

ÉPIDÉMIOLOGIE

Revue critique des stratégies de contrôle des épidémies de méningite à méningocoque en Afrique sub-saharienne.

J.-P. Chippaux (1), H. Debois (2) & P. Saliou (2)

(1) Institut de recherche pour le développement (IRD, anciennement ORSTOM), B.P. 1386, Dakar, Sénégal.

(2) Aventis Pasteur, Département des affaires médicales, 2 Avenue Pont Pasteur, 69367 Lyon cedex 07, France.

Manuscrit n°2373. "Épidémiologie". Reçu le 12 novembre 2001. Accepté le 19 février 2002.

Summary: A critical review of control strategies with regard to meningococcal meningitis epidemics in Sub-Saharan African countries.

Strategies for controlling meningitis epidemics in Sub-Saharan countries, although regularly re-examined, are based on epidemiological, immunological and logistical considerations dating from the 1970s. The strategy recommended by WHO consists in organising large-scale vaccinations in the event of declared epidemic. However, the obvious failure of this strategy has meant that a review and evaluation of the emergency vaccination criteria is necessary. In spite of the current controversy regarding the immunogenicity of the polysaccharide vaccine, its safety, effectiveness in the field and low cost should justify the renewal of a debate on its use in routine vaccination. Routine – or preventive – vaccination could significantly reduce the incidence of meningococcal meningitis as well as its severity. The conjugate vaccine, when available, will constitute an additional advantage in the prevention of meningococcal meningitis. The organisation of a strategy combining both polysaccharide and conjugate vaccines according to the population targets and possibilities of funding remains to be defined.

Résumé :

La stratégie de contrôle des épidémies de méningite à méningocoque en Afrique subsaharienne, pourtant réexaminée régulièrement, est établie sur des considérations épidémiologiques, immunologiques et logistiques remontant à la fin des années 70. Elle consiste à organiser une vaccination à large échelle en cas d'épidémie déclarée. L'échec patent de cette stratégie recommandée par l'OMS rend nécessaire une évaluation des critères fondant la vaccination d'urgence. Malgré la controverse actuelle sur l'immunogénicité du vaccin polysaccharidique, sa bonne tolérance, son efficacité sur le terrain et son faible coût pourraient justifier l'ouverture d'un débat sur son utilisation en vaccination de routine. Celle-ci permettrait de réduire significativement l'incidence des méningites à méningocoque et leur sévérité. Le vaccin conjugué, lorsqu'il sera disponible, constituera un atout supplémentaire dans la prophylaxie des méningites à méningocoque. L'organisation d'une stratégie combinant les deux vaccins en fonction de la population cible et des possibilités de financement reste à définir.

Neisseria
meningitis
vaccine
control strategy
Sub-Saharan Africa

Neisseria
méningite
vaccin
stratégie de lutte
Afrique sub-saharienne

Introduction

En Afrique sahélienne, où surviennent plus de la moitié des cas de méningites à *Neisseria meningitidis* déclarés dans le monde, les épidémies de méningite constituent, après les maladies diarrhéiques et respiratoires ou le paludisme, l'une des principales causes de mortalité chez les moins de 15 ans.

La stratégie de contrôle des épidémies de méningite repose sur la détection précoce des cas cliniques et la vaccination d'urgence des personnes résidant dans le foyer épidémique (49, 59). Les fondements théoriques qui ont fait préférer cette stratégie à la vaccination préventive sont triples :

- le vaccin polysaccharidique antiméningococcique (VPM) entraîne une mauvaise réponse immunitaire avant l'âge de 2 ans (22, 24), voire une tolérance immunitaire pour le polysaccharide C (17) alors que le nourrisson est bien souvent la

cible unique des campagnes de vaccination préventive (Programme élargi de vaccination – PEV),

- les polysaccharides sont incapables d'induire une immunité T-dépendante, donc durable (44), particulièrement chez le nourrisson (6, 25, 45) ;

- dans la ceinture de la méningite, l'incidence du méningocoque est réduite chez le jeune enfant (21, 24, 33).

Cette stratégie est actuellement l'objet d'une controverse déclenchée par son échec évident (48), attesté par la forte incidence annuelle de la maladie en Afrique subsaharienne (tableau I), et la possible efficacité de la vaccination préventive de masse avec recouvrement des coûts (10, 26).

Par ailleurs, le vaccin conjugué antiméningococcique (VCM) contre le sérotype C est déjà utilisé en prévention dans certains pays ; une formulation incluant plusieurs sérotypes en cours de développement est présentée comme l'alternative décisive autorisant la vaccination préventive (44).

Tableau I.

Nombre de cas de méningite déclarés à l'OMS dans les pays de la ceinture africaine de la méningite. Number of cases of meningitis reported to WHO in the countries of the African meningitis belt.							
Pays	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Bénin	165	699	360	1115	346	1326	7532
Burkina Faso	1320	42129	21504	5629	3215	3178	10897
Cameroun	?	178	?	2887	2272	1492	?
Centrafrique	?	155	10	245	757	3069	1816
Tchad	30	1079	158	7961	2540	7729	5780
Côte d'Ivoire	?	?	?	3	94	22	?
Éthiopie	247	771	?	?	175	855	6266
Érythrée	?	?	7	1	3	?	?
Gambie	?	?	913	?	?	252	137
Ghana	26	479	18551	1049	527	669	?
Guinée	238	89	51	58	507	325	?
Guinée Bissau	?	?	?	112	2836	?	?
Liberia	?	?	?	101	114	?	?
Mali	1199	7254	10960	2704	1038	816	?
Mauritanie	?	0	11	18	259	251	?
Niger	26738	16145	3922	2328	5510	13873	4014
Nigeria	100	77089	?	5948	1946	711	?
Sénégal	?	?	13	977	4939	?	415
Togo	?	517	2845	335	249	229	?

Les options stratégiques

L'épidémiologie de la méningite à méningocoque a été décrite en Afrique par LAPEYSSONIE en 1963 (33). Il a précisé le périmètre géographique d'extension des épidémies et les conditions climatiques favorisant leur récurrence. Il a circonscrit la ceinture africaine de la méningite aux isohyètes 300 mm au nord et 1 100 mm au sud. Quelque dix ans plus tard, le vaccin polysaccharidique permettait d'espérer le contrôle de ces épidémies. En matière de contrôle des épidémies de méningite, deux stratégies s'opposent : la vaccination d'urgence (ou de circonstance ou réactive) et la vaccination préventive (ou prophylactique ou de routine). Le choix se fonde sur des arguments épidémiologiques (incidence, saisonnalité, récurrence et extension des épidémies), immunologiques (propriétés et immunogénicité des vaccins, immunité collective, durée de protection), bactériologiques (émergence de nouveaux sérogroupes, portage et transmission de la bactérie) et opérationnels (coût et faisabilité des campagnes de vaccination, mobilisation financière, acceptabilité des interventions par la population). Chaque stratégie peut être modulée dans son application : vaccinations exhaustives ou sélectives, restriction ou élargissement de la population cible, campagnes gratuites ou recouvrement des coûts, etc.

Au cours des années 80, des campagnes de vaccination à large échelle ont été organisées dans de nombreux pays, Niger (10) et Bénin (26) notamment, pour empêcher la survenue de nouvelles épidémies. L'absence de coordination et la médiocre organisation de ces campagnes ont rapidement montré les limites de cette stratégie. Pour différentes raisons sur lesquelles nous reviendrons, le concept de vaccination d'urgence s'est progressivement substitué à celui de vaccination préventive. L'objectif était de riposter à une épidémie débutante pour enrayer son extension : une campagne de vaccination de masse tous les 5 ou 10 ans remplacerait les vaccinations annuelles, réalisant une économie significative pour une efficacité similaire, sous réserve d'une intervention très rapide au début de l'épidémie. Deux impératifs ont été immédiatement soulignés. D'une part, le système de surveillance permettant le recueil des cas devait être performant et, d'autre part, il était nécessaire de trouver un compromis entre la spécificité et la sensibilité du seuil d'alerte. Il convenait, en effet, d'éviter des alertes intempestives par une sensibilité exagérée ou un trop grand retard dans la riposte par excès de spécificité. Le seuil d'alerte s'est fondé, dans un premier temps, sur l'analyse d'une épidémie au

Burkina Faso (37), puis a été révisé en fonction des épisodes épidémiques des années 90 (8, 9, 61). Parallèlement, la faible efficacité de cette approche a convaincu ses promoteurs qu'il fallait aussi améliorer l'organisation des campagnes de vaccination. La mise en place de stocks de sécurité, de comités de gestion des épidémies ou la création du groupe de coordination international chargé d'évaluer les besoins en vaccins et de coordonner leur distribution, ne se sont pas traduits jusqu'ici par un changement significatif de la situation.

Épidémiologie

Les observations et conclusions de LAPEYSSONIE sont largement acceptées. Le cycle saisonnier et la récurrence des épidémies sont confirmés et toujours aussi nets. La zone où sévissent les épidémies correspond au Sahel africain dans ce que LAPEYSSONIE a appelé la "ceinture de la méningite". Toutefois, quelques particularités épidémiologiques susceptibles de s'être modifiées depuis une quarantaine d'années doivent être soulignées.

Population à risque

Selon certaines études épidémiologiques, la méningite à méningocoque connaît une incidence moindre avant deux ans (21, 24, 33). À Niamey (3, 4), l'incidence spécifique du méningocoque est identique avant 1 an (37,4 cas pour 100 000 nourrissons hors épidémie et 496 cas pour 100 000 au cours des épidémies) et entre 1 et 20 ans (36 cas pour 100 000 sujets hors épidémie et 490 cas pour 100 000 en période épidémique). Il est vrai que, avant 1 an, les méningites bactériennes à *Haemophilus influenzae* type b – Hib et *Streptococcus pneumoniae* restent les plus fréquentes et les plus meurtrières (3).

La modification de la répartition des cas de méningite en fonction de l'âge observée dans les pays tempérés en période épidémique (41) n'est pas confirmée dans les pays de la ceinture de la méningite (4) où ce phénomène ne peut servir d'indicateur d'alerte.

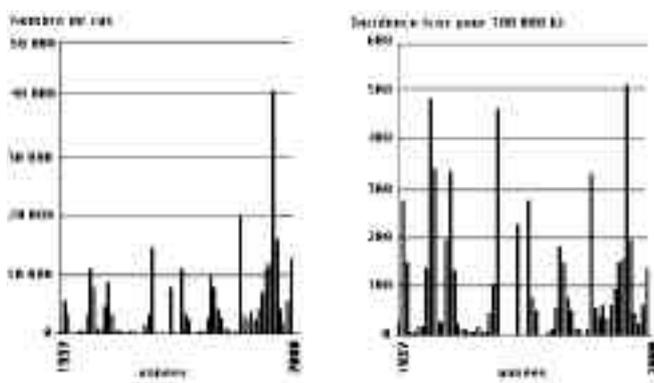
Augmentation du nombre de cas

Elle concernerait aussi bien le milieu rural qu'urbain. Divers facteurs ont été incriminés. L'importance de la promiscuité qui pourrait s'accroître en raison de la crise économique, notamment dans les villes, a été soulignée (55). Paradoxalement, la couverture vaccinale a été rendue responsable d'une réduction de l'immunité naturelle de la population, le VPM n'induisant pas de mémoire immunitaire (28). Cet argument est contredit par les faits. D'une part, la couverture vaccinale est, de l'avis unanime, très modeste, probablement insuffisante pour interférer avec l'immunité naturelle, du moins dans les pays de la ceinture de la méningite. D'autre part, l'incidence de la méningite chez les adultes ne s'est pas modifiée au cours des 30 dernières années, ce qui tend à montrer que leur immunité naturelle est conservée.

La forte urbanisation que connaît l'Afrique s'accompagne d'épidémies urbaines à impact médiatique élevé. Les migrations saisonnières, en saison sèche notamment au moment où l'activité agricole est suspendue et où la population recherche une activité citadine, renforcent encore le risque épidémique en ville. La paupérisation – et par conséquent l'augmentation de la promiscuité, la réduction des conditions d'hygiène et de l'offre de soins – pourrait également expliquer une augmentation de l'incidence. Toutefois, on constate qu'en raison de l'accroissement général de la démographie, l'incidence

Figure 1.

Incidence des méningites au Niger entre 1937 et 2000 (source OCCGE et OMS).
Incidence of meningitis in Niger between 1937 and 2000
(according to OCCGE and WHO).



brute n'a pas significativement augmenté et que l'augmentation du nombre de cas est plus probablement un artifice de mesure (fig. 1). Au demeurant, une telle augmentation pourrait traduire l'amélioration du système de surveillance que l'on observe dans la plupart des pays.

Extension de la ceinture de la méningite

De nombreuses épidémies sont survenues depuis 1985 hors des limites traditionnelles de la ceinture de la méningite (57, 59). Cette extension se manifeste à la fois aux marges de la ceinture de la méningite qui s'élargit progressivement en s'installant dans des zones jusqu'alors peu concernées (14) et à distance, dans des pays éloignés de la ceinture de la méningite, comme le Rwanda ou la Tanzanie, qui ne connaissaient pas ce type d'épidémies auparavant. Les changements climatiques, notamment la désertification, pourraient expliquer l'extension de proximité. Les migrations humaines, tout particulièrement en saison sèche – saison de transmission maximale – seraient à l'origine de la dissémination à distance de la bactérie. On sait, par exemple, le rôle que le pèlerinage de La Mecque joue dans la généralisation de l'épidémie en Afrique (59). La propagation du méningocoque dans ces pays écartés de la ceinture de la méningite pourrait être facilitée par les conditions économiques et sanitaires locales. L'extension en bordure de la ceinture est probablement un phénomène lié à la désertification induisant une extension réelle de la ceinture. L'endémisation de la méningite dans des pays distants reste une hypothèse qui ne pourra être confirmée que par la récurrence des épidémies dans ces régions.

Aggravation clinique

La forte létalité associée à certains sérogroupes, sérotypes ou clones suggère qu'ils induisent une transmission plus importante et une maladie plus sévère. Ce phénomène, évoqué lors de la pandémie de *N.meningitidis*A : 4 : P1.9 clone III-1 (46), n'a pour l'instant pas de confirmation épidémiologique, d'autant plus que les comparaisons entre épidémies sont difficiles : les données n'ont pas toujours la même fiabilité ni le même niveau de précision. La forte létalité (50 %) observée lors de l'épidémie de *N. meningitidis* W135 en Gambie ne concerne que 6 patients (32), mais elle atteint 32 % dans une série de 109 cas en Arabie Saoudite (62). En outre, une forte létalité est souvent constatée en début d'épidémie, quel que soit le séro-groupe en cause, avant que les dispositions thérapeutiques *ad hoc* ne soient prises.

Même en utilisant des antibiotiques appropriés, la létalité moyenne au cours de la plupart des épidémies est de 10 % (59).

Dissémination de la bactérie

Il est admis aujourd'hui que la dissémination de *N.meningitidis* est davantage le fait des porteurs sains que des malades (55, 59). Cela a deux conséquences. D'une part, l'extension de l'épidémie est antérieure à la manifestation des premiers cas puisque ces derniers traduisent l'augmentation du portage dans la population. D'autre part, les mesures prophylactiques prises au niveau des malades et autour de ceux-ci ne sont que palliatives et n'auront qu'un impact réduit sur le cours de l'épidémie. L'intérêt des campagnes de vaccination sélective (24), c'est-à-dire ciblant une population limitée, est vite apparu comme négligeable autant parce que les sujets contaminants étaient plus dispersés que parce que l'immunité collective joue un rôle essentiel dans le contrôle de l'épidémie (53).

Dans l'ensemble, ces facteurs ne semblent pas modifier significativement les caractéristiques épidémiologiques des épidémies de méningite en Afrique depuis leur description par LAPEYSSONIE (33). Elles ne peuvent justifier l'exclusion d'aucune des deux stratégies vaccinales.

Immunologie

N.meningitidis induit une réponse immune de type humoral (18, 19). Elle apparaît une semaine après le contact avec l'antigène (bactérie en cas d'infection ou vaccin). Les anticorps bactéricides sont dirigés contre les polysaccharides de la capsule, les protéines de la membrane externe et les lipopolysaccharides. Il est admis que seuls les anticorps bactéricides sont corrélés au niveau de protection immunologique acquis (18).

Les anticorps maternels protègent le nourrisson jusqu'à l'âge de trois mois environ. Par la suite, l'immunisation est progressivement obtenue soit à la suite d'un contact direct avec le germe soit par immunisation croisée avec des bactéries saprophytes ou faiblement pathogènes voisines de *N.meningitidis* (16). Le VPM est très bien toléré et son efficacité chez le sujet de plus de 4 ans n'est contestée par personne.

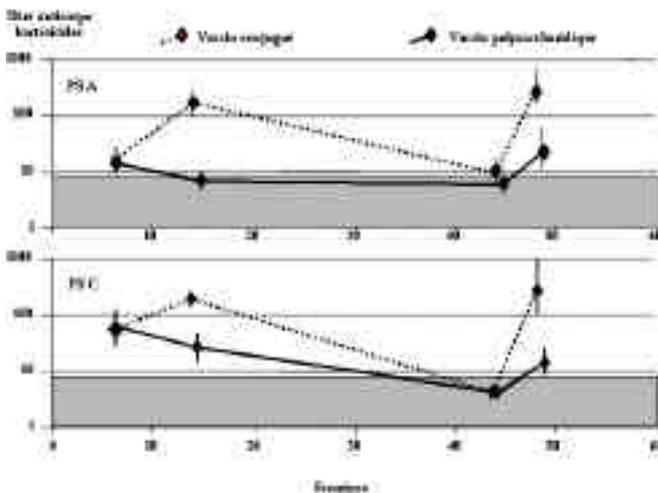
L'essentiel de la controverse concerne l'acquisition de l'immunité et la durée de protection conférée par le vaccin en fonction de l'âge. À cet égard, le VCM est présenté par les détracteurs de la vaccination préventive comme un recours aux insuffisances du VPM ce qui en fait le candidat idéal pour une vaccination de routine.

Immunogénicité chez le nourrisson

Le VPM est réputé peu immunogène chez l'enfant de moins de deux ans. Les deux principaux antigènes de capsule, les polysaccharidiques A (PSA) et C (PSC), induisent des réponses immunologiques distinctes. La plupart des évaluations de l'immunogénicité du VPM ont été conduites sans mesurer les anticorps bactéricides ce qui en réduit la portée (18). Lors d'un essai clinique sur le VCM au cours duquel le VPM était utilisé comme témoin, il a été montré que ce dernier entraînait une réponse immunologique complexe (5). Avec le VPM, le PSA induit l'apparition d'anticorps bactéricides et une mémoire immunologique significative qui se traduit par une augmentation très élevée du titre d'anticorps bactéricides après une injection de rappel simulant l'agression antigénique; en revanche, le PSC ne provoque qu'une réponse immunitaire faible même après une injection de rappel (fig. 2).

Figure 2.

Immunogénéicité comparée de VPM et VCM chez le nourrisson (d'après 5).
Compared immunogenicity of polysaccharide
and conjugate vaccine in infants (after 5).



“Immunotolérance” vis-à-vis du sérotype C

La vaccination précoce par le PSC peut induire une réponse immunologique spécifique déficiente que certains auteurs ont appelé immunotolérance (17, 20). Ce terme est impropre dans la mesure où il correspondrait à une absence de réponse ou au moins à une réponse inférieure au seuil de protection ce qui n'est pas le cas. De plus, cette observation n'est pas confirmée par toutes les études. Phénomène complexe qui nécessite un complément d'investigation, il doit inciter à la prudence dans le choix d'une stratégie de vaccination de masse ou de routine par le PSC. Pour autant, cela ne constitue pas une contre-indication absolue à la vaccination de jeunes enfants dans la mesure où, d'une part, le titre d'anticorps bactéricides s'élève significativement après un nouveau contact avec l'antigène et, d'autre part, ce titre est supérieur au minimum considéré comme protecteur. En outre, il faut considérer que le sérotype A représente plus de 85 % des isolats identifiés dans la ceinture de la méningite (4).

Le VCM ne semble pas provoquer cette réponse déficiente au PSC, même si l'on peut observer une réponse moins marquée qu'avec le PSA. En conséquence, le VCM pourrait être recommandé chez le nourrisson pour prévenir une “immunotolérance” au sérotype C.

Efficacité et durée de protection

PELTOLA *et al.* (42) ont observé une incidence de 40/100 000 cas de méningite à méningocoque A chez des enfants non vaccinés tandis qu'aucun cas n'était déclaré chez les enfants de 3 mois à 5 ans vaccinés par le PSA. REINGOLD *et al.* (45) ont établi que l'efficacité clinique d'une vaccination unique s'estompait progressivement au cours des 4 années qui suivaient son administration. Toutefois, la durée de protection dure au moins une année chez l'ensemble des enfants vaccinés avant l'âge de 4 ans ce qui permet de les protéger contre la vague épidémique de l'année suivante qui est un phénomène fréquemment observé (11). REINGOLD *et al.* (45) considèrent qu'il n'y a aucune mémoire immunologique induite par le VPM, sans vérifier cette hypothèse. De plus, ils n'analysent pas l'effet d'un rappel sur l'efficacité vaccinale. Certains auteurs, qui n'envisagent pas l'utilisation de plusieurs doses de VPM, préconisent par ailleurs un schéma vaccinal comprenant 3 à 4 injections de VCM pour immuniser les enfants en routine (43). En fait, la plupart des études concernant la durée de pro-

tection n'ont pas dépassé 3 ou 4 ans. Plusieurs d'entre elles montrent que l'efficacité est maintenue sans réduction notable jusqu'à 3 ans après la vaccination, même sans rappel, aussi bien chez les enfants (50) que chez les adultes (54). Selon ZANGWILL *et al.* (66), la réponse immune se prolonge au-delà de 10 ans chez l'adulte. On peut en déduire que la durée de protection du VPM est probablement nettement plus longue que celle recommandée par les fabricants. Il est d'ailleurs probable que l'infection répétée avec des *Neisseria* renforce l'immunité et joue le rôle de “rappel naturel”.

En ce qui concerne le VCM, le recul est insuffisant pour fixer une durée de protection mais l'on peut espérer qu'elle sera au moins égale sinon supérieure à celle du VPM.

Immunité collective

L'immunité collective, dont les mécanismes ne sont pas élucidés, tient une place prépondérante dans le contrôle d'une épidémie. Son lien étroit avec le portage pharyngé du méningocoque et l'immunité muqueuse portée par les IgA notamment (38), a conduit quelques auteurs à mesurer l'impact du vaccin sur le portage, d'une part, et sur la production d'anticorps muqueux, d'autre part. Les études bactériologiques du portage sont mentionnées ci-dessous. Une augmentation – le plus souvent transitoire – des anticorps salivaires spécifiques contre les PSA et PSC est observée à la suite d'une vaccination par VPM (38, 67). Ces deux équipes rappellent que le vaccin polysaccharidique anti-Hib induit une réponse immunitaire de type muqueux.

En outre, la baisse d'incidence de la méningite chez les sujets non vaccinés après une campagne de vaccination vient étayer l'hypothèse d'une immunité collective efficace (13, 31, 48, 51) même si les raisons restent largement inexplicables (27).

Bactériologie

Les polysaccharides capsulaires et les protéines de la membrane externe n'ont pas seulement un rôle immunologique. Ils sont impliqués dans la virulence, notamment la fixation de la bactérie sur l'épithélium du pharynx, sa résistance à la phagocytose et sa pénétration à travers la muqueuse respiratoire. Il est donc essentiel de les identifier au cours des infections méningococciques. En outre, cela permet de suivre la dispersion d'une souche et de déterminer sa circulation au cours de l'épidémie.

Portage rhino-pharyngé

L'épidémiologie du portage de *N. meningitidis* est mal connue. On sait qu'il est saisonnier, généralement asymptomatique et probablement le principal facteur de dissémination de la bactérie, donc le premier responsable des épidémies (1, 16, 30, 55). L'antériorité du portage sur la diffusion de l'épidémie et son caractère asymptomatique réduit considérablement l'intérêt des mesures de contrôle de l'épidémie après son déclenchement (59). Seule l'immunité des sujets contacts au moment de l'apparition du portage peut limiter l'extension de l'épidémie.

Le VPM ne supprime pas le portage déjà installé (23). En revanche, il semble qu'il réduise significativement les contaminations ultérieures à son administration (58).

On ignore encore si le VCM a la capacité de réduire le portage. Il est probable, à l'instar du vaccin conjugué contre Hib (56), qu'il aura un impact significatif sur la transmission inter humaine. Il est toutefois essentiel de vérifier que son utilisation en routine ne favorise pas les mutations portant sur les antigènes capsulaires.

Émergence de nouveaux sérogroupes

L'émergence de nouveaux sérogroupes a également été évoquée pour expliquer l'aggravation des épidémies tant au niveau de l'incidence, hypothétique comme nous l'avons vu ci-dessus, qu'au niveau de la sévérité de l'affection. Le séro-groupe A reste le plus fréquent en Afrique sub-saharienne. Une surveillance pendant 18 ans, a confirmé que ce séro-groupe correspond à plus de 85 % des souches isolées à Niamey (4). Des épidémies de *N. meningitidis* C ont également été observées au Nigeria (1975), Burkina Faso (1979), Mali (1979), au Niger (1992) et au cours de quelques épidémies d'importance variable. Des cas sporadiques ou des épidémies localisées de *N. meningitidis* X ont été signalés ici et là, le plus souvent en période inter-épidémique (15). Plus récemment, quelques souches de *N. meningitidis* W135 ont été isolées au cours d'épidémies où le séro-groupe A restait prédominant (32). Au printemps 2001, une mission conjointe de l'Institut Pasteur de Paris et de l'Association pour la médecine préventive isolait le séro-groupe W135 au Burkina Faso et au Niger dans une proportion jamais atteinte jusqu'alors (37 % et 40 % respectivement des isolats recueillis pendant une courte période en fin d'épidémie) (62, 63). L'explication de ces émergences reste confuse : biais d'échantillonnage des isolats, variation antigénique naturelle mieux identifiée grâce à une technologie mieux maîtrisée et/ou réponse de la bactérie à la pression vaccinale. Ce dernier argument est utilisé par les défenseurs de vaccination d'urgence pour qui il conviendrait de réduire la pression vaccinale pour éviter l'émergence de variants antigéniques.

Contraintes opérationnelles

L'argumentation est complexe et souvent spéculative. On ne dispose d'aucune donnée expérimentale et l'interprétation des observations reste la seule source de discussion. Or, les études ont exceptionnellement été effectuées avec l'objectif de comparer les différentes stratégies ou leurs modalités; les déductions manquent le plus souvent d'objectivité et de sens critique.

Seuils et alerte

Outre la difficulté d'un compromis entre la spécificité et la sensibilité, les pressions politiques restent sous-jacentes au débat. Si quelques pays peuvent présenter un bilan satisfaisant de leur surveillance épidémiologique, une majorité ne possède pas les moyens d'un recueil et/ou d'une transmission à un niveau décisionnel de l'information pertinente. La déclaration de l'épidémie est retardée de plusieurs semaines, occasionnant des centaines de cas. Même lorsque les critères sont réunis, la décision reste l'apanage du pouvoir politique qui peut encore la différer en attendant un moment plus propice. Il apparaît de plus en plus que ce délai est indépendant des choix techniques et qu'il constitue la principale cause d'échec de la stratégie d'urgence.

Coût du vaccin

Selon les études, le VPM est administré à un coût compris entre 0,3 et 0,5 euros (11, 12). Ce prix comprend le vaccin et son solvant avec leur transport, l'entretien de la chaîne de froid, le matériel de désinfection et d'injection (avec seringues autobloquantes) et la destruction du matériel après usage. Le vaccin lui-même représente environ la moitié de ce prix. Celui du VCM monovalent C est de l'ordre de 11 à 22 euros par dose pour les adjudications nationales en présentation monodose.

Comme le font remarquer ROBBINS *et al.* (47), l'argument du coût qui disqualifiait le VPM dans une stratégie préventive est renforcé pour le VCM. Avec le VCM, le coût de la logistique ne représentera plus que 10 % de celui de la vaccination.

Coût opérationnel

On oppose généralement le coût d'une intervention, certes récurrente mais discontinue, à celui d'une action permanente (29). Le montant de chacune des deux stratégies n'a jamais été vraiment calculé. Bien souvent, on se contente de comparer une dépense exceptionnelle, non inscrite au budget national, à une dépense courante de fonctionnement qui doit être provisionnée annuellement. Deux études théoriques, basées sur des modèles différents, ont conduit à des conclusions contradictoires permettant à chacune des équipes de camper sur ses positions. La première (36) fonde son modèle sur des performances du vaccin médiocres à long terme, une couverture vaccinale désastreuse et un coût unitaire élevé du produit concluant au bénéfice de la vaccination d'urgence dont le coût est identique mais les performances à court terme et la couverture bien meilleures. La seconde (2) base son modèle sur les résultats du PEV sans considérer qu'il n'est organisé que pour une fraction réduite de la population prise en compte. En outre, tous les coûts, notamment la perte d'une fraction non négligeable de doses, ne sont pas pris en compte (65). Plusieurs épidémies ont fait l'objet de modélisation conduisant à comparer le rendement des stratégies ou le nombre de cas évités. Généralement, la situation observée est opposée à une évolution théorique basée sur un modèle mathématique. L'épidémie du Ghana est exemplaire à cet égard. Le modèle prédisait, en effet, que la vaccination préventive aurait évité 61 % des cas, soit un résultat similaire à ce qu'aurait permis une vaccination d'urgence correctement conduite si l'alerte avait été donnée à temps selon les recommandations de l'OMS et si la déclaration avait été faite immédiatement (64). En pratique, 23 % de cas seulement ont été évités lors de cette épidémie malgré des conditions très favorables : surveillance accrue en raison des déclarations d'épidémie dans les pays voisins et mobilisation des équipes de vaccination grâce à une campagne de vaccination de masse contre la fièvre jaune menée au moment du démarrage de l'épidémie (39). Il est surprenant devant ces chiffres que les auteurs défendent la vaccination d'urgence au détriment de la vaccination de routine. La controverse qui a suivi montre, d'une part, la partialité de l'argumentation visant à substituer le VPM par le VCM (34, 39, 65) et, d'autre part, la nécessité d'analyser plus objectivement les causes opérationnelles de l'échec répété de la vaccination d'urgence pour encourager les recherches sur de nouvelles stratégies (7, 35).

Une seule étude "expérimentale" a montré que non seulement la vaccination préventive épargnait un plus grand nombre de sujets mais que son coût était inférieur de moitié, ce qui revenait à une économie de 0,30 euro par habitant (40).

Le coût d'une campagne de vaccination de masse en réponse à une épidémie doit faire apparaître le nombre de vaccinations (concernant toute la population en principe) et les charges liées à l'intervention en urgence: transport de vaccins et du matériel d'injection, logistique, personnel, etc. De plus, il convient de rajouter le coût du traitement antibiotique des malades non évités et le poids des patients souffrants de séquelles qui représentent près de 15% des cas de méningite (52). L'essentiel des ressources provient de l'aide internationale et de l'action humanitaire qui ne peuvent être mobilisées qu'en cas d'épidémie.

La vaccination de routine ne concerne que la fraction de population qui n'a pas été immunisée lors des campagnes précédentes. Après le rattrapage de vaccination qui intéresse l'ensemble de la population, cela représente essentiellement chaque nouvelle génération, soit environ 7 % de la population générale en tenant compte des rappels, à laquelle on peut éventuellement ajouter les migrants dont le nombre est variable selon les communautés. Le rattrapage peut être organisé soit à la suite d'une campagne de masse en période épidémique soit par tranche de population lors des campagnes de routine. En outre, le coût logistique est réduit dans la mesure où la vaccination de routine est programmée: les charges de transport et de personnel sont plus faibles, le prix du vaccin négociable. En dehors d'une situation épidémique, il est tout à fait envisageable sur un plan éthique de répartir le coût de la vaccination et de demander une participation communautaire ou individuelle; on peut aussi faire appel à une contribution institutionnelle (collectivités locales, coopération décentralisée, organisations non gouvernementales ou secteur privé). On peut également espérer réduire considérablement le coût des traitements des malades et celui des séquelles neurologiques sévères grâce à leur prévention.

Difficultés organisationnelles

Un argument souvent présenté par les détracteurs de la vaccination de routine concerne l'impossibilité de la réaliser, le taux de couverture vaccinale obtenu par le PEV étant la démonstration de cette incapacité (43).

S'il est vrai que le PEV est loin de présenter une situation idéale, il n'en reste pas moins que l'on ne peut parler d'échec à son égard. L'incidence d'un certain nombre de maladies à prévention vaccinale a été significativement réduite depuis la généralisation du PEV, notamment dans les villes. D'une part, une couverture vaccinale partielle semble suffisante pour protéger la collectivité et, d'autre part, l'immunisation répétée des individus semble redondante et permet avec une couverture individuelle incomplète d'obtenir une immunité collective suffisante.

À l'opposé, l'organisation de campagnes de vaccination de masse n'est pas sans problèmes qui réduisent leur impact, voire qui mettent en danger la population: vaccins trop dilués, voire falsifiés, administration du vaccin dans des conditions désastreuses en raison de difficultés logistiques liées à la panique, etc.

Le problème majeur rencontré par les vaccinations d'urgence est l'approvisionnement en vaccins. La fabrication des vaccins antiméningococciques ne peut être anticipée correctement par les fabricants et la production se fait actuellement à flux tendu. Le stock mondial s'est régulièrement révélé insuffisant pour répondre à une épidémie importante surtout lorsqu'elle apparaissait simultanément dans plusieurs pays (60). L'existence de stock de sécurité ne peut servir qu'à assurer une réponse transitoire en attendant l'arrivée d'une quantité de vaccins appropriée à la situation. Le stock virtuel du groupe de coordination international est à la fois insuffisant pour faire face à plusieurs fronts épidémiques et trop lent à mettre en œuvre. La vaccination de routine, en programmant leur utilisation, permettrait une meilleure gestion de la fabrication et de la gestion des stocks de vaccins. En outre, face à la mobilisation des fabricants sur les vaccins VCM, un engagement réciproque entre les organismes internationaux et les fabricants sur l'utilisation de vaccin VPM devrait rapidement être suscitée de façon à garantir la disponibilité du vaccin VPM jusqu'à ce qu'une stratégie optimale soit définie. L'objectif du GAVI

(Global Alliance for Vaccines and Immunization) semble aller dans ce sens: cet organisme, en effet, a pour but de susciter des opérations de partenariat entre des organismes publics et privés pour améliorer l'accessibilité des enfants aux programmes d'immunisation. Cet objectif comporte à la fois un volet opérationnel, par les outils classiques de la vaccinologie et un volet de recherche pour une stratégie d'immunisation et des vaccins adaptés aux cibles les plus sensibles.

Faisabilité d'une vaccination de routine

La faisabilité d'une vaccination de routine est sujette à controverse mais elle n'a jamais été étudiée. Jusqu'à présent, aucune stratégie originale n'a même été envisagée. À l'alternative vaccination de masse contre PEV, il faut substituer de nouvelles stratégies exploitant l'ensemble des ressources disponibles: journées nationales de vaccination ou d'action sanitaire, relais institutionnels et associatifs, systèmes de santé ou 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 au recouvrement des coûts (26). Il n'en demeure pas moins que lorsque la stratégie sera adoptée, il restera à définir les modalités d'application qui soient à la fois acceptables et pertinentes.

Conclusion

À un postulat défaitiste affirmant que le VPM ne pouvait servir qu'à une riposte aux épidémies, nous entendons convaincre qu'une vaccination préventive est susceptible d'assurer leur contrôle. Les arguments principaux qui militent en faveur d'une limitation du VPM à la vaccination d'urgence sont généralement réduits à deux: la faible immunogénicité chez le nourrisson et les difficultés opérationnelles des campagnes de routine (59).

Nous avons montré que les arguments présentés devaient être réévalués en tenant compte des spécificités épidémiologiques et socio-économiques propres aux pays de la ceinture de la méningite. Les atouts du VPM permettent d'envisager la protection d'une majorité de la population et probablement de réduire considérablement le risque d'épidémie. Cette hypothèse mérite pour le moins d'être explorée de façon impartiale et sans préjugé, ce qui n'est actuellement pas le cas.

Le VCM présente des avantages certains. Son immunogénicité chez le nourrisson est excellente et répond à l'une des principales insuffisances du VPM. En revanche, il subsiste de nombreuses inconnues comme la durée de protection, l'impact sur le portage dont les avantages par rapport au VPM restent à démontrer. En outre, son prix, *a priori* très supérieur à celui du VPM, risque d'hypothéquer sa généralisation en Afrique sub-saharienne.

Comme souvent, le progrès technologique est présenté comme la solution aux échecs rencontrés lors de la mise en œuvre d'une méthode de contrôle des épidémies. Le développement d'un nouveau produit, mieux toléré, plus efficace ou plus simple d'emploi nous semble indispensable. Pour autant, il ne doit pas constituer une sorte de fuite en avant et masquer la nécessité d'améliorer en première intention l'application opérationnelle des outils disponibles, surtout s'ils sont bien tolérés, efficaces, simple d'emploi et peu coûteux.

C'est pourquoi, nous militons pour une utilisation conjointe des deux vaccins que l'on a trop souvent opposée jusqu'à l'exclusion. Une stratégie préventive pourrait combiner le VCM en routine chez le nourrisson et un rappel, ou une

primovaccination de rattrapage par le VPM chez les sujets de plus de 2 ans au cours d'une occasion à déterminer (entrée à l'école, armée, médecine du travail...). Des recherches opérationnelles sont indispensables pour préciser les modalités d'application de cette stratégie (association vaccinale, âge de primovaccination et de rappels, organisation et population cible des vaccinations de rattrapage) ainsi que les soutiens financiers nécessaires (recouvrement des coûts, contributions institutionnelles, etc.).

Références bibliographiques

- BLAKESBROUGH IS, GREENWOOD BM, WHITTLE HC, BRADLEY AK & GILLES HM - The epidemiology of infections due to *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in a northern Nigerian community. *J Infect Dis*, 1982, **146**, 626-636.
- BOVIER PA, WYSS K & AU HJ - A cost-effectiveness analysis of vaccination strategies against *N. meningitidis* meningitis in sub-Saharan African countries. *Soc Sci Med*, 1999, **48**, 1205-1220.
- CAMPAGNE G, CHIPPAUX JP, DJIBO S, ISSA O & GARBA A - Épidémiologie et contrôle des méningites bactériennes chez les nourrissons à Niamey. *Bull Soc Pathol Exot*, 1999, **92**, 118-122.
- CAMPAGNE G, DJIBO S, SCHUCHAT A, OUSSEINI A, CISSE L & CHIPPAUX JP - Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Niger, 1981-1996. *Bull OMS*, 1999, **77**, 499-508.
- CAMPAGNE G, GARBA A, FABRE P, SCHUCHAT A, RYALL R *et al.* - Safety and immunogenicity of three doses of a *Neisseria meningitidis* A+C diphtheria conjugate vaccine in infants from Niger. *Ped Infect Dis J*, 1999, **19**, 144-150.
- CEESAY SJ, ALLEN SJ, MENON A, TODD JE, CHAM K *et al.* - Decline in meningococcal antibody levels in African children 5 years after vaccination and the lack of an effect of booster immunization. *J Infect Dis*, 1993, **167**, 1212-1216.
- CHABALIER F DE, CHIPPAUX JP & MASSOUBODJI A - Meningococcal immunisation in Ghana. *Lancet*, 2000, **355**, 2252-2253.
- CHABALIER F DE, DJINGAREY MH, HASSANE A & CHIPPAUX JP - Meningitis seasonal pattern in Africa and detection of epidemics : a retrospective study in Niger, 1990-98. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2000, **94**, 664-668.
- CHABALIER F DE, HASSANE A & CHIPPAUX JP - Evaluation of surveillance thresholds for prediction of meningitis epidemics using ongoing surveillance data at the district level, in Niger. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2000, **94**, 251-252.
- 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.
- CHIPPAUX JP, SOULA G, CAMPAGNE G, REY M *et al.* - 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.
- DA SILVA A, PARENT DU CHATELET I, GAYE AB, DOMPNIER JP & SECK I - Evaluation microéconomique des coûts opérationnels d'une campagne de masse préventive contre la méningite à méningocoque associant une vaccination contre la fièvre jaune au Sénégal en 1997: méthode et résultats. *Cahiers Santé*, 2001, sous presse.
- DE WALS P, DIONNE M, DOUVILLE-FRADET M, BOULIANNE N, DRAPEAU J & DE SERRES G - Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the Province of Quebec, Canada. *Bull OMS*, 1996, **74**, 407-411.
- DIALLO A, ETARD JF & CHIPPAUX JP - Buerst of *Neisseria meningitidis* A outbreak after a 15 years free period. *Am J Trop Med Hyg*, 2001, **65**, S295.
- ETIENNE J, SPERBER G, ADAMO A & PICQ JJ - Notes épidémiologiques : les méningites à méningocoques du sérogroupe X à Niamey (Niger). *Méd Trop*, 1990, **50**, 227-229.
- GOLD R, GOLDSCHNEIDER I, LEPOW ML, DRAPER TF & RANDOLPH M - Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in infants and children. *J Infect Dis*, 1978, **137**, 112-121.
- 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.
- GOLDSCHNEIDER I, GOTSCHLICH EC & ARTENSTEIN MS - Human immunity to the meningococcus. I. The role of antibodies. *J Exp Med*, 1969, **129**, 1307-1326.
- GOLDSCHNEIDER I, GOTSCHLICH EC & ARTENSTEIN MS - Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *J Exp Med*, 1969, **129**, 1327-1348.
- GOTSCHLICH EC, REY M, TRIAU R & SPARKS KJ - Quantitative determination of the human immune response to immunization with meningococcal vaccines. *J Clin Invest*, 1972, **51**, 89-96.
- 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.
- GREENWOOD BM, BRADLEY AK, BLAKEBROUGH IS, WHITTLE HC, MARSHALL TF DE & GILLES HM - The immune response to a meningococcal polysaccharide vaccine in an African village. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1980, **74**, 340-346.
- GREENWOOD BM, HASSAN-KING M & WHITTLE HC - Prevention of secondary cases of meningococcal disease in household contacts by vaccination. *Brit Med J*, 1978, **277**, 1317-1319.
- GREENWOOD BM & WALI SS - Control of meningococcal infection in the African meningitis belt by selective vaccination. *Lancet*, 1980, **i**, 729-732.
- GREENWOOD BM, WHITTLE HC, BRADLEY AK, FAYET MT & GILLES HM - The duration of the antibody response to meningococcal vaccination in an African village. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1980, **74**, 756-760.
- HASSAN J, MASSOUBODJI A, CHIPPAUX JP, MASSI B & JOSSE R - Meningococcal immunisation and protection from epidemics. *Lancet*, 1998, **352**, 407-408.
- HASSAN-KING MK, WALL RA & GREENWOOD BM - Meningococcal carriage, meningococcal disease and vaccination. *J Infect*, 1988, **16**, 55-59.
- HIGHAM JH - Meningococcal vaccine in Sub Saharan Africa. *Lancet*, 1997, **350**, 1707-1708.
- KANINDA AV, VARAINE F, HENKENS M & PAQUET C - Meningococcal vaccine in Sub-Saharan Africa. *Lancet*, 1997, **350**, 1708.
- KOUMARE B, KONATE M, CISSE M & DOUMBIA T - Etude du portage rhinopharyngé de *Neisseria meningitidis* sérogroupe C dans la collectivité autour des patients au Mali. A propos de 1033 sujets prélevés. *Bull Soc Pathol Exot*, 1994, **87**, 148-151.
- KRIZ P, VLCKOVA J & BOBAK M - Targeted vaccination with meningococcal polysaccharide vaccine in one district of the Czech Republic. *Epidemiol Infect*, 1995, **115**, 411-418.
- KWARA A, ADEGBOLA RA, CORRAH PT, WEBER M, ACHTMAN M *et al.* - Meningitis caused by a serogroup W135 clone of the ET-37 complex of *Neisseria meningitidis* in West Africa. *Trop Med Intern Health*, 1998, **3**, 742-746.
- LAPEYSONNIE L - La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Bull OMS*, 1963, **28**, 1-114.
- LEWIS R, VARAINE F, BELANGER F, NATHAN N & DIARRA L - Control of meningococcal disease in west Africa. *Lancet*, 2000, **355**, 1185-1186.
- MCDAMIEN D, BOELAERT M, VAN DAMME W & VAN DER STUYFT P - Meningococcal immunisation in Ghana. *Lancet*, 2000, **355**, 2252.
- 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, **12**, 1051-1059.
- MOORE PS, PLIKAYTIS BD, BOLAN GA, OXTOBY MJ, YADA A *et al.* - Detection of meningitis epidemics in Africa: a population-based analysis. *Int J Epidemiol*, 1992, **21**, 155-162.
- NIEMINEN T, KAYHTY H & KANTELE A - Circulating antibody secreting cells and humoral antibody response after parenteral immunization with a meningococcal polysaccharide vaccine. *Scand J Infect Dis*, 1996, **28**, 53-58.
- OBARO S - Control of meningococcal disease in west Africa. *Lancet*, **355**, 2000, 1184-1185.
- PARENT DU CHATELET I, GESSNER BD & SILVA A DA - 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.
- PELTOLA H, KATAJA JM & MÄKELÄ PH - Shift in the age distribution of meningococcal disease as predictor of an epidemic? *Lancet*, 1982, **ii**, 595-597.
- PELTOLA H, MÄKELÄ PH, KÄYHTY 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*, 1977, **297**, 686-691.
- PERKINS BA, BROOME CV, ROSENSTEIN NE, SCHUCHAT A & REINGOLD AL - Meningococcal vaccine in Sub-Saharan Africa. *Lancet*, 1997, **350**, 1708.
- POOLMAN JT - Nouveaux vaccins méningococciques. *Ann Inst Pasteur Actualités*, 1994, **5**, 157-160.

45. 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*, 1987, **2**, 114-118.
46. RIOU JY, DJIBO S, SANGARE L, LOMBART JP, FAGOT P *et al.* - A predictable comeback: the second pandemic of infections due to *Neisseria meningitidis* serogroup A subgroup III-1 in Africa in 1995. *Bull OMS*, 1996, **74**, 181-187.
47. ROBBINS JB, SCHNEERSON R & GOTSCHLICH EC - A rebuttal: epidemic and endemic meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa can be prevented now by routine immunization with group A meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, **19**, 945-953.
48. ROBBINS JB, TOWNE DW, GOTSCHLICH EC & SCHNEERSON R - "Love's labours lost": failure to implement mass vaccination against group A meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Lancet*, 1997, **350**, 880-882.
49. SALIOU P, REY JL & STOECKEL P - Une nouvelle stratégie de lutte contre les épidémies de méningites à méningocoques en Afrique Sahélienne. *Bull Soc Pathol Exot*, 1978, **71**, 34-45.
50. SALIOU P, STOECKEL P, LAFAYE A & REY JL - Essais contrôlés du vaccin anti-méningococcique polysaccharidique A en Afrique de l'Ouest Sahélienne (Haute Volta et Mali). *Dev Biol Stand*, 1978, **41**, 97-108.
51. SALLERAS L, DOMINGUEZ A & PRATS G - Control of serogroup C meningococcal meningitis by mass vaccination in Catalonia (Spain). *Vaccine*, 1999, **17** Suppl 3, S56-S60.
52. SMITH AW, BRADLEY AK, WALL RA, MCPHERSON B, SECKA A *et al.* - Sequelae of epidemic meningococcal meningitis in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1988, **82**, 312-320.
53. SPIEGEL A, GREINDL Y, LIPPEVELD T, DECAM C, GRANGA D *et al.* - Effet de deux stratégies de vaccination sur l'évolution de l'épidémie de méningite à méningocoque A survenue à N'Djamena (Tchad) en 1988. *Bull OMS*, 1993, **71**, 311-315.
54. SPIEGEL A, QUENEL P, SPERBER G & MEYRAN M - Evaluation de l'efficacité de la stratégie de vaccination systématique antiméningococcique chez les appelés de l'armée française. *Cahiers Santé*, 1996, **6**, 383-388.
55. STEPHENS DS - Uncloaking the meningococcus: dynamics of carriage and disease. *Lancet*, 1999, **353**, 941-942.
56. TAKALA AK, SANTOSHAM M, ALMEIDO-HILL J, WOLFF M, NEWCOMER W *et al.* - Vaccination with *Haemophilus influenzae* type b meningococcal protein conjugate vaccine reduces oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b among American Indian children. *Pediatr Infect Dis J*, 1993, **12**, 593-599.
57. VARAINE F, CAUGANT DA, RIOU JY, KONDE MK, SOGA G *et al.* - Meningitidis outbreaks and vaccination strategy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1997, **91**, 3-7.
58. WAHDAN MH, SALLAM SA, HASSAN MN, ABDEL GAWAD A, RAKHA AS *et al.* - A second controlled field trial of a serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine in Alexandria. *Bull OMS*, 1977, **55**, 645-651.
59. WHO - Lutte contre les épidémies de méningite à méningocoque. Guide pratique de l'OMS. Fondation Marcel Merieux Ed, Lyon, France, 1995, 72 p.
60. WHO - Response to epidemic meningitis in Africa. *Week Epidemiol Rec*, 1997, **72**, 313-317.
61. WHO - Détecter une épidémie de méningite à méningocoque dans un pays à forte endémicité en Afrique. Recommandations de l'OMS. *Week Epidemiol Rec*, 2000, **75**, 306-309.
62. WHO - Meningococcal disease, serogroup W135 (update). *Week Epidemiol Rec*, 2001, **76**, 157.
63. WHO - Meningococcal disease, serogroup W135 (update). *Week Epidemiol Rec*, 2001, **76**, 213-214.
64. WOODS CW, AMSTRONG G, SACKEY SO, TETTEH C, BUGRI S *et al.* - Emergency vaccination against epidemic meningitis in Ghana: implications for the control of meningococcal disease in west Africa. *Lancet*, 2000, **355**, 30-33.
65. WOODS CW, SACKEY SO, BUGRI S, PERKINS BA & ROSENSTEIN NE - Control of meningococcal disease in west Africa. *Lancet*, 2000, **355**, 1185.
66. ZANGWILL KM, STOUT RW, CARLONE GM, PAIS L, HAREKEH H *et al.* - Duration of antibody response after meningococcal polysaccharide vaccination in US Air Force personnel. *J Infect Dis*, 1994, **169**, 847-852.
67. ZHANG Q, CHOO S, EVERARD J, JENNINGS R & FINN A - Mucosal immune responses to meningococcal group C conjugate and group A and C polysaccharide vaccines in adolescents. *Infect Immun*, 2000, **68**, 2692-2697.