

COMPTE-RENDUS DE CONGRÈS

Ceinture africaine de la méningite : de la génomique aux stratégies de surveillance, de lutte et de prévention.

Colloque organisé par l'Institut Pasteur et le CERMES, avec le soutien de la Fondation Mérieux (Niamey, Niger, 26-29 novembre 2005).

J.-M. Alonso (1), É. Bertherat (2), W. Perea (2), R. Borrow (3), S. Chanteau (4), C. Cohet (5, 8), B. Dodet (5), B. Greenwood (6), F. M. LaForce (7), E. Muros-Le Rouzic (8), R. Teysou (8), R. Ouédraogo-Traoré (9) & I. Sow (10)

(1) Centre national de référence des méningocoques, Unité des *Neisseria*, Département de médecine moléculaire, Institut Pasteur, 75724 Paris Cedex 15, France.

Tél. : 33 (0)1 45 68 83 30 / 33(0)1 40 61 30 34, e-mail : jmalonso@pasteur.fr

(2) Epidemic readiness and intervention, Organisation mondiale de la santé, Avenue Appia 20, 1211 Genève 27, Suisse.

(3) Meningococcal Reference Unit, HPA North West Laboratory, P.O. Box 209, Manchester Royal Infirmary, Manchester M13 9WZ, Royaume-Uni.

(4) Centre de recherche médicale et sanitaire (CERMES), Réseau international des Instituts Pasteur, BP 10 887, YN034 Niamey, Niger.

(5) Dodet Bioscience, 66 cours Charlemagne, 69002 Lyon, France.

(6) London School of Hygiene and Tropical Medicine, 50 Bedford Square, Londres WC1B 3DP, Royaume-Uni.

(7) Meningitis Vaccine Project, PATH, 01210 Ferney-Voltaire, France.

(8) Sanofi Pasteur, 2 avenue Pont-Pasteur, 69007 Lyon, France.

(9) Centre hospitalier national pédiatrique Charles-De-Gaulle, Laboratoire de biologie, 01 BP 1198, Ouagadougou 01, Burkina Faso.

(10) Prevention & Control of Communicable Diseases Division, Bureau régional pour l'Afrique de l'Organisation mondiale de la santé, Harare, Zimbabwe.

Summary: From genomics to surveillance, prevention and control: new challenges for the African meningitis belt.

An international conference was held in Niamey, Niger, in November 2005. It aimed at reviewing the current situation in the meningitis belt. This region stretches from Senegal to Ethiopia and is characterized by high levels of seasonal endemicity with large epidemics of meningococcal meningitis occurring cyclically, generally caused by *N. meningitidis* serogroup A. WHO currently recommends a reactive strategy based on rapid detection of epidemics, intervention with antibiotics to treat cases and mass vaccination with a meningococcal polysaccharide vaccine to halt the outbreak.

Epidemiological patterns of the disease in Africa have been changing with the occurrence of outbreaks outside the meningitis belt and with the emergence of serogroup W135, which first caused an epidemic among Hajj pilgrims in 2000 and then a large-scale meningitis outbreak in Burkina Faso in 2002. Consequently, enhanced laboratory surveillance and confirmation of the strain responsible for the outbreak are required.

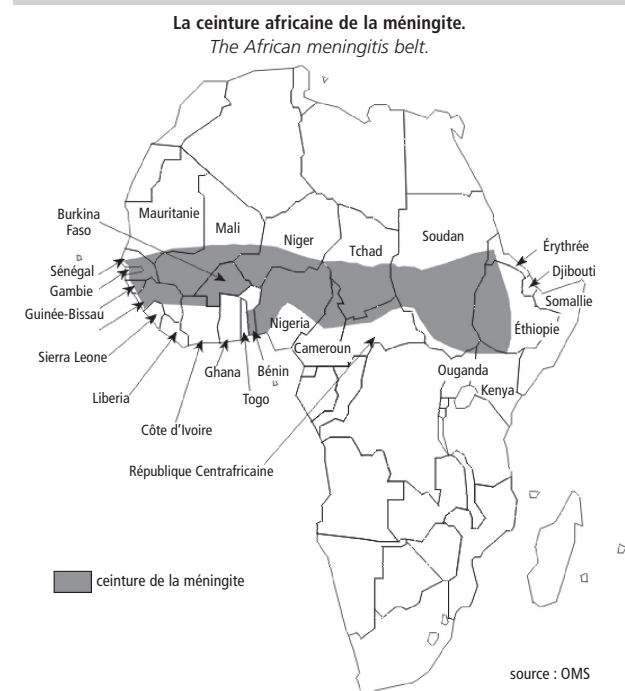
New rapid dipstick tests have been developed through a collaboration between Institut Pasteur and CERMES. They are designed for bedside diagnosis and detect meningococcal antigens present in CSF using immunochromatography. The treatment of meningococcal meningitis during epidemics is based on short-course, long-acting oily chloramphenicol. An alternative is the use of ceftriaxone, which is equally effective and can be used in pregnant women and infants.

*A low-cost, monovalent serogroup A meningococcal conjugate vaccine for large-scale use in Africa is under development. In spite of the emergence of W135 strains in the meningitis belt, *N. meningitidis* A continues to be the principal strain isolated during the epidemic seasons and elimination of outbreaks of *N. meningitidis* serogroup A can still be considered as the primary objective of a preventive vaccination strategy.*

Introduction

Des épidémies de méningite due aux méningocoques (*Mm*) surviennent partout dans le monde, mais c'est l'Afrique sub-saharienne qui est la plus touchée. Cette région, qui s'étend du Sénégal à l'Éthiopie et comprend 250 millions d'habitants, est dénommée ceinture africaine de la méningite (figure 1) (2, 7, 8, 12). La *Mm* y sévit de façon endémique saisonnière, avec de grandes épidémies cycliques, durant lesquelles les taux d'attaque peuvent atteindre 1000 cas pour

Figure 1.



100 000 habitants. Ce sont les enfants et les jeunes adultes qui sont les plus touchés (7). La mortalité dépasse les 10 % et de 10 à 20 % des patients développent des séquelles neurologiques graves (1). Entre 1995 et 2004, 700 000 personnes ont été atteintes, et 60 000 en sont mortes.

Pour lutter contre ces épidémies, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande une vaccination réactive. Cette stratégie repose sur la détection des épidémies, suivie d'une intervention rapide consistant à traiter les cas avec des antibiotiques et à vacciner la population (2). Elle a été préférée à la vaccination préventive parce que la réponse immunitaire induite par les vaccins polysidiques disponibles pour l'Afrique est de courte durée (3 à 5 ans). Ces vaccins sont peu immunogènes chez les enfants de moins de 2 ans, et ils ont peu d'impact sur le portage et la transmission des méningocoques (2).

Les caractéristiques épidémiologiques de la maladie ont évolué, avec la survenue d'épidémies en dehors de la ceinture de la méningite et l'émergence du sérotype W135 de *Neisseria meningitidis* comme souche épidémique. Jusqu'en 2000, la grande majorité des épidémies en Afrique étaient dues au sérotype A et elles pouvaient être contrôlées par l'utilisation du vaccin polysidique A/C largement disponible. En 2000, la souche W135 a tout d'abord provoqué une épidémie chez les pèlerins de la Mecque, puis elle a émergé dans la ceinture africaine de la méningite, avec une grande épidémie au Burkina Faso en 2002 (2).

Ces bouleversements dans l'épidémiologie soulignent la nécessité d'intensifier la surveillance et d'identifier rapidement la souche responsable de l'épidémie de façon à pouvoir y répondre avec le vaccin approprié : polysidique bivalent A/C, ou polysidique comportant la valence W135 (A/C/W135 ou A/C/W135/Y), ce dernier étant disponible en quantité limitée à un prix élevé. Cette nouvelle situation remet également en question le projet de développement d'un vaccin conjugué monovalent A pour la vaccination préventive des populations de la ceinture africaine de la méningite.

C'est dans ce contexte qu'une conférence internationale s'est tenue à Niamey au Niger en novembre 2005. Elle a réuni une centaine de participants d'Afrique, d'Europe et d'Amérique, appartenant aux secteurs public et privé, à des organismes académiques, gouvernementaux ou internationaux et à des ONG. Médecins cliniciens et personnel de santé travaillant sur le terrain, biologistes cliniciens, chercheurs, experts scientifiques et responsables de la santé publique ont pu faire le point de la situation aux plans épidémiologique et microbiologique, partager leurs connaissances, échanger leurs points de vue et discuter des stratégies de prévention les plus adaptées au contexte africain.

Une épidémiologie en évolution

Depuis la fin des années 1980, de nombreuses épidémies de Mm ont affecté les pays africains, dont certaines dans des régions considérées comme en dehors de la ceinture de la méningite (11, 12, 21). Les zones touchées se caractérisent par une faible pluviométrie annuelle de 300 à 1 100 mm. Elles comprennent les régions d'Afrique orientale situées autour de la Vallée du Rift et des Grands Lacs (11). La comparaison des cartes établies à différentes époques confirme que la ceinture de la méningite s'élargit, progressant vers le sud.

Les épidémies se produisent durant la saison sèche (janvier à mai), quand le taux d'humidité est très faible et l'atmosphère poussiéreuse, et disparaissent pendant la saison des pluies. Ces éléments ne permettent pas, toutefois, de prédire

où et quand les flambées épidémiques vont se produire. Pour tenter de comprendre ces phénomènes, des recherches sont entreprises à l'aide d'outils modernes associant les systèmes d'informations géographiques, les observations par satellite des conditions météorologiques et des nuages de poussières, et les données sur les populations (densité, degré d'immunité).

Du diagnostic sur le terrain à l'épidémiologie moléculaire

Pour répondre efficacement aux épidémies, il est important d'effectuer une surveillance tout au long de l'année, de détecter rapidement le franchissement des seuils d'alerte épidémique et d'identifier la souche responsable. Le prélèvement systématique de liquide céphalorachidien (LCR) chez les patients suspects en vue d'un diagnostic de laboratoire est essentiel pour la confirmation de l'agent causal (2). Grâce à la surveillance renforcée dans tous les pays, la proportion de malades prélevés et analysés est en nette progression, permettant une meilleure connaissance de la morbidité due aux 3 principales espèces bactériennes en cause.

Tout un réseau de collecte de données par des balises Argos est en cours d'expérimentation au Niger dans 44 des centres de soins isolés. Ces balises sont robustes, faciles à utiliser et fonctionnent avec une batterie (minimum 2 ans d'autonomie). Elles permettent une transmission rapide par satellite des alertes sanitaires, sous forme de données exploitables directement par les épidémiologistes.

Pour le diagnostic des méningites dues aux méningocoques, on dispose actuellement de plusieurs méthodes : la microscopie après coloration de Gram, l'agglutination de billes de latex et la culture. Celle-ci est la méthode de choix car elle permet d'effectuer l'antibiogramme, le phénotypage et génotypage de la souche, mais malheureusement elle est rarement praticable dans les conditions africaines en raison de problèmes logistiques chroniques, concernant surtout le transport des échantillons de LCR dans des conditions préservant la viabilité des bactéries. Les tests d'immunodétection par agglutination des LCR jouent donc un rôle important dans la confirmation étiologique des épidémies, mais ils restent coûteux et demandent un personnel expérimenté. La PCR Multiplex est déjà utilisée au Burkina Faso, au Niger, en Côte d'Ivoire et en République Centrafricaine. Elle permet d'identifier les trois principaux pathogènes et les sérotypes des méningocoques, à partir de prélèvements congelés ou simplement conservés au frais. Cependant, la PCR nécessite du personnel qualifié et des procédures rigoureuses (6, 18).

De nouveaux tests rapides sur bandelettes viennent d'être mis au point par l'Institut Pasteur et le CERMES. Ils permettent d'effectuer le diagnostic au chevet du malade, avec une spécificité et une sensibilité 95 à 100 % en conditions de laboratoire. Ils détectent la présence de l'antigène polysidique de capsule du méningocoque dans le LCR, par immunochromatographie avec des particules d'or conjuguées à des anticorps monoclonaux. Avec deux bandelettes duplex, il est possible d'identifier les quatre sérotypes de *N. meningitidis* (A, W135, C et Y) les plus fréquents en Afrique (5). Ces tests sont actuellement en cours d'évaluation sur le terrain, tandis que des tests similaires sont en cours de développement pour *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*.

En dépit de leur apparente simplicité, il sera nécessaire de mettre en place des contrôles de qualité interne et externe et de former le personnel de santé à l'utilisation de ces tests

rapides. Il faudra également trouver un industriel prêt à les produire et à les commercialiser à un prix abordable. Il conviendrait de conserver la culture comme test de référence et d'envoyer plus systématiquement des souches aux centres de référence ou aux centres collaborateurs de l'OMS pour mieux suivre leur propagation ou l'émergence possible d'un nouveau clone. Parallèlement, il serait utile de créer une banque de souches africaines de référence. Le partage des données pourrait s'effectuer selon le modèle du groupe européen de surveillance des méningocoques (19), qui rassemble microbiologistes et épidémiologistes des laboratoires nationaux de référence. L'OMS est en train de mettre en place en Afrique un réseau de laboratoires nationaux de microbiologie.

La circulation des souches de *N. meningitidis*

On a identifié à ce jour jusqu'à 13 sérogroupes différents de *N. meningitidis*, d'après les caractéristiques chimiques et immunologiques de leurs polysides capsulaires, mais trois seulement ont été à l'origine de grandes épidémies en Afrique (A, C, W135). Les techniques de biologie moléculaire, comme le typage par séquençage multiple de gènes (MLST), ont permis d'analyser les collections de méningocoques et de mettre en évidence la diversité des souches (4, 16, 19). La grande capacité des méningocoques à échanger du matériel génétique conduit à la formation de clones qui divergent les uns des autres par une faible fraction de leur génome (9). Les clones sont regroupés, selon leur degré d'homologie, en familles de clones ou complexes clonaux, dont 35 ont été définis à ce jour. Certains persistent pendant des décennies et se propagent mondialement, en conservant une grande stabilité génétique. La plupart des souches isolées entre 1988 et 2004 dans 13 pays de la ceinture africaine de la méningite et étudiées dans les Centres collaborateurs de l'OMS pour les méningocoques de Marseille (France) et Oslo (Norvège) appartenaient au sérotype A et faisaient partie de trois complexes clonaux étroitement apparentés (ST-5, ST-7 et ST-2859). Le clone ST-5 a probablement été introduit en Afrique en 1987; il a été responsable de la plupart des cas de méningite entre 1988 et 2001. Le clone ST-7 a émergé au milieu des années 1990 et a totalement remplacé le ST-5 depuis 2002. Le clone ST-2859 a émergé en 2003 et 2004 (14).

Le sérotype W135 a été responsable d'un nombre croissant de cas depuis 2000, et de la grande épidémie du Burkina Faso qui s'est produite en 2002. Il avait déjà été identifié dans des cas sporadiques survenus en Afrique depuis plus de 20 ans. Les souches isolées au Burkina Faso entre avril 2002 et avril 2003 appartenaient au complexe ST-11, mais elles différaient par leur profil électrophorétique de celles qui avaient été isolées lors de l'épidémie du Hajj de 2000. Cette épidémie du Hajj en 2000 a probablement entraîné l'expansion d'un clone particulier du complexe clonal ST11, mais d'autres souches de ce complexe ont émergé localement.

Les raisons de l'expansion des souches W135 ne sont pas élucidées. *N. meningitidis* est naturellement sujette à des modifications génétiques; on peut donc s'attendre à ce que des variants génétiques émergent continuellement. L'émergence de nouveaux clones épidémiques est-elle liée à la pression de sélection due à l'immunité de la population ou à des modifications de la virulence et/ou de la transmissibilité de la bactérie? Seules la surveillance et la caractérisation des souches de méningocoques invasives, par typage moléculaire, permettront de répondre à cette question.

Les méningocoques ne sont pas les seuls responsables d'épidémies de méningite

Streptococcus pneumoniae et *Haemophilus influenzae* type b (Hib) peuvent également être responsables de méningites. Le pneumocoque, endémique dans les pays de la ceinture africaine de la méningite, est responsable d'une fraction importante des cas de méningite survenant en dehors des épidémies, mais ne provoque pas d'épidémies. C'est du moins ce que l'on pensait jusqu'ici. Or la surveillance accrue au Ghana a montré, entre 2000 et 2003, une augmentation progressive de l'incidence des méningites dues aux pneumocoques dans le Nord du pays et l'apparition d'épidémies de méningites dues aux pneumocoques présentant les mêmes caractéristiques épidémiologiques que les épidémies de méningites dues aux méningocoques. Cette situation semble liée à l'expansion d'un clone virulent de sérotype 1, rarement isolé chez des porteurs asymptomatiques, et qui n'est pas inclus dans les vaccins pneumococciques commercialisés dans les pays industrialisés. Le taux de décès par méningite due aux pneumocoques est proche de 45 %.

Évolution des traitements

Dans les pays de la ceinture de la méningite, le traitement des méningites en période épidémique repose sur l'administration intramusculaire d'une dose unique de chloramphénicol à effet prolongé. Son efficacité est supérieure à 90 %, mais il est contre-indiqué chez les femmes enceintes et chez les enfants de moins d'un an. La pérennité de la production de ce médicament, utilisé uniquement en Afrique et seulement pour le traitement de la méningite épidémique, n'est pas assurée. Il est donc indispensable de disposer de traitements alternatifs. Une étude réalisée en 2003 au Niger a montré l'intérêt de la ceftriaxone. En dose unique, elle est aussi efficace que le chloramphénicol dans le traitement des méningites dues aux méningocoques, et elle peut être utilisée chez les femmes enceintes et les enfants (13). Elle a été ajoutée à la liste des médicaments essentiels de l'OMS lors de la révision de 2005 (15).

Durant la conférence, des craintes ont été exprimées sur l'utilisation de la ceftriaxone. C'est un antibiotique à large spectre, efficace contre un grand nombre de bactéries, notamment *N. meningitidis*, *H. influenzae* type b et *S. pneumoniae*. Les structures de soins périphériques situées en zone épidémique pourraient utiliser les stocks en dehors des périodes épidémiques ou pour le traitement d'autres maladies bactériennes, et se trouver démunies en cas d'épidémie de méningite. On devra se méfier également de l'émergence de résistances à la ceftriaxone et donc surveiller les profils d'antibiosensibilité. Les participants ont souligné la nécessité d'informer le personnel de santé sur la constitution indispensable de stocks avant la période épidémique et sur les risques de résistance aux antibiotiques. Il pourrait être utile de définir et de publier des recommandations pour le traitement des méningites en période inter-épidémique, et de développer des algorithmes nationaux en fonction des données épidémiologiques locales et des antibiotiques disponibles.

Nouveaux vaccins à usage prophylactique

Conjugués à des protéines porteuses, les polysides capsulaires de *N. meningitidis* sont immunogènes chez les

jeunes enfants et induisent une réponse mémoire (3, 20). Il est donc possible de les utiliser en vaccination préventive contre les épidémies de méningite due aux méningocoques. Le prix élevé des vaccins conjugués quadrivalents (A, C, Y, W135) actuellement commercialisés les rend inaccessibles aux pays africains. L'OMS et le *Program for Appropriate Technology in Health* (PATH) ont créé un consortium (le Projet vaccin méningite ou MVP), chargé de développer un vaccin conjugué monovalent (séro-groupe A) bon marché qui pourrait être utilisé à grande échelle en Afrique.

Avec l'émergence du séro-groupe W135, on s'est demandé s'il convenait de poursuivre le développement d'un vaccin monovalent contre le séro-groupe A ou s'il fallait développer d'emblée un vaccin bivalent A-W135. Cependant, aucune nouvelle épidémie due à W135 ne s'est produite depuis celle de 2002 et le séro-groupe A reste le plus fréquent lors des épidémies survenant dans les pays sous surveillance accrue. Aussi l'élimination des épidémies de *N. meningitidis* de séro-groupe A reste-t-elle la priorité et il a été décidé de continuer le développement du vaccin conjugué monovalent A. Un essai clinique de phase I de ce vaccin a démarré en Inde et des essais de phase II débutent en Afrique. Ce sera le premier vaccin conjugué contre la méningite introduit en Afrique pour des vaccinations de masse. Pour son autorisation, on utilisera probablement des marqueurs immunologiques comme critères de protection clinique. Il sera nécessaire ensuite de démontrer sur le terrain l'efficacité et la sécurité du vaccin monovalent, ainsi que son impact sur le portage. Le choix du pays où ce vaccin sera introduit initialement aura une grande importance, les résultats de cette première démonstration conditionnant l'adoption du vaccin par les autres pays.

L'efficacité de la vaccination de masse dans la prévention de la méningite a été démontrée en Grande-Bretagne, où un vaccin contre le séro-groupe C de *N. meningitidis* (le séro-groupe prévalent dans ce pays) a été introduit en 1999 et incorporé au calendrier de vaccinations de routine (10). Les titres d'anticorps déclinent rapidement chez les enfants vaccinés durant la première année de la vie, il est probable que le succès de cette campagne de vaccination est dû à une immunité de population (*herd immunity*) et à son impact sur le portage. En Afrique, il conviendra d'intégrer la vaccination méningococcique dans le Programme élargi de vaccination (PEV) et d'effectuer des campagnes de rattrapage pour maintenir l'immunité, de façon à stopper la transmission du méningocoque et prévenir les épidémies.

Portage et séroprévalence

La colonisation par le méningocoque entraîne généralement un portage rhinopharyngé transitoire, plus rarement la maladie, qui survient essentiellement chez les adolescents et les jeunes adultes. On estime à 10 % le nombre de porteurs asymptomatiques de *N. meningitidis* (17, 22). On ignore si la même souche peut entraîner soit la colonisation soit la maladie, ou si cela dépend de la virulence des souches. La diversité génétique des souches isolées à partir de porteurs sains est supérieure à celle observée dans les collections de souches provenant de sujets malades. Seul un très faible pourcentage de porteurs asymptomatiques héberge des souches appartenant à des complexes clonaux hyper-virulents retrouvés lors des épidémies. Il n'est donc pas possible d'établir une corrélation entre les taux de portage et la prévalence des souches virulentes. Dans la ceinture africaine de la méningite, le portage du séro-groupe A semble très faible en-dehors des périodes épidémiques.

Le portage asymptomatique peut-il induire une immunité et protéger contre la maladie ? D'après des résultats présentés durant la réunion, le portage de *N. meningitidis* W135 pourrait induire une immunité naturelle, mais la circulation persistante des souches de ce séro-groupe pourrait être à l'origine d'épidémies. Une autre étude a montré que le portage de la souche W135 n'induisait pas d'immunité. Dans certains cas, les taux d'anticorps IgG dirigés contre le W135 ou l'activité bactéricide du sérum suggéraient une protection, mais cet effet était de courte durée et ne semblait pas associé au portage.

Conclusion

Ce colloque a fourni l'occasion d'évaluer les progrès dans la surveillance, le traitement et les stratégies de vaccination dans la lutte contre les méningites dues aux méningocoques dans les pays de la ceinture africaine de la méningite et a contribué à définir les axes et les priorités de recherche. On peut espérer que les contacts initiés durant la réunion conduiront à la constitution de réseaux permettant de lutter plus efficacement contre cette maladie.

Remerciements

Les auteurs remercient tous les conférenciers et les participants au colloque.

Une première synthèse de ce colloque a été publiée en anglais dans *Vaccine*, 2006, 24, 4279-4284. Reproduit avec la permission d'Elsevier.

Références bibliographiques

1. AGUADO T, BERTHERAT E, DJINGAREY M, KANDOLO D, KIENY MP *et al.* – Meningococcal meningitis. *Nat Rev Microbiol*, 2005, 3, 10-11.
2. ANONYMOUS – Meningococcal vaccines: polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*, 2002, 77, 331-339.
3. ANONYMOUS – Enhanced surveillance of epidemic meningococcal meningitis in Africa: a three-year experience. *Wkly Epidemiol Rec*, 2005, 80, 313-320.
4. CAUGANT DA – L'épidémiologie moléculaire des méningocoques. *Bull Soc Pathol Exot*, 2002, 95, 319-322.
5. CHANTEAU S, DARTEVELLE S, ELHADJ MAHAMANE A, DJIBO S, BOISIER P & NATO F. – New rapid diagnostic tests for *Neisseria meningitidis* sérogroupes A, W135, C and Y (2006). *PLoS Med*, 2006, 3, e337.
6. CHANTEAU S, SIDIKOU F, DJIBO S, MOUSSA A, MINDADOU H & BOISIER P – Scaling up of PCR-based surveillance of bacterial meningitis in the African meningitis belt: indisputable benefit of multiplex PCR assay in Niger. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2006, 100, 677-680.
7. GREENWOOD B – Manson Lecture. Meningococcal meningitis in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1999, 93, 341-353.
8. LAPEYSSONNIE L – La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bull Organ Mond Santé*, 1963, 28, 3-114.
9. LINZ B, SCHENKER M, ZHU P & ACHTMAN M – Frequent interspecific genetic exchange between commensal *Neisseriae* and *Neisseria meningitidis*. *Mol Microbiol*, 2000, 36, 1049-1058.
10. MILLER E, SALISBURY D & RAMSAY M – Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine*, 2001, 20, 558-567.
11. MOLESWORTH AM, CUEVAS LE, CONNOR SJ, CRESSWELL MP, MORSE AP *et al.* – Environmental risk and meningitis epidemics in Africa. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9, 1287-1293.
12. MOLESWORTH AM, THOMSON MC, CONNOR SJ, CRESSWELL MP, MORSE AP *et al.* – Where is the meningitis belt? Defining an area at risk of epidemic meningitis in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2002, 96, 242-249.
13. NATHAN N, BOREL T, DJIBO A, EVANS D, DJIBO S *et al.* – Cef-

- triaxone as effective as long-acting chloramphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomised non-inferiority study. *Lancet*, 2005, **366**, 308-313.
14. NICOLAS P, NORHEIM G, GARNOTEL E, DJIBO S & CAUGANT DA – Molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis* isolated in the African meningitis belt between 1988 and 2003 shows dominance of sequence type 5 (ST-5) and ST-11 complexes. *J Clin Microbiol*, 2005, **43**, 5129-5135.
 15. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ – *Essential Medicines. WHO Model List* (revised March 2005). 14th Edition http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/a87017_eng.pdf [Consulted 7 March 2006]
 16. PARENT DU CHATELET I, TRAORE Y, GESSNER BD, ANTIGNAC A, NACCRO B et al. – Bacterial meningitis in Burkina Faso: surveillance using field-based polymerase chain reaction testing. *Clin Infect Dis*, 2005, **40**, 17-25.
 17. STEPHENS DS – Uncloning the meningococcus: dynamics of carriage and disease. *Lancet*, 1999, **353**, 941-942
 18. TAHA MK – Simultaneous approach for nonculture PCR-based identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol*, 2000, **38**, 855-857.
 19. TAHA MK, ALONSO JM, CAFFERKEY M, CAUGANT DA, CLARKE SC et al. – Interlaboratory comparison of PCR-based identification and genogrouping of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol*, 2005, **43**, 144-149.
 20. TROTTER CL, ANDREWS NJ, KACZMARSKI EB, MILLER E & RAMSAY ME – Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*, 2004, **364**, 365-367.
 21. VARAINE F, CAUGANT DA, RIOU JY, KONDE MK, SOGA G et al. – Meningitis outbreaks and vaccination strategy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1997, **91**, 3-7.
 22. YAZDANKHAH SP & CAUGANT DA – *Neisseria meningitidis*: an overview of the carriage state. *J Med Microbiol*, 2004, **53**, 821-832.