAUX JP, MOUNKAILA A, MOUNKAILA N, CHAIBOU I & DJIBO S - L'épidémie de méningite cérébro-spinale du Niger de 1995. *OCCGE-Information*, 1996, n°105, 9-12.
8. CHIPPAUX JP, SOULA G, CAMPAGNE G & REY M - Optimiser la riposte aux épidémies de méningite à méningocoque: rapport d'un atelier d'experts au CERMES de Niamey du 12 au 14 janvier 1998. *Cahiers Santé*, 1998, **8**, 245-248.
9. COUPRIE F & CHIPPAUX-HYPPOLITE C - Les méningites purulentes à Abidjan, étude épidémiologique. *Méd armées*, 1977, **5**, 823-828.
10. DENIS F, SAULNIER M & CHIRON JP - Diagnostic étiologique rapide des méningites purulentes par agglutination passive indirecte de particules de latex et par contre-immunoélectrophorèse : expérience et perspectives. *Bull OMS*, 1981, **59**, 143-151.
11. GOLD R, LEPOW ML, GOLDSCHNEIDER I & GOTSCHLICH EC - Immune response of human infants to polysaccharide vaccines of group A and C *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis*, 1977, **136**, S31-S35.
12. GREENWOOD BM - The epidemiology of acute bacterial meningitis in tropical Africa. In: WILLIAMS JD & BURNIE J (Eds) - *Bacterial Meningitis*, Academic Press, Londres, 1987, pp. 61-91.
13. KOUMARE B, BOUGOUDOGO F, CISSE M, DOUMBIA T & KEITA MM - Aspects bactériologiques des méningites purulentes dans le district de Bamako. A propos de 1541 souches bactériennes recueillies de 1979 à 1991. *Bull Soc Pathol Exot*, 1993, **86**, 136-140.
14. LAPEYSSONNIE L - La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Bull OMS*, 1963, **28** (Suppl 1), 1-114.
15. LENGELER C, KESSLER W & DAUGLA D - The 1990 meningococcal meningitis epidemic of Sahr (Chad): how useful was an earlier mass vaccination? *Acta Tropica*, 1995, **59**, 211-222.
16. NOTTIDGE VA - *Haemophilus influenzae* meningitis: a 5-year study in Ibadan, Nigeria. *J Infection*, 1985, **11**, 109-117.
17. PELTOLA H, MAKELA PH, KAYHTY H, JOUSIMIES H, HERVA E *et al.* - Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age. *New Engl J Med*, 1997, **297**, 686-691.
18. POOLMAN JT - Nouveaux vaccins méningococciques. *Ann Inst Past Actualités*, 1994, **5**, 157-160.
19. REINGOLD AL, BROOME CV, HIGHTOWER A, AJELLO GW, BOLAN GA *et al.* - Age-specific differences in duration of clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide A vaccine. *Lancet*, 1985, **2**, 114-118.
20. STIEB DM, FRAYHA HH, OXMAN AD, SHANNON HS, HUTCHINSON BG & CROMBIE FSS - Effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Can Med Assoc J*, 1990, **142**, 719-733.
21. WRIGHT PF - Approaches to prevent acute bacterial meningitis in developing countries. *Bull OMS*, 1989, **67**, 479-486.