

Quelles stratégies vaccinales contre les épidémies africaines de méningite à méningocoque ?

P. Saliou (1) & H. Debois (2)

(1) Aventis Pasteur, 2 avenue Pont Pasteur, 69367 Lyon Cedex 07, France.

(2) Fondation Mérieux, 17 rue Bourgelat, 69002 Lyon, France.

Journée en hommage au MG LAPEYSSONNIE, Le Pharo, Marseille, 20 mars 2002

Summary: Vaccination strategies for preventing meningitis due to meningococcus in Africa.

In 1963, LAPEYSSONNIE published a masterful description of the epidemiology of cerebrospinal meningococcal meningitis in the Sahel region of Africa (essentially due to the *Neisseria meningitidis* serogroup A): geographic spread (meningitis belt), seasonal cycle (dry and cool season). When a combined polysidic AC vaccine became available in the early 1970s, a disease control strategy was defined along the lines of epidemiological surveillance, prophylaxis of lethality by early treatment of cases and reactive vaccination, since the polysidic vaccine could not be included in the Expanded Programme on Immunization (EPI).

Despite some success, this strategy has not led to the control of cerebrospinal meningococcal meningitis in Africa. Amongst the obstacles encountered are the difficulty to define at what point an outbreak becomes an epidemic, gaps in epidemiological surveillance, unavailable vaccine doses, delayed and complex vaccination campaigns. At the end of the 1990s, controversy ensued: since reactive vaccination was fraught with so many problems, why not consider a strategy of preventive AC vaccination for high risk areas? But this controversy may well die out with the emergence of the present-day W 135 serogroup responsible for the first large scale epidemic in Burkina Faso in 2002. If this is confirmed, a polysidic vaccine containing the W 135 antigen would be required, pending the availability for Africa of a conjugate tetravalent ACYW135 vaccine which could be included in the EPI.

Résumé :

L'épidémiologie de la méningite cérébrospinale à méningocoque (MCSm) en Afrique sahalienne, essentiellement due au sérotype A de *Neisseria meningitidis*, a été magistralement décrite par LAPEYSSONNIE en 1963 : périmètre géographique d'extension (ceinture de la méningite), cycle saisonnier (saison sèche et fraîche). La disponibilité d'un vaccin polysidique combiné AC a permis de mettre au point une stratégie de lutte dès le début des années 1970, reposant sur le trépied surveillance épidémiologique, prophylaxie de la létalité en traitant précocement les cas et vaccination de circonstance réactive, le vaccin polysidique ne pouvant être inclus dans le Programme élargi de vaccination (PEV).

Malgré quelques succès, cette stratégie n'a pas permis de contrôler la MCSm en Afrique : difficulté de définir le seuil épidémique, insuffisance de la surveillance épidémiologique, doses de vaccin non disponibles, campagnes de vaccination souvent trop tardives et difficiles à organiser. À la fin des années 1990, une controverse est alors apparue : puisque la stratégie de vaccination réactive posait tant de problèmes, pourquoi ne pas envisager une stratégie de vaccination préventive, par le vaccin AC, des régions à risque ? Mais cette controverse risque de s'éteindre devant l'émergence actuelle du sérotype W135 responsable de la première épidémie de grande ampleur au Burkina Faso en 2002 qui, si elle se confirme, nécessiterait l'utilisation d'un vaccin polysidique contenant cette valence, en attendant la mise à disposition pour l'Afrique du vaccin conjugué tétravalent ACYW135 pouvant être inclus dans le PEV.

meningitis
meningococcus
vaccination
Africa

méningite
méningocoque
vaccination
Afrique

Introduction

“ **L**es années qui viennent vont être cruciales. Notre stratégie deviendra rationnelle et nous pourrons choisir suivant les conditions épidémiologiques et les ressources de la collectivité, entre l'intervention de circonstance, dictée par l'urgence, l'immunisation sélective et même pon-

ctuelle de certains groupes épidémiologiquement menacés, et la vaccination proprement préventive intégrée dans un programme général de la protection de l'enfance”. Ainsi s'exprimait LAPEYSSONNIE à propos de la stratégie d'emploi des vaccins antiméningococciques, lors du Séminaire international sur les vaccinations en Afrique qui s'était tenu à Bamako (Mali) en novembre 1974 (10).

A cette époque, en effet, toutes les conditions étaient rassemblées pour mettre en place une stratégie de lutte efficace contre la méningite cérébrospinale due au méningocoque (MCSm) en Afrique de l'Ouest :

- son épidémiologie était bien connue grâce, justement, aux travaux de LAPEYSSONNIE ;
- un vaccin efficace contre le sérotype A de *Neisseria meningitidis* venait d'être mis au point.

Pourtant, près de trente ans plus tard, en Afrique sub-saharienne où surviennent plus de la moitié des cas de méningites dues à *Neisseria meningitidis* déclarés dans le monde, ces épidémies de méningites continuent à constituer l'une des principales causes de mortalité chez les moins de 15 ans, après les maladies diarrhéiques et respiratoires ou le paludisme.

Après avoir rappelé l'épidémiologie de la MCSm en Afrique et l'historique de la mise au point du vaccin auxquelles le nom de LAPEYSSONNIE est attaché, les raisons de l'échec du contrôle de la maladie seront analysées et des perspectives d'avenir envisagées.

Épidémiologie

L'épidémiologie de la MCSm en Afrique sahélienne a été magistralement décrite par LAPEYSSONNIE en 1963 (9). Il a précisé le périmètre géographique d'extension des épidémies, entre les isohyètes 300 mm au nord et 1 100 mm au sud, dans ce qu'il a appelé "la ceinture de la méningite". Il a décrit le cycle saisonnier (saison sèche et fraîche de janvier à mars) et la récurrence des grandes épidémies tous les 8 à 10 ans. Jusqu'à présent, les grandes épidémies, touchant essentiellement les nourrissons, les enfants et les adolescents jusqu'à 20 ans, sont dues au sérotype A de *N. meningitidis* le sérotype C qui a fait son apparition en Afrique sub-saharienne en 1975 (25), ne donnant lieu qu'à de petites épidémies localisées.

Depuis quarante ans, si les observations et conclusions de LAPEYSSONNIE restent toujours valables, quelques particularités épidémiologiques sont apparues en particulier depuis le début des années 1990. Elles ont été analysées dans un récent article de ce bulletin (4) et peuvent être ainsi résumées :

- augmentation du nombre des cas lors des épidémies, corrélée, en partie au moins, avec l'explosion démographique et l'urbanisation incontrôlée, les vagues épidémiques étant plus rapprochées. Il est à noter que la plus forte épidémie jamais enregistrée a sévi en 1996 au nord Nigeria, au Niger, au Burkina Faso et au Mali (environ 200 000 cas et 20 000 décès) ;
- forte létalité (environ 10%, pourcentage stable depuis une trentaine d'années malgré les progrès du traitement), due en particulier à la virulence du clone pandémique du sérotype A dénommé A: 4: P1.9 clone III - 1 ayant circulé en Chine, au Népal et en Inde dans les années 1980, introduit en Afrique via La Mecque en 1987 (20) ;
- extension de la ceinture de la méningite qui s'élargit progressivement vers le sud au fur et à mesure que s'étend la désertification et l'installation d'épidémies dans des pays éloignés (Rwanda, Burundi, Tanzanie).

Historique de la vaccination anti-méningococcique

Jusqu'au début des années 1970, la prophylaxie de la maladie se résumait quasi-exclusivement en la "prophylaxie de la létalité" qui consistait à établir un diagnostic précoce pour instituer au plus vite le traitement par injection unique de sulfamide retard, le pronostic étant d'autant plus mauvais que le traitement était plus tardif (11). L'apparition rapide d'une sul-

famido-résistance acquise du méningocoque remettait en cause ce traitement, sans alternative thérapeutique aussi pratique, aussi peu onéreuse et aussi efficace. Il devenait urgent de mettre au point un vaccin efficace.

Avant 1940, des vaccins à germes entiers avaient été développés sans succès. Puis, dès que l'antigénicité des polysides capsulaires, responsables de la spécificité de groupe des méningocoques, fut démontrée, la capsule du sérotype A fut utilisée comme candidat vaccin. Ce fut également un échec du fait de la dégradation moléculaire du polyside au cours du procédé de purification.

Il fallut attendre 1969 pour que GOTSCHLICH contourne cette difficulté. Il utilisa un détergent, le Cétavlon, pour extraire et purifier les polysides A et C dont il démontra l'immunogénicité protectrice chez l'homme (6). Un vaccin monovalent C fut rapidement disponible aux États-Unis où ce sérotype était prédominant. A l'initiative de Charles MÉRIEUX, encouragé par Léon LAPEYSSONNIE, une collaboration s'établit entre GOTSCHLICH et l'Institut Mérieux qui prépara des lots cliniques de vaccin contre le sérotype A. Ces lots furent essayés sur le terrain avec succès, en 1972 en Egypte et en 1973 au Soudan, par LAPEYSSONNIE, puis en Haute Volta (devenu le Burkina Faso) en 1974 et au Mali en 1975 (23). C'est alors que survint "l'épopée brésilienne" à laquelle les noms de L. LAPEYSSONNIE et Ch. MÉRIEUX restent attachés. Le sérotype C était endémique au Brésil depuis plusieurs années. En décembre 1973, le sérotype A fit son apparition et fut responsable d'une épidémie dans l'État de Sao Paulo. Au cours du premier semestre 1974, l'épidémie s'étendait à l'ensemble du pays. En août, à l'issue d'une mission de LAPEYSSONNIE au Brésil, la décision fut prise de vacciner l'ensemble de la population brésilienne pour enrayer l'épidémie. En urgence, Ch. MÉRIEUX fait construire un bâtiment spécial dans l'usine de Marcy l'Étoile, près de Lyon, et lance la production industrielle d'un vaccin combiné contre les méningocoques des groupes A et C. Entre décembre 1974 et octobre 1975, 100 millions de doses sont produites et expédiées au Brésil. Dès mai 1975, l'épidémie était enrayerée avec une chute de 90% du taux d'incidence observé avant le début de la campagne de vaccination (15). On possédait enfin une arme efficace contre les épidémies de MCSm A et C. Cet événement représente à ce jour la plus grande campagne de vaccination jamais effectuée dans le monde.

Caractéristiques du vaccin polysidique anti-méningococcique bivalent AC

Les polysides des méningocoques A et C ne sont parfaitement immunogènes qu'à partir de l'âge de 2 ans (12). En effet, comme tous les vaccins polysidiques, ils sont thymo-indépendants, strictement B-dépendants. Or, le système lymphocytaire B n'est complètement mature qu'à partir de deux ans. Il convient de rappeler que les vaccins protéïques sont T-dépendants et peuvent être administrés avec succès dès les premières semaines de vie, le système lymphocytaire T étant mature dès la naissance. Certes, le vaccin AC peut donner lieu à une réponse immunitaire avant 2 ans, surtout le polyside A dès 6 mois; mais elle n'induit qu'un faible taux d'anticorps spécifiques et elle est éphémère.

La séroprotection se manifeste par la présence d'anticorps bactéricides spécifiques circulants après vaccination. De nombreuses études d'efficacité chez des sujets de 2 ans à 30 ans ont montré qu'elle était de 80 % à 100 % dans l'année suivant la vaccination. La durée de l'immunité conférée a été évaluée à environ 4 ans.

Les polyosides étant incapables d'induire une immunité T-dépendante, la revaccination n'est pas suivie d'un phénomène de rappel entraînant une immunité durable. Elle entraîne une réponse identique à la primo-vaccination tant en amplitude qu'en durée. Il est à noter qu'une hypo-réponse au polyoside C peut être observée en particulier si la primo-vaccination a été effectuée avant l'âge de 18 mois.

Chaque dose de vaccin renferme 50 mcg de chacun des deux polyosides lyophilisés, son délai de conservation est de 2 ans à la température de + 2 °C à + 8 °C. Reconstitué, il s'administre sous un volume de 0,5 ml. Sa tolérance tant locale que générale est excellente.

Mise en place de la stratégie vaccinale en Afrique

La disponibilité d'un vaccin contre les sérogroupes A et C à partir de deux ans a permis de mettre au point une stratégie de lutte *a priori* efficace (22).

Le vaccin ne pouvant être administré aux nourrissons, il n'a pu être préventivement inclus dans le Programme élargi de vaccination (PEV). Il s'est inscrit dans une stratégie "réactive", la "vaccination de circonstance", prônée dès 1974 par LAPEYSSONNIE (10).

Cette stratégie est basée sur une stricte surveillance épidémiologique de l'apparition des premiers cas lors de la saison des MCSm. Dès que le diagnostic clinique de méningite cérébrospinale est posé dans une structure hospitalière ou dans un dispensaire périphérique, un frottis doit être réalisé à partir du culot de centrifugation du liquide céphalo-rachidien (LCR) pour une coloration au bleu de méthylène ou, si possible, par la méthode de Gram, afin de rechercher les diplocoques intracellulaires caractéristiques signant le méningocoque. La confirmation du sérotype A ou éventuellement C est faite grâce à une réaction d'agglutination au latex sur lame d'exécution très aisée.

Dès qu'un cas de MCSm est diagnostiqué, le traitement doit être mis en œuvre au plus vite dans le cadre de la prophylaxie de la létalité. Pour remplacer l'injection unique de sulfamide retard, auquel le méningocoque était devenu résistant, l'injection unique de chloramphénol en solution huileuse, d'action prolongée et peu onéreuse, associant à une excellente diffusion méningée une activité quasi-constante sur le méningocoque, a été proposée (19). Depuis, l'efficacité de ce traitement a été confirmée (18). Il reste encore aujourd'hui la thérapeutique de choix des MCSm au cours des épidémies.

Lorsque 2 ou 3 cas de MCSm sont diagnostiqués en quelques jours dans une unité de soins urbaine ou rurale, l'alerte doit être donnée aux autorités sanitaires nationales. Une campagne de vaccination par le vaccin méningococcique AC de la ville ou de la région concernée doit alors être entreprise au plus vite, visant tous les sujets de 18 mois à 30 ans, afin d'enrayer l'épidémie naissante.

Cette stratégie repose sur le trépied :

- surveillance épidémiologique
- prophylaxie de la létalité
- vaccination de circonstance réactive. Elle s'est affinée au fil des années et a fait l'objet de recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (16) qui préconisent d'inclure les nourrissons à partir de trois mois dans la vaccination de circonstance réactive. La définition du seuil des alertes épidémiologiques, qui doit être un compromis entre sensibilité, nécessaire pour agir vite, et spécificité pour ne pas engager inutilement une riposte coûteuse, a récemment été améliorée. Aujourd'hui, les recommandations de l'OMS, basées sur

une stricte définition de cas de MCSm, sont les suivantes : dans les zones de population de plus de 30 000 habitants, le seuil d'alerte initialement fixé à 15 cas pour 100 000 habitants par semaine a été réduit à 5 cas pour 100 000 par semaine sur une semaine ; dans celles de moins de 30 000 habitants, il est de deux cas en une semaine ou basé sur une multiplication par trois au moins du nombre de cas par rapport aux années non épidémiques précédentes (13).

Résultats décevants de cette stratégie controversée

Cette stratégie de lutte contre les MCSm en Afrique a certes permis d'enrayer des épidémies, mais n'a cependant pas pu contrôler la maladie (14). Sa mise en application se solda finalement par un échec, attesté par la forte incidence annuelle de la maladie dans la "ceinture de la méningite" au cours de ces dernières années (4).

Plusieurs raisons à cet échec peuvent être évoquées.

Malgré les efforts réalisés pour améliorer la définition du seuil épidémique, tant en terme de spécificité que de sensibilité, la riposte à une épidémie débutante est souvent trop tardive. Si quelques pays peuvent présenter un bilan satisfaisant de leur surveillance épidémiologique, une majorité ne possède pas les moyens d'un recueil fiable de données ou d'une transmission à un niveau décisionnel de l'information pertinente. La déclaration de l'épidémie est alors retardée parfois de plusieurs semaines, de trop nombreux cas qui auraient pu être évitables étant déjà survenus.

Lorsque l'alerte est donnée, les doses de vaccin ne sont pas toujours disponibles à l'échelon central du pays, occasionnant un retard d'approvisionnement sur le terrain.

Enfin, les campagnes de vaccination, lorsqu'elles peuvent être mises en place, rencontrent souvent des difficultés d'organisation (disparition des équipes mobiles, manque de véhicules et de carburants...).

Pour pallier ces insuffisances, l'OMS a encouragé, dans les pays à risque, la mise en place de stocks de vaccins de sécurité, de comités de gestion des épidémies et la création d'un "groupe de coordination international" chargé d'évaluer les besoins en vaccin et de coordonner leur distribution. Mais ces efforts ne se sont pas traduits par un changement significatif de la situation.

À la fin des années 1990, une controverse est alors apparue : puisque la stratégie de vaccination réactive posait tant de problèmes, pourquoi ne pas envisager une stratégie de vaccination préventive des régions à risque (3, 7) dont les arguments favorables ont été développés dans le récent article de ce bulletin déjà cité (4) ?

Déjà en 1981, une campagne de vaccination de "circonstance préventive" avait été menée avec succès en Haute-Volta (actuellement Burkina Faso). Au début de l'année, de nombreux foyers épidémiques, essentiellement en zones urbaines et en particulier dans la capitale Ouagadougou, avaient été circonscrits grâce à la stratégie réactive classique. Connaissant l'évolution cyclique de la MCSm, afin d'anticiper les épidémies qui risquaient de survenir, en 1982, dans les régions non atteintes l'année précédente, une vaccination systématique de toute la population de 1 à 30 ans des agglomérations d'au moins 5 000 habitants fut pratiquée en décembre 1981 et janvier 1982. Aucun foyer épidémique n'apparut dans ces localités lors de la saison 1982 alors que plus de 6 000 cas survinrent en zone rurale, témoignant ainsi du bien fondé de la stratégie préventive (26).

Comme le vaccin polysidique anti-méningococcique AC ne peut être inclus dans le programme de vaccination des nourrissons, une stratégie originale mériterait d'être élaborée pour mettre en application le concept de vaccination préventive afin d'assurer une bonne couverture vaccinale de la population cible avec revaccination des sujets seulement tous les 3 à 5 ans. À l'alternative vaccination de masse indiscriminée et ses possibles excès (éventuelles revaccinations trop rapprochées, difficulté d'évaluation de la réelle couverture vaccinale) ou inclusion dans le PEV, il faudrait substituer de nouvelles stratégies exploitant l'ensemble des ressources disponibles : journées nationales de vaccination ou d'action sanitaire, relais associatifs, système de santé scolaire etc... On sait que les mères sont prêtes à se mobiliser pour participer à des campagnes de vaccination préventives et même à contribuer financièrement aux recouvrement des coûts (7).

Cependant, bien qu'une étude réalisée au Sénégal, en 1997, ait montré, à partir de données économiques récoltées, que non seulement la vaccination préventive épargnerait un plus grand nombre de sujets lors d'une épidémie, mais aussi que son coût serait inférieur de moitié à la vaccination réactive (17), le dogme officiel ne fut pas ébranlé.

Pourtant, en 2000, ROBBINS *et al.*, irrités par le nombre élevé de décès annuels évitables d'enfants dus au méningocoque du séro-groupe A en Afrique sub-saharienne, plaident fortement pour la fabrication d'un vaccin polysidique A monovalent pour la vaccination de routine des enfants, après avoir réalisé une vaccination de masse de toute la population de 18 mois à 30 ans de la ceinture de la méningite (21).

Emergence du séro-groupe W 135

La controverse entre vaccination réactive et vaccination préventive par la vaccination méningococcique AC risque peut-être de s'éteindre devant l'émergence du séro-groupe W 135 de *N. meningitidis* en Afrique.

En effet, un événement important est survenu en 2000. Une nouvelle épidémie extensive s'est développée au Burkina Faso et au Niger. Voulant apporter leur expertise à ces deux pays pour investiguer cette épidémie, l'Institut Pasteur (IP) et l'Association pour l'aide à la médecine préventive (AMP) y ont effectué une mission conjointe en fin d'épidémie. Leur surprise fut grande d'identifier le séro-groupe W 135 dans une proportion jamais atteinte jusque là : 38 % (12 sur 32) au Burkina et 39 % (12 sur 31) au Niger des *N. meningitidis* mis en évidence par la technique d'application génique à partir du LCR (24). Ces résultats ne peuvent être interprétés que comme un sondage, mais n'en constituent pas moins une alerte sérieuse. Certes, ce n'était pas la première fois que le séro-groupe W 135 était identifié en Afrique. Déjà, en 1981, à Dakar (Sénégal) et en 1982, à Niamey (Niger), le séro-groupe W 135 avait été identifié dans quelques cas sporadiques de MCSm diagnostiqués en périodes non épidémiques (5). Plus récemment, quelques souches de *N. meningitidis* W 135 ont été isolées au cours d'épidémies où le séro-groupe A restait très prédominant (8). L'émergence actuelle de ce séro-groupe W 135 est en fait mondiale. Elle date des pèlerinages à La Mecque des années 2000 et 2001 à la suite desquels l'Arabie Saoudite a respectivement notifié 98 cas et 152 cas confirmés (1). A la suite de ces pèlerinages, de nombreux pays non africains, dont la France, ont rapporté des cas de MCSm à W 135 qui n'ont cependant pas donné lieu à des épidémies. La plupart de ces cas ont été diagnostiqués chez des récents pèlerins ou chez des sujets ayant eu un contact avec eux.

Les résultats de la mission conjointe IP-AMP sont donc très préoccupants, d'autant plus que les premiers indices de la nouvelle épidémie qui se développe, encore une fois, en 2002 au Burkina, indiquent que le séro-groupe W 135 serait en cause.

Perspectives en guise de conclusion

Malgré les outils dont on dispose depuis 1974, le Médecin général LAPEYSSONNIE serait certainement très déçu aujourd'hui de constater à quel point la MCSm reste encore non contrôlée en Afrique, d'autant plus qu'au moment où ces lignes sont écrites, les craintes exprimées ci-dessus se sont révélées fondées au Burkina où la première épidémie de grande ampleur due au séro-groupe W 135 a été enregistrée, occasionnant 25 317 cas officiels dont 2 564 décès (2). Il est cependant important de noter que, dans les autres pays de la ceinture de la méningite, le séro-groupe A est resté prédominant. Le phénomène burkinabé n'est-il qu'un feu de paille ou, au contraire, est-il annonciateur d'une substitution de séro-groupe? Seule, une surveillance épidémiologique précise dès le début de la saison prochaine permettra de répondre à cette question.

Quoiqu'il en soit, dès à présent la prophylaxie de la létalité devrait être préparée en prévoyant l'approvisionnement en chloramphénicol huileux des pays à risque, antibiotique actuellement maintenu en sous-traitance de génériques par Médecins sans frontières. Par ailleurs, pour cette prochaine saison, seule une vaccination réactive peut être envisagée, soit par le vaccin polysidique AC si les épidémies restent classiques à séro-groupe A, soit par un vaccin tétravalent ACYW135 si l'émergence du séro-groupe W135 se confirme et s'étend. Se pose alors le problème de l'approvisionnement en vaccin qui n'est pas actuellement disponible dans le monde en quantité suffisante et dont l'augmentation des capacités de production nécessite un temps de latence inhérent aux diverses contraintes industrielles actuelles.

Il s'avère actuellement très vraisemblable qu'un véritable contrôle de la méningite à méningocoque en Afrique ne pourra être réalisé que lorsque les vaccins polysidiques tétravalents conjugués à une protéine, actuellement en cours de développement et pouvant être inclus dans le PEV des nourrissons, seront mis à la disposition des pays africains. Mais cette solution ne peut pas être envisagée avant la fin de cette décennie.

Références bibliographiques

1. ANONYME - Méningite à méningocoque séro-groupe W 135. *Rel épidémiol hebdo*, 2001, **76**, 141-142.
2. BERTHERAT E, YADA A, DJINGAREY MH & KOUMARE B - Première épidémie de grande ampleur provoquée par *Neisseria meningitidis* W 135 en Afrique. *Méd Trop*, 2002, **62**, 301-304.
3. CHIPPAUX JP, CAMPAGNE G, DJIBO S, HASSANE A, KANTA I, CISSE L - Possible impediment of preventive immunisation on the onset of meningococcal epidemics in the African meningitis belt. *Ann Trop Med Parasitol*, 1999, **93**, 505-510.
4. CHIPPAUX JP, DEBOIS H & SALIOU P - Revue critique des stratégies de contrôle des épidémies de méningite à méningocoque en Afrique sub-saharienne. *Bull Soc Pathol Exot*, 2002, **94**, 37-44.
5. DENIS F, REY JL, AMADOU A, SALIOU P, PRINCE-DAVID M *et al.* - Emergence of meningococcal meningitis caused by W 135 serogroup in Africa. *Lancet*, 1982, **11**, 1135-1136.
6. GOTSCHLICH EC, LIU TY & ARTENSTEIN MS - Human immunity to the meningococcus: preparation and immunochemical properties of the group A, group B and group C polysaccharides. *J Exp Med*, 1969, **129**, 1349-1366.
7. HASSAN J, MASSOUBODJI A, CHIPPAUX JP, MASSIT B & JOSSE R - Meningococcal immunisation and protection from epidemics. *Lancet*, 1998, **352**, 407-408.
8. KWARA A, ADEGBOLA RA, CORRAH PT, WEBER M, ACHTMAN M *et al.* - Meningitidis caused by a serogroup W 135 clone of the ET-37 complex of *Neisseria meningitidis* in West Africa. *Trop Med Intern Health*, 1998, **3**, 742-746.
9. LAPEYSSONNIE L - La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bull Org Mond Santé*, 1963, **28**, 1-114.

10. LAPEYSSONNIE L - *Stratégie d'emploi des vaccins antiméningococciques*. Séminaire international sur les vaccinations en Afrique. Bamako, novembre 1974, Edition Fondation Mérieux pp 183-189
11. LAPEYSSONNIE L & TORRESI F - Traitement de la méningite cérébrospinale à méningocoques par une injection unique de sulfaméthoxy-pyridazine. *Presse Méd*, 1962, **70**, 2277-2279.
12. LEPOW ML, PERKINS BA, HUGHES PA & POOLMAN JT - *Meningococcal vaccines*. In: PLOTKIN SA & ORENSTEIN WA (Eds), W.B. Saunders Company, 1999, pp. 711-727
13. LEWIS R, NATHAN N, COMMUNIER A, VARAINE F, FERMON F *et al.* - Mieux détecter les épidémies de méningite à méningocoque en Afrique : une nouvelle recommandation. *Cahiers Santé*, 2001, **11**, 251-255.
14. MILLER MA, WENGER J, ROSENSTEIN N & PERKINS B - Evaluation of meningococcal meningitis vaccination strategies for the meningitis belt in Africa. *Pediatr Infect Dis J*, 1999, **18**, 1051-1059.
15. NATHAN AP - *Résultats de la vaccination anti-méningococcique au Brésil (1974-1975)*. Thèse Méd. Université Claude Bernard Lyon 1, 1977, 105 pages.
16. OMS - *Lutte contre les épidémies de méningite à méningocoque*. Guide pratique OMS, 2ème édition. Fondation Marcel Mérieux Ed., Lyon, France, 1998, 92 p.
17. PARENT DU CHATELET I, GESSNER BD & DA SILVA A - Comparison of cost-effectiveness of preventive and reactive mass immunization campaigns against meningococcal meningitis in West-Africa: a theoretical modeling analysis. *Vaccine*, 2001, **19**, 3420-3431.
- 18 - PECOUL B., VARRAINE F., KEITA M., SOGA G., DIFBO A. *et al.* - Long-acting chloramphenicol *versus* intravenous ampicillin for treatment of bacterial meningitis. *Lancet*, 1991, **338**, 862-866.
19. REY M, OUEDRAOGO L, DIOP MAR L, DANJOU C, BEUTTER J *et al.* - Traitement de la méningite cérébrospinale épidémique à méningocoque par injection intramusculaire unique de chloramphénicol en suspension huileuse. *Afrique Méd*, 1975, **14**, 615-618.
20. RIOU JY, DJIBO S, SANGARE L, LOMBART JP, FAGOT *et al.* - A predictable comeback: the second pandemic of infections due to *Neisseria meningitidis* serogroup A subgroup III-1 in Africa in 1995. *Bull Org Mond Santé*, 1996, **74**, 181-187.
21. ROBBINS JB, SCHNAERSON R & GOTTSCHLICH EC - A rebuttal: epidemic and endemic meningococcal meningitis in sub-Saharan African can be prevented now by routine immunization with group A meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, **19**, 945-953.
22. SALIOU P, REY JL & STOECKEL Ph - Une nouvelle stratégie de lutte contre les épidémies de méningites à méningocoque en Afrique sahélienne. *Bull Soc Pathol Exot*, 1978, **71**, 34-45.
23. SALIOU P, STOECKEL P, LAFAYE A, REY JL & RENAUDET J - Essais contrôlés du vaccin antiméningococcique polysaccharidique A en Afrique de l'Ouest sahélienne (Haute Volta et Mali). *Develop Biol Standard*, 1978, **41**, 97-108.
24. TAHA MK, PARENT DU CHATELET I, SCHLUMBERGER M, SANOU I, DJIBO S *et al.* - *Neisseria meningitidis* serogroup W 135 and A were equally prevalent among meningitidis cases occurring at the end of the 2001 epidemics in Burkina-Faso and Niger. *J Clin Microbiol*, 2002, **40**, 1083-1084.
25. WHITTLE HC, EVANS-JONES G, ONYEWOTU I, ADJUKIEWICZ A, TURUNEN U *et al.* - Group C meningococcal meningitis in the northern savana of Africa. *Lancet*, 1975 (21-06), 1377.
26. YADA AA, SALIOU P, STOECKEL P & ROUX J - La vaccination de circonstance préventive, variante dans la stratégie de lutte contre la méningite cérébro-spinale à méningocoque. *Méd Trop*, 1983, **43**, 219-222.