

# Epidémiologie de la méningite bactérienne, Niamey (Niger), 1981-1996

G. Campagne,<sup>1</sup> A. Schuchat,<sup>2</sup> S. Djibo,<sup>3</sup> A. Ousséini,<sup>4</sup> L. Cissé<sup>4</sup> et J. P. Chippaux<sup>5</sup>

Dans la ceinture de la méningite en Afrique, l'importance de la méningite endémique n'est pas aussi bien établie que celle des épidémies sporadiques de méningite à méningocoque. Une surveillance rétrospective a permis d'identifier à Niamey (Niger), de 1981 à 1996, un total de 7078 cas de méningite bactérienne diagnostiqués au laboratoire. La plupart (57,7%) étaient imputables à *Neisseria meningitidis*, suivi de *Streptococcus pneumoniae* (13,2%) et d'*Haemophilus influenzae* b (Hib) (9,5%). L'incidence annuelle moyenne de la méningite bactérienne était de 101 pour 100 000 habitants (70 pour 100 000 au cours de 11 années non épidémiques) et la mortalité annuelle moyenne s'élevait à 17 décès pour 100 000. Au cours d'une période de 7 ans (dont une année épidémique majeure) pour laquelle on dispose de données, *S. pneumoniae* et Hib réunis ont provoqué plus de décès par méningite que *N. meningitidis*. Les cas de méningite étaient plus fréquents chez les hommes et sont apparus essentiellement en saison sèche. Le sérotype A est à l'origine de 85,6% des cas de méningite à méningocoque pendant la période étudiée. Les trois quarts de ces cas sont survenus chez des enfants de moins de 15 ans, dont plus de 40% chez des moins de 5 ans. C'est chez les nourrissons de moins de 1 an que sont observées l'incidence et la mortalité maximales. Dans cette classe d'âge, le Hib est la principale cause de méningite bactérienne, suivi de *S. pneumoniae*. La première cause de méningite chez les 1-40 ans était *N. meningitidis*. L'utilisation des vaccins existants contre les méningites à *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* et Hib permettrait de réduire considérablement la méningite endémique et le nombre de décès en Afrique subsaharienne, et peut-être d'éviter le retour des épidémies méningococciques récurrentes.

Article publié en anglais dans *Bulletin of the World Health Organization*, 1999, **77** (6) : 499-508.

## Introduction

Niamey, la capitale du Niger, est située au centre de la ceinture africaine de la méningite (1), zone où non seulement les épidémies de méningite à méningocoque se répètent, mais où s'observe également un nombre important de cas de méningite endémique. Une telle situation est une menace grave pour la santé publique de la région, comparée à d'autres parties du monde. La dernière vague de méningite à méningocoque épidémique au Niger, qui a commencé en 1995, a touché plusieurs pays dans les deux années qui ont suivi (2, 3). Un total de 41 930 cas de méningite et 3639 décès ont été signalés au Niger en 1995 (4).

Les épidémies de méningite méningococcique dans la ceinture méningitique sont relativement bien connues, suite aux investigations réalisées dans le

cadre des actions de lutte (5-10). En revanche, peu d'études réalisées en Afrique subsaharienne se sont intéressées à la fréquence de la méningite bactérienne en dehors des périodes épidémiques et ont caractérisé les agents étiologiques spécifiques de la méningite endémique (11-13). L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) est réalisée au Centre de Recherche sur les Méningites et les Schistosomiasés (CERMES) depuis 1981, et offre une source de données rétrospectives sur l'épidémiologie de la méningite bactérienne endémique et épidémique à Niamey sur une période de 15 ans. Ces estimations de la charge de morbidité et de la mortalité dues à la méningite bactérienne pourraient aider à la définition des priorités pour l'utilisation des vaccins existants et à l'évaluation de nouveaux vaccins contre les trois agents étiologiques principaux — *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* b (Hib).

## Matériel et méthodes

### Population d'étude et situation géographique

La plupart des 9 millions d'habitants du Niger, l'un des pays les plus pauvres du monde, vivent dans la région méridionale agricole. Le climat est typique de la ceinture méningitique, avec une saison sèche marquée (novembre à avril) au cours de laquelle souffle l'Harmattan, amenant des tempêtes de poussière et de sable. La saison des pluies commence en mai ou en juin et dure jusqu'en octobre. Niamey

<sup>1</sup> Epidémiologiste, Coopération française/Centre de Recherche sur les Méningites et les Schistosomiasés (CERMES), Niamey (Niger).

<sup>2</sup> Responsable, Respiratory Diseases Branch, Division of Bacterial and Mycotic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA (Etats-Unis d'Amérique).

<sup>3</sup> Bactériologiste, CERMES, Niamey (Niger).

<sup>4</sup> Faculté des Sciences de la Santé, Université Abdou Moumouni, Niamey (Niger).

<sup>5</sup> Directeur de recherche, Institut français de recherche scientifique pour le développement en coopération (ORSTOM)/ CERMES, Niamey (Niger).

est une ville à forte densité de population (total: 547 743 habitants en 1995), en particulier à la saison sèche lorsque migrent les habitants des zones rurales avant de retourner dans leur village quand la pluie arrive. Les ressources consacrées aux soins de santé sont limitées.

### Recueil des données

Le laboratoire de bactériologie du CERMES analyse tous les prélèvements de LCR qui lui sont soumis par le service des maladies infectieuses de l'Hôpital national de Niamey, où tous les cas présumés de méningite de Niamey sont traités. Il est rare que les prélèvements de LCR proviennent d'autres services de l'Hôpital ou d'autres centres de santé de Niamey.

Les registres de laboratoire contenant les résultats des analyses du LCR sont la source des données de cette étude, qui concerne tous les prélèvements recueillis du 1<sup>er</sup> septembre 1981 au 30 juin 1996. On dispose pour chacun des cas de données sur les caractéristiques démographiques et l'analyse du LCR (cellulorachie, coloration de Gram, culture et sérologie); les prélèvements de LCR recueillis dans le but de surveiller la réponse du patient à l'antibiothérapie ont été exclus. Nous avons également consulté le registre hospitalier pour connaître l'issue de l'infection et retrouver les données démographiques manquantes. Les dossiers hospitaliers n'étaient disponibles que de 1989 à 1996.

### Laboratoire

L'analyse du LCR et le sérogroupage des méningocoques ont fait appel aux méthodes classiques (14). Jusqu'en 1994, les prélèvements ont été testés en routine par agglutination de particules de latex au moyen du Slidex Meningitis Kit-5 (BioMérieux, Marcy-Etoile, France, référence N° 58803), qui identifie *H. influenzae* type b, *N. meningitidis* A, B ou C, ou *S. pneumoniae*. L'électrosynérèse a rarement été utilisée. Un sérogroupage complémentaire de certains isolements de *N. meningitidis* a été réalisé au laboratoire du Service de Santé des Armées-Le pharo de Marseille ou à l'Institut Pasteur de Paris.

L'antibiogramme a été fait au CERMES pour certains prélèvements recueillis entre 1985 et 1996 par la méthode des disques, en utilisant les Bio-discs (BioMérieux, références N° 5400 et 5466), pour l'ampicilline et le chloramphénicol. Le nombre d'isolements correspondant à chacun des germes pathogènes dont la sensibilité aux antimicrobiens a été testée a varié de manière importante au cours de l'étude, ce qui ne nous a guère permis d'apprécier les tendances de l'antibiorésistance parmi les prélèvements de LCR examinés.

### Définition du cas

Un cas de méningite bactérienne est défini par la présence d'au moins un des critères suivants :

- isolement à partir du LCR de *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, d'entérobactéries ou d'autres germes pathogènes;

- mise en évidence dans le LCR d'antigènes de *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ou *H. influenzae* b, par agglutination de particules de latex et/ou électrosynérèse;
- présence à l'examen direct de bâtonnets ou de cocci Gram-négatifs ou de cocci Gram-positifs dans le LCR; ou
- mise en évidence dans le LCR d'un nombre de leucocytes >100/ml.

### Analyse des données

Pour pouvoir regrouper tous les cas de la même saison sèche, nous avons considéré les années du 1<sup>er</sup> juillet au 30 juin de l'année suivante; les données de la première année (1981-1982) n'étaient cependant disponibles que pour 10 mois, à partir du 1<sup>er</sup> septembre. L'incidence a été calculée pour 100 000 habitants. Les proportions ont été comparées par le test du  $\chi^2$ .

Le nombre d'habitants à Niamey a été calculé pour chaque année de 1981 à 1996 à partir des chiffres du recensement de 1977 (242 973 habitants) et du recensement de 1988 (391 876 habitants), en appliquant un taux de croissance annuel de 4,5% en 1977-1988 et de 4,9% (taux de croissance officiel pour Niamey) pour les années suivantes. L'effectif de la population par classe d'âge a été déterminé au moyen de la structure d'âge du recensement de 1988, appliquée à la population totale estimée chaque année. Les non-résidents ont été exclus des calculs d'incidence et de mortalité. Les données ont été analysées au moyen du logiciel Statview II pour Macintosh.

### Système national de notification

La surveillance des maladies à déclaration obligatoire au Niger est réalisée par le Système national d'Information sanitaire (SNIS) auquel les centres de santé signalent les cas cliniquement identifiés de méningite. Nous avons comparé les données du laboratoire du CERMES et celles qui ont été notifiées au SNIS de 1992 (date à laquelle le SNIS a été renforcé) à 1996.

### Années épidémiques et années non épidémiques

L'année épidémique étant définie comme une année où l'incidence totale de la méningite bactérienne dépasse 140 cas pour 100 000 habitants, nous avons identifié trois années épidémiques (1984-1985, 1985-1986 et 1994-1995) au cours des 15 années d'étude. Les données dont nous disposons sur les cas de méningite méningococcique interépidémiques ainsi que sur l'incidence des autres germes pathogènes ne couvrent que 11 années non épidémiques entre 1981-1982, d'une part, et 1993-1994, d'autre part; la disponibilité des réactifs d'identification de *H. influenzae* et de *S. pneumoniae* ainsi que du matériel de prélèvement du LCR a été moins bonne pendant l'épidémie de 1994-1995 et 1995-1996. Notre description des caractéristiques démographiques

des méningites dues à *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ou d'autres agents couvre la totalité des 15 années étudiées.

## Résultats

### Données globales

**Agents étiologiques.** Pendant la période d'étude, 13 802 prélèvements de LCR ont été analysés, parmi lesquels 7078 (soit 54,1%) répondaient à la définition du cas. Un germe pathogène a été identifié, par culture et/ou sérologie, dans 5846 cas (soit 82,6%); la culture était positive pour 3154 prélèvements (*N. meningitidis*: 1983; *S. pneumoniae*: 613; *H. influenzae*: 397; autres agents: 161). Les tests au latex ont permis d'identifier 2692 autres cas (*N. meningitidis*: 2098; *S. pneumoniae*: 321; *H. influenzae*: 273). Un total de 1232 cas ont été identifiés par d'autres critères uniquement et, dans la suite des analyses, ont été désignés par «étiologie indéterminée». Parmi les prélèvements méningitiques positifs pour *H. influenzae*, 95,2% étaient de type b, comme l'a montré l'agglutination au latex.

**Lieu de résidence, incidence, taux de létalité et taux de mortalité.** Le lieu de résidence de 5839 patients sur 7078 atteints de méningite bactérienne était connu (soit 82,5%); 87,3% venaient de Niamey et 12,7% ont déclaré être non résidents. La répartition des agents étiologiques de la méningite chez les non-résidents était comparable à la répartition chez les résidents. Le taux d'incidence annuel moyen, le nombre de décès et le taux de létalité imputables à la méningite bactérienne sont indiqués pour chacun des agents au Tableau 1. L'incidence annuelle des trois principaux agents est indiquée à la Figure 1. L'incidence totale à Niamey dépasse 140 cas pour 100 000 en 1984-1985, 1985-1986 et 1994-1995, années définies comme années épidémiques. L'épidémie méningococcique de 1994-1995

due au sérotype A a été la plus grave, avec un taux d'incidence à Niamey de 327 pour 100 000.

A Niamey, de juillet 1991 à juin 1996, 3418 cas de méningite au total ont été diagnostiqués au laboratoire du CERMES, comparé à 3563 cas de méningite déclarés au système de déclaration obligatoire du SNIS (sensibilité globale: 96%, en supposant que les données du SNIS traduisent fidèlement la situation). Le nombre annuel de cas déclarés respectivement par le CERMES et le SNIS pour cette période est le suivant: 1991-1992: 469/555; 1992-1993: 394/339; 1994-1995: 169/169; 1994-1995: 1919/1943; 1995-1996: 467/557. La plupart des cas de méningite sont survenus en saison sèche (65,3% de février à avril).

**Age et sexe des cas.** L'âge était connu pour 6330 cas (soit 89,4%). Parmi ces cas, 76,2% avaient moins de 15 ans et 42,2% moins de 5 ans. Les moins de 1 an représentaient 22,8% des cas et 12,2% avaient plus de 20 ans. La méningite était plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (Tableau 2). Il n'y avait dans l'ensemble chez les hommes pas de différence significative entre la proportion de cas de méningite dus aux différents agents ( $\chi^2 = 4,8$ ;  $p = 0,2$ ). Chez les plus de 15 ans, cependant, la prédominance des hommes était nettement supérieure (jusqu'à 70% des cas) lorsque *N. meningitidis* et *S. pneumoniae* étaient en cause.

**Sérogroupe de *N. meningitidis*.** La majorité des cas de méningite à méningocoque (85,6%) survenus pendant les 15 années étudiées étaient dus à *N. meningitidis* sérotype A, sérotype prédominant pendant 14 des années étudiées. Le sérotype C est responsable de cas sporadiques pendant presque toute la période d'étude, mais à l'origine d'une morbidité beaucoup plus importante en 1990-1993, la fréquence de la méningite à sérotype C en 1991-1992 (23 cas pour 100 000) dépassant celle des méningites à sérotype A. Une

Tableau 1. Nombre de cas et incidence annuelle moyenne de la méningite bactérienne de 1981 à 1996, et taux de létalité et de mortalité, en fonction du germe, de 1989 à 1996, Niamey (Niger)

Germe	1981-1996		1989-1996			
	Nombre de cas	Incidence annuelle moyenne <sup>a</sup> (pour 100 000)	Nombre de cas	Nombre de décès	Taux de létalité <sup>b</sup>	Taux de mortalité annuel moyen <sup>a</sup> (pour 100 000)
<i>N. meningitidis</i>	4 081 (57,7) <sup>c</sup>	55,3 (3,6 – 330,4) <sup>d</sup>	2 843	239	11,7	6,0
<i>S. pneumoniae</i>	934 (13,2)	14,2 (2 – 25,6) <sup>e</sup>	405	179	52,7	4,8
<i>H. influenzae</i>	670 (9,5)	10,5 (0,5 – 15,9) <sup>e</sup>	306	110	43,3	2,9
Autres	161 (2,3)	2,3 (0,7 – 4,6)	103	40	54,1	1,2
Indéterminé	1 232 (17,4)	18,5 (4,4 – 57,6)	520	73	17,3	1,9
<b>Total</b>	<b>7 078 (100)</b>	<b>100,8 (27,3 – 347,6)</b>	<b>4 177</b>	<b>641</b>	<b>20,5</b>	<b>16,8</b>

<sup>a</sup> Les non-résidents à Niamey ont été exclus du calcul des taux d'incidence et de mortalité.

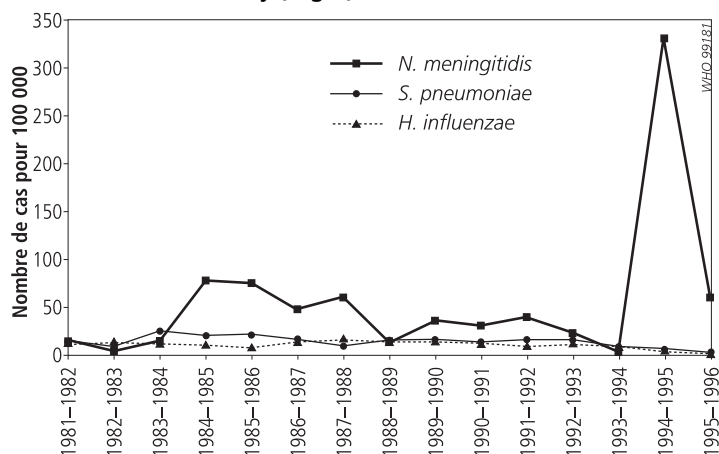
<sup>b</sup> Taux de létalité lorsque l'issue de la maladie est connue; l'issue était inconnue dans 25% des cas.

<sup>c</sup> Pourcentages entre parenthèses.

<sup>d</sup> Fourchettes entre parenthèses.

<sup>e</sup> Manque de réactifs pour l'isolement du germe en 1994-1996.

Fig. 1. Incidence annuelle (pour 100 000 habitants) des méningites bactériennes à *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* et *H. influenzae*, de 1981 à 1996, Niamey (Niger)



Le nombre de cas indiqué par année correspond aux cas survenus du 1<sup>er</sup> juillet au 30 juin de l'année suivante, à l'exception de 1981-1982 où les cas n'ont été enregistrés que du 1<sup>er</sup> septembre 1981 au 30 juin 1982.

Tableau 2. Nombre de cas de méningite bactérienne, en fonction du sexe et du germe, Niamey (Niger), 1981-1996

Germe	Hommes	Femmes	Rapport hommes : femmes
	Nombre <sup>a</sup>	Nombre <sup>a</sup>	
<i>N. meningitidis</i>	2 441 (60,2) <sup>b</sup>	1 616 (39,8)	1,51
<i>S. pneumoniae</i>	534 (57,5)	395 (42,5)	1,35
<i>H. influenzae</i>	377 (56,5)	290 (43,5)	1,30
Autres	93 (58,1)	67 (41,8)	1,38
Indéterminé	743 (60,8)	478 (39,2)	1,55
Total	4 188 (59,5)	2 846 (40,5)	1,47

<sup>a</sup> Lorsque le sexe est connu.

<sup>b</sup> Pourcentages entre parenthèses.

petite flambée épidémique de méningococcie à sérotype X a eu lieu en 1990 (incidence : 6,6 pour 100 000). Les autres sérotypes (B, W-135, 29-E) sont uniquement à l'origine de cas sporadiques. Des isolations non groupables de *N. meningitidis* sont responsables de 5,1% des cas, avec une polyagglutination observable chez 0,7% des souches. L'Institut Pasteur de Paris a confirmé que les souches de l'épidémie de 1994-1995 appartenaient au sous-type A:4:1.9 de *N. meningitidis* et au groupe clonal III-1 (15).

**Méningites d'étiologie indéterminée.** L'étiologie de 1232 cas de méningite sur 7078 (soit 17,4%) n'a pas pu être identifiée, ni par culture ni par la sérologie. Chez la plupart d'entre eux (941, soit 76,4%), le diagnostic a été porté uniquement sur la cellulorachie. En réexaminant les caractéristiques épidémiologiques des cas sans diagnostic étiologique, nous avons tenté de déterminer si le diagnostic de certains agents était entaché d'un biais systématique. La proportion d'isolations dont l'étiologie est indéterminée est relativement stable pendant les

années non épidémiques, de 15,4% en 1993-1994 à 28,6% en 1982-1983. En revanche, la proportion de cas indéterminés pendant les deux années épidémiques (1985-1986 et 1994-1995) passe de 33,8% (1985-1986) à 2% (1994-1995). La plupart des cas d'étiologie indéterminée sont survenus pendant la saison sèche de décembre à mai, comme les cas ayant une étiologie spécifique.

Nous avons comparé les caractéristiques des cas de méningite identifiés à celles des cas de méningite indéterminés pour les années non épidémiques. Le rapport hommes:femmes est identique pour les deux groupes (1,37:1,66;  $\chi^2 = 2$ ;  $p = 0,1$ ). Le taux de létalité est plus élevé pour les cas de méningite identifiés (31,3%) que pour les cas indéterminés (18,7%) ( $\chi^2 = 17,5$ ;  $p < 0,01$ ) pour les années où l'évolution est connue. La répartition des cas par âge était différente dans les deux groupes ( $\chi^2 = 36$ ;  $p < 0,01$ ), la proportion des moins de 1 an étant plus élevée parmi les cas identifiés (34,7% contre 25,2%), le contraire s'observant pour les 5-9 ans (17,1% contre 21,2%) et les 15-19 ans (8,4% contre 13,1%).

### Années non épidémiques

**Incidence, taux de létalité et étiologie par classe d'âge.** Le taux d'incidence moyen des méningites bactériennes et le taux de létalité en fonction du germe et de l'âge pour les 11 années non épidémiques sont indiqués au Tableau 3. Les données concernant l'ensemble des méningites bactériennes pendant l'année épidémique 1994-1995 sont indiquées à titre de comparaison. Pendant les années interépidémiques, c'est le méningocoque qui est responsable de la plus grande part des cas de méningite (37,9%), suivi du pneumocoque (20,7%) et de *H. influenzae* (16,4%). Pendant 5 ans, cependant, le méningocoque a été remplacé par *S. pneumoniae* et/ou *H. influenzae* qui sont devenus l'étiologie prédominante des méningites bactériennes. Pendant les années interépidémiques, le pneumocoque a été responsable de 38,7% des décès par méningite, *H. influenzae* de 24,1%, le méningocoque de 16,1% et les autres agents bactériens de 9,1%. La Figure 2 indique, par classe d'âge, la proportion de cas de méningite bactérienne interépidémiques imputables à chacun des agents.

**Saisonnalité.** La saisonnalité des méningites bactériennes dues aux trois agents principaux pendant les 11 années non épidémiques est indiquée à la Figure 3. La méningite à méningocoque présente un pic en avril, celle à pneumocoque en mars, tandis que celle à *H. influenzae* reste relativement stable tout au long de l'année.

**Méningite interépidémique à *N. meningitidis*.** L'âge était connu pour 95% des 1331 cas de méningite à méningocoque survenus pendant les 11 années interépidémiques. Trois quarts des cas de méningococcie (soit 74,3%) sont survenus chez des moins de 15 ans et 25,8% chez des moins de 5 ans. L'incidence de la méningite à méningocoque pendant les années interépidémiques est comparable dans

Tableau 3. Incidence annuelle moyenne<sup>a</sup> (pour 100 000) et taux de létalité (pour les cas dont l'évolution est connue), en fonction du germe et de l'âge, pour les 11 années interépidémiques situées entre 1981 et 1994, Niamey (Niger). Les données de l'année épidémique 1994-1995 sont indiquées à titre de comparaison.

Germe	Age (années)								Total <sup>b</sup>
	<1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	≥40	
<b><i>N. meningitidis</i></b>									
Incidence	37,4	32,2	43,3	37,2	30,9	10,9	5,5	3,4	25,8
Létalité (%)	19,3	12	9	7,6	5,2	22,9	22,2	41,7	11,6
<b><i>S. pneumoniae</i></b>									
Incidence	149,6	10,4	6,4	6,9	9,0	4,7	3,2	7,9	14,9
Létalité (%)	57,7	56,8	15,8	34,8	62,1	58,3	20,0	60,0	52,8
<b><i>H. influenzae</i></b>									
Incidence	210,6	10,6	1,3	0,6	0,3	0	0	0	12,3
Létalité (%)	43,6	45,5	44,4	0	0	0	0	0	43,8
<b>Autres</b>									
Incidence	31,8	3,2	0,7	1,7	1,4	0,2	0,3	0,2	2,6
Létalité (%)	36,0	16,0	4,0	5,0	3,0	2,0	1,0	0	67,0
<b>Méningites bactériennes, toutes étiologies confondues : années interépidémiques<sup>c</sup></b>									
Incidence	514,8	69,4	68,3	58,2	57,8	20,9	11,7	15,3	70,5
Létalité (%)	47,9	29,7	9,7	13,0	19,2	31,9	22,9	44,7	28,8
<b>Méningites bactériennes, toutes étiologies confondues : année épidémique 1994-1995</b>									
Incidence	638,4	489,8	468,8	476,3	475,8	126,0	66,6	31,4	347,6
Létalité (%)	29,1	12,8	8,4	10,6	8,1	11,8	19,2	29,4	12,3

<sup>a</sup> Les non-résidents à Niamey ont été exclus du calcul de l'incidence.

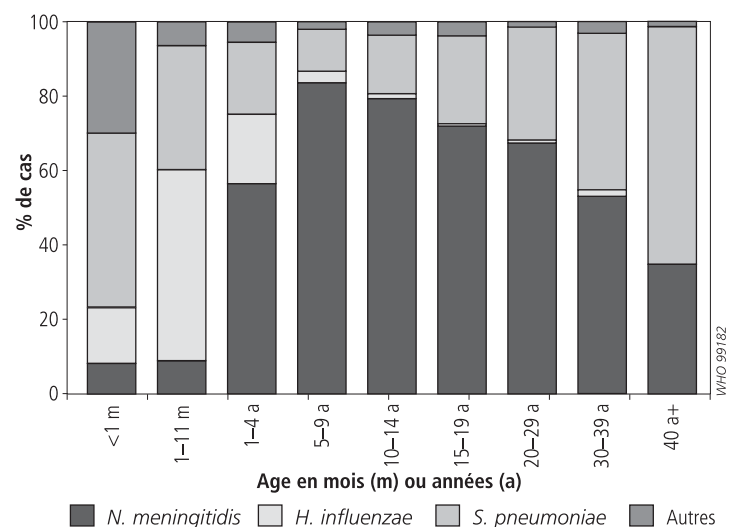
<sup>b</sup> Le total de ligne inclut les données concernant les cas d'âge connu et inconnu.

<sup>c</sup> Méningites d'étiologie indéterminée incluses.

toutes les classes d'âge de moins de 20 ans (Tableau 3). La comparaison de la répartition par âge des méningites à méningocoque sérotype A pendant les 11 années non épidémiques et les 3 années épidémiques montre que la proportion de cas qui touchent les moins de 5 ans pendant les années épidémiques est supérieure à ce qu'elle est au cours des années non épidémiques (31,3% sur 2060 cas, contre 27,3% sur 875 cas respectivement;  $\chi^2 = 4,6$ ;  $p = 0,03$ ). Considérant ces deux périodes, on n'observe aucune différence chez les moins de 15 ans (73,4% contre 74,5% des cas respectivement;  $\chi^2 = 0,4$ ;  $p = 0,5$ ).

Nous avons comparé la répartition par âge et les taux de létalité des cas de méningite à méningocoque sérogroupes A et C pendant les années interépidémiques pour lesquelles nous disposons des données (1990-1993). La proportion de cas dus au sérotype A et sérotype C est comparable chez les moins de 15 ans (72,9% contre 71,6% respectivement;  $\chi^2 = 0,04$ ;  $p = 0,8$ ); les formes à sérotype C sont cependant plus fréquentes chez l'enfant âgé de 5 ans ou plus (79% de sérogroupes C, contre 65% de sérogroupes A;  $\chi^2 = 4,9$ ;  $p = 0,04$ ). La différence entre les taux de létalité des méningites dues aux sérogroupes A et C de *N. meningitidis* n'est pas significative. Lorsque l'issue de l'infection est connue, on constate que 14,7% des cas contaminés

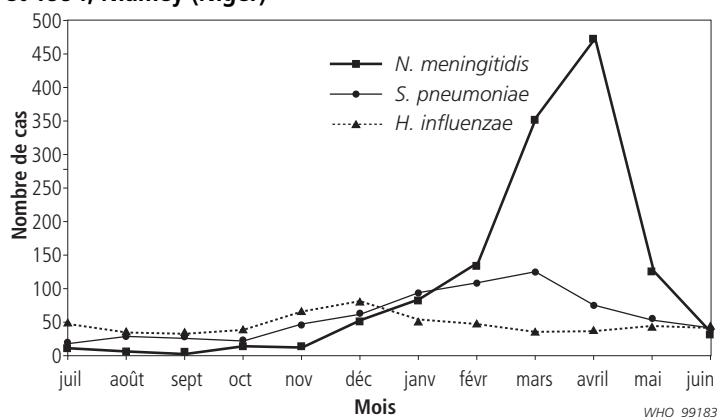
Fig. 2. Proportion de cas de méningite en fonction du germe et de la classe d'âge, pendant les 11 années interépidémiques situées entre 1981 et 1994, Niamey (Niger)



par le sérotype A et 9,9% des cas contaminés par le sérotype C sont décédés ( $\chi^2 = 2,2$ ;  $p = 0,2$ ).

La résistance à l'ampicilline (6/811, soit 0,7%) et au chloramphénicol (27/713, soit 3,8%) était rare parmi les isollements de méningocoque entre 1985 et

Fig. 3. Mois de début des cas de méningite bactérienne, pendant les 11 années interépidémiques situées entre 1981 et 1994, Niamey (Niger)



1996, et l'antibiorésistance ne montre pas de tendance apparente au cours du temps.

### Données descriptives par germe infectieux

**Méningite à *S. pneumoniae*.** L'âge était connu pour 850 cas de méningite à pneumocoque survenus pendant la période d'étude (soit 91%). Le taux d'atteinte maximal s'observe chez les moins de 1 an (Tableau 3). Les moins de 2 ans représentent 53,1% et les moins de 1 an 43,9% de l'ensemble des méningites à pneumocoque, tandis que 25,6% des cas sont survenus avant 6 mois et 12,5% pendant les 3 premiers mois. La Figure 4 indique la répartition par âge des méningites à pneumocoque chez les moins de 5 ans.

La résistance à l'ampicilline des isoléments de pneumocoque était modérée (7/207, soit 3,4%), sans tendance séculaire dans l'échantillon disponible. On a cependant repéré une résistance au chloramphénicol chez 15,6% des pneumocoques (42/269), avec une augmentation manifeste de résistance après 1990.

**Méningite à *H. influenzae*.** L'âge était connu pour 631 cas de méningite à *H. influenzae* survenus

pendant la période d'étude (soit 94,2%). Presque tous ces cas (96,8%) sont survenus chez des moins de 5 ans, 92,9% chez des moins de 2 ans et 84% pendant la première année. La Figure 4 donne la répartition des cas de *H. influenzae* chez les moins de 5 ans. Le pic d'incidence s'observe chez les enfants de 5-6 mois. L'incidence de la méningite à *H. influenzae* dépasse 200 pour 100 000 chez les moins de 1 an et est négligeable chez les plus de 5 ans (Tableau 3).

Parmi les 169 isoléments de *H. influenzae* dont la sensibilité à l'ampicilline a été examinée, 37 étaient résistants (soit 21,9%), la proportion d'isoléments résistants au chloramphénicol étant comparable (25,2% sur 147 souches testées). Sur les 131 souches testées vis-à-vis des deux antibiotiques, 11 étaient doublement résistantes (soit 8,4%). La fréquence de la résistance à l'ampicilline et au chloramphénicol semble augmenter avec le temps. Parmi les 109 cas de méningite à *H. influenzae* pour lesquels on disposait à la fois d'informations sur l'issue clinique de la maladie et sur l'antibiosensibilité, on n'a pas observé d'association significative entre la létalité et la résistance à l'ampicilline ou au chloramphénicol ( $\chi^2 = 1,9$ ;  $p = 0,2$  et  $\chi^2 = 0,1$ ;  $p = 0,8$  respectivement).

**Autres agents étiologiques des méningites bactériennes.** Sur les 7078 cas de méningite bactérienne, 161 (soit 2,4%) étaient dus à d'autres agents que *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ou *H. influenzae*. Plus de la moitié de ces cas (soit 60,2%) étaient dus à des *Enterobacteriaceae*, dont 56 à des salmonelles; 32 cas (soit 19,8%) ont été provoqués par des staphylocoques, tandis que divers streptocoques, *Pseudomonas* sp. et *Acinetobacter* sp. ont été chacun à l'origine de 12 autres cas. La plupart des cas de méningite dus aux *Enterobacteriaceae* sont survenus chez des moins de 5 ans (soit 78,3%). Le taux de létalité était de 54% pour les 74 cas dus à d'autres agents et pour lesquels l'issue était connue.

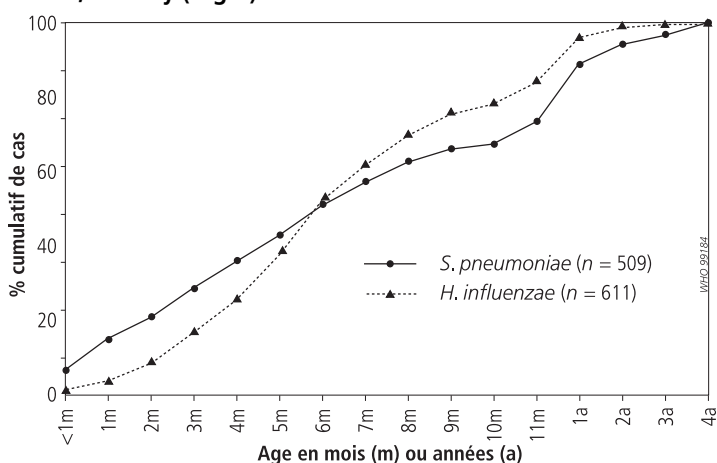
### Méningite néonatale

Dans les 15 années étudiées, 101 cas de méningite ont été identifiés chez des nouveau-nés (<1 mois). *S. pneumoniae* est responsable d'un tiers de ces cas (soit 33,7%); d'autres streptocoques ont été identifiés dans 3 cas. Les *Enterobacteriaceae*, salmonelles comprises, représentent 15% des méningites néonatales, *N. meningitidis* 11% et *H. influenzae* 10%. Sur 10 cas de méningite à *H. influenzae*, 9 au total étaient dus au sérotype b. L'issue a été fatale pour la majorité des méningites néonatales (58%) dont le devenir était connu.

### Discussion

La surveillance rétrospective des données du diagnostic sur 15 années nous a permis d'obtenir une information complète sur les causes précises et l'ampleur de la méningite bactérienne dans une ville typique (Niamey) de la ceinture méningitique de l'Afrique. Les épidémies de méningite à méningo-

Fig. 4. Pourcentage cumulatif de cas de méningite à *S. pneumoniae* et *H. influenzae* chez les moins de 5 ans, par classe d'âge, de 1981 à 1994, Niamey (Niger)



coque, qui surviennent à intervalles réguliers au Niger et dans les pays voisins, ne représentent qu'une partie des problèmes de santé publique dus à la méningite dans la région sahélienne. En période interépidémique, l'incidence de la méningite bactérienne endémique dans cette zone est notablement plus élevée qu'ailleurs, et c'est une cause fréquente de maladie et de décès du jeune enfant. Le méningocoque est la cause majeure des méningites bactériennes, même en période interépidémique à Niamey; d'autres agents prédominent cependant certaines années. Au cours de la période 1989-1996, qui a comporté une épidémie importante de méningococcie à sérotype A, le méningocoque a été responsable de 68,1% des cas de méningite bactérienne, mais de seulement 37,3% des décès. Par contre, au cours de cette période, le pneumocoque et *H. influenzae* réunis ont provoqué 17% des cas et 45,1% des décès.

Nos données sous-estiment peut-être l'importance réelle de la méningite bactérienne à Niamey, dans la mesure où elles reposent sur une détection passive des cas, seules les personnes qui consultent à l'hôpital et qui ont une ponction lombaire étant identifiées. Il peut y avoir des patients atteints de méningite bactérienne foudroyante qui n'ont pas le temps d'arriver jusqu'à l'hôpital et d'autres qui n'y sont peut-être pas adressés ou qui refusent d'être hospitalisés pour des questions financières ou culturelles. Certains patients n'ont pas eu de ponction lombaire et les mauvaises conditions de conservation et de transport risquent d'avoir modifié les résultats de la culture de plusieurs prélèvements de LCR. Nous avons calculé l'incidence à partir d'estimations de l'évolution de la population appliquées au recensement de 1988, lequel pourrait être imprécis; en outre, les variations saisonnières de population sont difficiles à évaluer. Une exposition antérieure aux antibiotiques, fréquente en Afrique, pourrait parfois avoir empêché la culture du germe. La sensibilité des tests de recherche de l'antigène des méningites bactériennes est variable. Le manque de réactifs pour la recherche du Hib et de *S. pneumoniae* pendant les deux dernières années de l'étude pourrait expliquer la diminution de l'incidence de la méningite à pneumocoque et à Hib (après 13 années d'une remarquable stabilité) pendant l'année épidémique 1994-1995 et l'année suivante. Selon nous, un grand nombre de cas de méningite à pneumocoque et à Hib survenus ces deux années-là auraient été classés avec l'étiquette «étiologie indéterminée». N'ayant pu identifier d'autre cause propre à expliquer cette chute des cas à Hib et à pneumocoque, nous avons décidé d'exclure les données correspondantes dans le calcul de l'incidence.

Nos données par agent causal représentent des estimations minimales dans la mesure où l'étiologie de 17% des méningites bactériennes n'a pu être précisée. La comparaison des cas ayant une étiologie connue et de ceux ayant une étiologie indéterminée donne à penser que ces derniers sont probablement dus à une mosaïque de causes parmi les causes

majeures identifiées de méningite bactérienne, avec prédominance du méningocoque. L'observation d'un taux de létalité minimal et d'une proportion maximale de cas chez les moins de 1 an, qui ont été placés dans la catégorie indéterminée, conforte cette hypothèse. Concernant les cas dont l'étiologie est connue, il n'est guère probable que les résultats obtenus résultent d'une incapacité de notre part à déceler un éventuel agent tout au long de la période d'étude ou d'un biais systématique quelconque. Le nombre de cas déclarés ces dernières années par le Système national d'Information sanitaire renforcé, qui identifie les cas d'après le diagnostic clinique, correspond aux données du laboratoire de bactériologie du CERMES, indiquant que nos données sont complètes, au moins pour les cas de méningite ayant donné lieu à un recours aux soins médicaux.

L'incidence annuelle de l'ensemble des méningites bactériennes à Niamey est en moyenne de 101 pour 100 000 habitants, à savoir plus de 15 fois le taux décelé dans les pays développés (16-18) et 2-3 fois le taux observé à Dakar (Sénégal), ville située hors de la ceinture africaine de la méningite (11). Les taux signalés à Niamey sont comparables à ceux observés dans d'autres zones de la ceinture méningitique (19). Il est particulièrement frappant que la fréquence de la méningite bactérienne (exclusion faite des fortes années épidémiques) est en moyenne de 70 pour 100 000, et qu'elle dépasse 100 pour 100 000 lors de 4 années sur les 15 concernées.

Trois agents (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae* et Hib) ont provoqué plus de 80% des cas de méningite bactérienne; la majorité des cas restants ont une étiologie indéterminée. La contribution de ces agents à la méningite bactérienne telle que nous l'avons estimée est voisine de celle observée dans les études réalisées dans 12 pays pendant les 20 dernières années (5). La proportion de cas de méningite imputables à chacun de ces agents diffère cependant d'un pays en développement à l'autre. Un bilan sur les cas de méningite au Mali (12) — soit à l'intérieur de la ceinture méningitique — a également révélé que l'agent prédominant était le méningocoque. Cette prédominance du méningocoque est probablement une caractéristique qui distingue toute la ceinture méningitique du reste de l'Afrique. Dans les secteurs plus humides, la méningite à pneumocoque est plus fréquente que celle à *H. influenzae* et à méningocoque (11, 13, 20). Dans les pays industrialisés, *H. influenzae* était classiquement la première cause de méningite bactérienne (16) avant l'utilisation systématique du vaccin conjugué.

La méningite bactérienne pose un problème particulier chez l'enfant, avec plus de 40% des cas chez les moins de 5 ans. *H. influenzae* et *S. pneumoniae* étaient les causes principales de méningite chez l'enfant de moins de 1 an dans les années épidémiques comme dans les années interépidémiques. Sans être l'objet de notre étude, les séquelles à long terme, surdité et troubles du développement par exemple, sont connues pour être particulièrement fréquentes

après les méningites à pneumocoque et à Hib dans les secteurs où l'accès au traitement adéquat est limité.

La fréquence plus importante de la méningite bactérienne chez les hommes a déjà été remarquée dans les pays développés et en développement (11, 12, 16, 20). De telles observations pourraient résulter d'un biais de sélection dû au comportement de recours aux soins différent pour l'homme et pour la femme, nos données n'incluant que les patients adressés à l'hôpital. L'augmentation du risque pourrait toutefois être réelle chez les hommes, en particulier chez les plus de 15 ans, pour *N. meningitidis* et *S. pneumoniae*.

La plupart des épidémies de méningococcie survenues en Afrique ces 20 dernières années sont dues aux souches de sérotype A (5). *N. meningitidis* sérotype C est également une cause de maladie dans cette région, et notamment d'épidémies au Burkina Faso, au Mali et dans le nord du Nigéria en 1979 (5). Notre étude a mis en évidence l'émergence de la méningococcie à sérotype C au Niger en 1990-1993. Après la régression du nombre de cas à sérotype C, les pathologies à sérotype A ont de nouveau représenté une épidémie majeure en 1994-1995. Le même phénomène avait déjà été observé à Bamako (Mali) (12). L'émergence périodique du sérotype C semble être typique de la ceinture méningitique, s'opposant à la présence quasi permanente des souches de sérotype A dans ce secteur.

Il ne nous a pas été possible d'estimer l'importance réelle des autres sérotypes de méningococcie parmi les cas de méningite bactérienne à Niamey, les sérotypes A et C étant seuls systématiquement identifiés. Une flambée de plus de 60 cas de méningite à *N. meningitidis* sérotype X a eu lieu à Niamey entre novembre 1996 et mars 1997 (Djibo, S., 1997, non publié), comparable à celle qui a été signalée en 1990 (21). La présence de cette souche est assez inhabituelle et une nouvelle évaluation des souches de sérotype X est prévue.

On remarquera certains de nos résultats sur les méningites à méningocoque interépidémiques. A Niamey, la répartition par âge de ces cas de méningite dépasse largement l'enfance et les taux d'atteinte chez les moins de 20 ans sont relativement stables. La modification de la répartition par âge pendant les épidémies signalées par Peltola et al. (22), qui montre une plus grande proportion de cas de méningite chez les sujets plus âgés par rapport aux années non épidémiques, ne s'observe pas ici. On constate au contraire une plus grande proportion de cas chez les moins de 5 ans pendant les années épidémiques. D'après certaines observations, le méningocoque sérotype C serait à l'origine de formes plus graves que le sérotype A (23); les taux de mortalité des méningites à sérotype A et à sérotype C observés à Niamey sont voisins. Comparé au sérotype A, on constate une tendance légèrement supérieure des formes à sérotype C chez l'enfant plus âgé. Aux Etats-Unis d'Amérique, le risque est plus grand chez l'enfant

plus âgé de faire une pathologie à sérotype C plutôt qu'à sérotype B (24).

Par sa fréquence, *S. pneumoniae* est la deuxième cause de méningite bactérienne. L'incidence de la méningite à pneumocoque à Niamey est légèrement plus forte que celle qui s'observe dans les autres pays de la région (moyenne : 14,2 pour 100 000) (17), mais environ 10 fois supérieure à l'incidence de la méningite à pneumocoque dans les pays industrialisés (16, 18). Les variations saisonnières observées à Niamey sont comparables à celles qui ont été décrites dans d'autres parties de l'Afrique de l'Ouest (11, 12). Le début précoce de cette infection à Niamey est caractéristique de l'épidémiologie des infections à pneumocoque dans les pays en développement (17). Conformément aux observations antérieures, la méningite à pneumocoque était associée à Niamey à un taux de létalité important (11, 12, 20, 25).

Les formes à *H. influenzae* sont importantes chez les moins de 1 an (incidence : 211 pour 100 000 habitants — taux comparable à celui observé en Gambie (25) et au Burkina Faso (26), mais bien supérieur à celui qui est signalé à Dakar, au Sénégal (11)). Les caractéristiques de la méningite à *H. influenzae* à Niamey ressemblent aux descriptions établies dans d'autres pays en développement (27), avec un début de la maladie dans le jeune âge et un taux de létalité élevé. Le sérotype b est responsable de plus de 95% des méningites à *H. influenzae* à Niamey. Les variations saisonnières sont de faible amplitude, un résultat comparable à ceux qui ont été observés ailleurs dans la région (11, 25, 26).

La résistance des isolats de *H. influenzae* à l'ampicilline et au chloramphénicol est fréquente; nous n'avons toutefois observé aucune association entre la résistance et le taux de létalité, ce qui pourrait s'expliquer par un taux de mortalité extrêmement élevé, même chez les patients ayant une maladie à germes sensibles. L'émergence d'une ampicillino-résistance des souches de *H. influenzae* a déjà été signalée en Afrique de l'Ouest (12) et semble augmenter : 50% des isolats étaient résistants à cet antibiotique dans une étude menée récemment au Malawi (20) et l'ampicillino-résistance a été observée chez un tiers des cas à *H. influenzae* aux Etats-Unis d'Amérique en 1986 (16).

La fréquence de la résistance au chloramphénicol parmi les isolats de *H. influenzae* au Niger est comparable à celle qu'on observe au Malawi (20-25%) (20). L'antibiorésistance des cas à *H. influenzae* (et, dans une moindre mesure, à pneumocoque) fait obstacle à la prise en charge clinique des cas de méningite dans les périodes interépidémiques à Niamey. Si notre étude s'est uniquement limitée aux cas de méningite, l'importance des infections à Hib à Niamey pourrait être bien plus grande qu'elle n'apparaît ici. En Gambie, où la fréquence de la méningite à Hib est proche de celle de Niamey, plus de 20% des pneumopathies graves sont imputables au Hib (28).

D'autres agents, essentiellement des *Enterobacteriaceae*, provoquent des méningites bactériennes, en



particulier chez le nouveau-né, ainsi que l'a également rapporté Cadoz (17). Ces germes sont rarement la cause de méningites dans notre étude, mais ils ont été observés plus souvent dans certains milieux pédiatriques (20, 29). Si notre étude comportait de nombreux cas de méningite néonatale, elle ne met pas en évidence un rôle important des streptocoques de groupe B, lesquels sont la première cause de méningite néonatale dans nombre de pays industrialisés (30). Dans une étude multicentrique récente financée par l'OMS dans quatre pays en développement sur les infections graves du nourrisson de moins de 90 jours, *S. pneumoniae* est apparu responsable de 17 cas de méningite sur 43 cas culture-positifs, alors que le streptocoque B n'était impliqué que dans un seul cas (K. Mulholland, communication personnelle, 1998).

Notre étude apporte les éléments clefs indispensables pour évaluer les dimensions du problème de la méningite en Afrique subsaharienne et peut contribuer à l'identification des actions prioritaires de lutte contre les maladies évitables par la vaccination à mener dans la région. Les méningites à pneumocoque et à *H. influenzae*, qui suscitent moins d'attention que la méningite à méningocoque, ont manifestement un impact majeur sur la santé publique. Dans la mesure où la méningite est plus facile à diagnostiquer avec précision que les infections respiratoires, le problème est plus facile à quantifier, et on peut penser que le bénéfice de la vaccination contre les principales causes de méningite devrait largement dépasser le

bénéfice de la prévention de la charge de morbidité due aux méningites estimée ici.

L'importance de la morbidité et de la mortalité dues aux méningites décrite pendant une durée de 15 ans à Niamey donne à penser que la vaccination par l'un ou l'autre des vaccins actuellement disponibles pourrait être utile (vaccins antiméningococciques polysidiques (5) et vaccins anti-Hib conjugués (31)) ou encore par l'un des vaccins en cours d'étude (vaccins antiméningococciques conjugués A/C (32) et vaccins antipneumococciques conjugués (33)). La mise en évidence de la charge de morbidité et l'existence d'un vaccin sûr et efficace ne sont malheureusement pas les seuls facteurs qui pèsent dans la décision d'introduire un vaccin. Les facteurs économiques ont également une importance capitale et les décideurs ne disposant que de ressources faibles, voire nulles, ont à choisir parmi des priorités sanitaires en compétition. Les estimations de la morbidité et de la mortalité de la présente étude pourraient servir dans les analyses coût/efficacité à modéliser l'intérêt économique de la prévention de la maladie. ■

## Remerciements

Ce travail a bénéficié d'un soutien financier partiel du Comité d'orientation OMS sur la vaccination contre la méningite et la pneumonie, Recherche et développement en matière de vaccins, Programme mondial des Vaccins et Vaccinations, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse).

## Bibliographie

- Lapeyssonnie L. La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1963, **28** (supplément): 1-100.
- Organisation mondiale de la Santé. Méningite à méningocoque. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1995, **70**(19): 136-137.
- Organisation mondiale de la Santé. Méningite en Afrique. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1997, **72**(11): 79-80.
- Chippaux JP et al. L'épidémie de méningite cérébrospinale du Niger de 1995. *OCCGE informations*, 1996, **105**: 9-12.
- Groupe de travail de l'Organisation mondiale de la Santé. *Lutte contre les épidémies de méningite à méningocoque: guide pratique OMS*. Lyon, Fondation Marcel Mérieux, 1995.
- Greenwood BM et al. An epidemic of meningococcal infection at Zaria, Northern Nigeria. 1. General epidemiological features. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1979, **73**: 557-562.
- Broome CV et al. Epidemic group C meningococcal meningitis in Upper Volta, 1979 [Méningite épidémique à méningocoques du groupe C en Haute-Volta, en 1979]. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1983, **61**(2): 325-330 (résumé en français).
- Moore PS et al. Respiratory viruses and mycoplasma as cofactors for epidemic group A meningococcal meningitis. *Journal of the American Medical Association*, 1990, **264**: 1271-1275.
- Pinner RW et al. Epidemic meningococcal disease in Nairobi, Kenya, 1989. *Journal of infectious diseases*, 1992, **166**: 359-364.
- Greenwood BM et al. Mortality from meningococcal disease during an epidemic in the Gambia, West Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1987, **81**: 536-538.
- Cadoz M, Denis F, Diop Mar I. Etude épidémiologique des cas de méningites purulentes hospitalisés à Dakar pendant la décennie 1970-1979. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1981, **59**(4): 575-584.
- Koumaré B et al. Aspects bactériologiques des méningites purulentes dans le district de Bamako. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1993, **86**: 136-140.
- Mackie EJ et al. A study of bacterial meningitis in Kumasi, Ghana. *Annals of tropical paediatrics*, 1992, **12**: 143-148.
- Avril JL et al. *Bactériologie clinique*. Paris, Editions Ellipses, 1988.
- Riou JY et al. A predictable comeback: the second pandemic of infections caused by *Neisseria meningitidis* serogroup A, subgroup III in Africa in 1995 [Un retour prévisible: la deuxième pandémie d'infections à *Neisseria meningitidis* séro-groupe A sous-groupe III en Afrique (1995)]. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1996, **74**(2): 181-187 (résumé en français).
- Wenger JD et al. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. *Journal of infectious diseases*, 1990, **162**: 1316-1323.
- Wenger JD, Broome CV. Bacterial meningitis: epidemiology. In: Lambert HP, ed. *Handbook of infectious diseases: infections of the central nervous system*. Philadelphia, PA, B.C. Decker Inc., 1991: 16-31.
- Schuchat A et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *New England journal of medicine*, 1997, **337**: 970-976.
- Greenwood BM. The epidemiology of acute bacterial meningitis in tropical Africa. In: *Bacterial meningitis*. London, Academic Press, 1987: 61-91.

20. **Molyneux E et al.** Acute bacterial meningitis in children admitted to the Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre, Malawi in 1996-97. *Tropical medicine and international health*, 1998, **8** : 610-618.
21. **Etienne J et al.** Notes épidémiologiques : les méningites à méningocoque de sérogroupe X à Niamey, Niger. *Médecine tropicale*, 1990, **50** : 228-230.
22. **Peltola H, Kataja JM, Makela HP.** Shift in the age distribution of meningococcal disease as predictor of an epidemic? *Lancet*, 1982, **2** : 595-597.
23. **Peltola H.** Meningococcal disease : still with us. *Reviews of infectious diseases*, 1983, **5** : 71-91.
24. **Jackson LA, Wenger JD.** Laboratory-based surveillance for meningococcal disease in selected counties, United States, 1989-1991. *Morbidity and mortality weekly report*, 1993, **42** : 21-30.
25. **Bijlmer HA et al.** The epidemiology of *H. Influenzae* meningitis in children under five years of age in the Gambia, West Africa. *Journal of infectious diseases*, 1990, **161** : 1210-1215.
26. **Tall FR et al.** Méningites à *H. influenzae* à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Médecine et maladies infectieuses*, 1992, **22** : 1173-1177.
27. **Funkhouser A, Steinhoff MC, Ward J.** *H. influenzae* disease and immunization in developing countries. *Reviews of infectious diseases*, 1991, **13** : S542-S554.
28. **Mulholland K et al.** Randomised trial of *H. influenzae* type-b tetanus protein conjugate for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet*, 1997, **349** : 1191-1197.
29. **Salaun-Saraux P et al.** Les méningites septiques de l'enfant au Rwanda de 1983 à 1990. Etude rétrospective au Centre Hospitalier de Kigali. *Médecine tropicale*, 1995, **55** : 41-45.
30. **Stoll BJ.** The global impact of neonatal infection. *Clinics of perinatology*, 1997, **24** : 1-21.
31. **Campagne G et al.** Response to conjugate *H. influenzae* b vaccine among infants in Niamey, Niger. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 1998, **59** : 837-842.
32. **Campagne G et al.** Safety and immunogenicity of three doses of a *N. meningitidis* A/C diphtheria conjugate vaccine in infants in Niger. In: *Abstracts of the 37th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 28 September-1 October 1997, Toronto, Canada (Abstract C-1).
33. **Kayhty H et al.** Pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine is immunogenic in infants and children. *Journal of infectious diseases*, 1995, **172** : 1273-1278.